

**Automatisierte Hirnvolumetrie  
bei Patienten mit Temporallappenepilepsie**

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

**Carlos Martínez Quesada**

aus Sevilla / Spanien

2014

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.10.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. C. E. Elger, FRCP

Gewidmet meiner Frau Carolin und in liebevollem Andenken meinem Vater



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Epileptische Anfälle und Epilepsien.....	8
1.2 Temporallappenepilepsie mit Ammonshornsklerose .....	19
1.3 Hippokampusvolumetrie .....	24
1.4 Fragestellung.....	25
2. Methoden.....	27
2.1 Kontrollgruppe und Patientenpopulationen.....	27
2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung .....	28
2.3 Korrektur für individuelle Variabilität .....	33
2.4 Statistische Tests .....	35
2.5 Art der Ergebnisdarstellung (Streudiagramm) .....	35
2.6 Interpretation der Ergebnisdarstellung (Streudiagramm).....	36
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Kontrollgruppe und Patientenpopulationen.....	38
3.2 Multiple lineare Regression: Aufbau des Modells .....	40
3.3 Residuen: Gruppenanalysen .....	46
3.4 Streudiagramm der Hippokampi.....	49
3.5 Streudiagramm der Amygdalae .....	52
3.6 Streudiagramme der Residuen als diagnostischer Test .....	53
4. Diskussion .....	56
5. Zusammenfassung.....	59
6. Abbildungsverzeichnis.....	60
7. Tabellenverzeichnis.....	61

8.	Literaturverzeichnis .....	62
9.	Lebenslauf.....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AHS	Ammonshornsklerose
CA	Cornu Ammonis
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GHV	Gesamthirnvolumen
HS	Hippokampussklerose
IBE	International Bureau of Epilepsy
IKV	intrakranielles Volumen
ILAE	International League Against Epilepsy
LE	limbische Enzephalitis
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of interest (interessierende Region)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
S/R	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
TLE	Temporallappenepilepsie
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VGKC	Voltage-gated kalium channel (deutsch: Entspannungsabhängige Kaliumkanäle)
ZSF	zerebrospinale Flüssigkeit

# 1. Einleitung

## 1.1 Epileptische Anfälle und Epilepsien

### 1.1.1 Definitionen

Ein epileptischer Anfall ist das vorübergehende Auftreten von krankhaften Befunden und / oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn (Fisher et al., 2005).

Eine Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, welche durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieser Störung gekennzeichnet ist. Die Definition einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalls voraus (Fisher et al., 2005).

Die beiden vorgenannten Definitionen wurden von den miteinander verbundenen Organisationen „International League Against Epilepsy“ (ILAE) und „International Bureau for Epilepsy“ (IBE) erarbeitet, welche die wissenschaftlichen, medizinischen, sozialen und politischen Aspekte der Epilepsie weltweit koordinieren. Die ILAE sorgt dabei für ein Klassifikationssystem für epileptische Anfälle und Epilepsien.

In der Medizin wird ein Syndrom verstanden als ein Muster multipler Anomalien, welche als ursächlich verbunden bekannt sind oder vermutet werden (Reiche, 2003). Die Ätiologie ist somit entweder vielfältiger Natur oder nur teilweise bekannt. Ein Syndrom impliziert eine Gemeinsamkeit der Diagnose, Therapie und Prognose. Die ILAE bezeichnet ein „Epileptisches Syndrom“ als einen Komplex von Zeichen und Symptomen, welcher einen eindeutigen epileptischen Krankheitszustand umschreibt und mehr umfassen muss als nur den Anfallstyp (danach wäre z. B. eine Frontallappenepilepsie für sich allein noch kein Syndrom) (Engel und ILAE, 2001).

Aus den Definitionen kann abgeleitet werden, dass das Auftreten eines isolierten und / oder provozierten epileptischen Anfalls (z. B. nach einem akuten Hirninsult wie einem Schädelhirntrauma oder einer Stoffwechselstörung) noch keine Epilepsie darstellt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Epilepsie als chronischer Erkrankung des Ge-



hirns, welche mit dem Auftreten nicht provoziertes epileptischer Anfälle einhergeht. Wiederholte Anfälle können jedoch durch verschiedene Hirnerkrankungen hervorgerufen werden und gemeinsam mit anderen milden bis schweren neurologischen Beeinträchtigungen auftreten. Statt von der Epilepsie als einer einzigen Krankheit, sollte daher von Epilepsien als sehr heterogene Gruppe von Krankheiten mit epileptischen Anfällen als gemeinsames Merkmal, gesprochen werden.

### 1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz der Epilepsien und der nicht provozierten Anfälle schwankt deutlich zwischen den verschiedenen Weltregionen. Die Weltgesundheitsorganisation ([www.who.org](http://www.who.org)) schätzt, dass bis zu 80 % aller Menschen mit Epilepsie (weltweit etwa 50 Millionen) in Entwicklungsländern leben. In der Kindheit und im späteren Alter treten Epilepsien am häufigsten auf. Zwei klassischen Studien zufolge, welche in Rochester, Minnesota durchgeführt wurden und die allgemeine Inzidenz betrachten, beträgt die kumulative Inzidenz für nicht provozierte Anfälle 4,1 %, die für Epilepsie 3,1 % (Hauser et al., 1993), die Prävalenz wird mit 2,7 bis 6,8 Fällen pro 1.000 Einwohner angegeben (Hauser et al., 1991). Wenn von einer Querschnitts-Prävalenz von etwa 0,8 - 1 % der Bevölkerung ausgegangen wird, so folgen daraus etwa 700.000 an einer Epilepsie erkrankte Patienten in Deutschland.

