

**Multimodale Bildgebung bei limbischer Enzephalitis –  
Korrelation der abgestuften Grade der Diagnosegewissheit mit der  
SPM2-automatisierten Auswertung der Fluor-18-Fluorodeoxyglukose-  
Positronen-Emissions-Tomographie**

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

Benedikt Ewald Bininda  
aus Adenau

2011

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.04.2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-  
Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

Für meine Frau



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Anatomie des limbischen Systems</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1. Anatomische Modelle</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2. Das limbische System</b>	<b>12</b>
<b>1.1.3. Hippocampus</b>	<b>15</b>
<b>1.1.3.1. Anatomie</b>	<b>15</b>
<b>1.1.3.1.1. Ammonshorn (Cornu ammonis)</b>	<b>16</b>
<b>1.1.3.1.2. Gyrus dentatus</b>	<b>17</b>
<b>1.1.4. Parahippocampale Region</b>	<b>20</b>
<b>1.1.5. Glutamaterge Verbindungen des Hippocampus</b>	<b>20</b>
<b>1.1.5.1. Polysynaptischer Pfad</b>	<b>20</b>
<b>1.1.5.2. Direkter intrahippocampaler Pfad</b>	<b>21</b>
<b>1.1.6. Funktion des Hippocampus und der parahippocampalen Region</b>	<b>22</b>
<b>1.2. Limbische Enzephalitis</b>	<b>24</b>
<b>1.2.1. Erstbeschreibung</b>	<b>24</b>
<b>1.2.2. Die Entfaltung des Syndroms „limbische Enzephalitis“</b>	<b>25</b>
<b>1.2.3. Onkoneuronale Antikörper</b>	<b>25</b>
<b>1.2.4. Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden</b>	<b>26</b>

<b>1.2.5. MRT-Verlauf limbischer Enzephalitiden</b>	<b>26</b>
<b>1.2.6. Differentialdiagnosen</b>	<b>27</b>
<b>1.2.6.1. Tumore oder Fehlbildungen</b>	<b>27</b>
<b>1.2.6.2. Status epilepticus</b>	<b>28</b>
<b>1.2.7. PET-Verlauf limbischer Enzephalitiden</b>	<b>29</b>
<b>1.2.8. Diagnostische Aufarbeitung von Patienten mit Verdacht auf LE</b>	<b>29</b>
<b>1.2.8.1. Voraussetzungen</b>	<b>29</b>
<b>1.2.8.2. Zusätzliche Kriterien</b>	<b>30</b>
<b>1.2.8.3. Praktisches klinisches Vorgehen</b>	<b>31</b>
<b>1.2.8.4. Ziel des diagnostischen Prozesses</b>	<b>35</b>
<b>1.2.9. Therapie und Prognose</b>	<b>37</b>
<b>1.3. PET/CT</b>	<b>40</b>
<b>1.3.1. Positronenemissionstomographie (PET)</b>	<b>40</b>
<b>1.3.1.1. Allgemeines</b>	<b>40</b>
<b>1.3.1.2. Physikalische Grundlagen</b>	<b>40</b>
<b>1.3.1.3. Aufbau des Scanners und Messung</b>	<b>41</b>
<b>1.3.1.4. 18F-Fluorodeoxyglukose (FDG)-PET</b>	<b>42</b>
<b>1.3.1.4.1. Produktion von 18F-FDG</b>	<b>42</b>
<b>1.3.1.4.2. Pharmakokinetik</b>	<b>44</b>
<b>1.3.2. Computertomographie (CT)</b>	<b>45</b>

<b>1.3.3. PET/CT-Kombinationsscanner</b>	<b>45</b>
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>47</b>
<b>2.1. Patienten</b>	<b>47</b>
<b>2.2. Diagnosestellung</b>	<b>47</b>
<b>2.3. Methoden</b>	<b>48</b>
<b>2.3.1. Durchführung der FDG-PET/CT-Untersuchung</b>	<b>48</b>
<b>2.3.1.1. Patientenvorbereitung</b>	<b>48</b>
<b>2.3.2. Auswertung der PET-Bilder</b>	<b>49</b>
<b>2.3.2.1. Visuell-qualitative Analyse</b>	<b>49</b>
<b>2.3.2.2. SPM-automatisierte Bildverarbeitung</b>	<b>50</b>
<b>2.3.2.2.1. Überblick</b>	<b>50</b>
<b>2.3.2.2.2. Durchführung</b>	<b>51</b>
<b>2.3.3. Statistische Auswertung</b>	<b>55</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>57</b>
<b>3.1. SPM-automatisierte Bildverarbeitung</b>	<b>57</b>
<b>3.1.1. Definitive limbische Enzephalitis</b>	<b>59</b>
<b>3.1.2. Mögliche limbische Enzephalitis</b>	<b>64</b>
<b>3.1.3. Verdacht auf limbische Enzephalitis</b>	<b>68</b>
<b>3.1.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie</b>	<b>70</b>
<b>3.2. Korrelation der Ergebnisse</b>	<b>73</b>

<b>3.2.1. Definitive limbische Enzephalitis</b>	<b>74</b>
<b>3.2.2. Mögliche limbische Enzephalitis</b>	<b>76</b>
<b>3.2.3. V.a. limbische Enzephalitis</b>	<b>77</b>
<b>3.2.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie</b>	<b>79</b>
<b>3.3. Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien</b>	<b>80</b>
<b>3.3.1. Definitive limbische Enzephalitis</b>	<b>80</b>
<b>3.3.2. Mögliche limbische Enzephalitis</b>	<b>81</b>
<b>3.3.3. V.a. limbische Enzephalitis</b>	<b>81</b>
<b>3.3.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie</b>	<b>82</b>
<b>3.4. Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen</b>	<b>83</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>84</b>
<b>4.1. Ziel und Aufgabenstellung</b>	<b>84</b>
<b>4.2. Mögliche Einschränkungen der Studie</b>	<b>86</b>
<b>4.3. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>89</b>
<b>4.3.1. Definitive limbische Enzephalitis</b>	<b>89</b>
<b>4.3.2. Mögliche limbische Enzephalitis</b>	<b>90</b>
<b>4.3.3. Verdacht auf limbische Enzephalitis</b>	<b>91</b>
<b>4.3.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie</b>	<b>92</b>
<b>4.3.5. Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen</b>	<b>93</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>94</b>

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>97</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>101</b>
<b>Tabellenanhang</b>	<b>114</b>
<b>Danksagung</b>	<b>124</b>

## Abkürzungsverzeichnis

18F	Fluor-18
AE	Area entorhinalis
Ak	Antikörper
CCT	craniale Computertomographie
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
FDG	Fluorodeoxyglukose
FG	Freiheitsgrad
FWE	family wise error
FWHM	full width at half maximum
GD	Gyrus dentatus
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KeV	Kiloelektronenvolt
LE	limbische Enzephalitis
MAK	mikrosomale Antikörper
MeV	Megaelektronenvolt
MIP	maximum intensity projection
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPLE	nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitis
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLE	paraneoplastische limbische Enzephalitis
SCLC	small cell lung cancer
SPECT	single photon emission Computertomographie
SPM	statistical parametric mapping
SREAT	Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis
TPO	Thyroid-Peroxidase
V.a.	Verdacht auf
VGKC	voltage gated kalium channels

## 1. Einleitung

In dieser Arbeit soll die Korrelation zwischen der nach den „Bonner diagnostischen Kriterien für limbische Enzephalitis“ (Bien, 2008) gestellten Diagnose bzw. dem Ausschluss einer limbischen Enzephalitis und dem Befund der 18F-FDG-Hirn-PET/CT überprüft werden.

Ziel dieser Arbeit als retrospektive Studie soll es sein, PET-Kriterien für die limbische Enzephalitis zu liefern und so die Hirn-PET/CT, bei bestehendem Verdacht auf eine akute limbische Enzephalitis, als weitere Diagnostik im Rahmen der schwierigen Diagnosefindung in diese diagnostischen Kriterien für limbische Enzephalitis aufzunehmen.

Darüber hinaus soll es Ziel dieser Arbeit sein, mögliche Vorteile der Hirn-PET/CT gegenüber der MRT zu zeigen und so die Diagnose einer kryptogenen Temporallappenepilepsie, also einer Temporallappenepilepsie mit unauffälligem oder unklarem MRT-Befund, mit der Hirn-PET/CT zu überprüfen und gegebenenfalls zu spezifizieren.

## **1.1. Anatomie des limbischen Systems**

### **1.1.1. Anatomische Modelle**

Der Begriff „limbisches System“ leitet sich vom lateinischen limbus (Saum) ab.

Schon 1664 beschrieb Willis rein deskriptiv ein Hirnareal, welches sich zwischen Hirnstamm und Neokortex wie ein Saum um das Corpus callosum legt, als den Limbus. Dieses Hirnareal, bestehend aus Gyrus cinguli, Corpus amygdaloideum, Septum, Nucleus accumbens, Corpora mamillaria, Thalamus und Hippocampus wurde dann 1878 von dem Neurologen Paul Broca als „le grand lobe limbique“ beschrieben (Broca, 1878).

1937 definierte der amerikanische Neurologe James W. Papez diese Strukturen als den Sitz der Emotionen und entwickelte das Konzept eines Erregungskreises, den „Papez-circuit“ (Papez, 1937).

Auf dieser Grundlage führte dann der Neurologe Paul D. Mac Lean 1949 den Begriff des limbischen Systems ein. Er verstand es als anatomisches Substrat der elektrophysiologischen Grundlagen psychosomatischer Krankheiten und bezeichnete es daher als das „viszerale Gehirn“ (Mac Lean, 1949).

### **1.1.2. Das limbische System**

Das limbische System (siehe Abbildungen 1 und 2) nach heutiger Definition setzt sich aus dem limbischen Lappen und damit in Verbindung stehenden subkortikalen Strukturen zusammen: Corpus amygdaloideum, Habenula, Corpora mamillaria, Nuclei septi und Anteilen von Thalamus, Hypothalamus und Mittelhirn (Bronen, 1992; Carpenter und Sutin, 1983; Kretschmann und Weinricji, 1992; Mark et al., 1993).

Der inferomedial in der Hemisphäre gelegene Hippocampus ist Teil des limbischen Lappens.

Dieser, in limbischen und intralimbischen Gyrus unterteilte limbische Lappen (Broca, 1878), ist durch die diskontinuierliche limbische Fissur, bestehend aus den Sulci cinguli,

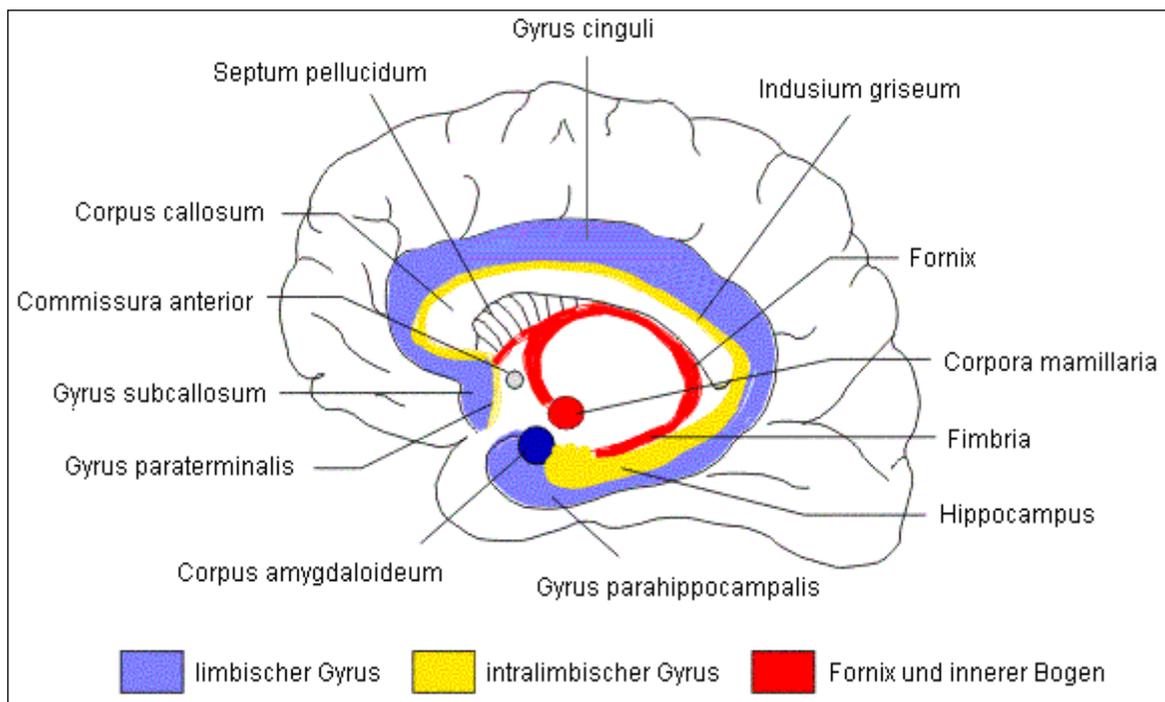
subparietalis, calcarinus anterior, collateralis und rhinalis, von den umgebenden kortikalen Strukturen getrennt.

Der limbische Gyrus setzt sich aus den Gyri subcallosum, cinguli und parahippocampalis zusammen.

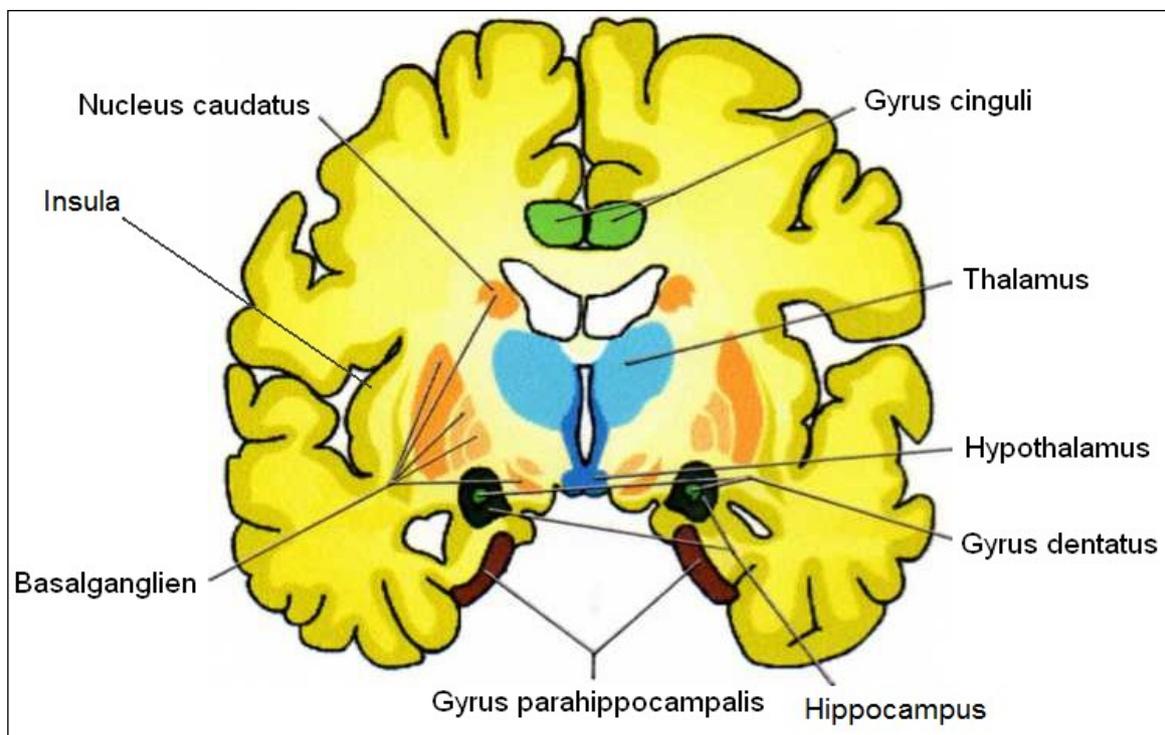
Der Gyrus parahippocampalis wiederum kann in zwei Segmente gegliedert werden: Ein schmales posteriores und ein voluminöseres anteriores Segment, den Lobus piriformis, welcher den Uncus und die Area entorhinalis umfasst.

Der intralimbische Gyrus wölbt sich, wie der Name schon sagt, innerhalb des limbischen Gyrus und setzt sich hauptsächlich aus zwei miteinander in Verbindung stehenden Strukturen zusammen: Einer weniger entwickelten dünnen neuronalen Lamina, welche auf der anterioren (prähippocampales Rudiment) und superioren (Indusium griseum) Oberfläche des Corpus callosum gelegen ist, und dem weiterentwickelten posterioren und ventralen Hippocampus.

Das Corpus amygdaloideum ist ein großer, im dorsomedialen Anteil des Temporallappens gelegener Kernkomplex. Es ragt fast entlang der gesamten Oberfläche des hippocampalen Kopfes über diesen hinaus und begrenzt die ventrale, superiore und mediale Wand des temporalen Horns des lateralen Ventrikels. Das Corpus amygdaloideum setzt sich kaudal in den Gyrus parahippocampalis fort und wird in zwei Haupt-Kernmassen unterteilt: Die kleinen kortikomedialen und die besser differenzierten basolateralen Kerngruppen (Carpenter und Sutin, 1983). Durch seine komplexen Verbindungen ist das Corpus amygdaloideum sowohl Bestandteil der olfaktorischen Zentren als auch des limbischen Systems (Wyllie, 2001).



**Abbildung 1:** Überblick über das limbische System (modifiziert nach <http://www.neuro24.de/bilder6/limbisch.jpg> (Zugang zur Seite erfolgte am 10.04.2010)).

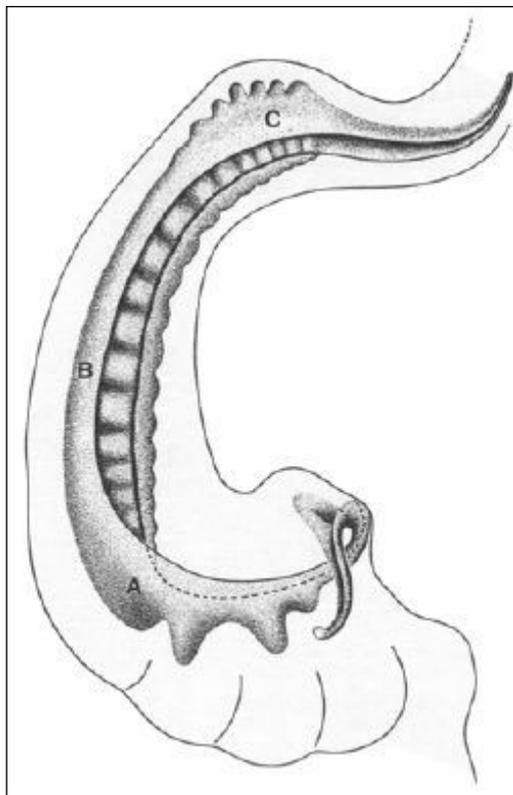


**Abbildung 2:** Das limbische System, koronarer Schnitt (modifiziert nach [http://hopes.stanford.edu/basics/braintut/f\\_ab17limbiccr.gif](http://hopes.stanford.edu/basics/braintut/f_ab17limbiccr.gif) (Zugang zur Seite erfolgte am 10.04.2010)).

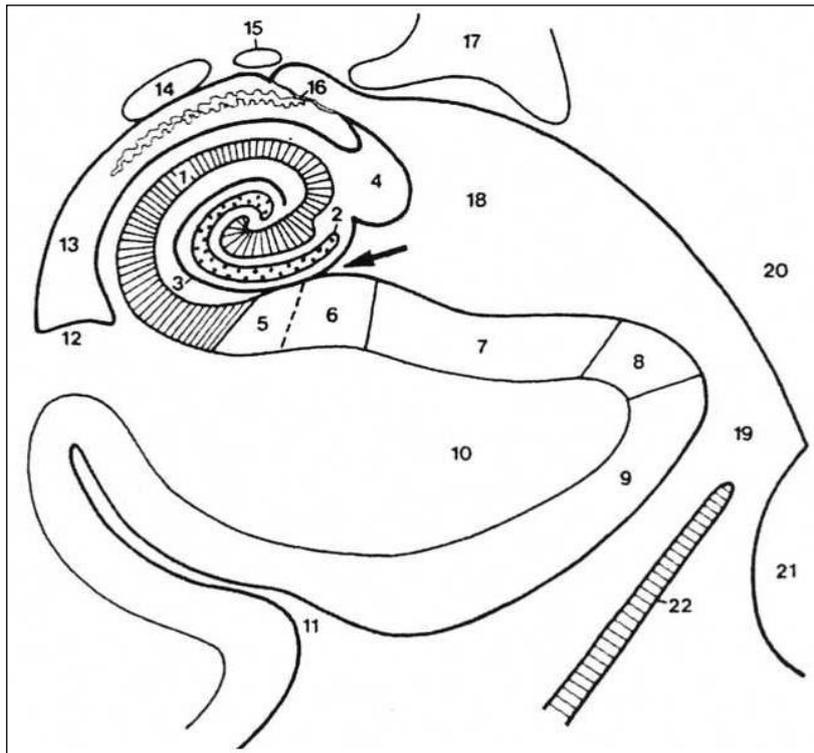
### 1.1.3. Hippocampus

#### 1.1.3.1. Anatomie

Seinen Namen verdankt der Hippocampus (siehe Abbildung 3) seiner Ähnlichkeit zu einem Seepferdchen: Er wölbt sich in das temporale Horn des lateralen Ventrikels hinein und um das Mesencephalon herum. Der Hippocampus ist in drei anatomische Segmente unterteilt: Den transversal ausgerichteten Kopf (Caput hippocampi) mit den prominenten Digitationes hippocampi, den sagittal orientierten Körper (Corpus hippocampi) und den schmalen und transversal ausgerichteten Schwanz (Cauda hippocampi). In allen drei Segmenten wird die Struktur des Hippocampus aus zwei U-förmigen und ineinander greifenden Laminae gebildet (siehe Abbildung 4): Ammonshorn (Cornu ammonis) und Gyrus dentatus (Wyllie, 2001).



**Abbildung 3:** Lage des Gyrus dentatus in Kopf (A), Körper (B) und Schwanz (C) des Hippocampus (modifiziert nach Duvernoy, 1998).



**Abbildung 4:** Anordnung von Ammonshorn und Gyrus dentatus. Pfeil zeigt auf den Sulcus hippocampalis (oberflächlicher Anteil). 1: Ammonshorn; 2: Gyrus dentatus; 3: Sulcus hippocampalis (rudimentärer oder tiefer Anteil); 4: Fimbria; 5: Prosubiculum; 6: Subiculum; 7: Praesubiculum; 8: Parasubiculum; 9: Area entorhinalis; 10: Gyrus parahippocampalis; 11: Sulcus collateralis; 12: Eminentia collateralis; 13: Temporalhorn des lateralen Ventrikels; 14: Schwanz des Nucleus caudatus; 15: Stria terminalis; 16: Fissura choroidea und Plexus choroideus; 17: Corpus geniculatum laterale; 18: lateraler Anteil der Fissura transversa (Flügel der Cisterna ambiens); 19: Cisterna ambiens; 20: Mesencephalon; 21: Pons; 22: Tentorium cerebelli (Duvernoy, 1998).

#### 1.1.3.1.1. Ammonshorn (Cornu ammonis)

Es gab mehrere Versuche, die Ammonshornformation feiner zu unterteilen. Durchgesetzt hat sich die Unterteilung nach Lorente de Nó (Lorente de Nó, 1934). Er differenzierte innerhalb der Pyramidenzellschicht des Cornu ammonis 4 Regionen (CA1-4) nach deren Breite, Zellgröße und Zelldichte.

Im Cornu ammonis werden sechs Schichten unterschieden (siehe Abbildungen 5 und 6): Alveus, Stratum oriens, Stratum pyramidale, Stratum radiatum, Stratum lacunosum und

Stratum moleculare (Lorente de Nó, 1934; Cajal, 1968). Letztere werden von manchen Autoren auch als Stratum lacunosum-moleculare zusammengefasst.

Ausgehend von den Zellkörpern der Pyramidenzellen im Stratum pyramidale verzweigen sich basale und apikale Dendriten in die weiteren Schichten. Die basalen Dendriten verzweigen sich in das Stratum oriens, während die apikalen Dendriten das Ammonshorn durchqueren, um das Stratum moleculare nahe des Sulcus hippocampalis zu erreichen.

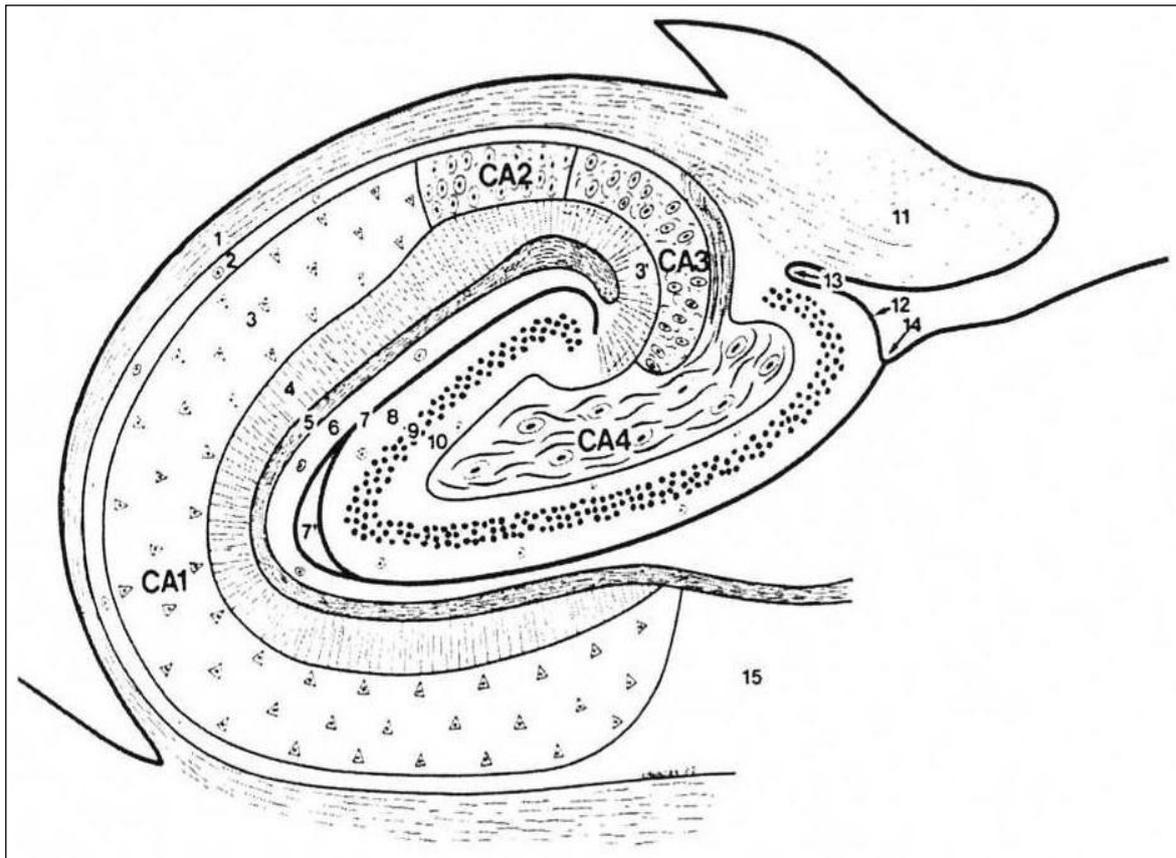
Neben diesen Dendriten finden sich in den verschiedenen Schichten weitere Nervenzellen sowie diese Zellen verschaltende Interneurone. Im Stratum oriens hauptsächlich die Zellkörper der Korbzellen, im Stratum radiatum septale und kommissurale Fasern sowie Schaffersche Kollateralen, im Stratum lacunosum Fasern des Tractus perforans und eine geringere Zahl Schafferscher Kollateralen.

#### **1.1.3.1.2. Gyrus dentatus**

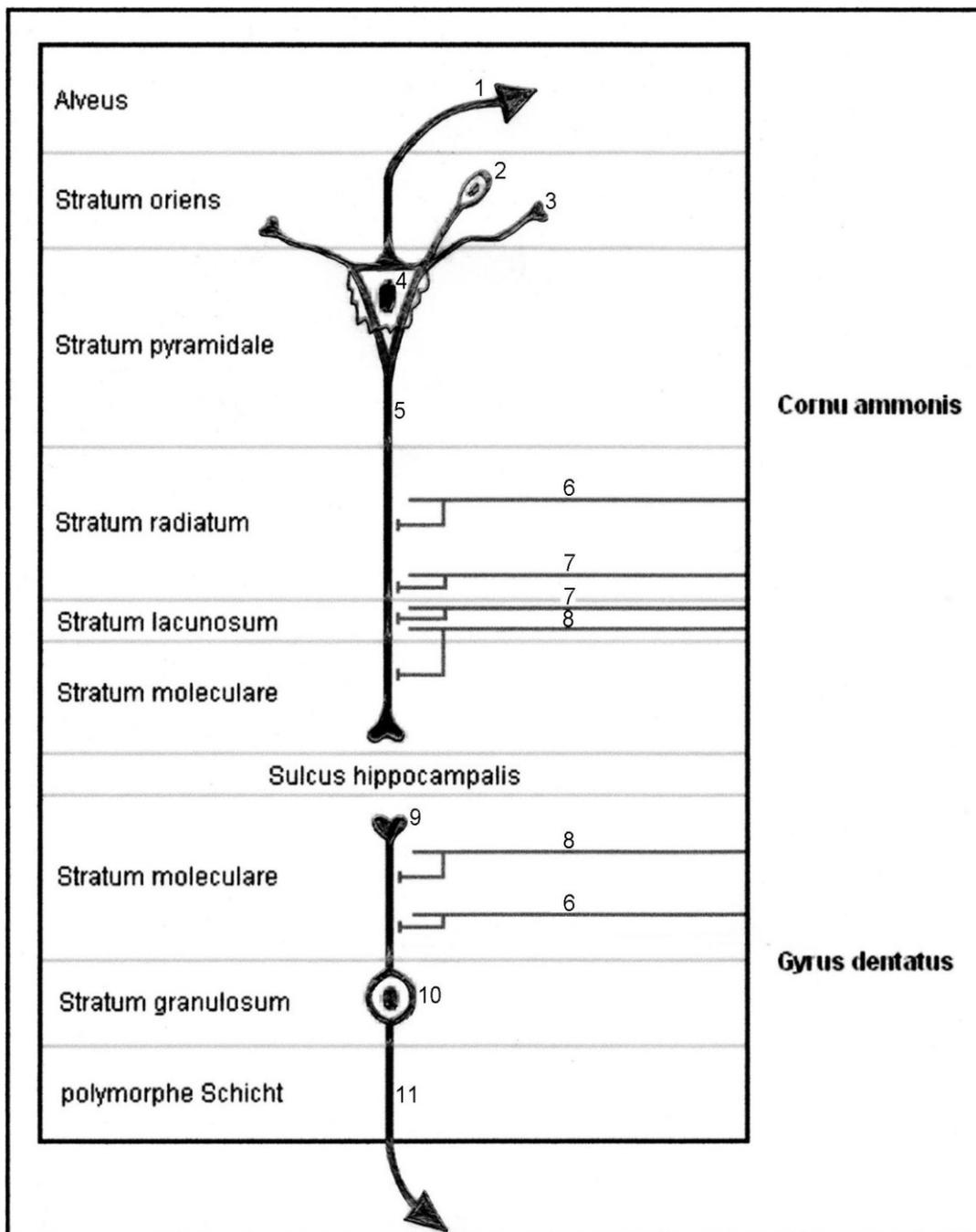
Die Grenze zwischen Cornu ammonis und Gyrus dentatus bildet der Sulcus hippocampalis.