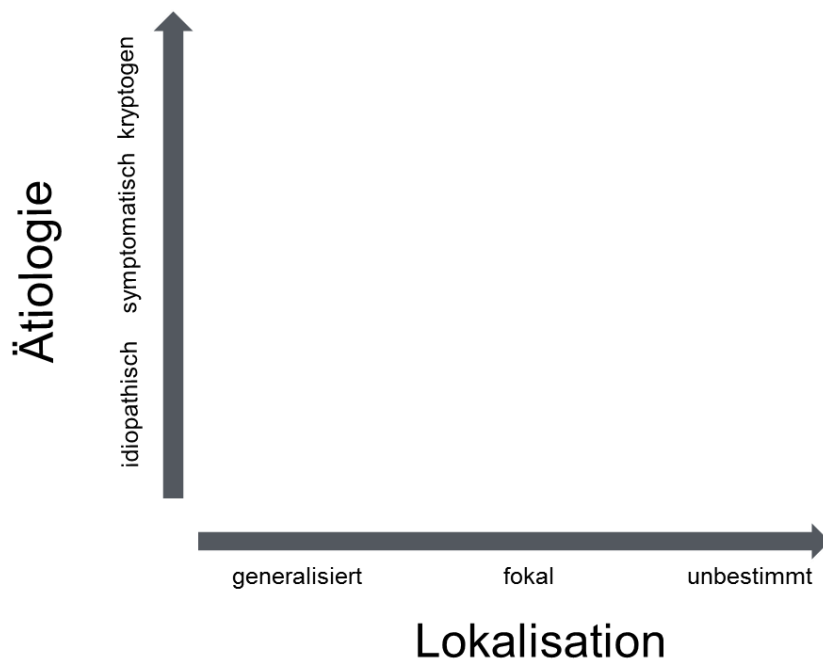
### 1.1.3 Klassifikation der epileptischen Anfälle und der Epilepsien

Wie bereits erwähnt, koordiniert die 1905 gegründete ILAE Ausarbeitung, Verabschiedung und Veröffentlichung der Klassifikationen für Anfälle und Epilepsien.

Seit den 1950-60er Jahren entstanden, vor allem durch die zunehmende Verbreitung des Elektroenzephalogramms (EEG) und der Fokussierung auf die Anfallssemiologie, mehrere Klassifikationsvorschläge. Die erste weithin akzeptierte und systematische Klassifikation der epileptischen Anfälle wurde 1981 in ihrer revidierten und endgültigen Version publiziert (ILAE, 1981), im Jahr 1989 folgte die Klassifikation der Epilepsien (ILAE, 1989). Beide basieren auf elektroenzephalographischen und klinischen (semiologischen) Kriterien und stellen nach wie vor die standardmäßig verwendeten Systematiken dar, so dass sie ihre Gültigkeit und Anwendbarkeit bis heute nicht verloren haben. Die

Klassifikation von 1989 sortiert Epilepsien gemäß ihrer Lokalisation und Ätiologie und spezifiziert bereits eine Liste gut definierter Syndrome. Die begriffliche Trennung zwischen Syndromen und Krankheiten ist jedoch nicht eindeutig.

Die Hauptidee dieses Klassifikationssystems ist die Einordnung der Anfälle (und damit der Epilepsien) in fokale (örtlich begrenzte) und generalisierte (nicht örtlich begrenzte) Hirnereignisse. Die Einordnung der Epilepsie erfolgt auf zwei Achsen: nach Lokalisation (generalisiert, fokal oder unbestimmt) und nach Ursache (idiopathisch, symptomatisch oder kryptogen).



**Abbildung 1:** Zwei-Achsen-Schema aus der Klassifikation der Epilepsien von 1989

Im Jahr 2001 wurde ein „Vorschlag für ein diagnostisches Schema“ veröffentlicht, welches zwar keine neue Klassifikation darstellte, jedoch den Ansatz bei der Klassifizierung der Anfälle und Epilepsien aktualisierte, einen besonderen Fokus auf die Semiologie legte und die Notwendigkeit einer syndromischen Einordnung betonte (Engel und ILAE, 2001).

Zuletzt wurde 2010 eine revidierte Terminologie und Konzeption für die Klassifikation sowohl der Epilepsien als auch der Anfälle publiziert (Berg et al., 2010). Die Begründung für diese neue Einordnung bestand unter anderem in einer gewachsenen Notwendigkeit die seit den achtziger Jahren neu entwickelten Kenntnisse der Genetik, Physiologie und

Bildgebung als Instrumente zur Einordnung der Epilepsien zu berücksichtigen.

Hierbei wurde die Trennung zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien aufgehoben, für epileptische Anfälle jedoch beibehalten. Die Begriffe „idiopathisch“, „symptomatisch“ und „kryptogen“ wurden neu definiert und durch „genetisch“, „strukturell / metabolisch“ und „unbekannt“ ersetzt. Um die zuvor damit einhergegangene Verwirrung zu beheben, wurde außerdem von der parallelen Verwendung der Begriffe „Syndrom“ und „Krankheit“ abgeraten. Beibehalten wurde jedoch die Liste der „Elektroklinischen Syndrome“ von 2006. Im Fokus stand somit nicht mehr die Lokalisation, sondern die Ätiologie mit besonderem Augenmerk auf die Einordnung in konkrete Syndrome.

Im Grundsatz bleibt das Konzept zur Klassifikation der Epilepsie unverändert. Bedeutsam ist insbesondere die Trennung zwischen auf eine Lokalisation bezogene (also fokale bzw. gemäß neuer Klassifikation strukturelle / metabolische) Epilepsien und Epilepsien ohne örtlich begrenzbar Ursache (idiopathisch bzw. genetisch). Die sich daraus ergebenden Auswirkungen bei schwer behandelbarer Epilepsie werden an späterer Stelle diskutiert.

#### 1.1.4 Klinik

Eine Epilepsie wird anhand des Auftretens epileptischer Anfälle definiert. Diese sind jedoch nicht die einzigen Symptome unter welchen Patienten mit einer Epilepsie leiden. Als Begleitsymptome finden sich kognitive Störungen (u. a. Beeinträchtigungen von Intelligenz und Gedächtnis), psychiatrische und sämtliche weiteren Störungen, welche ebenfalls durch die Ursache der Epilepsie ausgelöst werden (z. B. Kraftminderung oder Sprachstörung bei Hirnläsionen).