Im Gyrus dentatus werden 3 Schichten unterschieden (siehe Abbildungen 5 und 6): Stratum moleculare, Stratum granulosum und eine polymorphe Schicht.

In diesen Schichten finden sich neben weiteren Nervenzellen und Interneuronen im Stratum granulosum hauptsächlich kleine, dicht gepackte Körnerzellen. Sie entwickeln ihre Dendritenverzweigungen in nur eine Richtung, in das Stratum moleculare. Die Axone der Körnerzellen bilden das sogenannte Moosfasersystem, das die polymorphe Schicht durchquert und an den proximalen Dendriten der Pyramidenzellen der CA3-Region endet (Wyllie, 2001).



**Abbildung 5:** Struktur des Hippocampus, koronarer Schnitt. 1: Alveus; 2: Stratum oriens; 3: Stratum pyramidale; 4: Stratum radiatum; 5: Stratum lacunosum; 6: Stratum moleculare; 7: rudimentärer Sulcus hippocampalis (7': übrig bleibende Mulde); 8: Gyrus dentatus; 9: Stratum moleculare; 10: Stratum granulosum; 11: polymorphe Schicht; 12: Fimbria; 13: Margo denticulatus; 14: Sulcus fimbriodentatus; 15: Subiculum (Duvernoy, 1998).



**Abbildung 6:** Gliederung und neuronale Verschaltung von Ammonshorn und Gyrus dentatus. 1: Axon einer Pyramidenzelle; 2: Korbzelle; 3: basaler Dendrit einer Pyramidenzelle; 4: Pyramidenzelle; 5: apikaler Dendrit einer Pyramidenzelle; 6: septale und kommissurale Fasern; 7: Schaffersche Kollaterale; 8: Tractus perforans; 9: apikaler Dendrit einer Körnerzelle; 10: Körnerzelle; 11: Axon/Moosfaser einer Körnerzelle (modifiziert nach Braunschweig, 2008).

#### **1.1.4. Parahippocampale Region**

Die parahippocampale Region besteht, ebenso wie die Hippocampusformation, aus sechs Schichten, die grob in eine oberflächliche und eine tiefe Hauptschicht unterteilt werden (Witter et al., 1989 a). Während man die Schichten I bis III in der oberflächlichen Hauptschicht zusammenfasst, zählt man die Schichten IV bis VI zu der tiefen Schicht. Die Schlüsselposition in der parahippocampalen Region besetzt die Area entorhinalis, welche die Verbindungsstelle zwischen dem Hippocampus und dem Kortex darstellt und in eine mediale und eine laterale Region unterteilt werden kann. Diese Regionen unterscheiden sich in der zellulären Organisation und ihren Projektionszielen (Beckstead, 1978; Wilson und Steward, 1978; Köhler, 1988; Witter et al., 1989 b; Insausti, 1993).

#### **1.1.5. Glutamaterge Verbindungen des Hippocampus**

Die wichtigsten kortikalen glutamatergen Afferenzen erreichen den Hippocampus über den Tractus perforans aus der Area entorhinalis.

Die intrahippocampalen Schaltkreise werden in einen polysynaptischen und einen direkten intrahippocampalen Pfad unterteilt (siehe Abbildung 7).

Die Hauptausgangsstruktur des Hippocampus stellt das Subiculum dar. Von hier aus projiziert der Hippocampus einerseits über den Fornix zu subkortikalen Regionen wie der Amygdala, dem Thalamus, dem Hypothalamus, dem Hirnstamm und dem Septum, andererseits über parahippocampale Regionen zum Kortex (Swanson und Cowan, 1977; Witter et al., 1990; Witter und Groenewegen, 1990; Witter, 1993).

##### **1.1.5.1. Polysynaptischer Pfad**

Von der Area entorhinalis geht eine bedeutende Projektion zum Gyrus dentatus aus, der sogenannte „Tractus perforans“. Er entspringt in den Prinzipalzellen der Schicht II der Area entorhinalis und führt über das angulare Band, das Subiculum und die

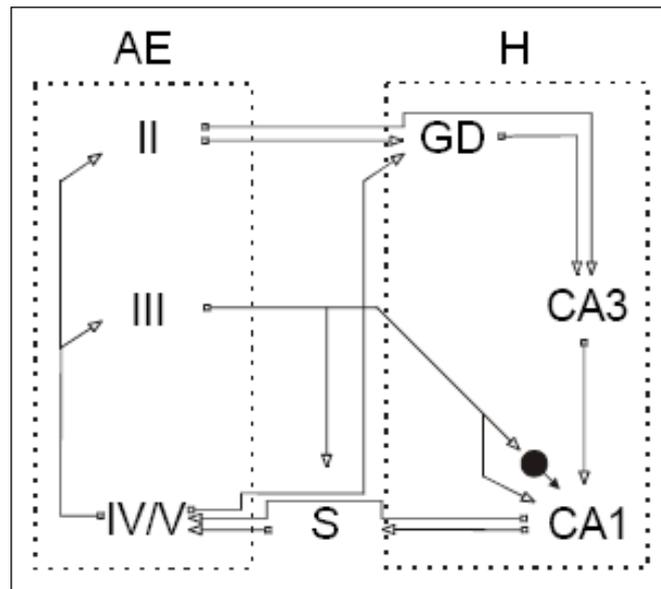
hippocampale Fissur in die Molekularschicht des Gyrus dentatus (Schwartz und Coleman, 1981; Ruth et al., 1982; Ruth et al., 1988).

Die polysynaptische Kette beginnt mit der ersten Synapse des Tractus perforans an den Dendritenbäumen der Körnerzellen (Schwartz und Coleman, 1981; Ruth et al., 1982; Storm-Mathisen und Ottersen, 1984; Ruth et al., 1988). Vom Gyrus dentatus ziehen die Axone der Körnerzellen, die sogenannten Moosfasern, in Richtung CA3-Region und bilden den zweiten synaptischen Kontakt. Die bereits zuvor erwähnten, von den Pyramidenzellen der CA3-Region zu den CA1-Pyramidenzellen ziehenden Fasern (Schaffersche Kollateralen), vollenden die Kette (Andersen et al., 1971; Amaral und Witter, 1989).

Die CA1-Region projiziert schließlich sowohl zum Subiculum als auch zu den tiefen Schichten der Area entorhinalis und schließt damit den hippocampalen Schaltkreis.

#### **1.1.5.2. Direkter intrahippocampaler Pfad**

Die Projektion der Schicht-II-Zellen der Area entorhinalis zum Gyrus dentatus stellt zwar den stärksten Eingang zum Hippocampus dar, wird jedoch noch von einer zweiten Bahn ergänzt. Diese entspringt in den Projektionsneuronen der Schicht-III-Zellen der Area entorhinalis und führt unter Umgehung der hippocampalen Schleife direkt zum Subiculum und zur CA1-Region (Hjorth-Simonsen und Jeune, 1972; Steward und Scoville, 1976; Witter et al., 1988; Witter, 1993).



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der wichtigsten Verbindungen im neuronalen Schaltkreis des Area entorhinalis (AE)-Hippocampus (H)-Komplexes.

Efferenzen aus der Schicht II der AE erregen einerseits die Körnerzellen des Gyrus dentatus (GD), andererseits projizieren Zellen der Schicht III in das Subiculum und die CA1-Region, wo sie überwiegend inhibitorische Wirkung entfalten. Die Projektionszellen der tiefen Schichten (IV/V) bilden eine zusätzliche Projektion zum GD. Aus dem GD wird die Erregung über die Moosfasern zu den Pyramidalzellen der CA3-Region und von dort über Schaffersche Kollaterale zur CA1-Region geleitet. Die Pyramidenzellen der CA1-Region sind mit dem Subiculum (S) verbunden. Der Schaltkreis schließt mit der Verbindung zur AE (modifiziert nach Gloveli, 2000).

### 1.1.6. Funktion des Hippocampus und der parahippocampalen Region

Die Area entorhinalis ist wie der Hippocampus am räumlichen Orientierungslernen beteiligt. Neurone der Area entorhinalis erhalten sensorische Informationen über Objekte und deren Lokalisation im Raum, welche ins Kurzzeit-Gedächtnis übertragen werden (Suzuki et al., 1997). Verhaltensphysiologische Experimente haben gezeigt, dass Unterbrechungen der AE-GD-Projektion zu Lerndefiziten führen (McNaughton et al., 1989), während zuvor erlernte Informationen aus dem räumlichen Orientierungsverhalten nach wie vor abgerufen werden können. Es wird vermutet, dass die hippocampo-kortikalen Rückprojektionen über das Subiculum und die Area

entorhinalis bei der Langzeit-Speicherung von zuvor im Hippocampus bearbeiteten Informationen im Kortex beteiligt sein könnten. Dementsprechend würde die parahippocampale Region, einschließlich der Area entorhinalis, als Zwischenspeicher von Informationen dienen, welche anschließend ins Langzeit-Gedächtnis übertragen werden (Eichenbaum et al., 1994).

## **1.2. Limbische Enzephalitis**

Die limbische Enzephalitis (LE) wurde in den 1960er-Jahren in klinisch-neuropathologischen Fallserien bei erwachsenen Patienten beschrieben. Zunächst wurde die paraneoplastische Form der LE identifiziert (Bien, 2008). Es wurden Autoantikörper (z.B. Hu-Antikörper) im Serum und im Liquor betroffener Patienten entdeckt, die an Hirnzellen und Tumorzellen binden. Der Nachweis stellte einen erheblichen diagnostischen Fortschritt dar, erklärt aber angesichts der intrazellulären Lage ihrer Antigene nicht die Pathogenese der Erkrankung. In letzter Zeit wird die zahlenmäßige Bedeutung nicht-paraneoplastischer LE-Fälle deutlich (Bien, 2008). Bei einem Teil dieser Patienten wurden Serumantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC-Antikörper) gefunden. Inzwischen ist auch der charakteristische MRT-Verlauf bei LE-Patienten genauer beschrieben worden (Bien, 2008): Es findet sich initial eine hippocampale Schwellung und T2-/FLAIR-Signalanhebung. Im Verlauf einiger Monate bildet sich die Schwellung zurück und geht allmählich in eine Atrophie bei anhaltender Signalanhebung über. Dieser charakteristische MRT-Verlauf erlaubt die Stellung der Diagnose einer möglichen LE auch bei Antikörper- und Tumor-negativen Patienten. Verbindliche diagnostische Kriterien für alle bekannten LE-Subsyndrome existieren noch nicht. Ein Vorschlag zu diagnostischen Kriterien für die Diagnose „limbische Enzephalitis“, erarbeitet von Bien, wurde für die Auswahl geeigneter Patienten übernommen (Bien, 2008).

### **1.2.1. Erstbeschreibung**

Der Begriff der „limbischen Enzephalitis“ wurde in den 1960er-Jahren von britischen Neuropathologen und Neurologen formuliert (Bien, 2008; Brierley et al., 1960; Corsellis et al., 1968). Brierley, Corsellis und Mitarbeiter beschrieben sechs Patienten, die zwischen 50 und 80 Jahren alt waren. Sie verstarben nach einem bis zu zweijährigen Krankheitsverlauf an ihrer progredienten neurologischen Erkrankung, die von einer schweren Beeinträchtigung des Neugegedächtnisses (episodisches Gedächtnis), zum Teil epileptischen Anfällen sowie affektiven Störungen gekennzeichnet war.

### 1.2.2. Die Entfaltung des Syndroms „limbische Enzephalitis“

In individuell unterschiedlichem Umfang wurden, zusätzlich zu diesen limbischen Symptomen, Störungen von Kleinhirn- oder Hirnstammfunktionen oder Zeichen einer Polyneuropathie beobachtet. Die autopsischen Untersuchungen zeigten als chronisch interpretierte Enzephalitiden mit lymphozytären Infiltraten und Mikroglia- sowie Astrogliaaktivierung. Diese Veränderungen betrafen „hauptsächlich die limbischen Areale“ („mainly affecting the limbic areas“, wie Brierley es im Titel seiner Arbeit formulierte). In den limbischen Strukturen, den Autoren zufolge hauptsächlich die temporomesialen Strukturen, außerdem das Limen insulae und der Gyrus cinguli, wurden Nervenzellverluste dokumentiert. In unterschiedlichem Umfang waren auch andere Anteile des Nervensystems von der Enzephalitis betroffen, insbesondere der Hirnstamm, das Kleinhirn – auch hier wurden Nervenzellausfälle beobachtet – und die Spinalganglien. Bei vier der sechs Patienten von Brierley und Corsellis wurden bei der Autopsie Tumore gefunden, davon drei Lungentumore. Aufgrund dieser Assoziation der limbischen Enzephalitis mit Karzinomen entstand das Konzept der „paraneoplastischen“ limbischen Enzephalitis (PLE). Dabei ist festzuhalten, dass die LE nicht die einzige Manifestationsform paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen ist. Auch ohne Beteiligung der temporomesialen Strukturen können paraneoplastische Kleinhirndegenerationen, Hirnstammenzephalitiden oder Neuropathien als paraneoplastische Syndrome auftreten (Bien, 2008).

### 1.2.3. Onkoneuronale Antikörper

Das Konzept der paraneoplastischen neurologischen Erkrankung wurde in den 1980er- und 1990er-Jahren bekräftigt (Bien, 2008): Forscher am New Yorker Memorial Sloan Kettering Center um Jerome Posner fanden, dass Patienten mit paraneoplastischen Enzephalomyelitiden oder Neuropathien Serum- und Liquor-Auto-Antikörper (Ak) aufwiesen, die sowohl mit ihrem Tumorgewebe als auch mit Hirnzellen, z.B. von Nagern, reagierten. Die New Yorker Neurologen benannten die von ihnen charakterisierten Auto-Ak-Reaktivitäten nach den Anfangsbuchstaben der Nachnamen ihrer Indexpatienten.

Der erste der entdeckten Ak, der später auch bei PLE-Patienten gefunden wurde, erhielt die Bezeichnung „Hu-Ak“ (Graus et al., 1985; Graus et al., 1986; Anderson et al., 1988; Dalmau et al., 1991). Später folgten weitere paraneoplastische Auto-Ak.

#### **1.2.4. Nicht-paraneoplastische limbische Enzephalitiden**

Aufgrund der zuletzt referierten Befunde galt für lange Zeit die LE als eine ausschließlich paraneoplastische Erkrankung. Allerdings wurden auch nicht an einem Tumor leidende erwachsene Patienten beobachtet, deren klinische und neuroradiologische Präsentation von der bei PLE-Fällen nicht zu unterscheiden war und bei denen histologisch nach epilepsiechirurgischem Eingriff oder diagnostischer Hirnbiopsie eine chronische lymphozytär-mikronoduläre Enzephalitis nachgewiesen wurde (Bien et al., 2000; Bien, 2008). Zwei Arbeitsgruppen – aus Oxford um Angela Vincent und aus der Mayo-Klinik um Vanda Lennon – publizierten unabhängig voneinander nahezu gleichzeitig Fallserien von Patienten ohne Tumorerkrankungen mit „subakut“ aufgetretenen limbischen Syndromen, die Serum-Ak gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (voltage gated kalium channels, VGKC) aufwiesen und als nicht-paraneoplastische LE (NPLE) interpretiert wurden (Vincent et al., 2004; Thieben et al., 2004).

#### **1.2.5. MRT-Verlauf limbischer Enzephalitiden**

In seriellen MRT-Untersuchungen der Gehirne von PLE- und NPLE-Patienten ist im Frühstadium, also in den ersten Wochen bis Monaten nach Erkrankungsmanifestation, eine temporomesiale Schwellung und T2-/FLAIR-Signalanhebung feststellbar. Diese Veränderungen sind am deutlichsten zu erkennen, wenn die medialen Temporallappen durch koronare T2- oder FLAIR-Dünnschichten in einer Orientierung senkrecht zur hippocampalen Achse dargestellt werden (temporale Angulierung). Diese Aufnahmetechnik ist in der epileptologischen MRT-Diagnostik etabliert (Urbach, 2005) und stellt einen relevanten Gewinn an diagnostischer Sensitivität dar (von Oertzen et al., 2002). Nur sehr selten findet sich eine Gadolinium-Aufnahme. Im Verlauf über mehrere Monate klingt die Schwellung bei persistierender Signalanhebung ab. Es etabliert sich

schließlich eine hippocampale Atrophie mit erhöhtem Signal im Sinne eines Residualstadiums. Dieses Endstadienbild ist nicht zu unterscheiden von demjenigen, das als MRT-Korrelat der Hippocampusklerose gilt. Dieser Verlauf ist bei bislang bekannten LE-Subtypen anzutreffen (Urbach et al., 2006; Bien et al., 2007; Bien, 2008). Eine Beteiligung mit MRT-morphologischen Auffälligkeiten der Basalganglien bei limbischer Enzephalitis wurde bislang nur in wenigen Fallstudien dokumentiert. In einer dieser Arbeiten zeigten sich symmetrische Signalintensitäten sowohl temporomesial als auch der Basalganglien bei einem Patienten mit VGKC-positiver limbischer Enzephalitis, welche sich nach Kortikosteroid-Therapie rasch zurückbildeten. Den Autoren nach könnte die Affinität der VGKC-Ak zum Striatum und zur Bluthirnschranke sowohl die bilaterale hippocampale als auch die bilaterale Basalganglien-Beteiligung erklären (Hiraga et al., 2006).

#### **1.2.6. Differentialdiagnosen**

Zwei relevante Differentialdiagnosen sind typischerweise zu bedenken, wenn man das Hirn-MRT mit ein- oder beidseitiger temporomesialer Signalanhebung zugrunde legt (Bien, 2008).

##### **1.2.6.1. Tumore oder Fehlbildungen**

Zum einen kann es sich um eine fixierte oder nur sehr langsam wachsende tumoröse oder dysgenetische Läsion handeln, also ein niedriggradiges Gliom, einen Missbildungstumor (Gangliogliom, dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor) oder eine Dysplasie (Bower et al., 2003). In der Regel erlauben die Läsionstextur, gelegentlich auch eine Kontrastmittelaufnahme (bei der LE ein sehr seltenes Phänomen) oder der Nachweis von Kalk in einer T2\*-Sequenz oder mittels CT die Diagnose von Tumoren. Temporomesiale Dysplasien sind oft wenig charakteristisch konfiguriert und erweisen sich erst durch ihre über die Zeit stabile Gestalt als fixierte dysgenetische Läsionen.

### 1.2.6.2. Status epilepticus

Zum anderen kann nicht nur eine LE, sondern auch ein in den temporomesialen Strukturen ablaufender Status epilepticus eine dortige Signalanhebung – z.T. mit Volumenzunahme und nachfolgendem Übergang in eine temporomesiale Atrophie – verursachen (Nohria et al., 1994; Tien und Felsberg, 1995; Wieshmann et al., 1997; Fujikawa et al., 2000; Nixon et al., 2001; Urbach et al., 2006). Die Differenzierung zwischen LE und Statusfolge wird noch dadurch kompliziert, dass bei einigen anderweitig unerklärten fokalen Staten eine zugrunde liegende LE nicht ausgeschlossen werden kann. Auch ein kausaler Zusammenhang und ein gleichzeitiges Auftreten von LE und Status sind möglich. Einer anders nicht erklärbaren T2-/FLAIR-Signalanhebung können demnach zugrunde liegen: Erstens eine Enzephalitis, die zu einem Status führt; zweitens eine Enzephalitis ohne resultierenden Status epilepticus; drittens ein Status, der keine enzephalitische Grundlage hat. Leider ist das Oberflächen-EEG nicht in der Lage zwischen diesen Möglichkeiten zu trennen: Zwar vermag es in vielen Fällen einen temporalen nonkonvulsiven Status epilepticus aufzudecken; es kann aber zum einen nichts über dessen Ursache aussagen, zum anderen vermag es – auch bei fehlendem Nachweis iktualer Aktivität – einen Status epilepticus nicht auszuschließen. Eine sehr umschriebene hippocampale oder amygdaläre Anfallsaktivität hat ja aufgrund der „Closed-field“-Situation in diesen Strukturen kein Korrelat im Oberflächen-EEG (Fauser und Schulze-Bonhage, 2004). Der Nachweis eines temporomesialen Hypermetabolismus bei Anwendung der FDG-PET (Fakhoury et al., 1999; Kassubek et al., 2001; Scheid et al., 2004; Fauser et al., 2005) führt aus den gleichen Gründen nicht weiter: Ein fokaler Hypermetabolismus kann zwar durch lokal entzündliche Prozesse (Lee et al., 2004), aber sicher auch durch fokale Anfälle oder Anfallsstadien (Chugani et al., 1993) zustande kommen. Beim eventuellen Zusammentreffen beider Situationen erlaubt die PET daher wiederum keine Auflösung des Beitrags der beiden Einzelkonditionen.

### **1.2.7. PET-Verlauf limbischer Enzephalitiden**

Aussagen zum PET-Verlauf einer limbischen Enzephalitis lassen sich nur aus vereinzelt Fallstudien ziehen. Diese zeigen zum Zeitpunkt der Symptompräsentation vornehmlich einen Hypermetabolismus im Bereich der medialen Temporallappen. Im Verlauf mehrerer Monate zeigt sich dann eine Abnahme des temporomesialen Hypermetabolismus, bis hin zum Übergang in einen Hypometabolismus der entsprechenden Areale. Dieser Verlauf entspricht also dem schon zuvor beschriebenen MRT-Verlauf von PLE- und NPLE-Patienten. Bei frühzeitig begonnener immunsuppressiver Therapie zeigt sich dieser Vorgang beschleunigt (Scheid et al., 2004; Ances et al, 2005; Fauser et al., 2005; Bien, 2008).

### **1.2.8. Diagnostische Aufarbeitung von Patienten mit Verdacht auf LE**

Es existieren noch keine international akzeptierten formellen Diagnosekriterien für die LE. Lediglich für die Gruppe der PLE liegt ein Konsensus vor (Graus et al., 2004). Im Folgenden werden – in Weiterentwicklung eines früheren Vorschlags (Bien und Elger, 2006; Bien und Elger, 2007) – formelle Diagnosekriterien für abgestufte Grade der Diagnosegewissheit für paraneoplastische und nicht-paraneoplastische LE-Fälle vorgelegt, wie sie an der Bonner Klinik für Epileptologie verwendet werden und wie sie auch hier zur differentialdiagnostischen Einteilung des Patientenkollektives verwendet wurden (Bien, 2008).

#### **1.2.8.1. Voraussetzungen**

Der Verdacht auf eine LE stellt sich immer dann, wenn ein Patient im Erwachsenenalter ein neu aufgetretenes limbisches Syndrom entwickelt, das heißt mindestens eines der folgenden Symptome aufweist:

- Störungen des episodischen Gedächtnisses (des „Neugedächtnisses“)
- Anfälle temporaler Semiologie

- Affektstörungen mit prominenter Affektlabilität und -inkontinenz

Andere Regionen des Nervensystems können ebenfalls symptomatisch werden (z.B. Kleinhirntaxie oder periphere Neuropathie bei einer paraneoplastischen Erkrankung). Typisch ist eine rasche Entwicklung und Progredienz der Störungen über wenige Tage bis Wochen („subakuter“ Verlauf). Zusätzlich ist durch ein Hirn-MRT einerseits eine andere Erklärung für die Symptome (z.B. temporales Gliom, posttraumatische Defekte, vaskuläre Pathologie) auszuschließen, andererseits eine uni- oder bilaterale temporomesiale T2-/FLAIR-Signalanhebung zu dokumentieren.

### 1.2.8.2. Zusätzliche Kriterien

Als bewiesen kann eine LE gelten (definitive LE), wenn bei Vorliegen der genannten Voraussetzungen eines der drei folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Neuropathologische Diagnose einer chronischen Enzephalitis
2. Nachweis eines peripheren Tumors
3. Nachweis eines charakteristischen Antikörpers

Ad 1: In seltenen Fällen führt die neuropathologische Feststellung einer lymphozytär-mikroglialen temporomesialen Enzephalitis zur definitiven Diagnose einer LE. Solche Fälle kommen vor allem dann vor, wenn eine im Hirn-MRT als temporomesialer Tumor eingeschätzte Läsion reseziert wird, sich dann aber als Ausdruck einer LE erweist. Eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung wird angesichts des Risikos, hierdurch bei ohnehin nicht selten bilateraler Hippocampuserkrankung zur Verschlechterung des Gedächtnisses beizutragen, nur selten indiziert sein.

Ad 2: Der Tumornachweis ist innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren vor bis fünf Jahren nach Beginn der neurologischen Symptome zu führen; bei größerer zeitlicher Distanz wird ein Kausalzusammenhang zwischen Neoplasie und neurologischer Erkrankung zu unwahrscheinlich (Graus et al., 2004).

Ad 3: Hier ist der Nachweis eines der „gut charakterisierten“ („well characterised“) onkoneuronalen Ak – Hu-, Ma-, CV2/CRMP5- oder Amphiphysin-Ak (Graus et al., 2004) – oder von VGKC-Ak gemeint.

Schwieriger ist die Situation, wenn weder ein Tumor noch einer der genannten Ak und auch keine Histologie nachweisbar ist. Hier kann durch Verlaufsbeobachtung mit Beleg der charakteristischen MRT-Evolution die Diagnose einer „möglichen LE“ gestellt werden. Als charakteristische MRT-Evolution gilt der Übergang temporomesialer Strukturen aus einem Zustand der Schwellung und T2-/FLAIR-Signalanhebung in eine Atrophie mit persistierender Signalanhebung (Urbach et al., 2006). Eine hippocampale Schwellung mit T2-/FLAIR-Signalanhebung kommt alternativ auch als Folge eines Status epilepticus vor (Nohria et al., 1994; Tien und Felsberg, 1995; Wiesmann et al., 1997; Fujikawa et al., 2000; Nixon et al., 2001; Urbach et al., 2006). Wenn also eine nicht anders erklärbare temporomesiale Volumen- und Signalvermehrung beobachtet wird, sollte zeitnah ein EEG zum möglichen Ausschluss eines nonkonvulsiven Status epilepticus durchgeführt werden. Als weitere MRT-Differentialdiagnosen sind temporomesiale Missbildungstumore und Gliome zu nennen. Diese Tumore überschreiten üblicherweise die anatomischen Grenzen des Hippocampus und der Amygdala. Gliome infiltrieren nicht selten auch die Inselrinde und den Thalamus (Urbach et al., 2006). Missbildungstumore (Gangliogliome, dysembryoplastische neuroepitheliale Tumore) unterscheiden sich von der LE durch ihre unruhige, zum Teil zystische Textur mit gelegentlicher Einlagerung von Kalk, welcher im CCT oder durch T2\*-Sequenzen nachgewiesen werden kann. Eine Kontrastmittelaufnahme ist bei der LE sehr viel seltener (Urbach et al., 2006; Gultekin et al., 2000) als bei Tumoren, vor allem solchen mit höherem Malignitätsgrad, anzutreffen (Schramm et al., 2006; Essig et al., 2006).

### **1.2.8.3. Praktisches klinisches Vorgehen**

Der erste Verdacht auf eine LE ergibt sich, wenn ein erwachsener Patient eines oder mehrere der genannten limbischen Symptome entwickelt (Temporallappenanfälle, Neugedächtnisstörungen, Affektstörungen). Insbesondere bei einer raschen Progredienz von Gedächtnisstörungen ist an eine LE zu denken. Selbstverständlich sind bei nicht auszuschließender Wernicke-Enzephalopathie oder Herpes-Enzephalitis umgehend die üblichen Therapiemaßnahmen (Thiamin, Aciclovir) einzuleiten. Zu den ersten Schritten der diagnostischen Aufarbeitung gehört die Anfertigung einer Hirn-MRT

mit temporal angulierten T2-/FLAIR-Sequenzen. Bei Nachweis einer temporomesialen Signalanhebung, die nicht unmittelbar durch eine andere Ursache erklärt werden kann, beginnt die spezielle Diagnostik bezüglich der LE und ihrer Subsyndrome:

1. Ausschluss anderer Erkrankungen
2. Antikörperdiagnostik
3. Tumorsuche

Ad 1: Als wesentliche Differentialdiagnosen sind zu berücksichtigen:

- Virale Enzephalitiden: Liquoruntersuchung mit Zellzahl, Eiweißgehalt, Quotientendiagramm nach Reiber und mikrobiologischer Diagnostik, insbesondere bezüglich folgender Erreger, die ein LE-artiges Krankheitsbild hervorrufen können: Herpes-simplex-Virus, Varizella-zoster-Virus (Tattevin et al., 2001), humanes Herpesvirus-6 (Seeley et al., 2007).
- Systemischer Lupus erythematodes mit zerebraler Beteiligung: Prüfung der Kriterien des American College of Rheumatology von 1982 (Stübgen, 1998).
- Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT), früher Hashimoto-Enzephalopathie: Prüfung der Diagnosekriterien, die kürzlich von der Mayo-Klinik publiziert wurden (Castillo et al., 2006), insbesondere Serumuntersuchung auf mikrosomale Ak (MAK) oder Thyroid-Peroxidase-Ak (TPO-Ak).

Ad 2: Es wird nach Serumantikörpern gesucht:

- In Verbindung mit der PLE gelten heute die erwähnten onkoneuronalen Auto-Ak als „gut charakterisiert“, das heißt, dass sie ausreichend verlässlich detektierbar und spezifisch sind (Graus et al., 2004): Hu-, Ma-/Ta- (Voltz et al., 1999; Dalmau et al., 1999; Dalmau et al., 2004), CRMP5/CV2- (Honnorat et al., 1996; Yu et al., 2001; Honnorat et al., 2001; Vernino et al., 2002; Kinirons et al., 2003) und Amphiphysin-Ak (Dropcho, 1996; Antoine et al., 1999). Diesen Antikörpern ist gemeinsam, dass sie gegen intrazellulär gelegene Antigene gerichtet sind. Sie werden bis heute mit denselben Techniken nachgewiesen, die bei ihrer Erstbeschreibung angewandt wurden: Zunächst wird im Sinne eines Suchtests verdünntes Patientenserum oder unverdünnter Liquor mit tierischen Gehirnschnitten (Nager oder Affe nach Perfusion/ Fixation mit Paraformaldehyd) inkubiert. Die Verwendung von Liquor bedeutet keinen

Vorteil hinsichtlich Sensitivität oder Spezifität; im Gegenteil, die geringere Ak-Konzentration im Liquor führt zu einer verminderten Sensitivität dieses Tests. An Hirnzellen bindende Ak werden nun mittels immunhistochemischer Techniken detektiert und mikroskopisch hinsichtlich ihres Bindungsverhaltens beurteilt. Das Färbemuster gibt bereits einen Hinweis auf die Spezifität des Antikörpers. Diese wird anschließend durch eine Blot-Serumuntersuchung gegen Hirnextrakt unter Verwendung von Positivkontrollen oder rekombinantem Ak bestätigt. Wird ein solcher onkoneuronaler Ak detektiert, so beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient an einer tumorösen Grunderkrankung leidet nahezu 100% (Voltz, 2002). Allerdings sind nur 60% der paraneoplastisch erkrankten Patienten positiv bezüglich eines solchen Antikörpers (Gultekin et al., 2000). Neben dem Hinweis auf eine Tumorerkrankung gibt ein solcher Ak auch einen prognostischen Hinweis: Die meisten Patienten verschlechtern sich progredient und versterben entweder an dem tumorösen Grundleiden oder – noch häufiger – der neurologischen Erkrankung (Sillevis Smitt et al., 2002). Immuntherapien gelten als wenig hilfreich; die Chance, dem Patienten durch eine Tumorsektion zu einem Stillstand der fortschreitenden neurologischen Beeinträchtigungen zu verhelfen ist immerhin gegeben (Keime-Guibert et al., 1999; Keime-Guibert et al., 2000). In Einzelfällen wurde ein ungewöhnlich langes Überleben von Hu-Ak-positiven Tumorpatienten mit neurologischen Symptomen beobachtet (Poepel et al., 2007). Als Erklärung wird angeführt, dass möglicherweise die Tumorabwehr, die im Sinne einer Kreuzreaktion auch das Nervensystem schädigt, besonders effizient das neuroplastische Wachstum hemmt und so die Tumorerkrankung gut kontrolliert. Bei Langzeitverläufen von Hu-Ak-positiven Patienten wurde keine Übereinstimmung zwischen dem Titerverlauf und dem klinischen Verlauf festgestellt (Llado et al., 2004).