Auch wenn die Anfälle als Hauptsymptom keine permanenten sondern paroxysmale Erscheinungen sind, führen sie aufgrund ihrer Unvorhersagbarkeit und der häufig mit ihnen einhergehenden Bewusstseinsstörung zu einer erheblichen Beeinträchtigung, welche nicht nur zu Verletzungen, sondern auch zu sozialer Isolation und Berufsunfähigkeit führen kann.

Die klinische Manifestation der epileptischen Anfälle stellt die Semiologie (wörtlich: Lehre der Zeichen) dar. Epileptische Anfälle sind stereotyp und dynamisch, die Kadenz der Zeichen korrespondiert mit der elektrischen Ausbreitung des Anfalls. Abhängig von den

in das elektrische Ereignis involvierten Hirnregionen sind unterschiedliche Phänomene zu erwarten. Die häufigsten Symptome epileptischer Anfälle umfassen sensitive und psychische Manifestationen, Bewegungen des Kopfes, der Extremitäten, der Augen und Augenlider, dystonische Haltungen, Automatismen, Verhaltensauffälligkeiten und vegetative Zeichen. Es ist stets wichtig zu erfassen, ob und inwiefern eine Beeinträchtigung des Bewusstseins vorliegt, welche in vielen Fällen die einzige Anfallsmanifestation darstellen kann (z. B. bei Absencen-Epilepsien).

**Tabelle 1:** Typische Anfallsmanifestationen nach Hirnregion

Frontallappen (Pol)	Unspezifische Auren, Geruchempfindung, Vokalisationen, hypermotorische Phänomene
Frontallappen (operkulär)	Vegetative Symptome, oroalimentäre Automatismen, Tonisierung und Klonien
Temporallappen	Epigastrische oder psychische Aura, oroalimentäre Automatismen, Bewusstseinsstörung
Parietallappen	Parästhesien / Dysästhesien, Schmerz, Schwindel, Wahrnehmungsstörung
Okzipitallappen	Lidflattern, einfache oder komplexe visuelle Phänomene, Amaurose, Blickdeviation

#### 1.1.5 Diagnose der Epilepsien I: Klinische Diagnose

Die Diagnose einer Epilepsie erfolgt primär auf Basis der Anamnese, wobei die Anfallsbeschreibung (Semiologie) einen besonderen Stellenwert einnimmt. Da der Patient üblicherweise in niedrigerem bis höherem Maße in seinem Bewusstsein eingeschränkt ist, ist in den meisten Fällen eine Fremdanamnese erforderlich. Eine genaue Bestimmung der Anfallssemiologie ist nicht nur für die Einordnung eines Krankheitsbildes als Epilepsie, sondern auch für eine Lokalisationsdiagnostik von großer Bedeutung (Tufenkjian und Lüders, 2012).

Die Erfassung von Informationen über mögliche Risikofaktoren für eine Epilepsie, inklusive möglicher Hirnverletzungen und familiärer Prädisposition, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

### 1.1.6 Diagnose der Epilepsien II: EEG

Das EEG stellt eine Methode zur Messung der elektrischen Aktivität der Hirnrinde an der Oberfläche des Kopfes dar. Erstmals durch Hans Berger am Menschen angewendet (Berger, 1929), wird das EEG heute weltweit als unabdingbare Methode für die Diagnose von Epilepsie eingesetzt. Der internationale Konsens hinsichtlich der Beschreibung und Positionierung der Elektroden (Jasper, 1958) ermöglicht die Reproduzierbarkeit und universale Interpretation der Befunde in allen EEG-Abteilungen der Welt.

Eine Routine-EEG-Untersuchung wird als „interiktal“ betrachtet (d. h. in einer Periode zwischen Anfällen). Erstellt wird ein Register des EEG über 20 bis 30 Minuten im Wachzustand (Ruhe-Wach-EEG), gegebenenfalls mit Durchführung von „Aktivierungsmanövern“ wie Hyperventilation oder Fotostimulation, welche das Auftreten von pathologischen bzw. epileptischen Potenzialen bis zu einem gewissen Maße fördern können.

Eine weitere, jedoch nicht für alle Patienten notwendige Registrierung ist das „iktale“ EEG bzw. die Ableitung des EEG (idealerweise gemeinsam mit einer Videoaufzeichnung) während eines Anfalls. Diese Form liefert genauere Informationen über die Natur und die örtliche Entstehung eines Anfalls. Da die Erfassung (abgesehen von einem zufälligen Auftreten eines Anfalls während einer Routineuntersuchung) eine kontinuierliche Ableitung über mehrere Tage erfordert, wird dieses EEG nur für die Differenzialdiagnose unklarer Fälle sowie insbesondere für die Abklärung vor einer epilepsiechirurgischen Behandlung erhoben.

Das EEG-Signal kann in ausgesuchten Fällen auch intrakraniell abgeleitet werden, was bei invasiver Durchführung zu einer deutlich genaueren und Artefakt ärmeren Signalregistrierung führt. Die Indikation für solche invasiven Ableitungen ist sehr begrenzt, darüber hinaus wird sie nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (z. B. in der Epileptologischen Klinik in Bonn).

Vereinfacht dargestellt basiert die Interpretation eines EEG auf zwei Säulen: Zunächst erfolgt die Beurteilung der Grundaktivität bzw. des Grundrhythmus, welcher primär eine Information über den Wachzustand des Patienten gibt (wach, schläfrig, schlafend, komatös) und die Erkennung pathologischer Zustände ermöglicht, welche zu einer generalisierten Störung des EEG-Signals führen können (z. B. Enzephalopathie, Hirntod usw.). Im zweiten Schritt wird das Vorhandensein örtlich bedingter Auffälligkeiten geprüft, wel-

che sich sehr ausgedehnt (z. B. eine halbseitige Störung bei massivem Infarkt einer Hirnhälfte) oder sehr umschrieben (z. B. ein epileptischer Herd) darstellen können. Anomalien im EEG werden hauptsächlich in „unspezifisch“ oder „spezifisch“ unterteilt. Eine unspezifische Anomalie ist nicht immer krankhaft, kann jedoch auf mehrere schwerere oder mildere Funktionsstörungen hindeuten (z. B. Infarkte, Tumore, jedoch auch Alter oder Epilepsie). Ein spezifischer Herd hingegen ist immer krankhaft und impliziert üblicherweise das Vorliegen einer Epilepsie oder in seltenen Fällen auch anderer pathologischer Zustände (z. B. Creutzfeld-Jakob-Krankheit).

Für die vorliegende Arbeit ist vor allem von Bedeutung, dass es sich bei dem EEG um ein wichtiges Instrument zur Diagnose einer Epilepsie handelt, welches vor allem der Entdeckung fokaler epilepsietypischer Potenziale in einer bestimmten Region (wie dem Temporallappen) dient.

#### 1.1.7 Diagnose der Epilepsien III: Bildgebung

Den dritten Pfeiler bei der Diagnose einer Epilepsie stellt – neben der Anfallssemiologie und dem EEG – die Bildgebung dar. Im Gegensatz zu den Erstgenannten, unterliegen die bildgebenden Verfahren einer kontinuierlichen exponentiellen Entwicklung, wodurch sich ihre Rolle in den vergangenen 10 - 20 Jahren von einem sekundären optionalen Verfahren in der Epilepsiediagnostik und -behandlung hin zur wichtigsten Untersuchungsmethode gewandelt hat, insbesondere hinsichtlich der Planung einer chirurgischen Behandlung.

Die mit großem Abstand wichtigste Bildgebungsuntersuchung ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Die Computertomographie (CT) spielt nahezu ausschließlich in Notfallsituationen eine Rolle, wenn eine schnelle Bildgebung zum Ausschluss einer akuten Läsion (normalerweise beim Auftreten eines ersten Anfalls) erforderlich ist. Zu den weiteren Untersuchungsmethoden zählen SPECT (single photon emission computed tomography bzw. Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) und PET (Positronen-Emissions-Tomographie) in verschiedenen Varianten. Beide Untersuchungen werden jedoch nur in spezialisierten Zentren und bei besonderen Fällen eingesetzt – für die vorliegende Arbeit haben diese Verfahren keine Relevanz.

Die Magnetresonanztomographie ist ein nicht-invasives Verfahren. Ihr Prinzip basiert auf

der Kernspinresonanz von (im Fall der diagnostischen MRTs) Wasserstoffatomen. Ein wichtiges Kriterium der Bildqualität ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R); je höher das S/R, desto deutlicher kann zwischen MR-Signal und Rauschen unterschieden werden. Eine höhere Magnetfeldstärke ermöglicht eine höhere Auflösung bei gleichzeitig kürzerer Aufnahmezeit, wodurch das von diesen Faktoren abhängige S/R verbessert wird. Die Stärke des Magneten (in Tesla) ist somit ein Hauptfaktor für die Bildqualität. Aktuell werden für die Bildgebung in der Neurologie, insbesondere bei epileptischen Patienten, Geräte mit mindestens 1,5 Tesla, idealerweise mit 3 Tesla eingesetzt (Wellmer et al., 2013).

Die Anwendung von Kernspintomographen mit 7 oder mehr Tesla ist derzeit aufgrund ihrer technischen Komplexität und besonderen Neigung zu Artefakten für die klinische Anwendung noch nicht geeinigt, eine medizinische Zulassung darüber hinaus auch noch nicht gegeben. Trotz aussichtsvoller höchstaflösender Bilder in sämtlichen Studien, erscheint es derzeit noch unklar, ob in der näheren Zukunft eine Verwendung im klinischen Alltag möglich sein wird (Breyer et al., 2010).

Die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie betrachten die Durchführung einer MRT-Untersuchung nach einem ersten epileptischen Ereignis als „zwingend“ (Elger, 2012). Bei chronischen Epilepsien ohne Anfallsfreiheit wird (eine fehlende Auffälligkeit vorausgesetzt) ein MRT in mehrjährigen Abständen empfohlen, möglichst durchgeführt nach speziellen Messprotokollen in einem Zentrum, welches gegebenenfalls auch eine Epilepsiechirurgie anbieten kann.

Primäres Ziel der MRT-Untersuchung bei Epilepsiepatienten stellt die Suche einer Ursache bei lokalisationsbezogenen Epilepsien dar. Über den diagnostischen Wert hinaus, dient dies auch dem Auffinden von eventuell therapierbaren bis hin zu lebensbedrohlichen Läsionen (v. a. Tumore).

Zwei Faktoren erhöhen die Chance auf einen positiven Befund der MRT-Untersuchung. Erstens, die Anwendung eines für Epilepsie speziell geeigneten Messprotokolls (Wellmer et al., 2013) und zweitens, die Interpretation der Messung durch einen erfahrenen Neuroradiologen (von Oertzen et al., 2002).

Ein MRT-Protokoll für die Diagnose einer Epilepsie muss T1-, T2- und FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) -gewichtete Aufnahmen erfassen, mit dünnen Schichten (< 4 mm) und – im Falle einer Temporallappenepilepsie – einer Angulierung parallel o-

der senkrecht zur längeren Achse des Hippokampus (im Gegensatz zu der konventionellen Commissura anterioris - Commissura posterioris Angulierung). Für die spätere Bildverarbeitung ist außerdem die Messung von 3D-Sequenzen von besonderer Wichtigkeit (Urbach, 2012). Diese Bildverarbeitung stellt das Hauptthema der vorliegenden Arbeit dar.

Die Bildverarbeitung (oder auch „computerisierte Bildverarbeitung“ oder „Postprocessing“) besteht im Gegensatz zur klassisch radiologischen Beurteilung der MRT-Bilder aus einer manuellen (veraltet), halbmanuellen oder vollautomatisierter Bearbeitung eben dieser (oder Aufnahmen anderer Bildgebungsmethoden wie PET, SPECT usw.). Abgesehen von einer höheren Objektivität (v. a. bei automatisierter Bearbeitung), ermöglichen diese Methoden endlose Möglichkeiten wie Gruppenvergleiche, eine schnelle Bearbeitung sehr hoher Datenmengen oder den Einsatz neuer Verfahren, welche manuell nicht durchführbar sind (Darstellung der Fasertrakte, Kombination mehrerer Bildverfahren, funktionelle Kernspintomographie usw.).