- Zum anderen soll eine Untersuchung auf VGKC-Ak erfolgen. VGKC-Ak wurden zunächst bekannt durch ihre Assoziation mit einer Erkrankung des peripheren Nervensystems, dem Isaacs-Syndrom, einer erworbenen Neuromyotomie (Hart et al., 1997). Diese unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen korrelieren offenbar mit der unterschiedlichen Spezifität der VGKC-Ak für verschiedene Shaker-Kaliumkanaluntereinheiten: Bei LE eine höhere Affinität zu Kv1.1, bei Neuromyotomie

eine höhere Affinität zu Kv1.2 (Kleopa et al., 2006). In der Routinediagnostik wird diese Unterscheidung aber noch nicht vorgenommen. Dem Problem möglicher falsch-positiver Befunde in den kürzlich publizierten LE-Serien (Vincent et al., 2004; Thieben et al., 2004) wurde dadurch begegnet, dass zum einen das klinische Bild mit Erkrankungszeichen, die dem limbischen System zugeordnet sind, zum Eingangskriterium gemacht wurde und zum anderen an Kontrollpersonen die Grenze noch normaler Titer definiert wurde. In technischer Hinsicht ist zu bemerken, dass der Nachweis dieser Ak im Serum besser gelingt als im Liquor und auf einem Radioimmunopräzipitationsassay unter Verwendung des VGKC-bindenden Schlangengifts Dendrotoxin beruht.

Ad 3: Es besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass bei Patienten mit einem potentiell paraneoplastisch verursachten Syndrom wie bei der LE eine Tumorsuche vorzunehmen ist. Es fehlt aber an Evidenz bezüglich der Frage, welcher diagnostische Aufwand in welchem Fall indiziert ist. Die häufig geübte Praxis einer „kleinen Tumorsuche“ bestehend aus Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie ist aber offensichtlich nicht sensitiv genug, die häufig noch kleinen Tumoren bei Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen aufzuspüren. Das sensitivste Verfahren zur Aufdeckung auch kleiner Tumoren ist das Ganzkörper-PET, idealerweise mit CT-Koregistrierung. Bei Patienten, die positiv für einen der hochgradig Paraneoplasie-spezifischen „gut charakterisierten“ Ak waren, erweist sich das sehr deutlich: In mehreren Serien konnte auch bei Patienten, bei denen mit konventionellen radiologischen Kriterien kein Tumor gefunden werden konnte, mittels Ganzkörper-PET ein Malignom lokalisiert werden (Antoine et al., 2000; Linke et al., 2004; Younes-Mhenni et al., 2004). Bei breiterem Einsatz des Verfahrens ohne Einschränkung auf Fälle mit „well characterised“ paraneoplastischen Auto-Ak kommt es erwartungsgemäß auch zu falsch-positiven Befunden, das heißt, dass hypermetabole Areale entdeckt werden, die bei histologischer Untersuchung keine Tumorzellen enthalten, sondern beispielsweise unspezifische entzündliche Veränderungen (Rees et al., 2001). An der Bonner Klinik für Epileptologie wird die Tumorsuche am individuellen Risikoprofil der Patienten ausgerichtet (siehe Tabelle 1). Ein Sonderaspekt der Frage nach dem angemessenen Umfang der Tumorsuche ist der Umgang mit VGKC-Ak-positiven LE-Patienten. Zweifellos weist die Mehrzahl dieser Patienten keinen Tumor auf. Allerdings wurden

inzwischen zwei Patienten mit Lungentumoren und VGKC-Ak beschrieben. Insofern verhält man sich an der Bonner Klinik für Epileptologie nicht anders als bei den Patienten mit der Diagnose einer „möglichen LE“.

A Alle	Thorax- und Abdomen-CT mit Kontrastmittel
B Frauen	Gynäkologisches Konsil Mammographie
C Männer < 50 Jahre	Urologisches Konsil (Hodentumor?)
D Männer > 50 Jahre	Prostata-spezifisches Antigen (PSA) im Serum Urologisches Konsil (Prostata-CA?)
E Situation I: Verdacht auf LE plus einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 60 Jahre</li> <li>• B-Symptomatik</li> <li>• Nikotinabusus</li> <li>• Anderer Risikofaktor für Tumorerkrankung, der eine Untersuchung mittels Ganzkörper-PET nahe legt</li> </ul> <p><u>oder</u></p> Situation II definitive LE mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis eines „gut charakterisierten“ Ak</li> </ul> <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bekanntem Tumor (dann Ausschluss eines Zweitumors nötig)</li> </ul>	Ganzkörper-PET mit CT-Koregistrierung (ersetzt A, wenn zusätzlich ein CT mit Kontrastmittel angefertigt wird)

**Tabelle 1:** Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen LE“, Bonner Protokoll (Bien, 2008).

#### 1.2.8.4. Ziel des diagnostischen Prozesses

Angestrebt wird die LE gemäß den Angaben in Abbildung 8 in eine der drei Kategorien „Verdacht auf LE“, „mögliche LE“ oder „definitive LE“ einzuordnen. Bei Patienten mit der definitiven Diagnose sollte in der Kommunikation zwischen Ärzten die Ak-Spezifität und

das Ergebnis der Tumorsuche mitgeteilt werden. Aus diesen Daten ergeben sich die entscheidenden Anhaltspunkte für die Prognose und Therapie.

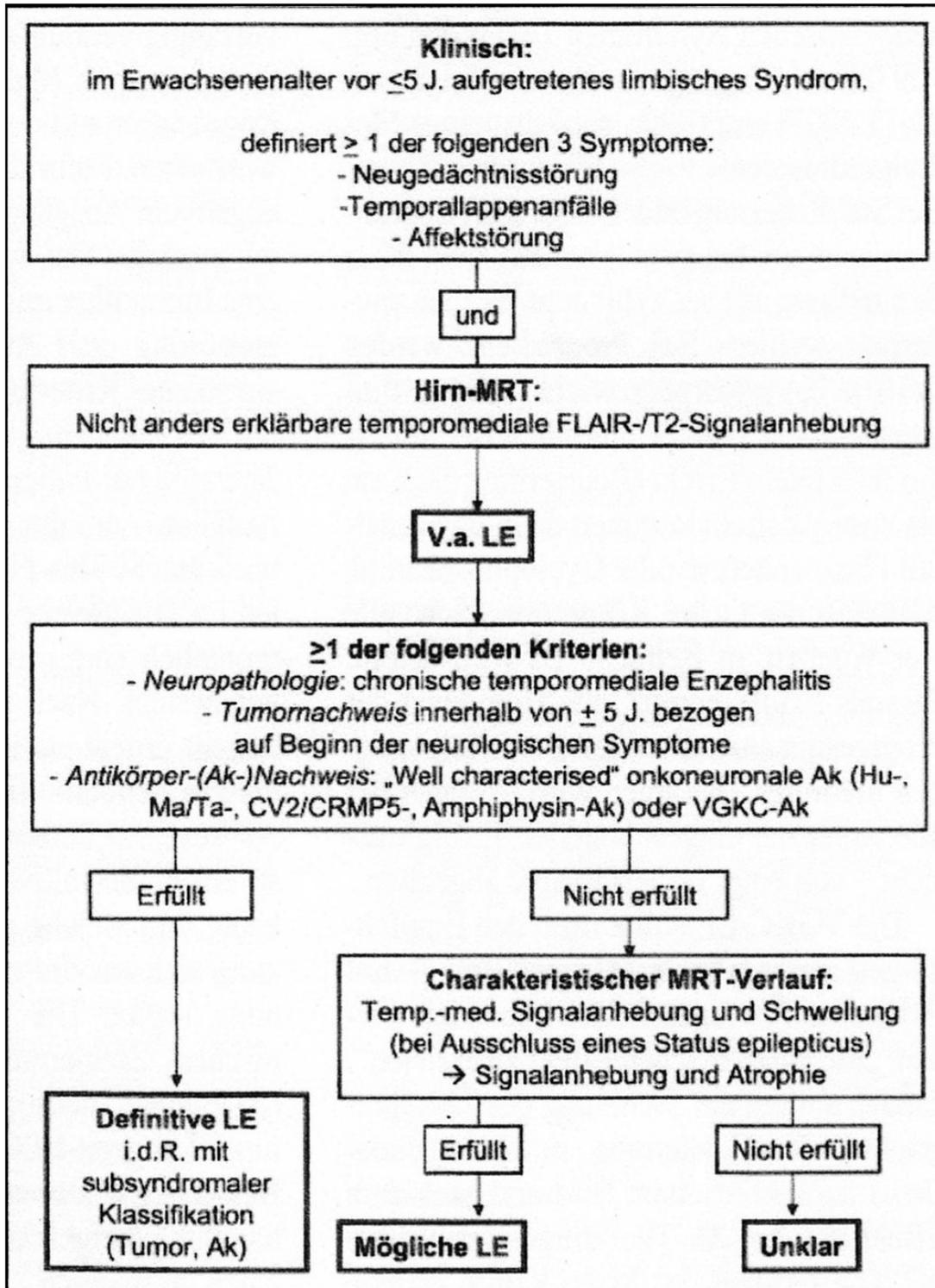


Abbildung 8: Bonner diagnostische Kriterien für LE (Bien, 2008).

### 1.2.9. Therapie und Prognose

Die Datenlage zur Therapie und zum Outcome der LE besteht aus wenigen Einzelfallstudien und kleinen, unkontrollierten Fallserien. Insofern sind die folgenden Aussagen nur unter erheblichen Vorbehalten möglich (Bien, 2008).

Wie bereits angedeutet, ist die Therapie der PLE-Patienten mit Ak gegen intrazelluläre Antigene frustran. Den besten Effekt scheint eine Tumorthherapie zu haben. Dies kann zu einer Besserung oder zumindest zu einem Progressionsstillstand der neurologischen Defizite führen. Eine immunsuppressive oder -modulierende Therapie (zum Beispiel Kortikosteroide oder i.v.-Immunglobuline, IVIG) scheint keine negativen Folgen für die Prognose der Tumorerkrankung zu haben, so dass sie zusätzlich zur Tumorthherapie zum Einsatz kommen kann und möglicherweise in Einzelfällen das Outcome verbessert (Gultekin et al., 2000; Keime-Guibert et al., 1999; Keime-Guibert et al., 2000). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu paraneoplastischen Syndromen (<http://www.dgn.org/109.0.html>, Zugang zur Seite erfolgte am 30.05.2008) empfiehlt, zunächst einen Methylprednisolon-i.v.-„Stoß“ durchzuführen. Bei Stabilisierung oder Besserung (Beurteilung nach ein bis zwei Wochen) kann diese Behandlung alle sechs bis acht Wochen wiederholt werden. Bei Progredienz werden IVIG je 0,4 g/kg Körpergewicht (KG) an fünf konsekutiven Tagen empfohlen. Bei weiterhin fehlendem Effekt (Beurteilung nach ein bis zwei Wochen) kommen dann im Einzelfall Plasmapherese oder Cyclophosphamid, zum Beispiel 750 mg i.v./m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 4 Wochen, in Betracht. Es wird betont, dass als Erfolg bereits eine Hemmung der Progression anzusehen sei. Bei Erfolglosigkeit mehrerer Therapien wird – wegen der überhaupt nur eingeschränkten Erfolgsaussicht – von einer Dauertherapie abgeraten.

Die VGKC-LE sollte nach den Empfehlungen der Oxforder Gruppe initial mit IVIG oder Plasmaaustausch behandelt werden, „um einen raschen Effekt zu erzielen“; danach sollten zur Sicherung des Therapieerfolges Kortikosteroide in absteigender Dosis nach klinischem Bild und nach dem Effekt auf den Ak-Titer eingesetzt werden (Vincent et al., 2004). Die Gruppe der Mayo-Klinik erzielte gleichartige Erfolge – deutliche Besserungen, zum Teil weitgehende Restitutionen – mit dem frühzeitigen Einsatz hoch dosierter Kortikoide (Thieben et al., 2004).

Noch weniger als über die zuvor beschriebenen Gruppen ist hinsichtlich der Ak-negativen LE-Fälle bekannt. Mindestens ein Teil der Ak-negativen, nicht-paraneoplastisch erkrankten LE-Patienten besserte sich auf hoch dosierte Steroidtherapie (Bien et al., 2000) oder Plasmapherese plus IVIG (Mori et al., 2002).

Für die initiale praktische Patientenbehandlung sind diese Ak-basierten Unterscheidungen irrelevant, weil die Resultate der Ak-Untersuchungen erst nach einigen Wochen vorliegen. Es wird daher empfohlen, die Immuntherapie unmittelbar nach Stellung der Verdachtsdiagnose einer LE, was einen Ausschluss der wichtigsten Differentialdiagnosen voraussetzt, einzuleiten (Darnell und Posner, 2005). Das Vorgehen an der Bonner Klinik für Epileptologie sieht folgendermaßen aus: Sollte ein Tumor gefunden werden, wird dessen Behandlung vorrangig veranlasst. Über weitere immuntherapeutische Maßnahmen wird dann in Kooperation mit der für den Tumor verantwortlichen Fachrichtung entschieden. Bei negativem Ausgang der Tumorsuche wird zunächst festgelegt, welches Zielsymptom für eine Immuntherapie besteht (zum Beispiel Gedächtnisstörung oder Anfallshäufigkeit). Wenn ein solches Kriterium etabliert ist, wird – in Ergänzung zu einer antikonvulsiven Therapie bei Patienten mit rezidivierenden Anfällen – mit der stationären Gabe von 3- bis 5-mal 500 bis 1000 mg Methylprednisolon i.v. begonnen. Die gleiche Dosis wird anschließend monatlich vom niedergelassenen Kollegen verabreicht. Nach drei Monaten wird der Patient erneut stationär aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt liegen die Ergebnisse der Antikörpertests vor, so dass klar ist, ob die Diagnose einer „definitiven LE“ gestellt werden kann und welche prognostische Einschätzung sich aus der subsyndromalen Einordnung ergibt. Die zuvor bestimmten klinischen Zielparameter werden evaluiert (Anamnese, neuropsychologische Re-Testung, Langzeit-EEG). Wenn eine klinische Besserung dokumentiert wird, wird die Behandlung fortgesetzt und nach einigen Monaten allmählich, durch zunehmende Verringerung der monatlichen Dosis in Form einer Senkung der Applikationsfrequenz, zum Beispiel nur noch 1- oder 2-mal 500-1000 mg Methylprednisolon i.v. pro Monat, ausgeschlichen. Bei fehlendem Effekt wird entweder auf eine hoch dosierte orale Therapie (100 mg Prednison pro Tag für 4 Wochen, dann langsame Reduktion nach klinischem Bild) mit zusätzlicher Gabe von Azathioprin (Ziel: Lymphozytenzahl von 600-1200/ $\mu$ l, ohne eine Leukozytengesamtzahl von 3000/ $\mu$ l zu unterschreiten), um langfristig Steroide „einsparen“ zu können, oder auf IVIG (3-mal 0,4

g/kg KG an drei aufeinander folgenden Tagen, danach monatlich einmal 0,4 g/kg KG) umgestellt. Auch dieses neue Regime wird für drei Monate eingesetzt und dann sein Erfolg evaluiert. Bei klinischer Verbesserung wird die Behandlung fortgesetzt, bei fehlendem Effekt wird sie beendet. In diesem Fall wird nur dann die immuntherapeutische Strategie erneut geändert, zum Beispiel Immunadsorption oder Einführung eines anderen Immunsuppressivums, wenn der Patient VGKC-Ak-positiv war, weil dies ein gutes Outcome bei adäquater Immuntherapie erwarten lässt. In allen anderen Fällen wird die Immuntherapie beendet, da ihre Risiken dann nach gegenwärtigem Kenntnisstand in keinem vertretbaren Verhältnis zu den Erfolgsaussichten stehen.

### **1.3. PET/CT**

#### **1.3.1. Positronenemissionstomographie (PET)**

##### **1.3.1.1. Allgemeines**

Bereits 1952 stellten Gordon L. Brownell und Williams Sweet vom Massachusetts General Hospital mit Hilfe von Positronen einen Gehirntumor dar. Sie konnten eine Aussage über die ungefähre Lokalisation des Tumors treffen, indem sie mit einem einzigen Detektor Aufnahmen von verschiedenen Seiten des Schädels durchführten. Erstmals beschrieben wurde die PET schon 1962 von Rankowitz et al., mit mehreren Detektoren in einer Reihe (Rankowitz et al., 1962). 1973 maßen Kuhl et al. Gewebekonzentrationen von Radioisotopen auf Schnittbildern (Kuhl et al., 1973).

1975 wurde dann das erste PET-Gerät von der Industrie vorgestellt. Gemessen wurde 1979 primär der zerebrale Glukosestoffwechsel des Menschen mit der neu synthetisierten  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose (FDG). Anfang 1980 wurde dann der erste Vollringtomograph eingeführt. Die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET wurde zunächst bei kardiologischen und neurologischen Fragestellungen angewandt, ab 1990 dann auch bei onkologischen Fragestellungen. Heute wird die PET, speziell die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, hauptsächlich bei onkologischen Fragestellungen eingesetzt (Wieler, 1999; Kletter und Becherer, 1999).

##### **1.3.1.2. Physikalische Grundlagen**

Die PET ist eine bildgebende Methode zur nicht-invasiven Erfassung und Darstellung metabolischer bzw. funktioneller Zusammenhänge. Mittels der PET können dreidimensional Radioaktivitätsverteilungen in Geweben räumlich erfasst, dargestellt und quantifiziert werden.

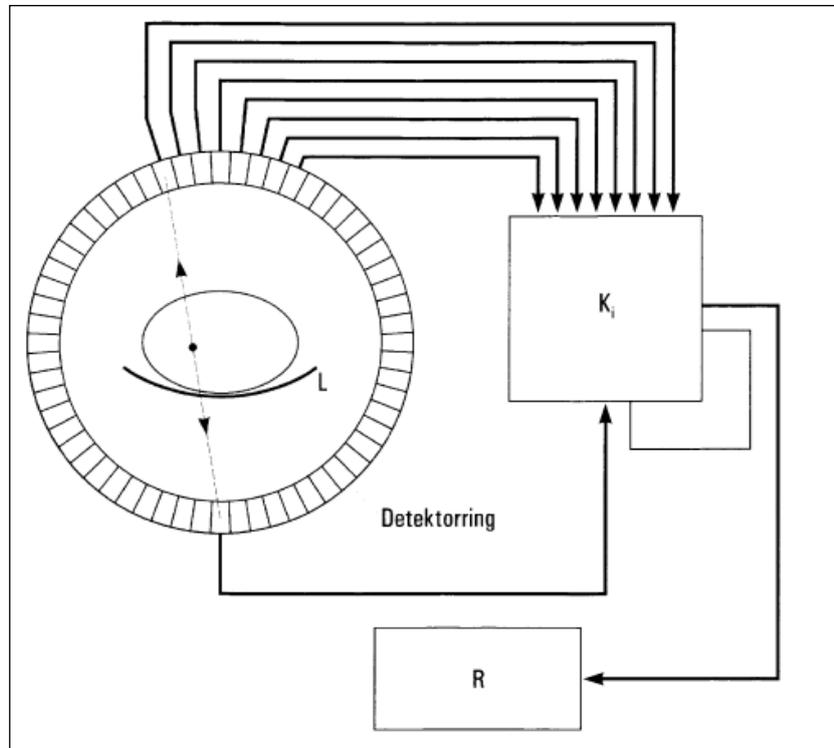
Alle radioaktiven Nuklide, die sich für die PET eignen sind Positronenemitter, die sehr kurze Halbwertszeiten besitzen. Sie werden künstlich in einem Zyklotron-Beschleuniger durch Ionen mit hoher Bewegungsenergie (5-20 MeV) erzeugt und anschließend in

einem Chemiemodul in organische Verbindungen eingebettet. Das nutzbare Nuklid zerfällt nach kurzer Zeit wieder in der Hauptsache durch einen Beta<sup>+</sup>-Zerfall unter Aussendung eines Positrons und eines Neutrinos. Das Positron wiederum wird in der Materie innerhalb einer kurzen Pfadlänge (0,9-3,3 mm) bis auf thermische Energien abgebremst und vereint sich dann mit seinem Antiteilchen, einem normalen Elektron, zu einem Positronium-Atom. Dieses Gebilde löscht sich selber innerhalb sehr kurzer Zeit aus ( $10^{-10}$  s) und überträgt dabei seine Ruheenergie von  $2 \times 511$  KeV auf zwei Gammaquanten, die ihren Entstehungsort um 180 Grad gegeneinander versetzt verlassen. Diese beiden Gammaquanten entstehen also gleichzeitig und bewegen sich auf einer Linie genau entgegengesetzt. Dies sind die beiden Eigenschaften, die in einem PET-Scanner genutzt werden, um das Ereignis und den Ort des Ereignisses zu bestimmen (siehe Abbildung 9).

#### **1.3.1.3. Aufbau des Scanners und Messung**

Der Tomograph besteht aus einem Vollring mit mehreren Blockdetektoren nebeneinander, die in Koinzidenz geschaltet sind. Die jeweils gegenüberliegenden Detektoren sind ebenfalls miteinander in Koinzidenz geschaltet. Diese Koinzidenzen werden zur Unterdrückung unerwünschter Detektionsereignisse, aber gleichzeitig auch zur genauen Ortsbestimmung der Strahlungsquelle genutzt. Mit einer großen Zahl gleichzeitig arbeitender Detektoren wird durch Feststellung, welche Detektoren wie oft in Koinzidenz ansprechen, die räumliche Verteilung der radioaktiven Substanz im Untersuchungsvolumen gemessen (siehe Abbildung 9). Die Kombination von Detektorenringen erlaubt die gleichzeitige Erfassung mehrerer Schnittbilder auf einmal, so dass auch die Aktivitätsverteilung von Organen, die mehrere Schnittbilder beanspruchen, möglich ist. Insgesamt entstehen somit mehr Schnittebenen, die Dateninformation wird wesentlich genauer und die Aktivitätsverteilung im Querschnitt des zu untersuchenden Objektes kann mit höherer Sensitivität berechnet werden (dreidimensionale Messung). Die Winkelunschärfe von 0,5 Grad sowie die Tatsache, dass das Positron nicht am Ort seiner Entstehung, sondern am Ort seiner Vernichtung

detektiert wird, ergibt eine theoretisch maximale räumliche Auflösung von etwa 1 mm (Wieler, 1999; Wienhard et al., 1989).

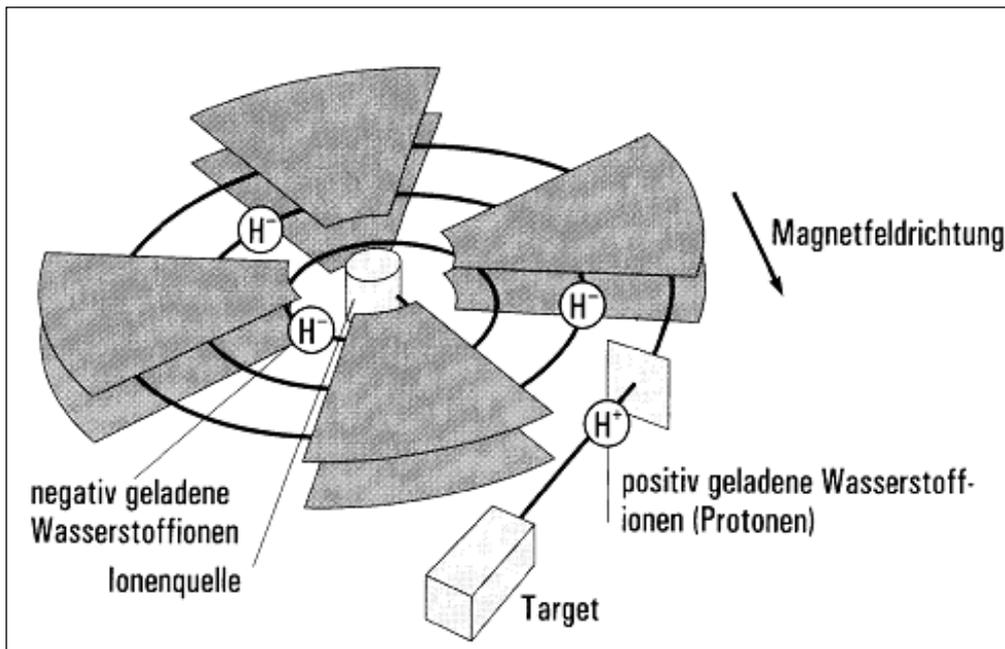


**Abbildung 9:** Schematische Darstellung eines Positronen-Emissionstomographen und seines Messprinzips: K<sub>i</sub>: Koinzidenzschaltung; R: Rechner; L: Liege (modifiziert nach Schicha und Schober, 2003).

#### 1.3.1.4. 18F-Fluorodeoxyglukose (FDG)-PET

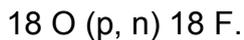
##### 1.3.1.4.1. Produktion von 18F-FDG

Zur Produktion von 18F-FDG benötigt man, wie oben bereits erwähnt, Ionen mit hoher Bewegungsenergie (5-20 MeV). Diese Ionen werden unter Verwendung eines Zyklotrons beschleunigt (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Schema eines Zyklotronbeschleunigers (modifiziert nach Schicha, 2003).

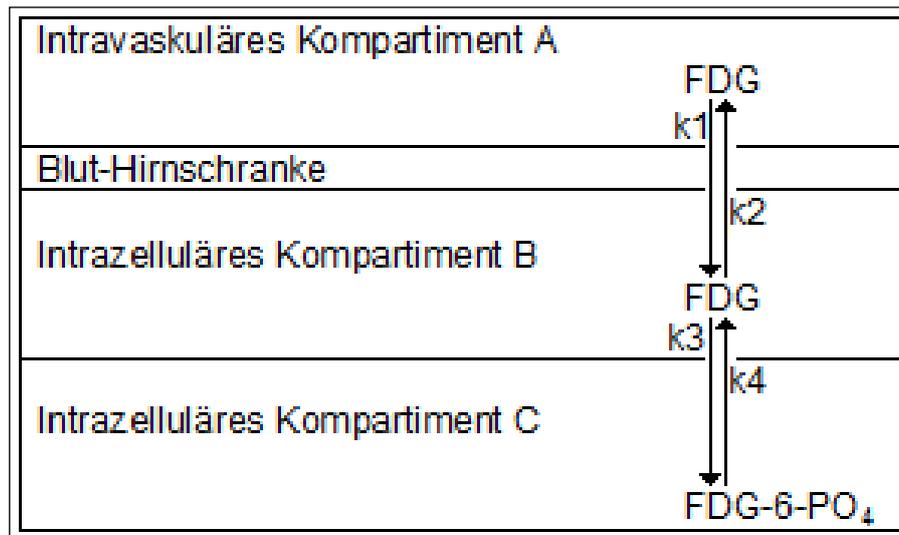
Dabei werden über eine zentral angebrachte Ionenquelle geladene Teilchen in einem Hochfrequenzfeld im Hochvakuum über eine Spiralbahn mit einem immer weiter zunehmenden Radius (aufgrund der höher werdenden Geschwindigkeit) beschleunigt. Die beschleunigten Teilchen werden dann auf ein sogenanntes Target (Zielfläche), in diesem Fall  $^{18}\text{O}$  angereichertes Wasser ( $^{18}\text{O}$  Wasser, Anreicherungsgrad  $> 98\%$ ) geschossen und es kommt zu folgender Kernreaktion:



Dies bedeutet, dass über das Eindringen eines Protons und über das Herausschlagen von einem Neutron  $^{18}\text{F}$  entsteht. Nach der Radionuklidproduktion erfolgt die Radiosynthese. Das trägerarme  $^{18}\text{F}$  Fluorid wird mittels großer Kationen (z.B. Tetrabutylammonium-Kationen,  $\text{Bu}_4\text{N}^+$ ) in eine reaktivere (nukleophilere) Form überführt. Nach dieser Reaktion erfolgt die Hydrolyse (Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen) des Zwischenproduktes zum eigentlichen Radiopharmakon. Die Reaktionslösung wird weiter gereinigt und schließlich in eine physiologische Injektionslösung überführt.

#### 1.3.1.4.2. Pharmakokinetik

<sup>18</sup>F-FDG besteht aus dem Glukoseanalogon 2-Deoxyglukose und dem Fluor-18 (<sup>18</sup>F) als Positronenstrahler. <sup>18</sup>F besitzt im Vergleich zu anderen Positronenstrahlern eine relativ geringe Energie (maximal 635 KeV) und ist aufgrund der leichten Herstellbarkeit und der relativ hohen Stabilität weit verbreitet (Wienhard et al., 1989). Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit von 110 Minuten ist <sup>18</sup>F das PET-Nuklid mit der größten praktischen Bedeutung. Da die Energieversorgung des Gehirns nahezu ausschließlich von der Zufuhr von Glukose abhängt, ist der Glukosemetabolismus im Gehirn der wichtigste Stoffwechselprozeß zur Erfassung von Hirnfunktionen. In der klinischen Routine wird deshalb das Glukoseanalogon <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose als energiespezifisches Maß der neuronalen Funktion (Phelps et al., 1981) verwendet. Diese markierte Zuckerlösung wird wie normale Glukose in die Zellen transportiert und zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Im Gegensatz zu ihrem physiologischen Analogon kann sie dann jedoch nicht weiterverarbeitet werden und wird so in den Nervenzellen akkumuliert. Mit Hilfe des für die in vivo Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach Sokoloff et al. (siehe Abbildung 11), welches das pharmakokinetische Verhalten von FDG beschreibt, kann aus der Aufnahme von <sup>18</sup>F-FDG im Gehirn relativ zuverlässig die regionale zerebrale Stoffwechselrate der Glukose quantifiziert werden (Sokoloff et al., 1977; Phelps et. al., 1979).