Die automatisierte Bildgebung mit Fokus auf Temporallappenepilepsie wird am Ende dieses Kapitels genauer betrachtet.

#### 1.1.8 Therapie der Epilepsie I: Pharmakologische Therapie, Pharmakoresistenz

Die Therapie der Epilepsie basiert auf einer prophylaktischen Therapie der Anfälle durch Medikamente. Die dazu mittlerweile mehr als 20 zugelassenen Arzneimittel haben bisher nur einen antiepileptischen Effekt im Sinne einer Reduzierung der Anfallshäufigkeit, sie weisen keinen direkt modifizierenden Effekt auf die Erkrankung oder eine „antiepileptogene“ Wirkung auf. Die moderne medikamentöse Behandlung von Epilepsien führt bei etwa zwei Drittel der Erkrankten zu Anfallsfreiheit (Kwan und Brodie, 2001). Als leitliniengerechte Auswahlkriterien werden herangezogen: die nachgewiesene Wirksamkeit bei der Epilepsie des betreffenden Patienten, die bestmögliche Verträglichkeit sowie eine Anpassung an die individuellen Bedürfnisse des Patienten.

Eine Epilepsie wird als pharmakoresistent bezeichnet, wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewandten Antiepileptika (entweder als Monotherapie oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erreicht wird (Kwan et al., 2010). Die Definition der Pharmakoresistenz wurde



somit vereinfacht und gelockert, wodurch die Zuweisung zur präoperativen Diagnostik mit dem Ziel der Prüfung epilepsiechirurgischer Behandlungsoptionen nun zügiger erfolgt.

#### 1.1.9 Therapie der Epilepsien II: Epilepsiechirurgie

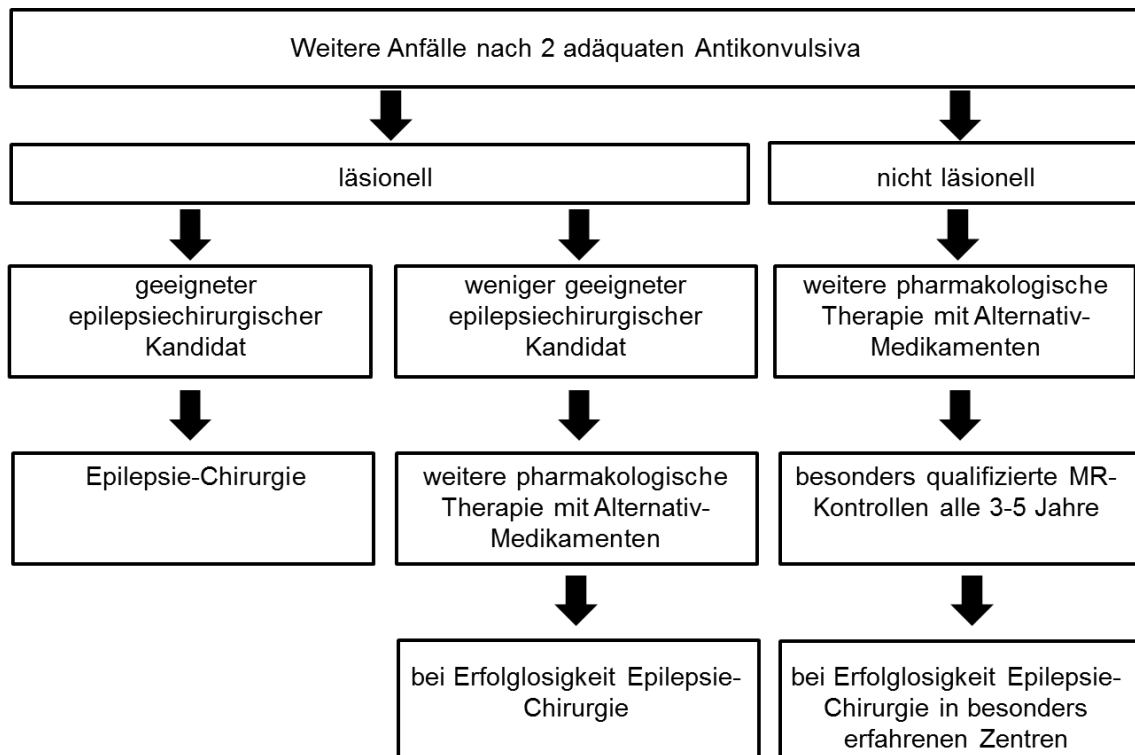
Unter Epilepsiechirurgie wird der Versuch verstanden durch einen neurochirurgischen Eingriff epileptische Anfälle zu reduzieren bzw. zu „supprimieren“. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist stets elektiv und zielt nicht darauf ab ein neurologisches Defizit zu vermeiden oder zu verbessern oder sogar das Leben des Patienten zu retten – hierbei würde es sich um rein neurochirurgische Indikationen handeln.

Bei operativen Epilepsiebehandlungen wird zwischen resektiven und nicht resektiven Verfahren unterschieden. Letztere sind Verfahren ohne Strukturentfernung, welche nur in seltenen Fällen zu Anfallsfreiheit führen. Sie gelten daher quasi als palliative Verfahren und gehen über die üblichen Indikationen für eine klassische Epilepsiechirurgie hinaus (es dürften z. B. Patienten ohne eine lokalisierte Epilepsie oder mit multifokalen Epilepsien behandelt werden).

Die vorliegende Arbeit betrachtet nur resektive Verfahren. Als Voraussetzungen für eine Epilepsiechirurgie werden betrachtet: eine gesicherte Epilepsie, Pharmakoresistenz, die Lokalisierung des epileptischen Fokus sowie eine hohe Chance auf Anfallsfreiheit bzw. Anfallsreduktion und geringe Risiken, insbesondere für neurologische Ausfälle (Elger, 2012; Noachtar und Rémi, 2012).

Theoretisch sollte nach dem Versagen zweier Medikamente die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung geprüft werden. Mit wieviel Nachdruck diese Möglichkeit verfolgt werden muss ist jedoch in hohem Maße von der Ätiologie des Patienten abhängig, welche ihn zu einem eher „guten“ oder eher „schlechten“ Kandidaten für eine Epilepsiechirurgie macht. Patienten mit gut definierten, einfach operablen Läsionen sollte schnell nach Feststellung einer Pharmakoresistenz eine chirurgische Behandlung angeboten werden. Bei Patienten mit inoperablen oder schwer operablen Läsionen hingegen sowie auch bei Patienten mit multiplen Läsionen oder Hinweisen auf eine multifokale Epilepsie, sollte aufgrund der geringeren Chance auf Erfolg der Chirurgie ein solcher Eingriff nur nach Ausschöpfung mehrerer medikamentöser Behandlungen in Betracht gezogen und

auch dann sorgfältig abgewogen werden. Allen Patienten mit einer vermutlich lokalisationsbezogenen Epilepsie jedoch ohne Hinweise auf eine Läsion, muss ebenfalls eine epilepsiechirurgische Behandlung angeboten werden. Sie gelten allerdings von vornherein als „schwierige“ Kandidaten und sollten daher nur in spezialisierten Zentren untersucht werden (Elger, 2012). Diese Patienten sind es, welche am meisten von den Fortschritten der Bildgebung und hier insbesondere des Postprocessings profitieren können, da die Entdeckung einer morphologischen Auffälligkeit die Chance auf eine erfolgreiche Epilepsiechirurgie dramatisch erhöht (Bien et al., 2009).



**Abbildung 2:** Algorithmus der Vorgehensweise bei pharmakoresistenter Epilepsie (modifiziert nach Elger, 2012)

Besonders überlegen zeigt sich die epilepsiechirurgische Behandlung bei Schläfenlappenepilepsien (Wiebe et al., 2001), weswegen die Identifizierung und Abklärung dieser Patienten von hoher Relevanz ist.

## 1.2 Temporallappenepilepsie mit Ammonshornsklerose

### 1.2.1 Definition und Klinik

Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste Form einer strukturellen Epilepsie und die Ammonshornsklerose (AHS) das häufigste morphologische Korrelat (Lee et al., 1998; Mathern et al., 2008). Unter 5.182 Operationspräparaten von Epilepsiepatienten, welche sich in Erlangen einer epilepsiechirurgischen Behandlung unterzogen hatten, fand sich in 34 % der Fälle eine Ammonshornsklerose (Blümcke und Hamer, 2011). Eine vor kurzem publizierte retrospektive Serie aus der Epileptologischen Klinik der Universität Bonn berichtet über 2.684 Epilepsiepatienten, bei welchen in den Jahren zwischen 1998 – 2009 chirurgisch interveniert wurde. Hier zeigte sich bei 793 Patienten (29,5 %) eine TLE mit Hippokampussklerose (HS) (Bien et al., 2013).

Die TLE mit AHS entspricht beiden vorgenannten Beschreibungen eines Syndroms und ist sowohl in der Klassifikation von 1981 als auch in der Revision von 2010 als ein separates, gut definiertes elektroklinisches Syndrom gelistet. Sie zeichnet sich nicht nur durch ihre Häufigkeit, charakteristische Klinik und Histologie aus, sondern Patienten mit TLE und AHS zeigen üblicherweise auch einen typischen Krankheitsverlauf, welcher bereits von Gowers, dem Pionier der Epileptologie, im vorletzten Jahrhundert erkannt wurde (Gowers, 1881).

Die Entstehung dieser Epilepsie zeigt Ähnlichkeiten mit anderen bekannten strukturellen Epilepsien wie der posttraumatischen Epilepsie (Lowenstein et al., 1992) oder dem experimentellen Kindling-Tiermodell (Goddard et al., 1969). Der Verlauf impliziert das Auftreten eines initialen Insults, eine krankheitsfreie Periode variabler Dauer, gefolgt von dem Wiederauftreten von Anfällen, welche initial und üblicherweise gut behandelbar sind, jedoch im Verlauf in eine pharmakoresistente Epilepsie übergehen.

Krankengeschichte, Klinik und Untersuchungsbefunde werden in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Syndrom der TLE mit AHS

<b>Anamnese und Klinik</b>
Häufig Fieberkrämpfe oder Meningitis / Enzephalitis in der Kindheit.
Erste Manifestation am Ende des ersten Jahrzehnts.
Häufig isolierte Auren, generalisierte Anfälle sprechen auf Medikation an.
Nach Krankheitsbeginn häufig anfallsfreie Phase bis zum Ende des zweiten oder Anfang des dritten Jahrzehnts, danach Wiederauftreten der Anfälle.
Häufige Pharmakoresistenz, gute Kandidaten für die Epilepsiechirurgie.
<b>Anfälle</b>
Aura: Epigastrische Aura, ggf. psychische Symptome (Déjà-vu, Angst), Geruchsaura.
Anfälle mit Bewusstseinsbeschränkung, Starren, oralen und manuellen Automatismen (psychomotorische / komplex-partielle Anfälle). Kontralaterale Dystonie. Kurze Dauer (bis 2 Minuten).
Postiktal Verwirrung, Desorientierung, Sprachstörung bei Anfällen aus der dominanten Hemisphäre.
<b>Befunde</b>
Unauffällige neurologische Untersuchung.
Epilepsietypische Potenziale in Temporallappen (scharfe und spitze Wellen).
Iktal rhythmische Entladungen selber Lokalisation.
Häufige Psychopathologie (Depression, Dysthymie).
Ausgeprägte Gedächtnisstörung (linkseitige Pathologie Verbalgedächtnis, rechtsseitig nonverbales Gedächtnis).
Typische radiologische und pathologische Befunde.
Modifiziert nach Engel, 2012 und Mathern et al., 2008.