**Abbildung 11:** Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels. Aus dem Intravasalraum wird FDG (Fluorodeoxyglukose) entsprechend der Transportrate  $k_1$  in die Zelle aufgenommen bzw. zurücktransportiert ( $k_2$ ). Nach der Phosphorylierung ( $k_3$ ) kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von  $\text{FDG-6-PO}_4$ , da die Dephosphorylierung ( $k_4$ ) sehr langsam abläuft (modifiziert nach Sokoloff et al., 1977).

### 1.3.2. Computertomographie (CT)

Die CT ist wie die PET eine tomographische Bildgebungsmethode. Im Unterschied zur Emissionsmessung der PET wird eine externe Transmissionsquelle – eine Röntgenröhre – als Strahlungsquelle verwendet, die in Kombination mit einem gegenüberliegenden Detektorfeld die Messung der Strahlenabschwächung durch den Körper ermöglicht. Die CT erlaubt somit die räumlich hoch auflösende Darstellung anatomischer bzw. morphologischer Zusammenhänge.

### 1.3.3. PET/CT-Kombinationsscanner

Ein PET/CT-Scanner besteht aus zwei Geräteeinheiten: Einem Positronenemissionstomographen und einem Computertomographen, die in einem gemeinsamen Gehäuse integriert sind und einen gemeinsamen Patiententisch haben. Dies ermöglicht es, auf Gewebefunktionen basierende Aktivitätsverteilungen mit

anatomischen Bildern zu korrelieren. Die Positronenemissionstomographie in dieser apparativen Kombination hat sich in den letzten Jahren zu einer der wichtigsten bildgebenden diagnostischen Methoden in der Medizin entwickelt. Der PET-Teil erzeugt dabei – wie oben beschrieben – schichtweise Bilder von Stoffwechselfvorgängen im Körper. Die einzelnen Organstrukturen nehmen den Tracer unabhängig von der Gewebedichte auf. Letztere stellt aber eine der grundlegenden Eigenschaften einer bildlichen Vorstellung der Organe und Strukturen des Körpers dar. Aus diesem Grund zeigen reine PET-Bilder nur eine schlechte anatomische Darstellung der Körperstrukturen. Sie zeigen eben im Wesentlichen deren Funktion bezüglich des verwendeten Tracers. Mit dem mittels des CT-Teils gemessenen Absorptionsprofils der Strahlung können dann Querschnittsbilder mit hoher anatomischer Detailschärfe (Dichteunterschieden) berechnet werden. Als Leitprinzip während der Entwicklung der PET/CT galt, dass der PET-Teil des Kombinations-Scanners die höchstmögliche Empfindlichkeit und Raumauflösung aufweisen muss, um den Fähigkeiten des CT-Teils Rechnung zu tragen. Demgegenüber musste der CT-Teil drei Funktionen erfüllen: Eine Korrelation zwischen den funktionellen Informationen und der Anatomie herstellen, klinische CT-Bilder von diagnostisch auswertbarer Qualität liefern (Townsend, 2001) und die Mittel für eine Abschwächungskorrektur der PET-Daten auf CT-Basis zur Verfügung stellen (Kinahan et al., 1998). Diese Schwächungskorrektur der PET-Messung beschleunigt so ganz wesentlich die Untersuchung gegenüber herkömmlichen PET-Scannern und Koinzidenzkameras, so dass eine PET/CT-Untersuchung nur noch 20-30 Minuten dauert.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 81 Patienten, davon 47 männlich und 34 weiblich, mit einer Altersverteilung von 8 bis 84 Jahren und einem Alters-Mittelwert von 52,9 bzw. einem Alters-Median von 54 Jahren, aus insgesamt 89 Untersuchungen der Jahre 2003 bis Januar 2008 ausgewertet, die aufgrund des Verdachtes auf eine limbische Enzephalitis aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie in die Klinik für Nuklearmedizin zur Durchführung einer Hirn- bzw. Ganzkörper-PET/CT überwiesen wurden.

Diese Untersuchung diente zum einen, wie aus Tabelle 1 (Bonner Protokoll) ersichtlich, der Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen LE“, zum anderen aber auch der Lokalisations- und Aktivitätsdiagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine akute limbische Enzephalitis.

Die Untersuchungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Symptomanifestation durchgeführt, teilweise sogar bei Patienten mit bereits erfolgter Epilepsie-chirurgischer Therapie (selektive Amygdala-Hippocampektomie).

### 2.2. Diagnosestellung

Anhand der vorliegenden Befunde aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie wurden die Patienten nach den Bonner diagnostischen Kriterien für LE (siehe Abbildung 8) den Diagnosen „definitive LE“, „mögliche LE“, „V.a. LE“ und „keine LE“ zugeordnet.

Die Gruppe der Patienten mit „keiner LE“ umfasst folgende vorläufige oder definitive Diagnosen:

- Symptomatische fokale/lokalisationsbezogene Epilepsien:
  - Idiopathische Ammonshornsklerose mit Temporallappenepilepsie
  - Ammonshornsklerose nach "initial precipitating injury"

- Symptomatische Temporallappenepilepsie (vordere 2/3 des Temporallappens oder temporomesial), nicht immunologisch bedingt
- Symptomatische extratemporale Epilepsien
- Andere immunologisch vermittelte Epilepsien:
  - Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis: extratemporale/diffuse immunvermittelte Enzephalopathie, definiert durch Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren
  - Temporallappenepilepsie bei Enzephalitis unklarer Ätiologie
  - SREAT (Steroid-responsive Enzephalopathie bei Autoimmunthyreoiditis)
- Unerklärte fokale Epilepsien:
  - Kryptogene Temporallappenepilepsie (vordere 2/3 des Temporallappens oder temporomesial)
  - Kryptogene extratemporale Epilepsie

## **2.3. Methoden**

### **2.3.1. Durchführung der FDG-PET/CT-Untersuchung**

#### **2.3.1.1. Patientenvorbereitung**

Die wesentlichen Ziele der Patientenvorbereitung sind die Reduktion der Traceraufnahme im Normalgewebe (z.B. Herzmuskel und Skelettmuskulatur) bei Erhaltung der Traceraufnahme in den Zielgewebsstrukturen. Vor der Durchführung der FDG-PET/CT-Untersuchung wurden die Patienten instruiert, dass sie vier bis sechs Stunden vor der Applikation von FDG nicht essen und keine Getränke zu sich nehmen sollten (ausgenommen Wasser), um den physiologischen Blutzuckerspiegel zu senken und einen niedrigen Seruminsulinspiegel zu erreichen. Eine ausreichende Hydrierung wurde empfohlen. Eine parenterale Ernährung oder glukosehaltige Infusionen mussten ebenfalls vier bis sechs Stunden vor der Tracerapplikation abgesetzt werden. Vor der Untersuchung des Gehirns erfolgte die FDG-Injektion beim liegenden Patienten

in einem stillen und abgedunkelten Raum, in dem der Patient nach der Injektion bis zum Start der PET/CT-Untersuchung (etwa 30 Minuten) auch verblieb und während der Verteilungsphase ruhig und entspannt, ohne zu sprechen liegen sollte, um eine erhöhte muskuläre Aufnahme zu vermeiden. Der Blutglukosespiegel wurde vor der FDG-Injektion bestimmt. Bei Patienten mit einer Hyperglykämie über 200 mg/dl wurde die Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt nach erneuter Kontrolle des Glukosespiegels durchgeführt oder der Patient erneut einbestellt, da sonst die Aufnahme in das Zielgewebe erniedrigt sein konnte. Diabetiker durften am Tag der Aufnahme kein Insulin oder bis spätestens 3 Stunden vor der Untersuchung ihre Insulindosis spritzen.

### **2.3.2. Auswertung der PET-Bilder**

Die PET-Bilder lagen als Schnittbilder in koronarer, axialer und sagittaler Schichtung sowie als Oberflächenbilder vor. Für die vorliegende Studie wurde zum einen die visuell-qualitative Auswertung und zum anderen die automatisierte Auswertung mit SPM2 (statistical parametric mapping; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (Zugang zur Seite erfolgte am 10.04.2010)) durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser beiden unterschiedlichen Auswertungsverfahren und die Ergebnisse der auswärtig durchgeführten visuell-qualitativen Analyse der MRT-Bilder konnten dann auch später in Korrelation gesetzt werden.

#### **2.3.2.1. Visuell-qualitative Analyse**

Für die visuell-qualitative Analyse wurden die PET-Daten von allen 81 Patienten verwendet. Die FDG-PET-Datensätze wurden in Form von Schnitt- und Oberflächenbildern von zwei erfahrenen Untersuchern visuell analysiert. Es wurde ein Fragebogen verwendet, mit welchem der fragliche Enzephalitis-Fokus klassifiziert wurde.

Folgende Punkte wurden bei der visuellen Auswertung mit Hilfe des Fragebogens untersucht:

- Hypo- oder Hypermetabolismus in den limbischen Arealen
- Hemisphärenlokalisierung (links/rechts)
- Erkennbarkeit des Fokus (gut erkennbar/schlecht erkennbar)
- Hypo- oder Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien

Die Beurteilung der Basalganglien wurde im Nachhinein in den Fragebogen aufgenommen, da sich bei der ersten visuellen Analyse vereinzelt signifikante Hypo- bzw. Hypermetabolismen in diesen Arealen zeigten.

### **2.3.2.2. SPM-automatisierte Bildverarbeitung**

#### **2.3.2.2.1. Überblick**

SPM2 ist ein interaktives, in MATLAB (Version 7.4.0, kommerzielles Mathematikprogramm von MathWorks Inc., Natick, USA) implementiertes Programm, das zur Auswertung von funktionellen neuroanatomischen Bilddatensätzen weltweit verbreitet ist. Das Programm wurde entwickelt, um statistische Aussagen über funktionelle Hirnaufnahmen (PET, SPECT, funktionelles MRT) zu machen. Ursprünglich zur Auswertung von Hirnaktivierungsstudien entwickelt, wird es heute auch in einer Fülle andere Anwendungsgebiete, wie der Auswertung klinischer 18-FDG-PET-Bilder eingesetzt. SPM ist für den wissenschaftlichen Einsatz frei verfügbar. Verbreitung und Funktionsumfang nehmen von Version zu Version zu.

Für die Datenanalyse wurde ein Intel® Core™2 Duo Computer mit Windows Vista Betriebssystem (Microsoft Corporation) verwendet.

Alle Bilder wurden zur Bildbearbeitung und -auswertung aus dem CTI-Format in das Analyze-7-Format (Mayo Clinic, Rochester, USA) konvertiert, wobei in dieser Arbeit die rechte Hemisphäre rechts dargestellt wurde (neurologische Konvention).

„Statistical parametric maps“ sind dreidimensionale statistische Auswertungen im stereotaktischen Raum, die spezifische regionale Unterschiede zwischen Gruppen von

Bilddatensätzen darstellen. Analysiert werden die Bilder dabei Voxel für Voxel und das Ergebnis wird in Form von Koordinaten im stereotaktischen Raum, räumlicher Ausdehnung der gefundenen Signifikanzen (Clustergröße) und zugehörigem Signifikanzniveau des Clusters (t-Werte, umgewandelt in Z-Werte) aufgelistet.

Graphisch werden diese statistischen Kennzahlen von SPM in einem Glashirn als Projektionen der maximalen Intensität (MIP = maximum intensity projection) dargestellt, was die statistische Auswertung erleichtert. Dank der stereotaktischen Normalisierung lassen sich die gefundenen Signifikanzen dann einfach funktionellen Arealen des Gehirns zuordnen.

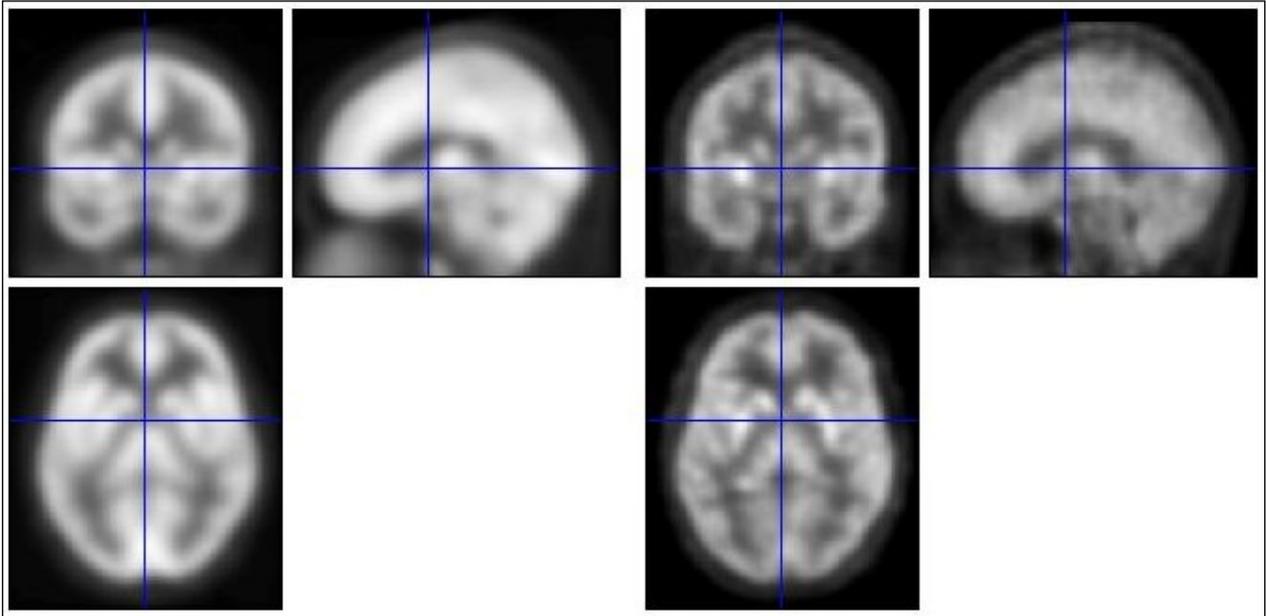
#### **2.3.2.2.2. Durchführung**

Mit Hilfe der automatisierten Analyse wurde nach anatomischer Standardisierung der PET-Datensätze und Generierung von dreidimensionalen stereotaktischen Oberflächenprojektionen ein voxelstatistischer Gruppenvergleich mit einem aus 51 Personen bestehenden Normkollektiv durchgeführt. Mit den Daten des Kontrollkollektivs wurde im SPM-Programm sozusagen ein „Idealgehirn“ gebildet, mit welchem die Patientendaten einzeln verglichen wurden.

Es werden folgende Analyseschritte unterschieden:

##### **1. Stereotaktische Normierung:**

Da die statistische Analyse bei mehreren Patienten erfolgte, mussten die Aufnahmen räumlich normiert werden, um der standardisierten anatomischen SPM-Vorlage zu entsprechen (siehe Abbildung 12). Die Bilder wurden mit Hilfe der in SPM vorgesehenen PET-Vorlage in den Referenzraum des Standardhirns des „Montreal Neurological Institute“ (MNI) überführt, was in isometrischen Voxeln von 2x2x2 mm resultierte. Durch diese anatomische Standardisierung wurde ein individuelles Hirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert (Friston et al., 1991; Minoshima et al., 1994).



**Abbildung 12:** Stereotaktische Normierung. Da im weiteren Verlauf Bilddatensätze mehrerer Probanden miteinander verglichen werden sollten, mussten diese zueinander räumlich normiert werden. Damit sollte gewährleistet sein, dass in der Probandengruppe Aktivierungen in gleichen Hirnarealen auch topographisch als gleich erkannt werden. Die Bilder mussten verformt, d.h. verschoben und gedehnt bzw. gestaucht werden, um sie auf die Struktur eines idealisierten Gehirns abzubilden.

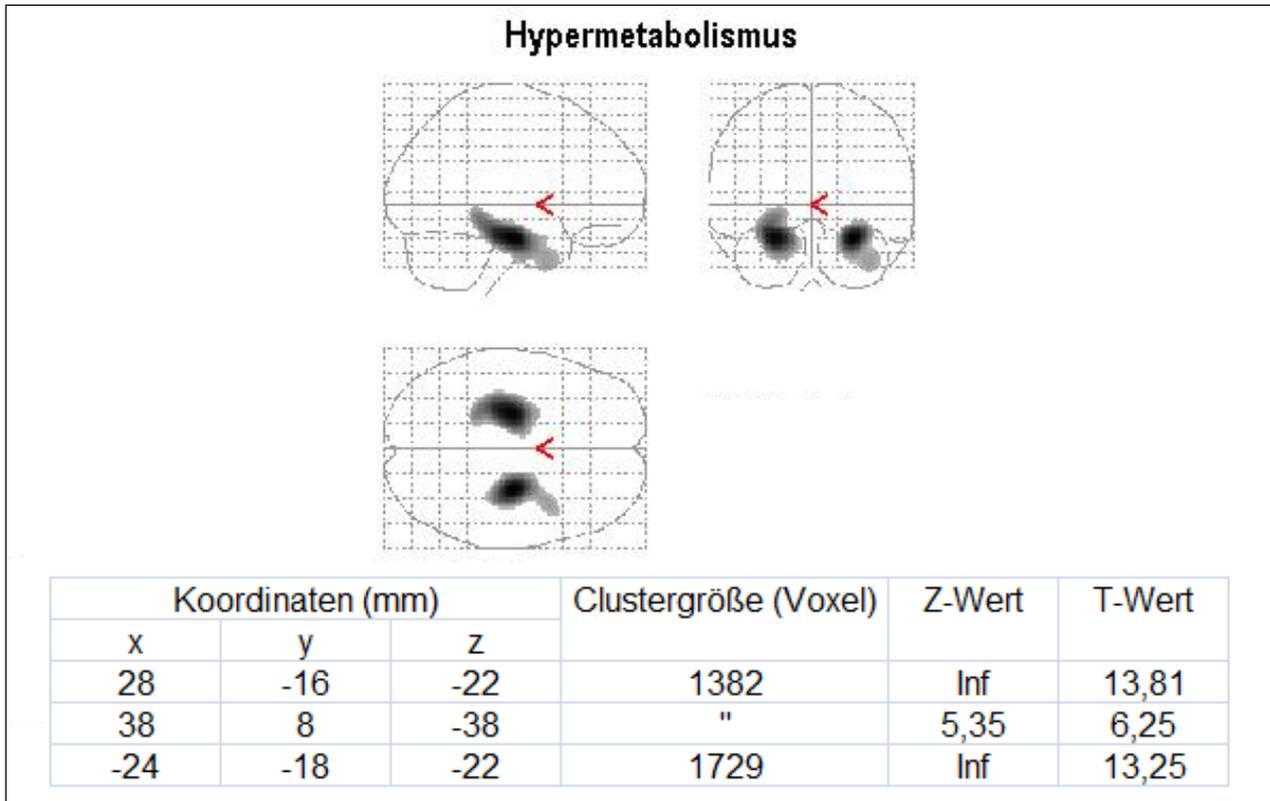
## 2. Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion:

Nach anatomischer Standardisierung wurden eventuell noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie durch Bildglättung in einem dreidimensionalen Gaußschen Filter minimiert (Worsley et al., 1992), wodurch sich eine effektive Auflösung von 12 mm FWHM (full width at half maximum) ergab (Friston et al., 1995).

Bei jedem Patienten wurde anschließend ein voxelstatistischer Gruppenvergleich unter Verwendung der so genannten „1scan/subject“-Routine mittels „two sample t-test“ mit einem aus 51 Personen bestehenden Normkollektiv durchgeführt.

Die Unterschiede zwischen dem Glukosemetabolismus des Normkollektivs und dem des jeweiligen Patienten wurden nach Berechnung einer über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz als Voxel-gegen-Voxel-t-Statistik-Werte ermittelt und in Z-Werte transformiert (Worsley et al., 1992).

Signifikante Areale wurden von SPM als Koordinaten im stereotaktischen Raum beschrieben und graphisch auf das MNI-segmentierte Gehirn überlagert und als MIP dargestellt (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Tabellarische und graphische Darstellung signifikanter Cluster. Signifikante Areale wurden von SPM als Koordinaten im stereotaktischen Raum beschrieben und graphisch auf das MNI-segmentierte Gehirn überlagert und als MIP (maximum intensity projection) dargestellt. Inf: unendlich.

Dabei wurde eine Signifikanzschwelle FWE-korrigiert (FWE = family wise error) mit  $p < 0,05$  festgelegt und die Signifikanzschwelle für die Clustergröße auf einen Wert von 100 zusammenhängenden Voxeln festgelegt.

Nur falls diese Auswertung ohne signifikante Cluster blieb, wurde sie ohne Korrektur mit  $p < 0,001$  und gleicher Clustergröße wiederholt, um in diesen Fällen auch weniger signifikante Cluster mit niedrigerem Z-Wert zu erfassen.

Um die mittels SPM berechneten Koordinaten für Areale mit signifikanter Änderung des regionalen Glukosemetabolismus endgültig verwenden zu können, wurden die Daten mit dem in MATLAB implementierten Konversionsprogramm „mni2tal“ von Matthew Brett

(MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK; <http://www.imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach> (Zugang zur Seite erfolgte am 10.04.2010)) in das Talairach Koordinatensystem (Talairach und Tournoux, 1988) transformiert und anschließend mittels Talairach Client, Version 2.4.2 (<http://www.talairach.org/client.html> (Zugang zur Seite erfolgte am 10.04.2010)) die den Koordinaten entsprechenden anatomischen Strukturen ermittelt.

Für die weitere Auswertung hat man sich auf die oben beschriebenen limbischen Areale (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum, Gyrus cinguli, Insula, Corpora mammillaria, Habenula, Nuclei septi, Gyrus orbitofrontalis, Hypothalamus, anteriorer Thalamus) konzentriert und metabolische Auffälligkeiten in diesen Regionen tabellarisch und graphisch zusammengefasst und dargestellt. Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien, die zuvor bei der visuellen Analyse teilweise deutlich imponierten und daher ebenso mit den SPM-Bildern korreliert werden sollten, sowie Auffälligkeiten in anderen Hirnregionen hat man in eine tabellarische Übersicht mit aufgenommen und falls signifikanter als in den oben beschriebenen Regionen besonders markiert.

Man hat sich für die Auswertung nach „metabolischen Auffälligkeiten“ entschieden, was bedeutet, dass Metabolismus und Hemisphären getrennt beurteilt wurden. Wenn also beispielsweise bei einer Untersuchung ein Hypermetabolismus sowohl in der rechten, als auch in der linken Hemisphäre auffiel und in der linken Hemisphäre zusätzlich noch hypometabolische Areale imponierten, führte dies in der statistischen Auswertung zu insgesamt 3 metabolischen Auffälligkeiten.

Bei mehreren limbischen hypo- oder hypermetabolischen Auffälligkeiten in einer Hemisphäre hat man nur die signifikanteste in die Auswertung einfließen lassen.

Da dies die erste Arbeit ist, welche die abgestuften Grade der Diagnosegewissheit für die limbische Enzephalitis mit den Ergebnissen der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder korreliert und so die Frage beantworten soll, ob die Hirn-PET/CT Kriterien liefert, welche die Diagnose einer limbischen Enzephalitis stärken und so zur Spezifizierung der Diagnose beitragen kann, mussten diese Kriterien nach erster Auswertung der Ergebnisse vordefiniert werden, um später, nach der endgültigen Auswertung, genaue Aussagen über mögliche Vor- und Nachteile dieser Kriterien treffen zu können.

Für Auswertung hat man sich für eine Unterteilung in „sehr stark signifikante“ und „weniger stark signifikante“ Auffälligkeiten entschieden. Als Grenze schien hier ein Z-Wert von 4,00 am besten geeignet.

Zusätzlich wurde Arealen mit Clustergröße  $\geq 500$  sowie beidseitig auftretenden Auffälligkeiten besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Bei Patienten mit der Diagnose einer kryptogenen Temporallappenepilepsie, das heißt also bei Patienten mit oben beschriebener Klinik, aber negativem MRT-Befund, wurde die Auswertung auf temporomesial und in den vorderen 2/3 des Temporallappens gelegene Auffälligkeiten ausgeweitet und nicht nur auf die oben beschriebenen limbischen Areale beschränkt. Hier lag das Hauptaugenmerk also nicht nur darauf mögliche unentdeckte limbische Enzephalitiden, sondern temporale epileptogene Areale jeder Ätiologie zu entdecken, um mögliche Vorteile der Hirn-PET- gegenüber der MRT-Untersuchung zu zeigen.

### **2.3.3. Statistische Auswertung**

Die Ergebnisse der SPM-automatisierten und visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder wurden in einer einfachen Vierfeldertafel mittels McNemar-Test auf die Nullhypothese hin überprüft, dass sich die diskordanten Ergebnisse beider Untersuchungen nicht in ihrer Häufigkeitsverteilung unterscheiden (siehe Tabelle 2). Der McNemar-Test zählt zur Gruppe der Chi-Quadrat-Tests. Er vergleicht 2 verbundene Stichproben hinsichtlich eines dichotomen Merkmals. Der McNemar-Test hat wie der Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertest einen Freiheitsgrad (FG = 1). Bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  kann die Nullhypothese verworfen werden, wenn  $\text{Chi}^2 > 3,841$  ist.

	Visuell-qualitative Analyse		
SPM-automatisierte Bildverarbeitung	Auffälligkeit	Keine Auffälligkeit	gesamt
Auffälligkeit	a	b	a+b
Keine Auffälligkeit	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

**Tabelle 2:** Vierfeldertafel. Die Ergebnisse der SPM-automatisierten und visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder wurden in einer einfachen Vierfeldertafel mittels McNemar-Test auf die Nullhypothese hin überprüft, dass sich die diskordanten Ergebnisse beider Untersuchungen (b und c) nicht in ihrer Häufigkeitsverteilung unterscheiden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. SPM-automatisierte Bildverarbeitung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der mittels SPM2 durchgeführten Analysen dargestellt.

In den Tabellen im Anhang sind die signifikanten hypo- und hypermetabolischen Voxel-Cluster mit Hemisphäre und anatomischer Region, Talairach-Koordinaten des höchsten Voxel-Peaks in Millimetern, Z-Wert, T-Wert und Größe des jeweiligen Voxel-Clusters aufgelistet.

Die mit gelb unterlegten Felder zeigen alle extralimbischen bzw., bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, alle extratemporalen Auffälligkeiten. In den mit grün unterlegten Feldern finden sich alle Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien. Lila unterlegte Felder zeigen postoperativ hypometabolische Areale.

Fett gedruckt sind die Regionen, welche signifikantere Voxel-Cluster zeigen als die in den limbischen, bzw. temporalen Regionen.

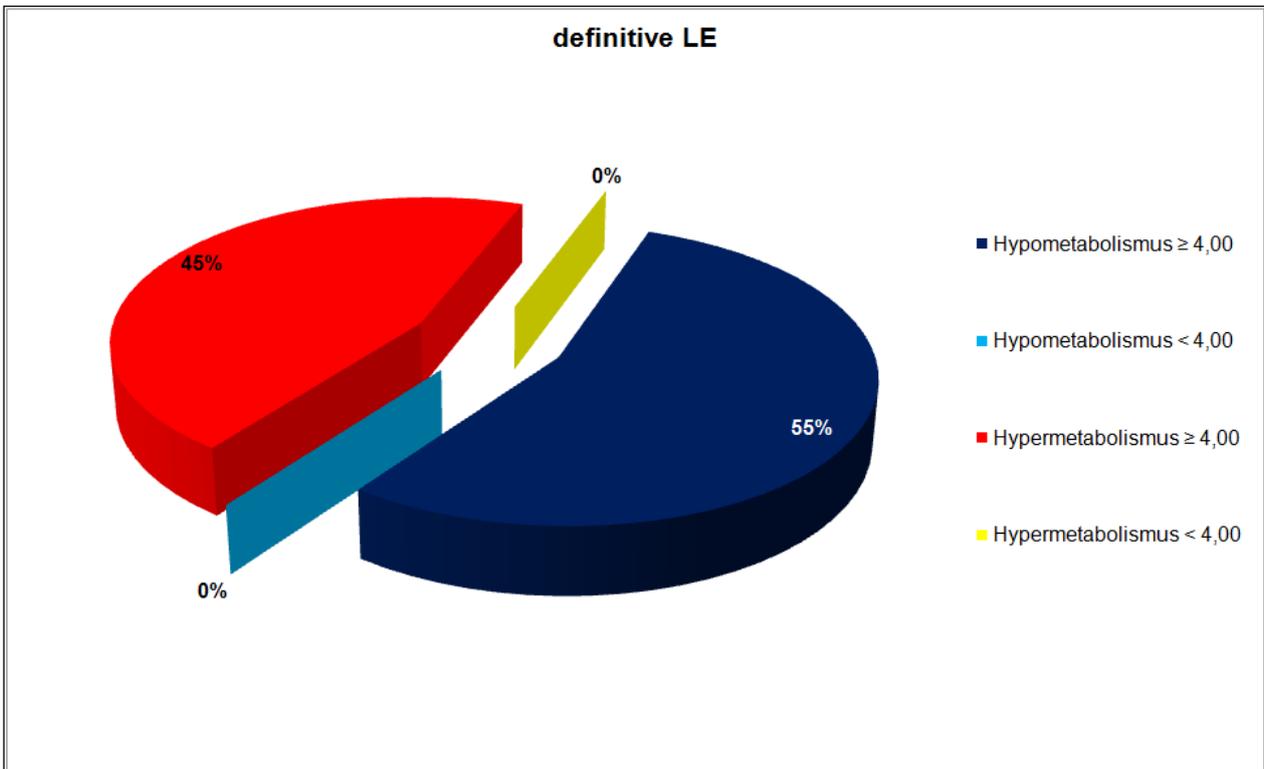
Die in der Spalte „Voxelgröße (Cluster)“ mit „\*“ markierten Werte zeigen Cluster, welche von SPM innerhalb eines anderen Clusters der angegebenen Größe liegend angegeben wurden.

Bei der Analyse wurde, wie oben beschrieben, eine Signifikanzschwelle FWE-korrigiert mit  $p < 0,05$  festgelegt und die Signifikanzschwelle für die Clustergröße auf einen Wert von 100 zusammenhängenden Voxeln festgelegt. Nur falls diese Auswertung ohne signifikante Cluster blieb, wurde sie ohne Korrektur mit  $p < 0,001$  und gleicher Clustergröße wiederholt, um in diesen Fällen auch weniger signifikante Cluster mit niedrigerem Z-Wert zu erfassen. Diese Cluster sind in den Tabellen an dem Ausdruck „(ohne)“ hinter dem jeweiligen Metabolismus zu erkennen.

Die Diagramme und Erläuterungen im Anschluss zeigen die prozentuale Verteilung (gerundete Werte), der in der SPM-automatisierten Bildverarbeitung gefundenen metabolischen Auffälligkeiten in den limbischen bzw. temporalen Regionen. Postoperativ hypometabolische Areale sind nicht mit in die Statistiken aufgenommen worden.

Die Abbildungen zeigen dann einige ausgewählte Voxel-Cluster aus der SPM-Analyse mit signifikanten Hypo- oder Hypermetabolismen in den limbischen Arealen bzw., bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, temporomesial und in den vorderen 2/3 des Temporallappens.