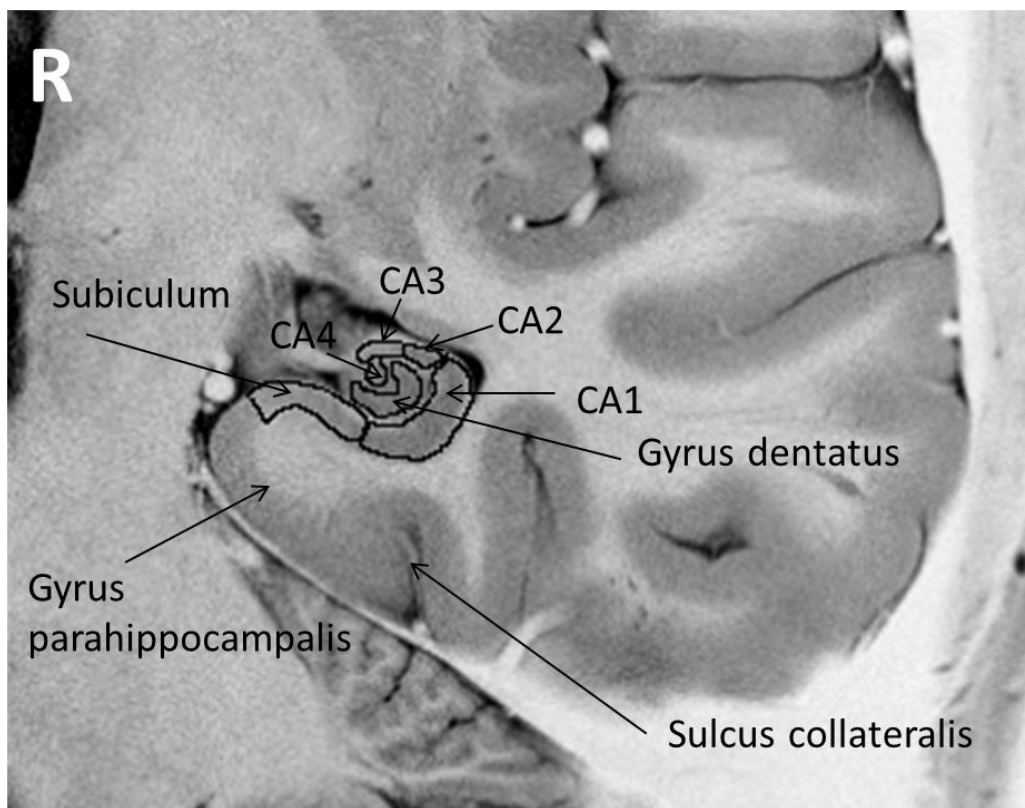
### 1.2.2 Pathologie

Der Hippokampus (Seepferdchen) ist eine gepaarte Struktur des Temporallappens und Bestandteil des limbischen Systems. Aufgrund seiner Lokalisation und seinen weit-schweifigen Verbindungen spielt er eine große Rolle in wichtigen Prozessen (z. B. dem deklarativen Gedächtnis), seine Erkrankung kann daher dramatische Folgen, wie eine Temporallappenepilepsie, haben. Der Hippokampus besteht aus drei Teilen: Dem Gyrus dentatus, dem Cornu Ammonis (CA, auch Hippokampus propius oder Ammonshorn genannt) und dem Subiculum. Das Ammonshorn weist die vier Segmente CA1 bis CA4 auf

(Abbildung 3). Obwohl die Begriffe Ammonshornsklerose und Hippokampussklerose häufig synonym verwendet werden, besteht formal ein Unterschied zwischen ihnen, da das Ammonshorn nur einen Teilbereich des Hippokampus darstellt. Es handelt sich dabei – wie bereits von seinem Namen „Hippokampus propius“ ableitbar – jedoch um den wichtigsten Teil. Auch die histopathologischen Veränderungen der HS finden hauptsächlich im Ammonshorn statt, weshalb der Begriff der AHS als hinreichend beschreibend für diesen Zustand betrachtet werden kann. Da in der deutschen Literatur vorwiegend die Begriffe Ammonshorn und Ammonshornsklerose verwendet werden, folgt die vorliegende Arbeit dieser Begriffswahl.

Bereits über hundert Jahre vor der erstmaligen radiologischen Beschreibung der AHS in CT und MRT wurden die charakteristischen pathologischen Merkmale einer AHS und ihre Verbindung zur Epilepsie definiert. Der Begriff Sklerose verweist auf den vernarbten und verkleinerten Hippokampus, dessen typisches Muster des Zellverlusts von Sommer beschrieben wurde (Sommer, 1880). Der typische Befund einer AHS ist eine reaktive Gliose und ein selektiver Verlust der Pyramidenzellen in Sektor CA1 und – weniger stark ausgeprägt – in Sektor CA4 und im Subiculum. Die Sektoren CA3 und vor allem CA2 sind weniger betroffen. Zusätzlich findet eine synaptische Reorganisation der sogenannten Moosfasern statt. Diese für AHS typischen Veränderungen wurden auch in Autopsiepräparaten von Menschen ohne Epilepsie gefunden (Zarow et al., 2012).

Das 1991 publizierte und auf einer Quantifizierung des Zellenverlusts in den Sektoren CA1 bis CA4 beruhende Gradierungssystem von Wyler, ist die bislang am weiteste akzeptierte Methode, um die Schwere der AHS zu beschreiben (Wyler et al., 1991). Vor kurzer Zeit wurde eine durch eine ILAE-Kommission erarbeitete Konsensus-Klassifikation publiziert (Blümcke et al., 2013). Diese verwendet nur semiquantitative Analysen und fügt die Enfoliumsklerose (selektiver Zellenverlust in CA4) als neuen AHS-Subtyp hinzu. Derzeit ist es noch zu früh für eine Beurteilung, ob sich dieses neue System etablieren wird.