### 3.1.1. Definitive limbische Enzephalitis



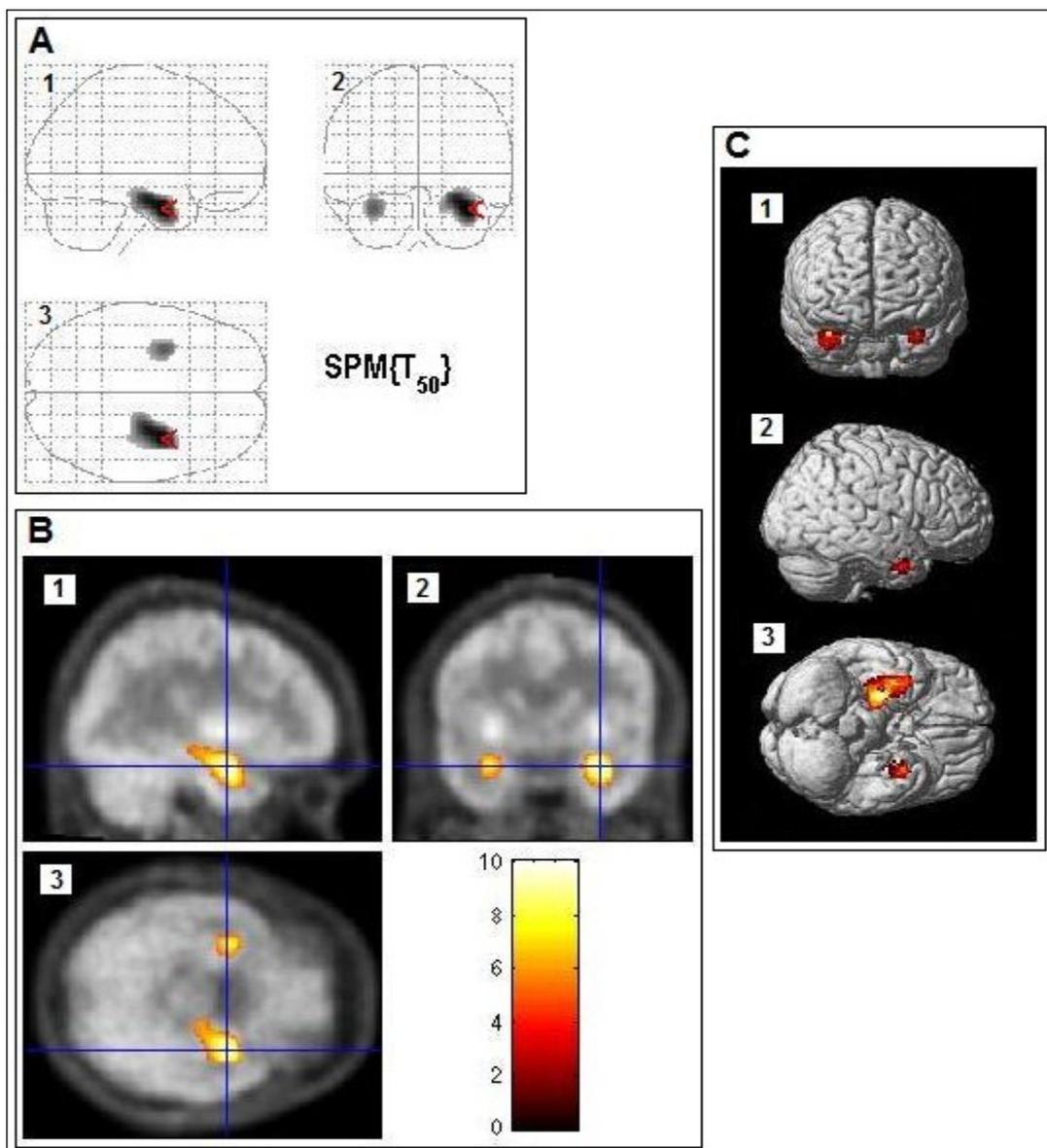
**Abbildung 14:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.

In der SPM-automatisierten Auswertung fanden sich bei den 13 Patienten (6 männliche und 7 weibliche Patienten, mit einer Altersverteilung von 31 bis 68 Jahren und einem Alters-Mittelwert von 51,6 bzw. einem Alters-Median von 55 Jahren) mit definitiver limbischer Enzephalitis in allen Untersuchungen sehr stark signifikante ( $Z$ -Wert  $\geq 4,00$ ) metabolische Auffälligkeiten in den limbischen Regionen (siehe Tabelle 12 im Anhang sowie Abbildung 14).

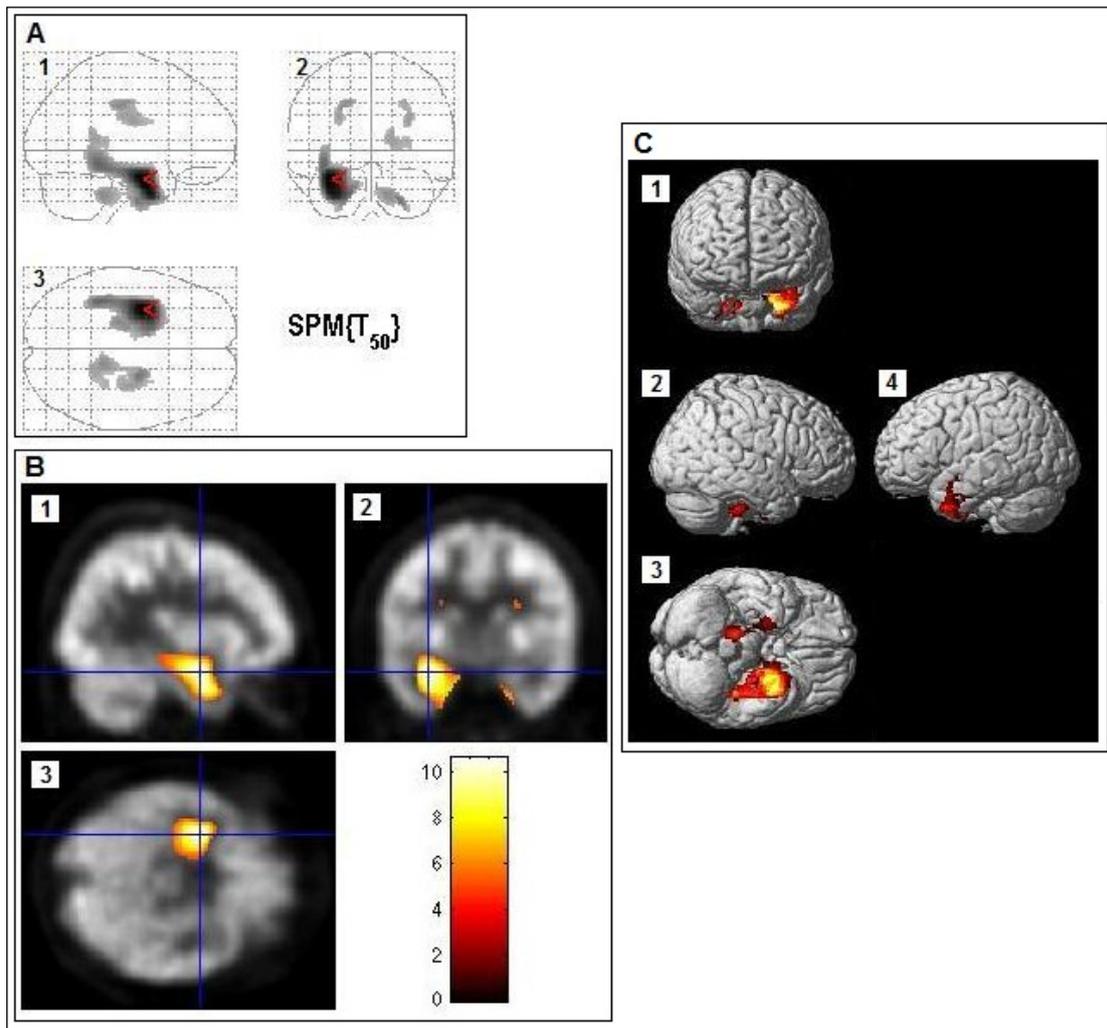
Von den insgesamt 16 Untersuchungen zeigten 4 (25%) einen reinen Hypermetabolismus, 6 (38%) einen reinen, nicht als postoperativen Zustand zu erklärenden Hypometabolismus der limbischen Regionen (siehe Tabelle 12 im Anhang). In 6 Untersuchungen (38%) fanden sich beidseitig auftretende Auffälligkeiten in den limbischen Regionen, in einer Untersuchung ein beidseitiger Hypermetabolismus der Basalganglien.

Darüber hinaus boten 14 (88%) der 16 durchgeführten Untersuchungen limbische

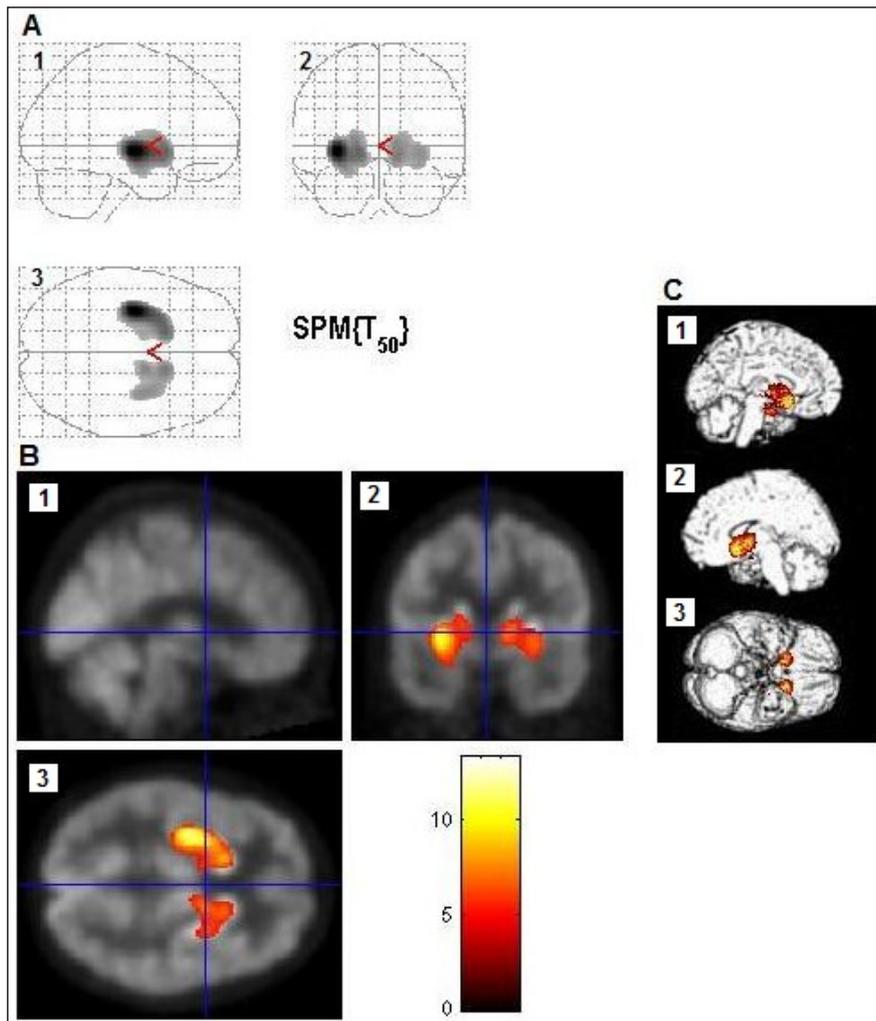
Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$  und eine Untersuchung Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .



**Abbildung 15:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einem 63-jährigen Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis (siehe Tabelle 12 im Anhang, Untersuchung 2) bewiesen durch positive VGKC-Ak. Anamnese: Bei dem Patienten bestanden seit Januar 2006 ausgeprägte kognitive Störungen; im März 2006 kam es zum erstmaligen Auftreten eines tonisch-klonischen Krampfanfalls. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glasshirm projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. C: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein oberflächengerendertes MRT projiziert: 1: frontal; 2: rechts lateral; 3: kaudal.

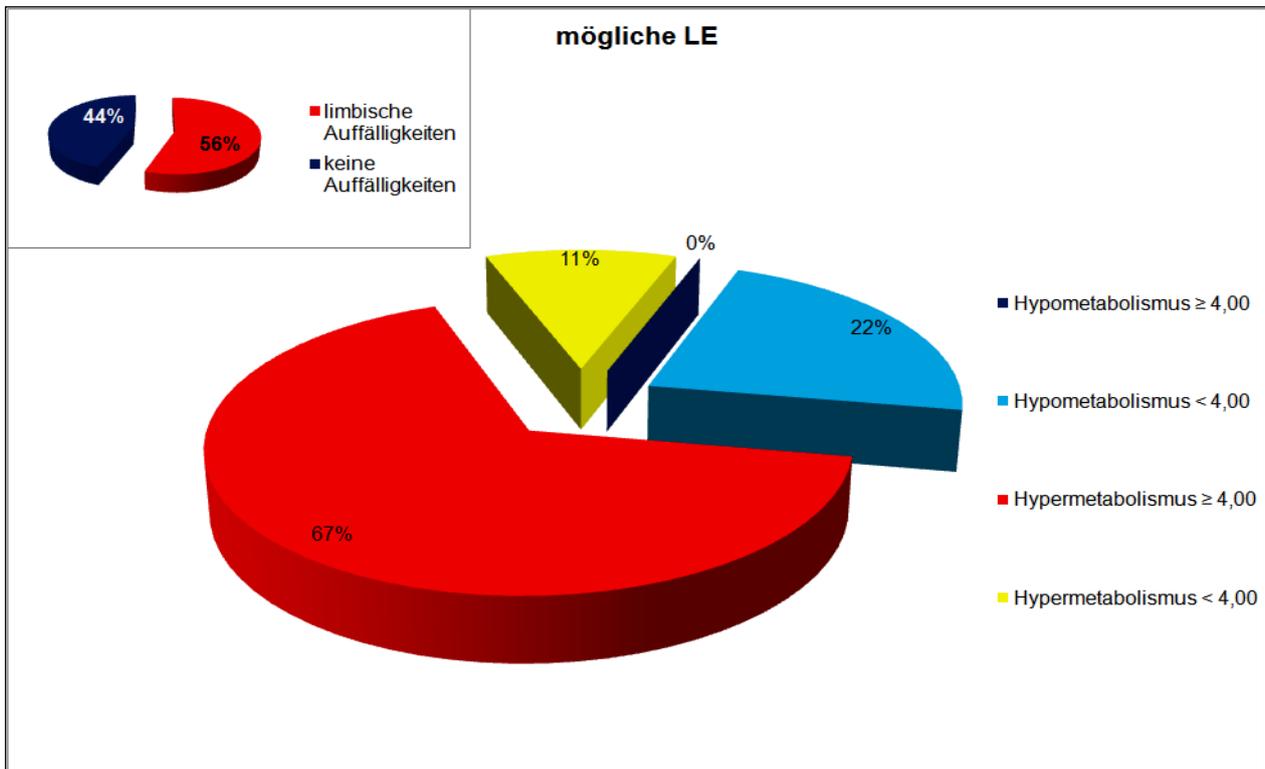


**Abbildung 16:** Beidseitiger Hypometabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einem 40-jährigen Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis (siehe Tabelle 12 im Anhang, Untersuchung 14) bewiesen durch positive Anti-Ma2-Ak bei gleichzeitig vorliegendem Hodenkarzinom. Anamnese: Der Patient erlitt seit 1995 als Absenzen bezeichnete Anfälle, die sich im Frühjahr 2007 mit einem Grand-mal-Anfall intensivierten, später komplex-fokale Anfälle; da der Patient ab 1991 wegen eines lymphogen mikrometastasierten Hodenkarzinoms behandelt wurde, also weniger als 5 Jahre zwischen Anfallsbeginn und Auftreten der Neoplasie lagen, ist die Entstehung im Rahmen einer paraneoplastischen Enzephalitis wahrscheinlich. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glashirn projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. C: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein oberflächengerendertes MRT projiziert: 1: frontal; 2: rechts lateral; 3: kaudal; 4: links lateral.



**Abbildung 17:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 49-jährigen Patientin mit definitiver limbischer Enzephalitis (siehe Tabelle 12 im Anhang, Untersuchung 4) bewiesen durch positive VGKC-Ak. Anamnese: Bei der Patientin fielen erstmalig im Frühjahr 2004 zunehmende Konzentrationsstörungen auf; unmittelbar im Anschluss an eine HNO-ärztliche Operation am 23.06.2004 ereigneten sich rezidivierende Anfälle, die nach stationärer Abklärung als komplex-partielle Anfälle klassifiziert wurden; gleichzeitig fielen weiter zunehmende psychische Veränderungen mit Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, Organisationsstörungen, Antriebs- und Lustlosigkeit sowie sozialem Rückzug auf. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glashirn projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an. C: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein oberflächengerendertes MRT projiziert: 1: Blick von rechts auf die linke Hemisphäre; 2: Blick von links auf die rechte Hemisphäre; 3: kaudal.

### 3.1.2. Mögliche limbische Enzephalitis



**Abbildung 18:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE.

Bei den insgesamt 9 Untersuchungen der 8 Patienten mit möglicher limbischer Enzephalitis (6 männlich und 2 weiblich mit einer Altersverteilung von 27 bis 71 und einem Alters-Mittelwert von 46,4 bzw. einem Alters-Median von 39 Jahren) zeigten 67% der in der SPM-automatisierten Auswertung gefundenen metabolischen Auffälligkeiten der limbischen Regionen einen sehr stark signifikanten Hypermetabolismus (siehe Tabelle 13 im Anhang sowie Abbildung 18).

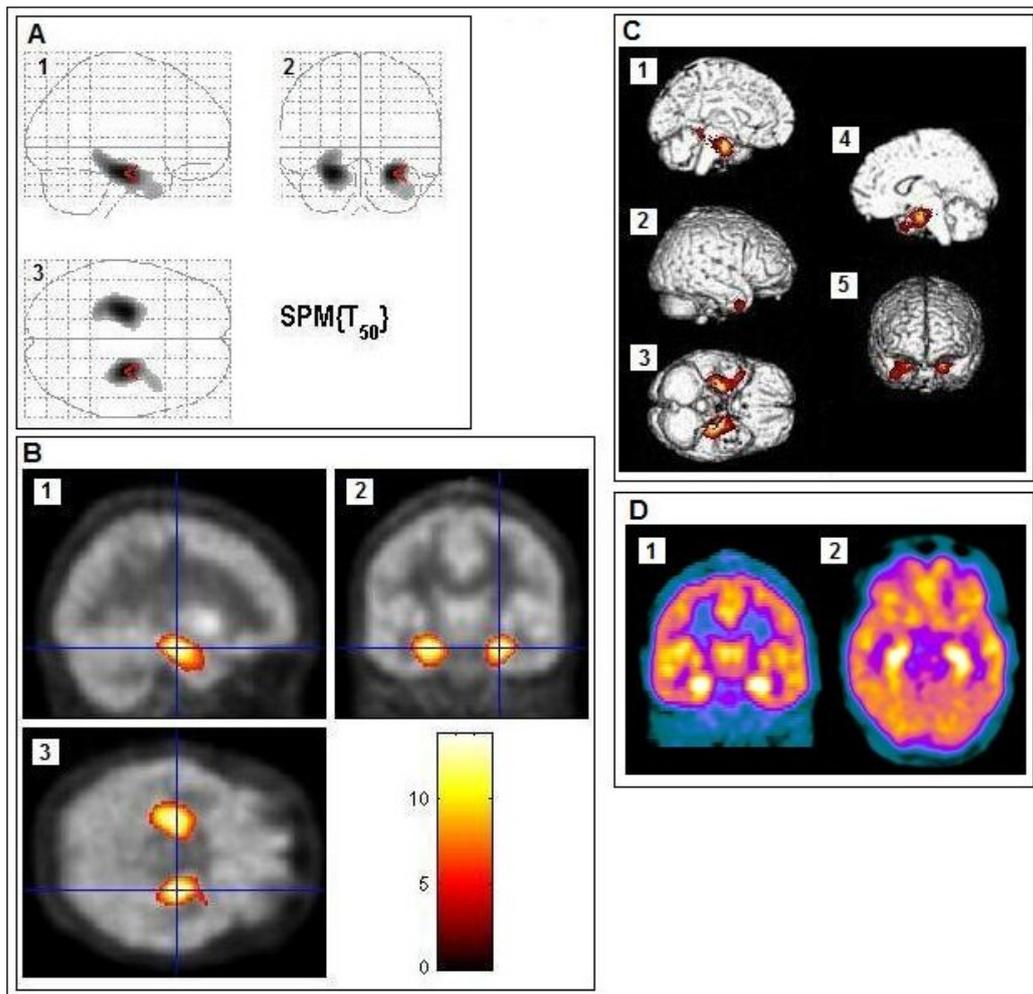
Insgesamt fanden sich in 5 (56%) der 9 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in den limbischen Regionen. 4 Untersuchungen blieben ohne Auffälligkeiten in diesen Arealen, wobei eine Untersuchung einen sehr stark signifikanten Hypometabolismus im Bereich der rechten Basalganglien zeigte.

Weiter boten von den 9 durchgeführten Untersuchungen 4 (44%) einen reinen Hypermetabolismus der limbischen Regionen, je zweimal ein- bzw. beidseitig (22%).

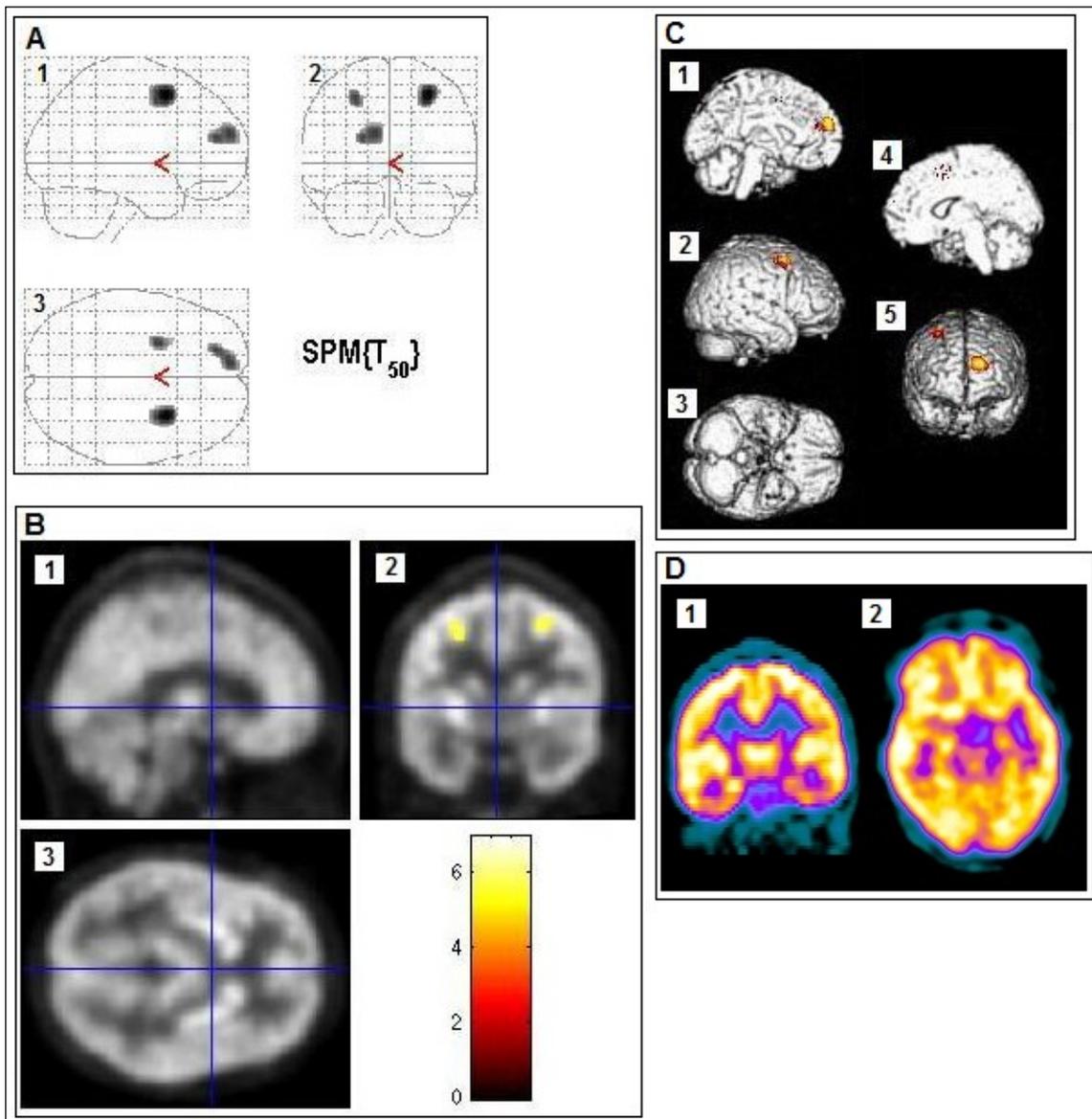
Eine Untersuchung zeigte sowohl beidseitig hypometabole als auch einseitig

hypermetabole Auffälligkeiten.

In 4 Untersuchungen (44%) fanden sich limbische Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

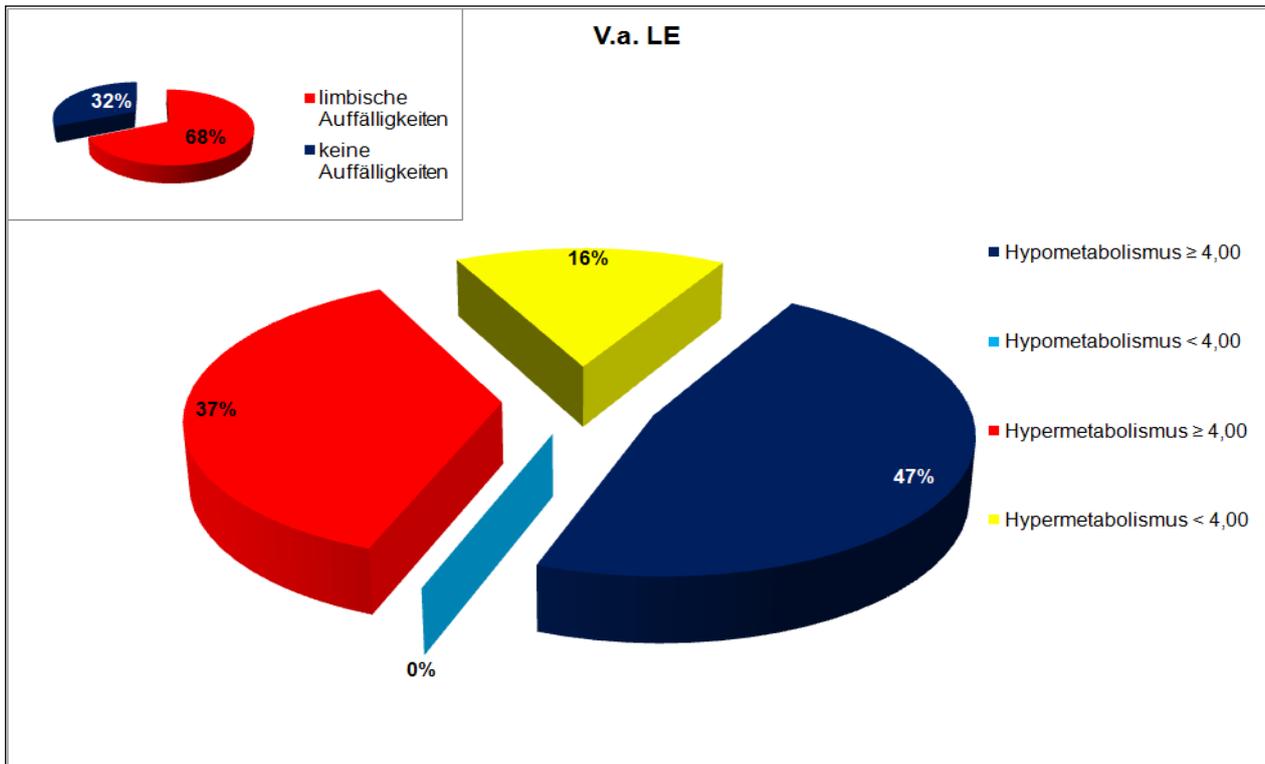


**Abbildung 19:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 27-jährigen Patientin mit möglicher limbischer Enzephalitis (siehe Tabelle 13 im Anhang, Untersuchung 2) vor Therapie (initiale Verabreichung von Immunglobulinen und Kortison und anschließende Kortisonstoßtherapie bei komplexer antiepileptischer Therapie). Anamnese: Die Patientin litt seit November 2007 an einer symptomatischen Epilepsie mit komplex-partiellen und sekundär generalisierten Anfällen; im Verlauf des ersten stationären Aufenthaltes entwickelte die Patientin ein akutes Krankheitsbild mit Anfallsserien, einem amnestischen Syndrom und zusätzlicher psychotischer Symptomatik. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glasshirm projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an; Markierung zeigt den signifikantesten Voxel. C: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein oberflächengerendertes MRT projiziert: 1: Blick von rechts auf die linke Hemisphäre; 2: lateral rechts; 3: kaudal; 4: Blick von links auf die rechte Hemisphäre; 5: frontal. D: Zerebrale FDG-PET: 1: koronar; 2: transversal.



**Abbildung 20:** Untersuchung der gleichen Patientin wie in Abbildung 19 (siehe Tabelle 13 im Anhang, Untersuchung 3) 20 Tage nach Therapiebeginn. Initial beidseitiger Hypermetabolismus nicht mehr nachweisbar. Anamnese: Unter oben genannter Therapie konnte eine deutliche Besserung der Anfallssituation erreicht werden; die Gedächtnisleistung zeigte sich im Verlauf unter monatlichen Kortisonstoßtherapien ebenfalls deutlich gebessert. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glas-Hirn projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an. C: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein oberflächengerendertes MRT projiziert: 1: Blick von rechts auf die linke Hemisphäre; 2: lateral rechts; 3: kaudal; 4: Blick von links auf die rechte Hemisphäre; 5: frontal. D: Zerebrale FDG-PET: 1: koronar; 2: transversal.

### 3.1.3. Verdacht auf limbische Enzephalitis



**Abbildung 21:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.

Bei den 19 Patienten mit V.a. limbische Enzephalitis (11 männliche und 8 weibliche mit einer Altersverteilung von 25 bis 84 und einem Alters-Mittelwert von 55,5 bzw. einem Alters-Median von 54 Jahren) zeigten 84% der in der SPM-automatisierten Auswertung gefundenen metabolischen Auffälligkeiten der limbischen Regionen einen sehr stark signifikanten Hyper- oder Hypometabolismus (siehe Tabelle 14 im Anhang sowie Abbildung 21).

Insgesamt fanden sich in 13 (68%) der 19 Untersuchungen metabolische Auffälligkeiten in den limbischen Regionen, davon 12 mit sehr stark signifikanten Auffälligkeiten.

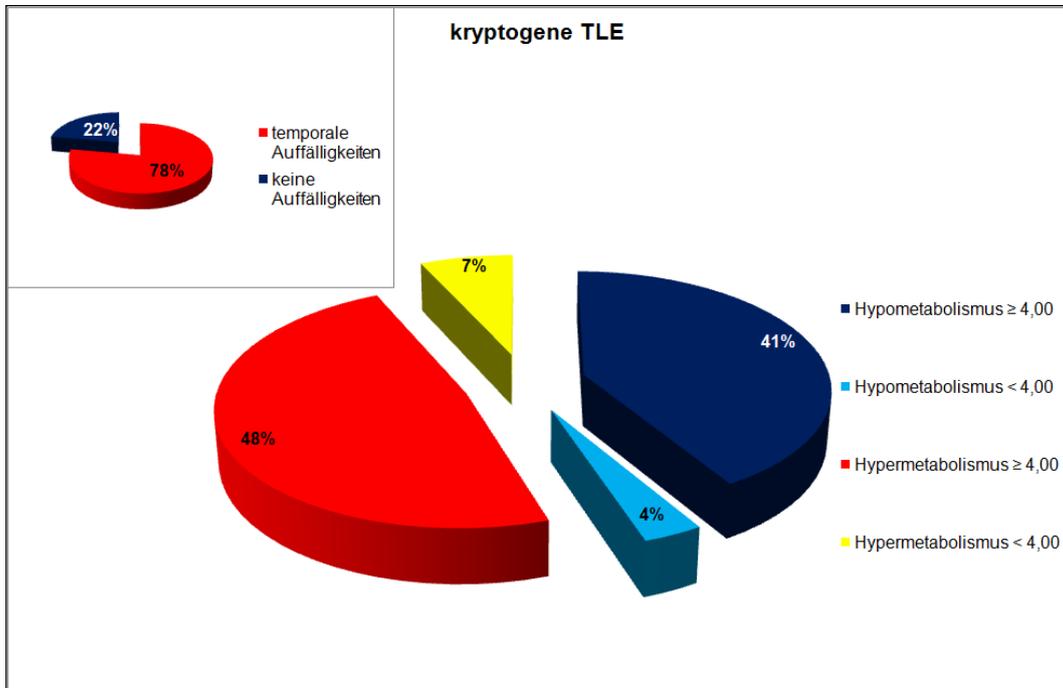
4 (21%) der 19 Untersuchungen zeigten einen reinen Hypermetabolismus, 6 (32%) einen reinen, nicht als postoperativen Zustand zu erklärenden Hypometabolismus.

2 der Untersuchungen boten sowohl hypo- als auch hypermetabole Auffälligkeiten.

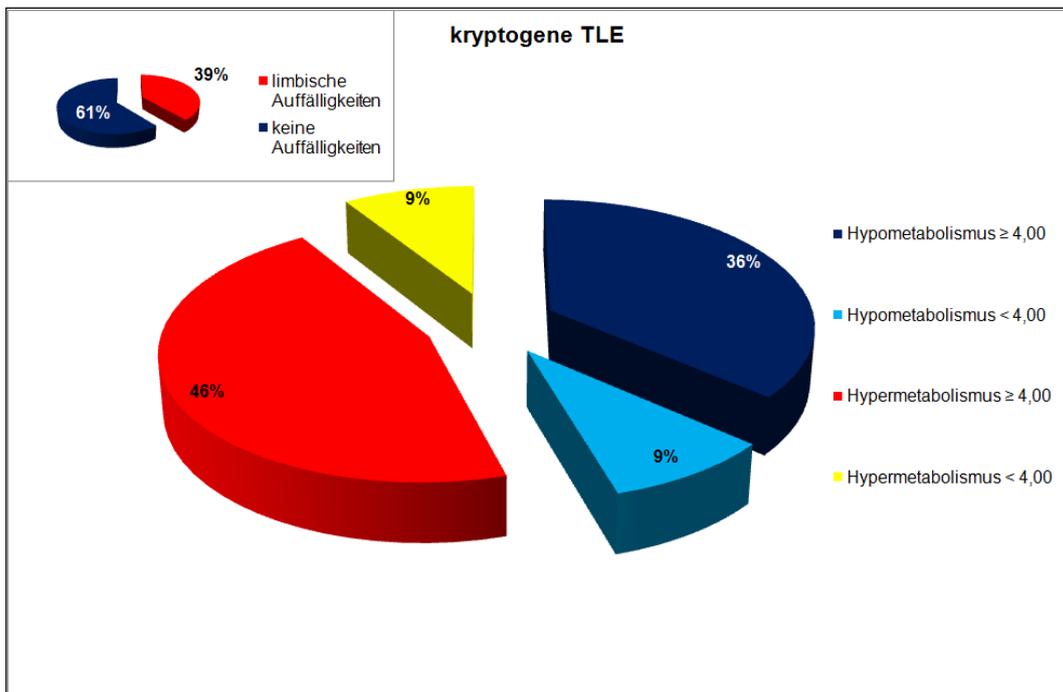
In 4 (21%) Untersuchungen fanden sich beidseitig auftretende Auffälligkeiten in den limbischen Regionen.

Darüber hinaus zeigten 10 (53%) der 19 durchgeführten Untersuchungen limbische Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

### 3.1.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie



**Abbildung 22:** Graphische Darstellung der temporalen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie (TLE).



**Abbildung 23:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie (TLE).

Bei den insgesamt 18 Untersuchungen der 17 Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie (10 männlich und 7 weiblich mit einer Altersverteilung von 12 bis 74 und einem Alters-Mittelwert von 53,4 bzw. einem Alters-Median von 57 Jahren) zeigten 89% der temporomesial und in den vorderen 2/3 des Temporallappens gefundenen metabolischen Auffälligkeiten einen sehr stark signifikanten Hyper- oder Hypometabolismus (siehe Tabelle 15 im Anhang sowie Abbildung 22).

Insgesamt zeigten 14 (78%) der 18 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in diesen Regionen.

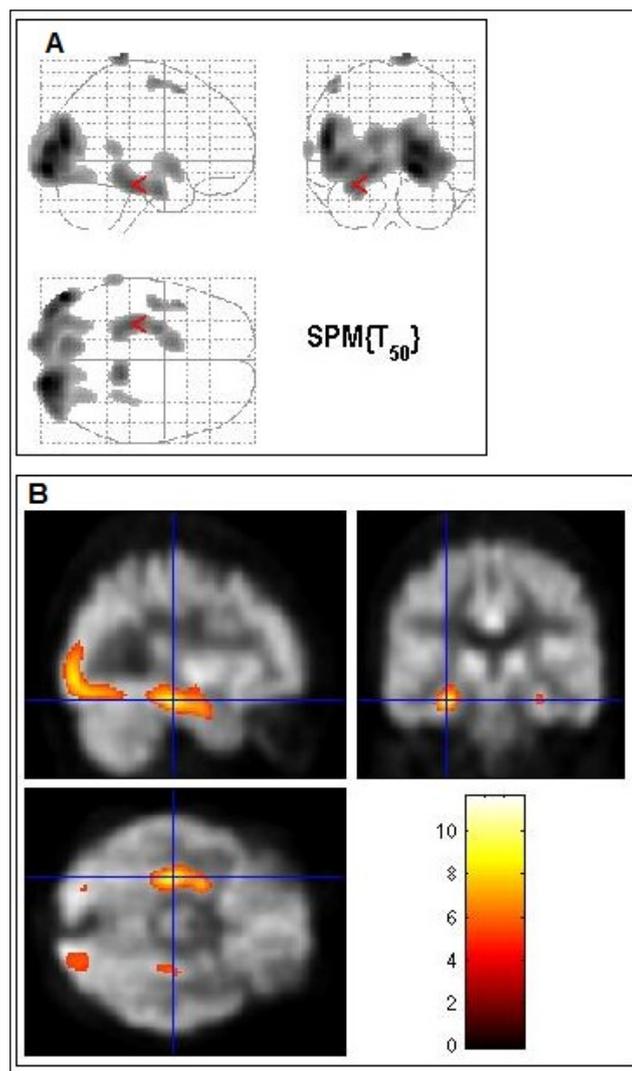
4 Untersuchungen (22%) boten einen reinen Hypermetabolismus, in einer Untersuchung beidseits. 3 Untersuchungen (17%) zeigten einen reinen, in einer Untersuchung beidseitig imponierenden Hypometabolismus.

In 7 Untersuchungen fanden sich sowohl hypo- als auch hypermetabole Auffälligkeiten.

Darüber hinaus zeigten 9 (50%) der 18 durchgeführten Untersuchungen temporomesiale Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

Betrachtet man ausschließlich die limbischen Regionen zeigten 7 (39%) der 18 Untersuchungen metabolische Auffälligkeiten. Von diesen boten 82% einen sehr stark signifikanten Hypo- oder Hypermetabolismus (siehe Tabelle 15 im Anhang sowie Abbildung 23). 2 der Untersuchungen zeigten einen reinen, in einem Fall beidseitigen Hypermetabolismus. 3 Untersuchungen zeigten einen reinen, jeweils einseitigen Hypometabolismus. In 2 Fällen fanden sich sowohl hypo- als auch hypermetabole limbische Areale.

5 Untersuchungen zeigten limbische Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .



**Abbildung 24:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 67-jährigen Patientin mit kryptogener Temporallappenepilepsie (siehe Tabelle 15 im Anhang, Untersuchung 6). Anamnese: Seit dem 51. Lebensjahr ist eine Anfallserkrankung mit komplex-partiellen Anfällen temporaler Semiologie bekannt; die Aufnahmen erfolgten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes nach einer Serie von Temporallappenanfällen vor dem Hintergrund eines Harnwegsinfektes; MRT bis auf vereinzelt vaskulär bedingte Marklagerläsionen sowie leicht erweiterte innere und äußere Liquorräume unauffällig, insbesondere kein Nachweis typischerweise epileptogener Läsionen. A: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein Glashirn projiziert: 1: lateral rechts; 2: dorsal; 3: kranial; Markierung zeigt den signifikantesten limbischen Voxel. B: Voxel mit signifikanten Z-Werten auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert: 1: sagittal; 2: koronar; 3: transversal; Skala zeigt den Z-Wert der gefundenen Veränderungen an; Markierung zeigt den signifikantesten limbischen Voxel.

### 3.2. Korrelation der Ergebnisse

Die weiteren Tabellen korrelieren die mittels SPM-automatisierter Bildverarbeitung erlangten Ergebnisse mit denen der visuellen MRT- und denen der visuellen PET-Auswertung.

Die Ergebnisse der SPM-automatisierten und visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder wurden in einer einfachen Vierfeldertafel mittels McNemar-Test auf die Nullhypothese hin überprüft, dass sich die diskordanten Ergebnisse beider Untersuchungen nicht in ihrer Häufigkeitsverteilung unterscheiden. Der McNemar-Test zählt zur Gruppe der Chi-Quadrat-Tests. Er vergleicht 2 verbundene Stichproben hinsichtlich eines dichotomen Merkmals. Der McNemar-Test hat wie der Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertest einen Freiheitsgrad (FG = 1). Bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  kann die Nullhypothese verworfen werden, wenn  $\text{Chi}^2 > 3,841$  ist.

Die Tabellen zeigen ausschließlich limbische bzw., bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, temporale Auffälligkeiten.

Wie in den zuvor beschriebenen Ergebnissen sind auch hier postoperativ hypometabolische Areale nicht mit in die Statistiken einbezogen worden.

Bezüglich der SPM-Ergebnisse sind hier nur die Z-Werte der signifikantesten Cluster pro Hemisphäre aufgelistet.

### 3.2.1. Definitive limbische Enzephalitis

Untersuchungen	Diagnose gesichert durch	MRT	PET visuell				PET-SPM			
			Hypometabolismus		Hypermetabolismus		Hypometabolismus		Hypermetabolismus	
			rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	VGKC-Ak	links	schlecht erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	x	x	6,27	x
2	VGKC-Ak	beidseits	x	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	6,88	7,4	6,09
3	VGKC-Ak	links	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	5,43	6,6	x	x
4	VGKC-Ak	beidseits, links>rechts	x	x	x	x	x	5	x	x
5	VGKC-Ak	beidseits	x	gut erkennbar	x	x	6,68	5,2	x	x
6	VGKC-Ak	rechts	x	x	gut erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	4,13	x
7	Neuropathologie	links	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	7,11	7,78	x	x
8	Neuropathologie	links	x	x	x	gut erkennbar	x	x	x	16,09
9	Neuropathologie	links	x	x	x	gut erkennbar	x	x	x	22,13
10	Neuropathologie	links	x	x	x	gut erkennbar	x	x	x	19,15
11	Neuropathologie	links	x	x	x	gut erkennbar	x	x	x	18,11
12	VGKC-Ak	beidseits, links>rechts	x	gut erkennbar	x	x	x	x	4,17	x
13	SCLC	beidseits	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	4,17	4,13	x	x
14	Anti-Ma2-Ak, Hodenkarzinom	links	x	gut erkennbar	x	x	5,77	7,66	x	x
15	Anti-Hu-Ak, SCLC	rechts	x	x	gut erkennbar	x	x	x	26,78	x
16	Neuropathologie	beidseits	x	x	x	x	6,41	x	x	x

**Tabelle 3:** Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit definitiver LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 2: Die Diagnose einer definitiven LE wurde durch Nachweis von VGKC-Ak gesichert. Das initiale MRT zeigte Auffälligkeiten links-temporal; in der visuellen Auswertung der PET-Bilder fanden sich gut erkennbare hypometabole Areale im Bereich der limbischen Region links und gut erkennbare hypermetabole Areale rechts; die SPM-automatisierte PET-Auswertung zeigte einen sehr stark signifikanten Hypometabolismus mit einem maximalen Z-Wert von 6,88 im Bereich der limbischen Regionen links sowie sehr stark signifikante hypermetabole Areale mit oben genannten Z-Werten beidseits in den limbischen Regionen. Ak: Antikörper; VGKC: voltage gated kalium channels; SCLC: small cell lung cancer; Anti-Ma2 und Anti-Hu: charakteristische Auto-Ak; x: keine Auffälligkeiten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 13 (81%) der 16 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund (gut erkennbarer Hypo- oder Hypermetabolismus) in den limbischen Regionen. Von diesen Untersuchungen zeigten jeweils 6 (38%) einen reinen Hyper- bzw. einen reinen, nicht als postoperativen Zustand zu erklärenden, Hypometabolismus.

Weiter bot sich in einer dieser Untersuchungen ein beidseitiger Hypermetabolismus, in 3 Untersuchungen ein beidseitiger Hypometabolismus.

In der SPM-automatisierten Auswertung fand sich in allen Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund ( $Z$ -Wert  $\geq 4,00$ ) in den limbischen Regionen.

Der McNemar-Test zeigt hier ein  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einen  $p$ -Wert von 0,248, womit kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen vorliegt.

Korreliert man die Befunde der visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder mit denen der auswärtig visuell ausgewerteten MRT-Bilder in Bezug auf die Lokalisation der gefundenen Veränderungen, zeigten sich komplette oder partielle Übereinstimmungen in 14 (88%) der 16 Untersuchungen. 8 Untersuchungen boten eine komplette Übereinstimmung, 2 Untersuchungen zeigten keinerlei Gemeinsamkeiten.

Die Korrelation der Befunde der MRT-Bilder mit denen der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder zeigte Übereinstimmungen in 15 (94%) der 16 durchgeführten Untersuchungen. 9 Untersuchungen boten hier eine komplette Übereinstimmung in Bezug auf die Lokalisation des Befundes.

### 3.2.2. Mögliche limbische Enzephalitis

Untersuchungen	MRT	PET visuell				PET-SPM			
		Hypometabolismus		Hypermetabolismus		Hypometabolismus		Hypermetabolismus	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	links	x	x	schlecht erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	4,62	x
2	beidseits	x	x	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	13,81	13,25
3	beidseits	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	x	x
4	links	schlecht erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	x	x	3,61	4,19
5	rechts	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	5,25	x
6	links	gut erkennbar	gut erkennbar	gut erkennbar	x	3,61	3,94	5,77	x
7	rechts	x	x	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x
8	links	x	x	x	x	x	x	x	x
9	rechts	schlecht erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	x	x	x	x

**Tabelle 4:** Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit möglicher LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 2: Das initiale MRT zeigte Auffälligkeiten beidseits temporal. In der visuellen PET-Auswertung fanden sich gut erkennbare hypermetabole Areale beidseits im Bereich der limbischen Regionen; in der SPM-automatisierten Auswertung zeigten sich sehr stark signifikante hypermetabole Areale beidseits innerhalb der limbischen Regionen, rechts mit einem Z-Wert von 13,81 und links mit einem Z-Wert von 13,25. x: keine Auffälligkeiten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 2 (22%) der 9 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund in den limbischen Regionen.

Eine dieser Untersuchungen zeigte einen reinen beidseitigen Hypermetabolismus, die andere sowohl beidseitig hypometabole als auch einseitig hypermetabole Areale.

Die SPM-automatisierte Auswertung bot in 5 (56%) der 9 Untersuchungen einen eindeutig positiven Befund (Z-Wert  $\geq 4,00$ ).

Der McNemar-Test zeigt hier ein  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einen p-Wert von 0,248, womit kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen vorliegt.

Korreliert man die Befunde der visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder mit denen der auswärtig visuell ausgewerteten MRT-Bilder in Bezug auf die Lokalisation der gefundenen Veränderungen, zeigten sich komplette oder partielle Übereinstimmungen in 6 (67%) der 9 Untersuchungen. Eine der Untersuchungen bot eine komplette Übereinstimmung, 3 Untersuchungen zeigten keinerlei Gemeinsamkeiten.

Die Korrelation der Befunde der MRT-Bilder mit denen der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder zeigte Übereinstimmungen in 3 (33%) der 9 durchgeführten

Untersuchungen. 2 Untersuchungen boten hier eine komplette Übereinstimmung in Bezug auf die Lokalisation des Befundes.

### 3.2.3. V.a. limbische Enzephalitis

Untersuchungen	MRT	PET visuell				PET-SPM			
		Hypometabolismus		Hypermetabolismus		Hypometabolismus		Hypermetabolismus	
		rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	links	x	x	x	x	x	x	4,71	3,84
2	beidseits	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	5,22	x	x	x
3	beidseits, links>rechts	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	3,45	4,6
4	beidseits	x	x	gut erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	6,13	5,82
5	rechts	gut erkennbar	x	x	x	6,52	x	x	x
6	links	x	x	x	x	x	x	x	x
7	links	gut erkennbar	gut erkennbar	x	gut erkennbar	4,3	4,08	x	4,58
8	rechts	gut erkennbar	x	x	x	7,7	x	x	x
9	beidseits	x	x	x	x	x	x	x	x
10	rechts	schlecht erkennbar	x	x	x	5,37	x	x	x
11	links	x	x	x	x	x	x	x	x
12	rechts	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	5,23	x
13	rechts	x	x	x	x	x	x	x	x
14	beidseits	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	5	x	x	x
15	beidseits, links>rechts	gut erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	x	5,45	x	x
16	links	x	gut erkennbar	x	x	x	6,66	x	5,03
17	beidseits	x	x	x	x	x	x	x	x
18	beidseits	x	x	gut erkennbar	x	x	x	3,66	x
19	links	x	x	schlecht erkennbar	gut erkennbar	x	x	x	x

**Tabelle 5:** Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit V.a. LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 4: Das initiale MRT zeigte beidseitige temporale Auffälligkeiten. In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fanden sich gut erkennbare hypermetabole Areale im Bereich der limbischen Regionen beidseits; in der SPM-automatisierten Auswertung zeigten sich sehr stark signifikante hypermetabole Areale mit oben genannten maximalen Z-Werten beidseits im Bereich der limbischen Regionen. x: keine Auffälligkeiten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 10 (53%) der 19 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund in den limbischen Regionen.

6 (32%) dieser Untersuchungen zeigten einen reinen Hypometabolismus, der in 3 Untersuchungen (16%) auch beidseitig imponierte. 3 Untersuchungen (16%) zeigten einen reinen, in 2 Fällen (11%) beidseitigen Hypermetabolismus.

In einer der Untersuchungen fand sich ein beidseitiger Hypo- und einseitiger Hypermetabolismus.

In der SPM-automatisierten Auswertung bot sich in 12 (63%) der 19 Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund ( $Z$ -Wert  $\geq 4,00$ ).

Im McNemar-Test zeigt sich bei einem  $\text{Chi}^2$  von 0,8 bzw. einem  $p$ -Wert von 0,371 wiederum kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen.

Korreliert man die Befunde der visuell durchgeführten Auswertung der PET-Bilder mit denen der auswärtig visuell ausgewerteten MRT-Bilder in Bezug auf die Lokalisation der gefundenen Veränderungen, zeigten sich komplette oder partielle Übereinstimmungen in 12 (63%) der 19 Untersuchungen. 8 Untersuchungen boten eine komplette Übereinstimmung, 7 Untersuchungen zeigten keinerlei Gemeinsamkeiten.

Die Korrelation der Befunde der MRT-Bilder mit denen der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder zeigte Übereinstimmungen in 13 (68%) der 19 durchgeführten Untersuchungen. 7 Untersuchungen boten hier eine komplette Übereinstimmung in Bezug auf die Lokalisation des Befundes.

### 3.2.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie

Untersuchungen	PET visuell				PET-SPM			
	Hypometabolismus		Hypermetabolismus		Hypometabolismus		Hypermetabolismus	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	x	gut erkennbar	x	x	x	temporal, 6,52	x	x
2	x	x	gut erkennbar	x	x	4,69	4,18	4,81
3	x	x	x	x	x	x	x	x
4	gut erkennbar	x	x	x	3,69	x	x	temporal, 3,71
5	x	gut erkennbar	x	x	x	4,51	x	x
6	x	x	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	5,27	temporal, Inf
7	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	x	x
8	x	gut erkennbar	x	x	x	temporal, 6,42	temporal, 5,34	x
9	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	temporal, 4,12	temporal, 4,99	temporal, 5,10	temporal, 5,50
10	gut erkennbar	gut erkennbar	x	x	x	temporal, 4,13	temporal, 5,79	temporal, 6,07
11	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	temporal, 5,47	x
12	gut erkennbar	x	x	x	temporal, 3,52	temporal, 4,80	x	x
13	x	x	x	x	x	x	x	x
14	x	schlecht erkennbar	x	x	x	x	x	5,62
15	x	gut erkennbar	x	x	temporal, 5,35	4,95	3,43	x
16	x	gut erkennbar	x	x	x	7,8	temporal, 5,76	temporal, 5,39
17	schlecht erkennbar	schlecht erkennbar	x	x	x	x	temporal, 5,25	x
18	x	x	x	x	x	x	x	x

**Tabelle 6:** Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET-Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 1: In der visuellen PET-Auswertung zeigte sich ein gut erkennbarer Hypometabolismus im Bereich der limbischen Regionen links; in der SPM-automatisierten Auswertung zeigte sich ein sehr stark signifikanter Hypermetabolismus mit einem maximalen Z-Wert von 6,52 links temporal. Inf: unendlich; x: keine Auffälligkeiten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 11 (61%) der 18 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver in den limbischen Regionen, temporomesial oder in den vorderen 2/3 des Temporallappens gelegener Befund.

9 (50%) dieser Untersuchungen zeigten einen reinen Hypometabolismus, der in 2 Untersuchungen auch beidseitig imponierte. 2 Untersuchungen (11%) zeigten einen reinen, in einem Fall beidseitigen Hypermetabolismus.

Die SPM-automatisierte Auswertung bot in 14 (78%) der 18 Untersuchungen einen eindeutig positiven Befund (Z-Wert  $\geq 4,00$ ).

Der McNemar-Test zeigt mit einem  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einem p-Wert von 0,248 keinen signifikanten Unterschied beider Auswertungsmethoden.

### 3.3. Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien

In diesen Tabellen sind die Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien aufgelistet, die sich bei der automatisierten und der visuellen Auswertung der PET-Bilder zeigten. Die Befunde der auswärtig visuell ausgewerteten MRT-Bilder haben keine konkreten Aussagen bezüglich der Basalganglien getroffen.

#### 3.3.1. Definitive limbische Enzephalitis

Untersuchungen	Diagnose gesichert durch	Basalganglien	
		visuell	SPM
1	VGKC-Ak	x	x
2	VGKC-Ak	Hypermetabolismus, beidseits	x
3	VGKC-Ak	x	Hypometabolismus, rechts
4	VGKC-Ak	Hypermetabolismus, beidseits	Hypermetabolismus, beidseits
5	VGKC-Ak	x	x
6	VGKC-Ak	Hypermetabolismus, beidseits	x
7	Neuropathologie	x	Hypometabolismus, links
8	Neuropathologie	x	x
9	Neuropathologie	x	x
10	Neuropathologie	x	x
11	Neuropathologie	x	x
12	VGKC-Ak	x	x
13	SCLC	Hypermetabolismus, beidseits	x
14	Anti-Ma2-Ak, Hodenkarzinom	x	Hypometabolismus, rechts
15	Anti-Hu-Ak, SCLC	x	x
16	Neuropathologie	x	Hypermetabolismus, rechts

**Tabelle 7:** Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 4: Bei durch positive VGKC-Antikörper gesicherter Diagnose einer definitiven LE zeigte sich sowohl in der visuellen, als auch in der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder ein beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien. Ak: Antikörper; VGKC: voltage gated kalium channels; SCLC: small cell lung cancer; Anti-Ma2 und Anti-Hu: charakteristische Auto-Ak; x: keine Auffälligkeiten.

Betrachtet man ausschließlich die Basalganglien, zeigten sich bei visuell und SPM-automatisiert durchgeführter Auswertung die in Tabelle 7 dargestellten Veränderungen. Eine der 16 Untersuchungen zeigte eine Übereinstimmung der Befunde.

### 3.3.2. Mögliche limbische Enzephalitis

Untersuchungen	Basalganglien	
	visuell	SPM
1	x	x
2	x	x
3	x	x
4	x	Hypermetabolismus, rechts
5	x	x
6	x	Hypermetabolismus, rechts
7	x	x
8	x	x
9	x	Hypometabolismus, rechts

**Tabelle 8:** Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 4: Bei unauffälligem Befund in der visuellen Auswertung zeigte sich in der SPM-automatisierten Auswertung ein Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien links. x: keine Auffälligkeiten.

### 3.3.3. V.a. limbische Enzephalitis

Untersuchungen	Basalganglien	
	visuell	SPM
1	Hypermetabolismus, beidseits	Hypermetabolismus, beidseits
2	x	x
3	x	x
4	x	x
5	x	x
6	x	x
7	x	x
8	x	x
9	x	x
10	Hypometabolismus, beidseits	Hypometabolismus, beidseits
11	x	x
12	Hypermetabolismus, beidseits	Hypermetabolismus, rechts
13	x	x
14	x	Hypometabolismus, rechts
15	x	x
16	x	x
17	x	x
18	Hypermetabolismus, beidseits	x
19	x	x

**Tabelle 9:** Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 1: Sowohl in visueller als auch in SPM-automatisierter Auswertung der PET-Bilder zeigte sich ein beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien. x: keine Auffälligkeiten.

### 3.3.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie

Untersuchungen	Basalganglien	
	visuell	SPM
1	x	x
2	x	x
3	x	x
4	x	x
5	x	Hypometabolismus, links
6	Hypermetabolismus, beidseits	Hypermetabolismus, links
7	x	x
8	x	x
9	x	x
10	x	x
11	x	x
12	x	Hypometabolismus, rechts
13	x	x
14	x	x
15	x	x
16	x	Hypometabolismus, links
17	x	Hypermetabolismus, rechts
18	x	x

**Tabelle 10:** Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie. Erklärung am Beispiel von Untersuchung 5: Bei unauffälligem Befund in der visuellen Auswertung zeigte sich in der SPM-automatisierten Auswertung ein Hypometabolismus im Bereich der Basalganglien links. x: keine Auffälligkeiten.

### 3.4. Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen

Wie oben bereits ausgeführt, dient die PET/CT-Untersuchung, bevorzugt als Ganzkörper-PET/CT inklusive Hirn-PET/CT, zum einen, wie aus Tabelle 1 (Bonner Protokoll) ersichtlich, der Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen LE“, zum anderen aber auch der Lokalisations- und Aktivitätsdiagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine akute limbische Enzephalitis. Von den insgesamt 89 PET/CT-Untersuchungen waren 57 Ganzkörper-Untersuchungen.

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, hat die Ganzkörper-PET/CT in 2 Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose einer definitiven limbischen Enzephalitis beigetragen. Beide Untersuchungen zeigten pathologische pulmonale Mehranreicherungen, welche sich in anschließenden Biopsaten als kleinzellige Bronchialkarzinome erwiesen.

Untersuchungen	Diagnose gesichert durch	Befund der GK-PET/CT
1	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
2	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
3	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
4	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
5	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
6	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
7	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten
8	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten
9	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten
10	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten
11	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten
12	VGKC-Ak	keine Auffälligkeiten
13	SCLC	Pathologische Mehranreicherung links in Aufzweigung bzw. Abgang des linken Unterlappenbronchus. Nach Bildüberlagerung projiziert sich dieser Punkt auf eine etwa 1,5 x 1,0 cm große Raumforderung.
14	Anti-Ma2-Ak, Hodenkarzinom	Unauffällig. Z.n Resektion eines mikro-metastasierten Hodenkarzinoms.
15	Anti-Hu-Ak, SCLC	Starke fokale Mehranreicherung links hilär. Nach Bildüberlagerung projiziert sich dieser Befund auf eine 1,5 cm große, zentral gelegene intrapulmonale Raumforderung.
16	Neuropathologie	keine Auffälligkeiten

**Tabelle 11:** Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit definitiver LE. Ak: Antikörper; VGKC: voltage gated kalium channels; SCLC: small cell lung cancer; Anti-Ma2 und Anti-Hu: charakteristische Auto-Ak.

## 4. Diskussion

### 4.1. Ziel und Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit soll die Korrelation zwischen der nach den Bonner diagnostischen Kriterien für limbische Enzephalitis gestellten Diagnose bzw. dem Ausschluss einer limbischen Enzephalitis und dem Ergebnis der mittels SPM2 durchgeführten automatisierten Bildverarbeitung der Hirn-PET/CT überprüfen.

In dieser Studie wurden die Daten von 81 Patienten ausgewertet und anhand der Befunde aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie den Diagnosen „definitive LE“, „mögliche LE“, „V.a. LE“ und „keine LE“ zugeordnet.

Das sehr heterogene Patientenkollektiv der Gruppe „keine LE“ umfasst unterschiedliche immunologisch vermittelte, unerklärte fokale und symptomatische fokale/lokalisationsbezogene Epilepsien. Aus dieser Gruppe wurden letztlich nur die Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, das heißt Patienten mit limbischem Syndrom, aber unauffälligem MRT-Befund, in die Ergebnisse mit aufgenommen. Alle anderen Patienten waren aufgrund klinischer, bildgebender oder serologischer Marker aus dem Kreis der limbischen Enzephalitis zu streichen.

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob die Hirn-PET/CT Kriterien liefert, welche die Diagnose einer limbischen Enzephalitis stärken und so zur Spezifizierung der Diagnose beitragen kann.

Darüber hinaus sollten mögliche Vorteile der Hirn-PET/CT bei Patienten mit bestehendem limbischen Syndrom und negativem MRT-Befund (kryptogene Temporallappenepilepsie) aufgezeigt werden, um auch diese Patienten in den weiteren Diagnostik- und Therapiealgorithmus einbinden zu können.

Da noch keine international akzeptierten formellen Diagnosekriterien für die LE existieren und lediglich für die Gruppe der PLE ein Konsensus vorliegt (Graus et al., 2004), werden in dieser Arbeit die Ergebnisse der automatisierten Bildverarbeitung mit den an der Bonner Klinik für Epileptologie verwendeten formellen Diagnosekriterien für abgestufte Grade der Diagnosegewissheit für paraneoplastische und nicht-paraneoplastische LE-Fälle verglichen (Bien, 2008).

Dies ist die erste Arbeit, welche die Befunde von Hirn-PET/CT-Untersuchungen mit solchen Diagnosekriterien und den daraus gestellten Diagnosen vergleicht.

Aussagen zu Auffälligkeiten und Verlauf von Hirn-PET-Untersuchungen bei Patienten mit einer limbischen Enzephalitis lassen sich nur aus vereinzelt Fallstudien ziehen. Diese zeigen zum Zeitpunkt der Symptompräsentation vornehmlich einen Hypermetabolismus im Bereich der medialen Temporallappen. Im Verlauf mehrerer Monate zeigt sich dann eine Abnahme des temporomesialen Hypermetabolismus, bis hin zum Übergang in einen Hypometabolismus der entsprechenden Areale. Bei frühzeitig begonnener immunsuppressiver Therapie zeigt sich dieser Vorgang beschleunigt (Scheid et al., 2004; Ances et al., 2005; Fauser et al., 2005; Bien, 2008).

Zusätzlich zur SPM-automatisierten Auswertung wurden die PET-Bilder auch einer visuellen Auswertung von 2 erfahrenen Untersuchern unterzogen; zum einen, um mögliche Fehler in der SPM-automatisierten Auswertung zu entdecken; zum anderen aber auch, um mögliche Vorteile einer kombinierten Betrachtung der Untersuchungsverfahren aufzuzeigen.

Aus den gleichen Gründen wurden die Befunde der jeweiligen Untersuchungsmethoden zusätzlich auch noch mit den auswärtig befundeten MRT-Bildern der Patienten korreliert.

Wegen vereinzelt starker Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien wurde die Auswertung dieser gesondert in diese Studie mit aufgenommen. Arbeiten über eine Beteiligung und Auffälligkeiten der Basalganglien bei der limbischen Enzephalitis gibt es nur vereinzelt und auch nur aus MRT-Untersuchungen. In einer dieser Arbeiten zeigten sich symmetrische Signalintensitäten sowohl temporomesial als auch der Basalganglien, welche sich nach Kortikosteroid-Therapie rasch zurückbildeten (Hiraga et al., 2006).

Auch die Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen im Rahmen der Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen limbischen Enzephalitis“ wurden mit in diese Studie aufgenommen.

## 4.2. Mögliche Einschränkungen der Studie

Da in dieser Arbeit die Daten und Bilder der Patienten retrospektiv ausgewertet wurden, zeigten sich die Patienten in unterschiedlichen Stadien der limbischen Enzephalitis. Einige Patienten erhielten eine Hirn-PET-Untersuchung nicht zum Zeitpunkt der Symptommanifestation vor Therapiebeginn, sondern erst verzögert im Rahmen der Tumorsuche mittels Ganzkörper-PET/CT nach bereits begonnener Therapie und zeigten so auch nicht den akuten Zustand der limbischen Enzephalitis.

Diese Studie versucht auch nicht, die Patienten anhand des PET-Befundes bestimmten Stadien ihrer Erkrankung zuzuweisen. Sie korreliert ausschließlich die Ergebnisse der zu undefinierten Zeitpunkten durchgeführten PET/CT-Untersuchungen mit den abgestuften Graden der Diagnosegewissheit für die limbische Enzephalitis. Dies geschieht unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Symptommanifestation und unabhängig von einer eventuell bereits begonnenen Therapie.

MRT- und PET-Aufnahmen wurden bei einigen Patienten aus oben genannten Gründen nicht zum selben Zeitpunkt durchgeführt, sondern teilweise im Abstand einiger Monate, so dass die Befunde beider Untersuchungen nur anhand der Lokalisation, nicht aber anhand der Qualität der gefundenen Veränderungen korreliert werden konnten und wurden.

Dies ist die erste Studie, welche die Frage beantworten soll, ob die Hirn-PET/CT Kriterien liefert, welche die Diagnose einer limbischen Enzephalitis stärken und so zur Spezifizierung der Diagnose beitragen kann. Daher mussten diese Kriterien nach erster Auswertung der Ergebnisse vordefiniert werden, um später, nach der endgültigen Auswertung, genaue Aussagen über mögliche Vor- und Nachteile dieser Kriterien treffen zu können.

Für diese Arbeit wurden die gefundenen Auffälligkeiten in „sehr stark signifikante“ und „weniger stark signifikante“ unterteilt. Als Grenze schien hier ein Z-Wert von 4,00 am besten geeignet. Zusätzlich wurde Arealen mit einer Clustergröße  $\geq 500$  sowie beidseitig auftretenden Auffälligkeiten besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPM2 durchgeführt, wobei eine Signifikanzschwelle FWE-korrigiert mit  $p < 0,05$  festgelegt und die Signifikanzschwelle

für die Clustergröße auf einen Wert von 100 zusammenhängenden Voxel festgelegt wurde.

Um das Risiko des  $\alpha$ -Fehlers zu kontrollieren, wurden die Daten also auf dem Voxel- und auf dem Clusterlevel interpretiert. Mit der Adjustiermethode FWE wurde die Nullhypothese geprüft, dass die Aktivierungen aller Voxel gleich Null sind. Damit wurde die Wahrscheinlichkeit ausgegeben, dass irgendein Voxel fälschlicherweise als aktiviert dargestellt wurde.

Bei der Interpretation der Daten auf dem Clusterlevel wurde in SPM die  $\alpha$ -Fehler-Wahrscheinlichkeit und eine Mindestanzahl von Voxeln, die ein Cluster haben muss, um angezeigt zu werden, definiert. Hierbei wurden die einzelnen Voxel nicht als unabhängig betrachtet, weshalb diese Interpretationsmethode alleine weniger konservativ als die oben beschriebene Methode ist.

Da jedoch das Design der Studie einer orientierenden Untersuchung zur Hypothesengenerierung entspricht, wurde die Auswertung, falls diese ohne signifikante Cluster blieb, ohne Korrektur mit  $p < 0,001$  und gleicher Clustergröße wiederholt, um in diesen Fällen auch weniger signifikante Cluster mit niedrigerem Z-Wert zu erfassen. Hier wurden die Daten also nur auf dem Clusterlevel interpretiert, was das Risiko des  $\alpha$ -Fehlers erhöht.

Als wichtigste und am schwierigsten zu trennende Differentialdiagnose der LE gilt der Status epilepticus. Nicht nur eine LE, sondern auch ein in den temporomesialen Strukturen ablaufender Status epilepticus kann nämlich den charakteristischen MRT-Verlauf limbischer Enzephalitiden mit Signalanhebung, Volumenzunahme und nachfolgendem Übergang in eine temporomesiale Atrophie verursachen (Nohria et al., 1994; Tien und Felsberg, 1995; Wiesmann et al., 1997; Fujikawa et al., 2000; Nixon et al., 2001; Urbach et al., 2006). Die Differenzierung zwischen LE und Statusfolge wird zusätzlich noch dadurch kompliziert, dass bei einigen anderweitig unerklärten fokalen Staten eine zugrunde liegende LE nicht ausgeschlossen werden kann. Auch ein kausaler Zusammenhang und ein gleichzeitiges Auftreten von LE und Status sind möglich. Einer anders nicht erklärbaren T2-/FLAIR-Signalanhebung können demnach zugrunde liegen: Erstens eine Enzephalitis, die zu einem Status führt; zweitens eine Enzephalitis ohne resultierenden Status epilepticus; drittens ein Status, der keine enzephalitische Grundlage hat. Leider ist das Oberflächen-EEG nicht in der Lage

zwischen diesen Möglichkeiten zu trennen: Zwar vermag es in vielen Fällen einen temporalen nonkonvulsiven Status epilepticus aufzudecken; es kann aber zum einen nichts über dessen Ursache aussagen, zum anderen vermag es – auch bei fehlendem Nachweis iktualer Aktivität – einen Status epilepticus nicht auszuschließen. Eine sehr umschriebene hippocampale oder amygdaläre Anfallsaktivität hat ja aufgrund der „Closed-field“-Situation in diesen Strukturen kein Korrelat im Oberflächen-EEG (Fauser und Schulze-Bonhage, 2004). Der Nachweis eines temporomesialen Hypermetabolismus bei Anwendung der FDG-PET (Fakhoury et al., 1999; Kassubek et al., 2001; Scheid et al., 2004; Fauser et al., 2005) führt aus den gleichen Gründen nicht weiter: Ein fokaler Hypermetabolismus kann zwar durch lokal entzündliche Prozesse (Lee et al., 2004), aber sicher auch durch fokale Anfälle oder Anfallsstadien (Chugani et al., 1993) zustande kommen. Beim eventuellen Zusammentreffen beider Situationen erlaubt die PET daher wiederum keine Auflösung des Beitrags der beiden Einzelkonditionen.

### 4.3. Diskussion der Ergebnisse

#### 4.3.1. Definitive limbische Enzephalitis

Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis, das heißt mit klinisch im Erwachsenenalter vor  $\leq 5$  Jahren aufgetretenem limbischen Syndrom, nicht anders erklärbarer temporomesialer FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT sowie positiver Neuropathologie, positivem Tumornachweis oder positivem Antikörper-Nachweis, zeigten in der SPM-automatisierten Auswertung der Hirn-PET-Bilder ausnahmslos sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in den limbischen Regionen. 14 der 16 Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ . Da die definitive limbische Enzephalitis, wie der Name schon sagt, die höchste Diagnosegewissheit dieser Erkrankung darstellt, lässt sich somit sagen, dass bei Vorliegen dieser beiden Kriterien die Diagnose einer limbischen Enzephalitis unterstützt bzw. umgekehrt, bei Fehlen dieser Kriterien, verworfen werden kann.

Weiter zeigten die Patienten nahezu gleichmäßig verteilt ein- bzw. beidseitig auftretende Auffälligkeiten. Das Kriterium der „beidseitigen Auffälligkeiten“ zur Unterstützung der Diagnose einer limbischen Enzephalitis kann hiernach also nicht bestätigt werden.

Die Gegenüberstellung von Hirn-PET-Befund und den Ergebnissen der Neuropathologie, der Tumorsuche sowie der Antikörpersuche konnte, auch aufgrund des für solche Fragestellungen zu kleinen Patientenkollektivs, keinen Anhalt für eine mögliche Unterscheidung dieser Kollektive anhand des PET-Befundes liefern.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 13 der 16 Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund, das heißt ein gut zu erkennender Hypo- oder Hypermetabolismus der limbischen Areale.

Der McNemar-Test zeigt hier ein  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einen p-Wert von 0,248, womit formal gesehen kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen vorliegt. Die 100%ige Trefferquote der SPM-automatisierten Auswertung lässt jedoch einen Vorteil gegenüber der visuellen Auswertung, mit einem eindeutig positiven Befund in 13 Untersuchungen (81%), vermuten. Somit bietet wohl auch die Kombination beider Methoden, bei schon 100%iger Trefferquote der SPM-

automatisierten Auswertung alleine, keine Vorteile. Die Korrelation der Ergebnisse der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung mit den auswärtig erstellten MRT-Befunden zeigte, aufgrund der oben beschriebenen Problematik, nur in etwa der Hälfte der Untersuchungen komplette Übereinstimmungen der Lokalisation der Auffälligkeiten. Um die Korrelation und mögliche Ergänzungen beider Verfahren zu überprüfen, müssten also in einer weiteren Studie speziell die Untersuchungen, welche in geringem Abstand durchgeführt wurden, korreliert werden.

Betrachtet man ausschließlich die Basalganglien, zeigen sich hier vereinzelte, dann aber stark signifikante Auffälligkeiten. So fanden sich in der SPM-automatisierte Auswertung in einer der 16 Untersuchungen zusätzlich zu limbischen Auffälligkeiten auch stark signifikante Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ , also den oben bestätigten Kriterien, im Bereich der Basalganglien. Diese Ergebnisse konnte die visuelle Auswertung bestätigen, die MRT-Befunde machten hierzu keine konkrete Aussage. Da Auffälligkeiten der Basalganglien bei limbischer Enzephalitis bislang nur aus wenigen Fallstudien und dann auch nur aus MRT-Untersuchungen bekannt sind, bietet sich eine entsprechende Untersuchung für weitere Studien an. Auch die in diesem Bereich sonst stark differenten Ergebnisse von automatisierter und visueller Auswertung müssten hier geklärt werden.

#### **4.3.2. Mögliche limbische Enzephalitis**

Patienten mit möglicher limbischer Enzephalitis, das heißt mit klinisch im Erwachsenenalter vor  $\leq 5$  Jahren aufgetretenem limbischen Syndrom, nicht anders erklärbarer temporomesialer FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT sowie charakteristischem MRT-Verlauf mit initialer Signalanhebung und Schwellung (bei Ausschluss eines Status epilepticus) mit Übergang in Signalanhebung und Atrophie, zeigten in der SPM-automatisierten Auswertung in 5 (56%) der 9 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten mit einem Z-Wert  $\geq 4,00$  in den limbischen Regionen. 4 (44%) der Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ . Da diese beiden Kriterien, wie oben ausgeführt, als wegweisend in Bezug auf die Diagnose einer definitiven limbischen Enzephalitis in der SPM-automatisierten PET-

Auswertung bestätigt werden konnten, stellt sich die Frage, ob die Patienten, die diese Merkmale in ihren Untersuchungen aufweisen, nicht in Zukunft näher an diese Gruppe herangeführt werden könnten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 2 (22%) der 9 Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund in den limbischen Regionen.

Bei einem  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einen p-Wert von 0,248 im McNemar-Test konnte auch hier formal kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen festgestellt werden.

Betrachtet man die Basalganglien, zeigten 2 Untersuchungen in der SPM-automatisierten Auswertung sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten. Die visuelle Auswertung blieb hier negativ. Auch hier gilt es, die Bedeutung dieser Auffälligkeiten in weiteren Studien zu klären.

#### **4.3.3. Verdacht auf limbische Enzephalitis**

Patienten mit Verdacht auf eine limbische Enzephalitis, das heißt mit klinisch im Erwachsenenalter vor  $\leq 5$  Jahren aufgetretenem limbischen Syndrom und nicht anders erklärbarer temporomesialer FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT ohne positive Neuropathologie, positiven Tumornachweis oder positiven Antikörper-Nachweis sowie ohne charakteristischen MRT-Verlauf, zeigten in der SPM-automatisierten Auswertung in 12 (63%) der 19 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten mit einem Z-Wert  $\geq 4,00$  in den limbischen Regionen. 10 (53%) der Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ . Auch hier stellt sich die Frage, ob Patienten mit diesen PET-Kriterien nicht in Zukunft mit einer höheren Diagnosegewissheit angesehen werden könnten.

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 10 (53%) der 19 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver Befund in den limbischen Regionen.

Im McNemar-Test zeigt sich auch hier bei einem  $\chi^2$  von 0,8 bzw. einem p-Wert von 0,371 wiederum kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen beider Untersuchungen.

Was die Basalganglien angeht, zeigten hier 3 Untersuchungen in der SPM-

automatisierten Auswertung, zusätzlich zu limbischen, sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien; 2 davon mit einer Clustergröße  $\geq 500$ . Die visuelle Auswertung zeigte hier ähnliche Ergebnisse. Auch hier bestätigte sich also in einigen Untersuchungen das gemeinsame Auftreten von Auffälligkeiten im Bereich der limbischen Regionen mit solchen im Bereich der Basalganglien.

#### **4.3.4. Kryptogene Temporallappenepilepsie**

Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, das heißt mit limbischem Syndrom ohne temporomesiale FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT, aber vermutetem Fokus in den vorderen 2/3 des Temporallappens oder temporomesial, zeigten in 14 (78%) der 18 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in diesen Regionen. Betrachtet man ausschließlich die limbischen Regionen, so zeigten immerhin 6 (33%) der 18 Untersuchungen sehr ausgeprägte metabolische Auffälligkeiten, davon 5 (28%) mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

In der visuellen Auswertung der PET-Bilder fand sich in 11 (61%) der 18 durchgeführten Untersuchungen ein eindeutig positiver, in den limbischen Regionen, temporomesial oder in den vorderen 2/3 des Temporallappens gelegener Befund.

Im McNemar-Test ist mit einem  $\chi^2$  von 1,33 bzw. einem p-Wert von 0,248 kein signifikanter Unterschied beider Auswertungsmethoden festzustellen.

Innerhalb der Basalganglien fanden sich in der SPM-automatisierten Auswertung auch hier wiederum in 4 (22%) der Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten, davon 2 mit einer Clustergröße  $\geq 500$ . Hier zeigte die visuelle Auswertung stark differente Ergebnisse. Sie erkannte nur in einer der Untersuchungen Auffälligkeiten in diesem Bereich.

Insgesamt lässt sich somit auch bei dieser Patientengruppe sagen, dass formal gesehen kein Unterschied in den Ergebnissen von SPM-automatisierter und visueller Auswertung besteht. Allerdings lässt sich auch hier, bei Betrachtung der reinen Prozentzahlen, mit höheren Prozentwerten von eindeutig positiven Befunden bei der automatisierten Auswertung, ein Vorteil dieser Methode vermuten. Augenscheinlich wird dieser

Unterschied, wenn man zusätzlich die Basalganglien betrachtet. Insbesondere hier scheint die automatisierte Auswertung die bessere Detektionsmethode zu sein. Warum nun die MRT-Untersuchungen bei dieser Patientengruppe negativ blieben, kann nicht beurteilt werden. Festzustellen ist nur, dass die SPM-automatisierte PET-Untersuchung bei 28% der Patienten die morphologischen Korrelate liefert, die bislang fehlten, um sie in den Formenkreis der limbischen Enzephalitis zu übernehmen.

Somit lässt sich also feststellen, dass eine Hirn-PET/CT-Untersuchung im Rahmen der Lokalisations- und Aktivitätsdiagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine akute limbische Enzephalitis eine sinnvolle Ergänzung zu den etablierten Hirn-MRT-Untersuchungen sein kann.

#### **4.3.5. Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen**

Dass die Ganzkörper-PET/CT-Untersuchung einen wichtigen Platz im Diagnosealgorithmus der limbischen Enzephalitis einnimmt, konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. Bei 2 Patienten konnte nach MR-tomographischer Stellung der Diagnose einer „möglichen limbischen Enzephalitis“, PET/CT-morphologisch eine pulmonale Mehranreicherung detektiert werden, die sich anschließend als kleinzelliges Bronchialkarzinom bestätigte, womit die Diagnose in eine „definitive limbische Enzephalitis“ geändert werden konnte.

Die Ganzkörper-PET/CT-Untersuchung inklusive einer Hirn-PET/CT stellt sich somit als unerlässlich in dem komplizierten Diagnosealgorithmus dar.

## **5. Zusammenfassung**

### **Zielsetzung**

In dieser Arbeit sollte die Korrelation zwischen der nach den Bonner diagnostischen Kriterien für limbische Enzephalitis gestellten Diagnose bzw. dem Ausschluss einer limbischen Enzephalitis und dem Befund der 18F-FDG-Hirn-PET/CT überprüft werden.

Ziel dieser Arbeit als retrospektive Studie war es, PET-Kriterien für die limbische Enzephalitis zu liefern und so die Hirn-PET/CT, bei bestehendem Verdacht auf eine akute limbische Enzephalitis, als weitere Diagnostik im Rahmen der schwierigen Diagnosefindung in diese Bonner diagnostischen Kriterien für limbische Enzephalitis aufzunehmen.

Darüber hinaus war es Ziel dieser Arbeit, mögliche Vorteile der Hirn-PET/CT gegenüber der MRT zu zeigen und so die Diagnose einer kryptogenen Temporallappenepilepsie, also einer Temporallappenepilepsie mit unauffälligem oder unklarem MRT-Befund, mit der Hirn-PET/CT zu überprüfen und gegebenenfalls zu spezifizieren.

### **Methoden**

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 81 Patienten ausgewertet, die aufgrund des Verdachtes auf eine limbische Enzephalitis aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie in die Klinik für Nuklearmedizin zur Durchführung einer Hirn- bzw. Ganzkörper-PET/CT überwiesen wurden.

Die PET-Bilder lagen als Schnittbilder in koronarer, axialer und sagittaler Schichtung sowie als Oberflächenbilder vor. Für die vorliegende Studie wurde vorrangig die automatisierte Voxel-by-Voxel-Analyse mit Hilfe von SPM2 unter MATLAB 7.4.0 durchgeführt.

Da dies die erste Arbeit ist, welche die abgestuften Grade der Diagnosegewissheit für die limbische Enzephalitis mit den Ergebnissen der SPM-automatisierten Auswertung der PET-Bilder korreliert und so die Frage beantworten soll, ob die Hirn-PET/CT Kriterien liefert, welche die Diagnose einer limbischen Enzephalitis stärken und so zur Spezifizierung der Diagnose beitragen kann, mussten diese Kriterien nach erster Auswertung der Ergebnisse vordefiniert werden, um später, nach der endgültigen

Auswertung, genaue Aussagen über mögliche Vor- und Nachteile dieser Kriterien treffen zu können.

In dieser Arbeit hat man sich für eine Unterteilung in „sehr stark signifikante“ und „weniger stark signifikante“ Auffälligkeiten entschieden. Als Grenze schien hier ein Z-Wert von 4,00 am besten geeignet. Zusätzlich wurde Arealen mit einer Clustergröße  $\geq 500$  sowie beidseitig auftretenden Auffälligkeiten besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Bei Patienten mit der Diagnose einer kryptogenen Temporallappenepilepsie, das heißt also bei Patienten mit oben beschriebener Klinik, aber negativem MRT-Befund, hat man die Auswertung auf temporomesial und in den vorderen 2/3 des Temporallappens gelegenen Auffälligkeiten ausgeweitet und sich nicht nur auf die oben beschriebenen limbischen Areale beschränkt. Hier lag das Hauptaugenmerk also nicht nur darauf, mögliche unentdeckte limbische Enzephalitiden, sondern temporale epileptogene Areale jeder Ätiologie zu entdecken, um mögliche Vorteile einer Hirn-PET-Untersuchung gegenüber der MRT zu zeigen.

## **Ergebnisse**

Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis, das heißt mit klinisch im Erwachsenenalter vor  $\leq 5$  Jahren aufgetretenem limbischen Syndrom, nicht anders erklärbarer temporomesialer FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT sowie positiver Neuropathologie, positivem Tumornachweis oder positivem Antikörper-Nachweis, zeigten in der SPM-automatisierten Auswertung der Hirn-PET-Bilder ausnahmslos sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in den limbischen Regionen.

14 der 16 Untersuchungen zeigten Auffälligkeiten mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

Da die definitive limbische Enzephalitis, wie der Name schon sagt, die höchste Diagnosegewissheit dieser Erkrankung darstellt, lässt sich somit sagen, dass bei Vorliegen dieser beiden Kriterien die Diagnose einer limbischen Enzephalitis unterstützt bzw. umgekehrt, bei Fehlen dieser Kriterien, verworfen werden kann.

Weiter zeigten die Patienten nahezu gleichmäßig verteilt ein- bzw. beidseitig auftretende Auffälligkeiten. Das Kriterium der „beidseitigen Auffälligkeiten“ zur Unterstützung der Diagnose einer limbischen Enzephalitis kann hiernach also nicht bestätigt werden.

Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie, das heißt mit limbischem Syndrom ohne temporomesiale FLAIR-/T2-Signalanhebung im Hirn-MRT, aber vermutetem Fokus

in den vorderen 2/3 des Temporallappens oder temporomesial, zeigten in 14 (78%) der 18 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten in diesen Regionen. Betrachtet man ausschließlich die limbischen Regionen, so zeigten immerhin 6 (33%) der 18 Untersuchungen sehr stark signifikante metabolische Auffälligkeiten, davon 5 (28%) mit einer Clustergröße  $\geq 500$ .

Mittels Ganzkörper-PET/CT konnte bei 2 Patienten, nach MR-tomographischer Stellung der Diagnose einer „möglichen limbischen Enzephalitis“, eine pulmonale Mehranreicherung detektiert werden, die sich anschließend als kleinzelliges Bronchialkarzinom bestätigte, womit die Diagnose in eine „definitive limbische Enzephalitis“ geändert werden konnte.

### **Schlussfolgerung**

Die Hirn-PET/CT liefert in der SPM-automatisierten Auswertung mit den Merkmalen „sehr stark signifikante metabolische limbische Auffälligkeit (Z-Wert  $\geq 4,00$ )“ und „Clustergröße  $\geq 500$ “ Kriterien, welche die Diagnose einer definitiven limbischen Enzephalitis bestätigen können.

Das Vorliegen bzw. Fehlen dieser Kriterien bei Patienten mit möglicher oder Verdacht auf limbische Enzephalitis kann somit die Diagnosegewissheit, bei Fehlen von positiver Neuropathologie, positivem Tumornachweis oder positivem Antikörper-Nachweis erhöhen bzw. erniedrigen.

Diese Merkmale konnten auch bei Patienten mit MRT-negativer/kryptogener Temporallappenepilepsie gefunden werden. Indem die PET also die morphologischen Korrelate liefert, die bislang fehlten, um die Patienten in den Formenkreis der limbischen Enzephalitis zu übernehmen, zeigen sich bei dieser Patientengruppe eindeutige Vorteile der PET- gegenüber der MRT-Untersuchung.

Als unerlässlich im Diagnosealgorithmus hat sich auch in dieser Studie die Ganzkörper-PET/CT-Untersuchung im Rahmen der Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen limbischen Enzephalitis“ gezeigt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Ganzkörper-PET/CT-Untersuchung inklusive einer Hirn-PET/CT einen sehr wichtigen Pfeiler im Rahmen der Diagnostik der limbischen Enzephalitis darstellt und die Hirn-PET/CT in Zukunft sicher noch stärkere Gewichtung verdient.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Überblick über das limbische System.	14
<b>Abbildung 2:</b> Das limbische System, koronarer Schnitt.	14
<b>Abbildung 3:</b> Lage des Gyrus dentatus in Kopf (A), Körper (B) und Schwanz (C) des Hippocampus.	15
<b>Abbildung 4:</b> Anordnung von Ammonshorn und Gyrus dentatus.	16
<b>Abbildung 5:</b> Struktur des Hippocampus, koronarer Schnitt.	18
<b>Abbildung 6:</b> Gliederung und neuronale Verschaltung von Ammonshorn und Gyrus dentatus.	19
<b>Abbildung 7:</b> Schematische Darstellung der wichtigsten Verbindungen im neuronalen Schaltkreis des Area entorhinalis (AE)-Hippocampus (H)-Komplexes.	22
<b>Abbildung 8:</b> Bonner diagnostische Kriterien für LE.	36
<b>Abbildung 9:</b> Schematische Darstellung eines Positronen-Emissionstomographen und seines Messprinzips.	42
<b>Abbildung 10:</b> Schema eines Zyklotronbeschleunigers.	43
<b>Abbildung 11:</b> Drei-Kompartimentmodell nach Sokoloff et al. zur Berechnung des regionalen Glukosestoffwechsels.	45
<b>Abbildung 12:</b> Stereotaktische Normierung.	52
<b>Abbildung 13:</b> Tabellarische und graphische Darstellung signifikanter Cluster.	53
<b>Abbildung 14:</b> Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	59
<b>Abbildung 15:</b> Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einem 63-jährigen Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis bewiesen durch positive VGKC-Ak.	61
<b>Abbildung 16:</b> Beidseitiger Hypometabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einem 40-jährigen Patienten mit definitiver limbischer Enzephalitis bewiesen durch positive Anti-Ma2-Ak bei gleichzeitig vorliegendem Hodenkarzinom.	62
<b>Abbildung 17:</b> Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der Basalganglien im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 49-jährigen Patientin mit definitiver limbischer Enzephalitis bewiesen durch positive VGKC-Ak.	63

- Abbildung 18:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE. 64
- Abbildung 19:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 27-jährigen Patientin mit möglicher limbischer Enzephalitis vor Therapie. 66
- Abbildung 20:** Untersuchung der gleichen Patientin wie in Abbildung 19, 20 Tage nach Therapiebeginn. Initial beidseitiger Hypermetabolismus nicht mehr nachweisbar. 67
- Abbildung 21:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE. 68
- Abbildung 22:** Graphische Darstellung der temporalen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie. 70
- Abbildung 23:** Graphische Darstellung der limbischen Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie. 70
- Abbildung 24:** Beidseitiger Hypermetabolismus im Bereich der limbischen Areale im Vergleich zum Normkollektiv bei einer 67-jährigen Patientin mit kryptogener Temporallappenepilepsie. 72

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Tumorsuche nach Stellung der Diagnose einer „möglichen LE“, Bonner Protokoll.	35
<b>Tabelle 2:</b> Vierfeldertafel.	56
<b>Tabelle 3:</b> Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	74
<b>Tabelle 4:</b> Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit möglicher LE.	76
<b>Tabelle 5:</b> Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET- und MRT-Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.	77
<b>Tabelle 6:</b> Korrelation der SPM-Ergebnisse mit denen der visuellen PET-Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie.	79
<b>Tabelle 7:</b> Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	80
<b>Tabelle 8:</b> Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE.	81
<b>Tabelle 9:</b> Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.	81
<b>Tabelle 10:</b> Auffälligkeiten im Bereich der Basalganglien in der visuellen und SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie.	82
<b>Tabelle 11:</b> Ergebnisse der Ganzkörper-PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit definitiver LE.	83
<b>Tabelle 12 (Teil 1):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	114
<b>Tabelle 12 (Teil 2):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	115
<b>Tabelle 12 (Teil 3):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE.	116
<b>Tabelle 13:</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE.	117

<b>Tabelle 14 (Teil 1):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.	118
<b>Tabelle 14 (Teil 2):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.	119
<b>Tabelle 14 (Teil 3):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE.	120
<b>Tabelle 15 (Teil 1):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie.	121
<b>Tabelle 15 (Teil 2):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie.	122
<b>Tabelle 15 (Teil 3):</b> Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie.	123

## Literaturverzeichnis

Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*. 1989; 31: 571-591

Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005; 128: 1764-1777

Andersen P, Bliss TVP, Skrede KK. Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Exp Brain Res*. 1971; 13: 222-238

Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology*. 1988; 38: 1391-1398

Antoine JC, Absi L, Honnorat J, Boulesteix JM, DeBrouker T, Vial C, Butler M, De Camilli P, Michel D. Antiampiphysin antibodies are associated with various paraneoplastic neurological syndromes and tumors. *Arch Neurol*. 1999; 56: 172-177

Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, Bouhour F, Camdessanche JP, Confavreux C, Vighetto A, Renault-Mannel V, Michel D, Honnorat J. [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol*. 2000; 48: 105-108

Beckstead RM. Afferent connections of the entorhinal area in the rat as demonstrated by retrograde cell-labeling with horseradish peroxidase. *Brain Res*. 1978; 152: 249-264

Bien CG. Limbische Enzephalitis: Diagnostik und Management. *Nervenheilkunde*. 2008; 27: 413-420

Bien CG, Elger CE. Chronische limbische Enzephalitiden. *Akt Neurol.* 2006; 33: 553-559

Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: A cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 529-538

Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, Schaller C, Elger CE. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000; 55: 1823-1828

Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, Vincent A, Elger CE. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2007; 69: 1236-1244

Braunschweig T. Histopathologie der Hippocampussklerose von Epilepsiepatienten: Versuch einer Korrelation zwischen Klinik und pathomorphologischem Befund. Inaugural-Dissertation. 2008

Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain.* 1960; 83: 357-368

Bower SP, Vogrin SJ, Morris K, Cox I, Murphy M, Kilpatrick CJ, Cook MJ. Amygdala volumetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1245-1249

Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique. *Rev. Anthropol.* 1878; 1: 385-498

Bronen RA. Hippocampal and limbic terminology. *Am J Neuroradiol.* 1992; 13: 943-945

Cajal SRY. The structure of Ammon's horn. Springfield: Thomas, 1968

Carpenter MB, Sutin J. Human neuroanatomy. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983

Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourechi V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V, Boeve B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol.* 2006; 63: 197-202

Chugani HT, Shewmon DA, Khanna S, Phelbs ME. Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. *Pediatr Neurol.* 1993; 9: 10-15

Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain.* 1968; 91: 481-496

Dalmau J, Furneaux HM, Rosenblum MK, Graus F, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in specific regions of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *Neurology.* 1991; 41: 1757-1764

Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 1831-1844

Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, Batchelor T, Gertner E, Eichen J, Frennier J, Posner JB, Rosenfeld MR. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain.* 1999; 122: 27-39

Darnell RB, Posner JB. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain.* 2005; 128: 1745-1746

Dropcho EJ. Antiampiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol.* 1996; 39: 659-667

Duvernoy HM. *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI.* Berlin: Springer, 1998

Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. Two functional components of the hippocampal memory system. *Behav Brain Sci.* 1994; 17: 449-518

Essig M, Weber MA, von Tengg-Koblighk H, Knopp MV, Yuh WT, Giesel FL. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of central nervous system tumors: agents, mechanisms, and applications. *Top Magn Reson Imaging.* 2006; 17: 89-106

Fakhoury T, Abou-Khalil B, Kessler RM. Limbic encephalitis and hyperactivity foci on PET scan. *Seizure.* 1999; 8: 427-431

Fauser S, Schulze-Bonhage A. How large must an epileptic focus be to cause an electrographic status epilepticus – a case report. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 2274-2279

Fauser S, Talazko J, Wagner K, Ziyeh S, Jarius S, Vincent A, Schulze-Bonhage A. FDG-PET and MRI in potassium channel antibody associated non-paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111: 338–343

Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RS. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping.* 1995; 3: 165-189

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Plastic transformation of PET images. *J Comp Assist Tomogr.* 1991; 15: 634-639

Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41: 981-991

Gloveli T. Die funktionelle Bedeutung von Projektionszellen des medialen entorhinalen Cortex in der Interaktion zwischen entorhinalen Cortex und Hippocampus. *Habilitationsschrift.* 2000

Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuropathy from lung cancer. *Neurology*. 1985; 35: 538-543

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Sillevs Smitt P, Vedeler C, Verschuuren JJ, Vinvent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1135-1140

Graus F, Elkon KB, Cordon-Cardo C, Posner JB. Sensory neuropathy and small-cell lung cancer. Antineuronal antibody that also reacts with the tumor. *Am J Med*. 1986; 80: 45-52

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000; 123: 1481-1494

Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, Morris C, Newsom-Davis J. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol*. 1997; 41: 238-246

Hiraga A, Kuwabara S, Hayakawa S, Ito S, Arimura K, Kanai K, Yonezu T, Hattori T. Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis with basal ganglia lesions. *Neurology*. 2006; 66: 1780-1781

Hjorth-Simonsen A, Jeune B. Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. *J Comp Neurol*. 1972; 144: 215-232

Honorat J, Antoine JC, Belin MF. Are the "newly discovered" paraneoplastic anticollapsin response-mediator protein 5 antibodies simply anti-CV2 antibodies? *Ann Neurol*. 2001; 50: 688-691

Honorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61: 270-278

Insausti R. Comparative anatomy of the entorhinal cortex and hippocampus in mammals. *Hippocampus*. 1993; 3: 19-26

Isaacson RL. *The limbic system*. New York: Plenum, 1974

Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, Lücking CH. Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging*. 2001; 11: 55-59

Keime-Guibert F, Graus F, Broet P, Rene R, Molinuevo JL, Ascaso C, Delattre JY. Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology*. 1999; 53: 1719-1723

Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, Rene R, Honorat J, Broet P, Delattre JY. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 479-482

Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Medical Physics*. 1998; 25: 2046-2053

Kinirons P, Fulton A, Keoghan M, Brennan P, Farrell MA, Moroney JT. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody. *Neurology*. 2003; 61: 1623-1624

Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup>channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain*. 2006; 129: 1570-1584

Kletter K, Becherer A. FDG-PET in der Onkologie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *Radiologe*. 1999; 39: 600-609

Köhler C. Intrinsic connections of the retrohippocampal region in the rat brain: III. The lateral entorhinal area. *J Comp Neurol*. 1988; 271: 208-228

Kretschmann HJ, Weinricj W. *Cranial Neuroimaging and clinical neuroanatomy*. New York: Thieme, 1992

Kuhl DE, Edwards RQ, Ricci AR, Reivich M. Quantitative section scanning using orthogonal tangent correction. *J Nucl Med*. 1973; 14: 196-200

Lee BY, Newberg AB, Liebeskind DS, Kung J, Alavi A. FDG-PET findings in patients with suspected encephalitis. *Clin Nucl Med*. 2004; 29: 620-625

Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology*. 2004; 63: 282-286

Llado A, Mannucci P, Carpentier AF, Paris S, Blanco Y, Saiz A, Delattre JY, Graus F. Value of Hu antibody determination in the follow-up of paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurology*. 2004; 63: 1947-1949

Lorente de Nó R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychologie Neurologie*. 1934; 46: 113-177

Mac Lean PD. Psychosomatic disease and the visceral brain. Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med*. 1949; 11: 338-353

Mark LP, Daniels DL, Naidich TP, Borne JA. Limbic system anatomy: an overview. *Am J Neuroradiol.* 1993; 14: 349-352

McNaughton BL, Barnes CA, Meltzer J, Sutherland RJ. Hippocampal granule cells are necessary for normal spatial learning but not for spatially-selective pyramidal cell discharge. *Exp Brain Res.* 1989; 76: 485-496

Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomic standardization: Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med.* 1994; 35: 1528-1537

Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci.* 2002; 201: 85

Nixon J, Bateman D, Moss T. An MRI and neuropathological study of a case of fatal status epilepticus. *Seizure.* 2001; 10: 588-591

Nohria V, Lee N, Tien RD, Heinz ER, Smith JS, DeLong GR, Skeen MB, Resnick TJ, Crain B, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in progression: a case report. *Epilepsia.* 1994; 35: 1332-1336

Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry.* 1937; 79: 217-224

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

Phelps ME, Mazziotta JC, Kuhl DE, Nuwer M, Packwood J, Metter J, Engel J Jr. Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation. *Neurology.* 1981; 31: 517-529

Poepel A, Jarius S, Heukamp LC, Urbach H, Elger CE, Bien CG, Voltz R. Neurological course of long-term surviving patients with SCLC and anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci.* 2007; 263: 145-148

Rankowitz S, Robertson JS, Higinbotham WA, Niell AM. Positron scanner for locating brain tumors. *IRE Cour RE.* 1962; 9: 49-56

Rees JH, Hain SF, Johnson MR, Hughes RA, Costa DC, Ell PJ, Keir G, Rudge P. The role of [18F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders. *Brain.* 2001; 124: 2223-2231

Ruth RE, Collier TJ, Routtenberg A. Topography between the entorhinal cortex and the dentate septotemporal axis in rats: I. Medial and intermediate entorhinal projecting cells. *J Comp Neurol.* 1982; 209: 69-78

Ruth RE, Collier TJ, Routtenberg A. Topographical relationship between the entorhinal cortex and the septotemporal axis of the dentate gyrus in rats: II. Cells projecting from lateral entorhinal subdivisions. *J Comp Neurol.* 1988; 270: 506-516

Scheid R, Lincke T, Voltz R, von Cramon DY, Sabri O. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1785-1789

Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung.* Stuttgart: Schattauer Verlag, 2003

Schramm J, Blümcke I, Ostertag CB, Schlegel U, Simon M, Lutterbach J. Low-grade gliomas – current concepts. *Zentralbl Neurochir.* 2006; 67: 55-66

Schwartz SP, Coleman PD. Neurons of origin of the perforant path. *Exp Neurol.* 1981; 74: 305-312

Seeley WM, Marty FM, Holmes TM, Upchurch K, Soiffer RJ, Antin JH, Baden LR, Bromfield EB. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology*. 2007; 69: 156-165

Sillevis Smitt P, Grefkens J, De Leeuw B, Van Den BM, Van Putten W, Hooijkaas H, Vecht C. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *J Neurol*. 2002; 249: 745-753

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The [<sup>14</sup>C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*. 1977; 28: 897-916

Steward O, Scoville SA. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *J Comp Neurol*. 1976; 169: 347-370

Storm-Mathisen J, Ottersen OP. Neurotransmitter in the hippocampal formation. In: Reinoso-Suárez F, Ajmone-Marsan C, Hrsg. *Cortical integration: basic, archicortical, cortical association*. New York: Raven Press, 1984: 105-130

Stübgen JP. Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. *Lupus*. 1998; 7: 557-560

Suzuki WA, Miller EK, Desimone R. Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *J Neurophysiol*. 1997; 78: 1062-1081

Swanson LW, Cowan WM. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol*. 1977; 172: 49-84

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of human brain*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 1988

Tattevin P, Schortgen F, de Broucker T, Dautheville S, Wolff M. Varicella-zoster virus limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 786-788

Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004; 62: 1177-1182

Tien RD, Felsberg GJ. The hippocampus in status epilepticus: demonstration of signal intensity and morphologic changes with sequential fast spin-echo MR imaging. *Radiology.* 1995; 194: 249-256

Townsend DW. A combined PET/CT scanner: The Choice. *J Nucl Med.* 2001; 42: 533-534

Urbach H. Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol.* 2005; 15: 494-500

Urbach H, Sassen R, Soeder BM, Flacke S, Becker A, Bien CG. Serial MRI in patients with acquired hippocampal sclerosis. *Clin Neuroradiol.* 2006; 16: 47-52

Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology.* 2006; 48: 380-386

Vernino S, Tuite P, Adler CH, Meschia JF, Boeve BF, Boasberg P, Parisi JE, Lennon VA. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol.* 2002; 51: 625-630

Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain.* 2004; 127: 701-712

Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 294-305

Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1788-1795

Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 643-647

Wieler HJ. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1999

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET-Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Berlin: Springer Verlag, 1989

Wiesmann UC, Woermann FG, Lemieux L, Free SL, Bartlett PA, Smith SJ, Duncan JS, Stevens JM, Shorvon SD. Development of hippocampal atrophy: a serial magnetic resonance imaging study in a patient who developed epilepsy after generalized status epilepticus. *Epilepsia.* 1997; 38: 1238-1241

Wilson RC, Steward O. Polysynaptic activation of the dentate gyrus of the hippocampal formation: An olfactory input via the lateral entorhinal cortex. *Exp Brain Res.* 1978; 33: 523-534

Witter MP. Organization of the entorhinal-hippocampal system: A review of current anatomical data. *Hippocampus.* 1993; 3: 33-44

Witter MP, Griffioen AW, Jorritsma-Byham B, Krijnen JLM. Entorhinal projections to the hippocampal CA1 region in the rat: an underestimated pathway. *Neurosci Lett.* 1988; 85: 193-198

Witter MP, Groenewegen HJ. The subiculum: cytoarchitecturally a simple structure, but hodologically complex. *Prog Brain Res.* 1990; 83: 47-58

Witter MP, Groenewegen HJ, da Silva FHL, Lohmann AHM. Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Prog Neurobiol.* 1989 a; 33: 161-253

Witter MP, Ostendorf RH, Groenewegen HJ. Heterogeneity in the dorsal subiculum of the rat: distinct neuronal zones project to different cortical and subcortical targets. *Eur J Neurosci.* 1990; 2: 718-725

Witter MP, van Hoesen GW, Amaral DG. Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci.* 1989 b; 9: 216-228

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood flow Metab.* 1992; 12: 900-918

Wyllie E. *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001

Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain.* 2004; 127: 2331-2338

Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim K, Benarroch EE, Lennon VA. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol.* 2001; 49: 146-154

## Tabellenanhang

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
1	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	42	-12	2	5,88	7,10	*4439
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	12	2	50	6,27	7,79	5848
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Orbital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 11	22	46	-28	5,73	6,86	424
"	Hypometabolismus	<b>R Cerebellum, LR Temporal Lobe, L Occipital Lobe, LR Frontal Lobe, L Parietal Lobe</b>						
2	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	-4	-64	28	6,88	8,94	2706
"	Hypometabolismus	<b>LR Parietal Lobe, LR Temporal Lobe, LR Frontal Lobe</b>						
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	36	-2	-26	7,40	10,06	1227
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	28	-12	-20	7,02	9,22	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	-32	0	-26	6,09	7,46	317
3	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Amygdala	-32	-2	-30	6,60	8,40	1654
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	32	-8	26	5,43	6,37	933
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail						
"	Hypometabolismus	<b>LR Temporal Lobe, R Frontal Lobe, L Sub-lobar</b>						
"	Hypometabolismus (ohne)	<b>LR Occipital Lobe, L Cerebellum, LR Parietal Lobe</b>						
4	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	-4	-62	28	5,00	5,73	145
"	Hypometabolismus	<b>LR Frontal Lobe</b>						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,	-32	-10	-4	Inf	13,33	2376
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen	-16	14	-4	6,76	8,71	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Lateral Globus Pallidus	-14	-4	6	6,02	5,20	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Medial Globus Pallidus	14	-2	0	7,21	5,94	*1475
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter, *	32	0	-6	6,91	5,76	"
"	Hypometabolismus	<b>R Sub-lobar</b>						
5	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	-34	0	-34	6,68	8,54	1948
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Amygdala	-28	-4	-28	6,64	8,48	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-42	-32	-18	6,52	8,24	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 32	-16	40	-2	5,34	6,24	*575
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	44	-22	-18	5,20	6,03	*504
"	Hypometabolismus	<b>LR Frontal Lobe, R Temporal Lobe</b>						
"	Hypometabolismus	<b>LR Occipital Lobe, LR Cerebellum, R Parietal Lobe</b>						

**Tabelle 12 (Teil 1):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf (infinite): unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
6	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	26	-8	-20	4,13	4,54	127
"	Hypometabolismus (ohne)	L Temporal Lobe						
7	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Amygdala	-24	-6	-26	7,78	10,97	5043
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	26	-10	-24	7,11	9,41	1547
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Sub-Gyral, Gray Matter, Hippocampus	24	-40	-4	5,48	6,46	630
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Pulvinar	14	-30	2	5,46	6,43	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter, *						
"	Hypometabolismus	L Temporal Lobe, LR Frontal Lobe						
"	Hypometabolismus	L Temporal lobe, L Occipital Lobe						
8	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	28	-8	-30	Inf	13,19	3185
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	40	-30	-20	6,22	7,69	"
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe, LR Parietal Lobe, L Occipital Lobe						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	-26	-16	-24	Inf	16,09	1505
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe						
9	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	28	-8	-30	Inf	12,19	4299
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	34	0	-36	Inf	12,18	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	8	-62	30	5,41	6,35	640
"	Hypometabolismus	R Cerebellum, R Temporal Lobe, R Parietal Lobe, L Occipital Lobe						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 35	-28	-20	-22	Inf	22,13	2058
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe						
10	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 28	28	-6	-32	Inf	13,68	3687
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	40	-28	-22	6,23	7,70	"
"	Hypometabolismus	R Cerebellum, R Temporal Lobe, R Parietal Lobe						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 35	-28	-20	-22	Inf	19,15	1884
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe						
11	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	28	-8	-30	Inf	13,40	3922
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe, R Parietal Lobe, L Occipital Lobe						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	-26	-18	-22	Inf	18,11	2063
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe						

**Tabelle 12 (Teil 2):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
12	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Pulvinar	28	-26	8	4,17	4,58	573
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	26	-6	-22	3,29	3,49	"
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	28	-40	-12	3,26	3,46	"
"	Hypometabolismus (ohne)	LR Parietal Lobe, R Frontal Lobe, R Occipital Lobe						
"	Hypometabolismus	L Frontal Lobe						
13	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Posterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 23	8	-56	18	4,17	4,59	731
"	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	-6	-62	30	4,13	4,54	"
"	Hypometabolismus (ohne)	L Temporal Lobe, LR Frontal Lobe, R Occipital Lobe						
"	Hypometabolismus (ohne)	LR Cerebellum						
14	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	-32	-2	-24	7,66	10,66	2774
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	-32	2	-34	7,35	9,94	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37	-38	-40	-12	6,05	7,39	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	24	-8	-42	5,77	6,92	349
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 35	18	-16	-36	4,74	5,36	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	-22	-22	38	5,46	6,42	220
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	30	-12	26	5,11	5,89	168
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	26	-20	40	4,83	5,49	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 30	18	-42	8	5,04	5,79	163
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail						
"	Hypometabolismus	R Cerebellum, L Frontal Lobe						
"	Hypometabolismus	LR Occipital Lobe, LR Parietal Lobe, LR Frontal Lobe,						
15	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	26	-8	-22	Inf	26,78	2967
"	Hypometabolismus	R Frontal Lobe						
16	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 32	10	16	34	6,41	8,04	2664
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 32	-8	14	34	5,71	6,82	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	10	-22	40	5,53	6,53	"
"	Hypometabolismus	LR Cerebellum, L Brainstem, LR Occipital Lobe, R Temporal Lobe, R Frontal Lobe, L Parietal Lobe						
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen						
"	Hypometabolismus	R Occipital Lobe, R Parietal Lobe, R Frontal Lobe						

**Tabelle 12 (Teil 3):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit definitiver LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergroße (Voxel)
			x	y	z			
1	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	32	-4	-20	4,62	5,20	1939
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	24	-8	-48	4,19	4,61	"
"	Hypometabolismus	L Parietal Lobe, L Temporal Lobe						
2	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	28	-16	-22	Inf	13,81	1382
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 28	-24	-18	-22	Inf	13,25	1729
"	Hypermetabolismus	R Temporal Lobe						
"	Hypometabolismus	LR Parietal Lobe, L Occipital Lobe, LR Temporal Lobe, LR Frontal Lobe						
3	Hypometabolismus	R Cerebellum, L Parietal Lobe						
"	Hypermetabolismus	LR Frontal Lobe						
4	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Sub-Iobar, *, Gray Matter, Hypothalamus	-8	-2	-6	3,65	3,92	*1264
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	-8	-14	42	4,19	4,61	303
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	8	-8	42	3,61	3,88	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Medial Globus Pallidus	10	2	-8	3,13	3,31	*1264
"	Hypermetabolismus (ohne)	R Brainstem, R Parietal Lobe, LR Cerebellum, L Occipital Lobe, LR Temporal Lobe, L Frontal Lobe						
5	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37	26	-50	-12	5,25	6,10	125
6	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-42	-28	-14	3,94	4,29	*477
"	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19	-36	-52	-10	3,81	4,13	"
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Posterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 23	6	-46	22	3,61	3,88	141
"	Hypometabolismus (ohne)	LR Cerebellum, LR Occipital Lobe, L Parietal Lobe, L Temporal Lobe						
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	42	18	0	5,77	6,93	997
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Lateral Globus Pallidus	18	0	4	5,61	6,66	140
"	Hypermetabolismus	R Frontal Lobe, R Temporal Lobe						
7	Hypometabolismus	L Brainstem, R Cerebellum						
"	Hypermetabolismus	L Occipital Lobe, LR Parietal Lobe, LR Frontal Lobe, L Temporal Lobe						
8	Hypometabolismus	L Frontal Lobe						
"	Hypermetabolismus	LR Temporal Lobe, LR Frontal Lobe						
9	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail	32	-28	-6	5,30	6,18	211
"	Hypometabolismus	R Sub-Iobar, R Cerebellum, R Brainstem						
"	Hypermetabolismus	LR Frontal Lobe, L Temporal Lobe, L Occipital Lobe						

**Tabelle 13:** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit möglicher LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
1	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37	30	-44	-14	4,71	5,32	887
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	34	-18	-14	3,88	4,22	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-24	-42	-14	3,46	3,70	*428
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-26	-30	-24	3,30	3,51	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Sub-lobar, *, Gray Matter, Hypothalamus	-6	0	-8	3,84	4,17	*429
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Medial Globus Pallidus	10	2	-8	3,97	4,32	429
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen	-14	14	-4	3,35	3,56	*429
"	Hypermetabolismus (ohne)	LR Occipital Lobe, L Temporal Lobe, L Cerebellum						
"	Hypometabolismus (ohne)	LR Frontal Lobe						
2	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, *	30	-28	0	5,22	6,05	173
"	Hypometabolismus	R Temporal Lobe, LR Cerebellum						
"	Hypermetabolismus	LR Occipital Lobe, LR Frontal Lobe						
3	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	-28	26	12	4,60	5,16	298
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Amygdala	32	-2	24	3,45	3,69	*521
"	Hypermetabolismus (ohne)	R Temporal Lobe						
"	Hypometabolismus	LR Parietal Lobe, L Frontal Lobe						
4	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	34	-22	18	6,13	7,54	823
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	-32	-36	18	5,82	7,00	436
"	Hypermetabolismus	LR Occipital Lobe, LR Temporal Lobe, LR Frontal Lobe, R Parietal Lobe						
"	Hypometabolismus (ohne)	L Temporal Lobe, R Brainstem						
5	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Posterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 30	8	-56	12	6,52	8,24	693
"	Hypometabolismus	R Frontal Lobe, L Parietal Lobe, R Temporal Lobe						
"	Hypermetabolismus	L Temporal Lobe						
6	Hypermetabolismus	L Frontal Lobe						
7	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	26	-10	-44	4,30	4,76	530
"	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	-20	-8	-42	4,08	4,47	"
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 34	12	-12	-34	3,55	3,81	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Orbital Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 11	-24	44	-30	4,58	5,13	101
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 24	-2	40	4	3,88	4,21	339
"	Hypermetabolismus (ohne)	LR Parietal Lobe, L Temporal Lobe, LR Occipital Lobe, L Frontal Lobe						

**Tabelle 14 (Teil 1):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
8	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter,*	30	-30	2	7,70	10,76	*17422
"	Hypometabolismus	<b>R Temporal Lobe</b> , R Cerebellum, LR Occipital Lobe, L Frontal Lobe						
"	Hypermetabolismus	L Frontal Lobe, L Parietal lobe						
9	keine Auffälligkeiten							
10	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Insula, Gray Matter,*	40	4	4	5,37	6,28	533
"	Hypometabolismus	<b>Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen</b>	-16	14	-2	Inf	14,04	1627
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter,*	30	12	-10	5,28	6,15	*533
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter,*	36	10	-2	5,23	6,07	*533
11	Hypometabolismus (ohne)	L Parietal Lobe, LR Occipital Lobe, L Temporal Lobe,						
12	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19	40	-48	-4	5,23	6,07	*525
"	Hypermetabolismus	<b>Right Cerebrum, Temporal Lobe, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail</b>	38	-28	-10	5,66	6,74	525
"	Hypermetabolismus	L Frontal Lobe						
"	Hypometabolismus	LR Parietal Lobe, LR Temporal Lobe, LR Occipital Lobe, LR Frontal Lobe						
13	Hypometabolismus (ohne)	L Frontal Lobe						
"	Hypermetabolismus	R Cerebellum, L Occipital Lobe, L Parietal Lobe						
14	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Thalamus, Gray Matter, Pulvinar	28	-26	6	5,00	5,73	*430
"	Hypometabolismus	<b>Right Cerebrum, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Tail,</b>	32	-26	-6	5,16	5,96	*430
"	Hypometabolismus	<b>R Temporal Lobe</b> , LR Frontal Lobe						
"	Hypermetabolismus	L Temporal Lobe						
15	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter Brodmann area 20	-28	2	-42	5,45	6,42	*1320
"	Hypometabolismus	<b>L Temporal Lobe</b> , R Cerebellum, L Frontal Lobe						
"	Hypermetabolismus (ohne)	LR Frontal Lobe, L Temporal Lobe, LR Parietal Lobe, R Occipital Lobe						
16	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-36	-30	-20	6,66	8,50	1573
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter Brodmann area 36	-32	2	-36	5,95	7,23	"
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	-2	-48	34	5,03	5,78	126
"	Hypermetabolismus	<b>LR Frontal Lobe, LR Parietal Lobe, L Sub-lobar, R Occipital Lobe</b>						

**Tabelle 14 (Teil 2):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
17	Hypometabolismus	R Cerebellum, R Frontal Lobe						
18	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Amygdala	-26	-6	-26	Inf	17,23	2777
"	Hypometabolismus	L Temporal Lobe, LR Frontal Lobe, L Occipital Lobe						
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 34	12	0	-32	3,66	3,94	177
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Brodmann area 36	18	-6	-42	3,35	3,56	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	R Temporal Lobe, R Cerebellum						
19	Hypometabolismus	R Cerebellum						
"	Hypermetabolismus	LR Sub-lobar						

**Tabelle 14 (Teil 3):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit V.a. LE: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
1	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	-40	-32	-20	6,52	8,24	675
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Sub-Gyral, Gray Matter, Brodmann area 20	-44	-14	-28	4,89	5,57	"
"	Hypermetabolismus	L Frontal Lobe						
2	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Sub-Iobar, Thalamus, Gray Matter, Mammillary Body	-12	-20	4	4,69	5,29	668
"	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	0	-46	28	4,18	4,60	641
"	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31	-6	-60	28	3,77	4,08	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 35	-28	-22	-24	4,81	5,46	318
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	30	-20	-20	4,18	4,60	209
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38	40	6	-26	4,17	4,59	512
3	keine Auffälligkeiten							
4	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Insula, Gray Matter, Brodmann area 13	32	-6	28	3,69	3,98	256
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	54	-26	-36	4,38	4,86	479
"	Hypometabolismus (ohne)	LR Cerebellum, R Frontal Lobe, L Brainstem						
"	Hypermetabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22,3,	-52	-44	12	3,71	4,00	149
5	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, Gray Matter, Brodmann area 32	-4	50	8	4,51	5,04	*703
"	Hypometabolismus	LR Frontal Lobe						
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-Iobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Head	-14	16	-2	5,56	6,59	197
"	Hypermetabolismus (ohne)	LR Frontal Lobe						
6	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-30	-26	-20	6,66	8,51	1827
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Uncus, Gray Matter, Amygdala	-26	-6	-24	6,36	7,94	"
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	30	-36	-16	5,27	6,14	135
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 19	-52	-82	16	Inf	11,22	*9906
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22	-66	-40	10	5,54	6,56	131
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Sub-Iobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Lateral Globus Pallidus	-14	6	-6	6,03	7,37	*1827
"	Hypermetabolismus	R Occipital Lobe, L Frontal Lobe						
"	Hypometabolismus	LR Frontal Lobe, L Cerebellum						
7	Hypometabolismus	L Occipital Lobe						

**Tabelle 15 (Teil 1):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
8	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37	-46	-52	-20	6,42	8,05	5574
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 21	-60	-28	-14	6,18	7,61	"
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	-44	-30	-20	6,15	7,56	"
"	Hypometabolismus	<b>LR Frontal Lobe</b>						
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 13	44	-48	12	5,34	6,23	252
"	Hypermetabolismus	<b>R Parietal Lobe</b>						
9	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	-52	-30	-24	4,99	5,72	597
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	64	-34	-24	4,12	4,52	179
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22	-34	-54	16	5,55	6,57	169
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 39	46	-54	8	5,10	5,88	*173
"	Hypermetabolismus	<b>R Occipital Lobe</b>						
10	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 20	-52	-28	-26	4,13	4,53	260
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22	-36	-52	14	6,07	7,42	344
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 39	44	-54	8	5,79	6,95	293
"	Hypermetabolismus	<b>L Cerebellum</b>						
11	Hypometabolismus	<b>L Frontal Lobe, L Brainstem</b>						
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38	38	4	-30	5,47	6,44	494
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 39	62	-72	8	4,95	5,65	259
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Sub-Gyral, White Matter,*	44	-44	0	3,36	3,58	100
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 41	44	-34	-2	3,31	3,52	"
"	Hypermetabolismus (ohne)	<b>LR Occipital Lobe, R Frontal Lobe, R Parietal Lobe</b>						
12	Hypometabolismus (ohne)	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38	-46	20	-20	4,80	5,45	549
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 22	62	-4	8	3,24	3,44	*173
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 39	44	-56	6	3,52	3,77	180
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Claustrum, Gray Matter,*	28	24	6	4,54	5,08	692
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Claustrum, Gray Matter,*	24	12	18	3,26	3,46	*692
"	Hypometabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Sub-Iobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,	34	-16	6	4,13	4,54	494
"	Hypometabolismus (ohne)	<b>LR Frontal Lobe, R Cerebellum, R Brainstem, R Occipital Lobe</b>						

**Tabelle 15 (Teil 2):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

Untersuchungen	Metabolismus	Nearest Gray Matter	Talairach-Koordinaten			Z-Wert	T-Wert	Clustergröße (Voxel)
			x	y	z			
13	keine Auffälligkeiten							
14	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	-2	-14	46	5,62	6,68	*2041
"	Hypermetabolismus	LR Frontal Lobe						
15	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Hippocampus	-36	-10	-20	4,95	5,66	319
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 36	-38	-24	-16	4,90	5,59	"
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Fusiform Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 37	38	-58	-12	5,35	6,26	208
"	Hypometabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, White Matter, *	34	-72	18	4,94	5,65	118
"	Hypometabolismus	R Brainstem, LR Cerebellum						
"	Hypermetabolismus (ohne)	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Anterior Cingulate, Gray Matter, *	2	48	4	3,43	3,66	177
16	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 24	-8	-20	38	7,80	11,04	11074
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen,	-18	14	6	7,75	10,88	*11074
"	Hypometabolismus	Left Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter, *	-26	-28	16	7,63	10,59	*11074
"	Hypometabolismus	R Cerebellum						
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38	38	4	-36	5,76	6,91	267
"	Hypermetabolismus	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 21	-34	2	-34	5,39	6,31	103
"	Hypermetabolismus	LR Frontal Lobe, L Occipital Lobe						
17	Hypometabolismus (ohne)	L Occipital Lobe, L Parietal Lobe						
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Sub-Gyral, Gray Matter, Brodmann area 21	40	-10	-8	5,25	6,10	396
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 38	36	0	-18	4,96	5,67	"
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 21	68	-8	-14	5,03	5,78	149
"	Hypermetabolismus	Right Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter, *	36	8	-8	4,79	5,42	*396
"	Hypermetabolismus	LR Frontal Lobe						
18	Hypometabolismus (ohne)	R Cerebellum, R Brainstem						
"	Hypermetabolismus (ohne)	L Frontal Lobe						

**Tabelle 15 (Teil 3):** Metabolische Auffälligkeiten in der SPM-automatisierten Auswertung bei Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie: R: Right Cerebrum; L: Left Cerebrum; Inf: unendlich.

## **Danksagung**

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Biersack, Herrn Dr. med. S. Ezziddin und Herrn Dr. med. H. Ahmadzadehfar für die Überlassung des Themas.

Vor allem Herrn Dr. med. Ahmadzadehfar möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, der mir als mein direkter wissenschaftlicher Betreuer jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt meinem Vater, dessen Unterstützung mir das Studium erst ermöglicht hat und meiner Frau, die mir auch in schwierigen Phasen immer fest zur Seite stand.