**Abbildung 3:** Koronare Darstellung eines humanen Temporallappens links (T1-gewichtetes MRT, R: rechte Seite).

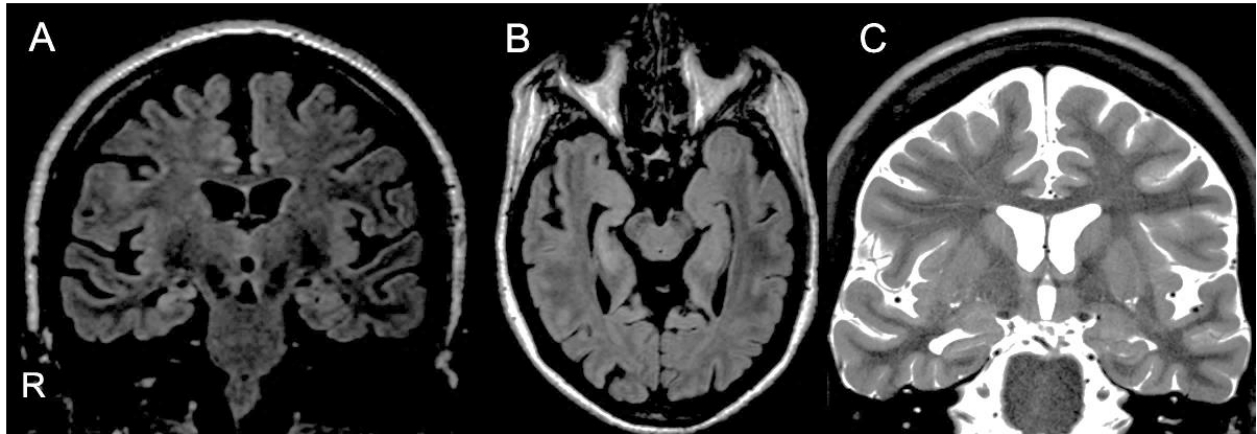
Die Amygdala (Mandelkern oder Corpus amygdaloideum) ist eine kleine Sammlung von Nervenzellkernen, welche unmittelbar vor dem Hippokampus liegt. Sie ist ebenfalls Teil des limbischen Systems und vor allem in hohem Maß an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt (van Elst et al., 2000). Ihre Rolle bei TLE ist hingegen wenig bekannt, allerdings eher kleiner einzustufen als die des Hippokampus. Nichtsdestotrotz weisen verschiedene Studie auf eine mögliche Beteiligung bei einigen Patienten mit TLE hin (Aliashkevich et al., 2003). Die Amygdala erkrankt jedoch primär bei limbischen Enzephalitiden (siehe dort).

### 1.2.3 Bildgebung

Im MRT zeigt sich klassischerweise eine Volumenminderung des Hippokampus und eine Signalanhebung in den T2- und FLAIR Aufnahmen (Urbach, 2005) (Abbildung 4). Die Anhebung der Signalintensität korrespondiert mit der histologischen Gliose und kann auch durch quantitative MRT-Verfahren wie Relaxometrie (von Oertzen et al., 2002)

oder Spektroskopie (Meiners et al., 2000) nachgewiesen werden.

In den funktionellen Untersuchungen (v. a. PET) zeigt sich in der Regel ein Hypometabolismus des erkrankten Temporallappens (Koepp et al., 1997).



**Abbildung 4:** Koronare und axiale T2 und FLAIR mit Darstellung einer AHS: (A) FLAIR koronar; (B) FLAIR axial; (C) T2 koronar.

#### 1.2.4 TLE und die Amygdala: Limbische Enzephalitis

Obwohl sich klassischerweise fast alle bisher publizierten Arbeiten mit der AHS befassen, wurde auch die Rolle der Amygdala in der TLE untersucht. Bereits vor einigen Jahren wurde das Vorliegen einer sogenannten Amygdalasklerose als Ursache einer TLE diskutiert (Zentner et al., 1999). Diese Arbeiten schlugen sogar die exklusive operative Entfernung des Mandelkerns (unter Schonung des Hippokampus) als Behandlung einer TLE vor.

Im letzten Jahrzehnt haben die sogenannten immunvermittelten Epilepsien stark an Aufmerksamkeit gewonnen. Dieser breite Begriff erfasst epileptische Syndrome, deren primäre Ursache ein autoimmuner Prozess darstellt. Die bekannteste Art dieser entzündlichen Epilepsie ist die Rasmussen Enzephalitis (Rasmussen et al., 1958). Die limbischen Enzephalitiden (LE) stellen eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern dar, welche in der Regel mit einer TLE, Gedächtnis- und affektiven Störungen sowie Zeichen einer Entzündung im MRT (Schwellung der Amygdalae und Hippokampi, andere Läsionen) oder im Serum oder Liquor einhergehen (Bien, 2007). Mehrere Autoantikörper

werden bisher mit einer LE in Zusammenhang gebracht, z. B. VGKC (voltage-gated potassium channel bzw. spannungsabhängige Kaliumkanäle) oder Glutamat-Decarboxylase (GAD). Andere mit limbischen Enzephalitiden assoziierte Antikörper stellen z. B. Anti-Amphiphysin, Anti-Ma2 oder Anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren (Tüzün und Dalmau, 2007) dar. Die Erkrankung kann allein oder im Zusammenhang mit einem Tumor (paraneoplastische limbische Enzephalitis) auftreten.

Das initiale Krankheitsbild einer typischen LE unterscheidet sich von dem einer klassischen TLE mit AHS. Dennoch besteht der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer AHS und entzündlichen Prozessen, Hinweise darauf liefert z. B. die Feststellung entzündlicher Veränderungen in AHS-Präparaten (Crespel et al., 2002). Es gilt inzwischen als akzeptiert, dass eine AHS aus einer LE entstehen kann (Bien et al., 2007).

### 1.3 Hippokampusvolumetrie

Die Volumetrie von Hirnstrukturen basiert auf dem Prinzip der Stereologie, der räumlichen Interpretation von Schichten. Diese kombiniert mathematische und statistische Methoden um dreidimensionale (3D) Parameter aus zweidimensionalen (2D) Beobachtungen des Objekts zu erstellen (Acer und Turgut, 2013).

In etwa seit Ende der 1980er haben sich – parallel zu der Verbreitung der MRT-Bildgebung – zahlreiche Studien mit den Volumina von Hippokampi und Amygdalae bei TLE beschäftigt (Cascino et al., 1991; Trenerry et al., 1993).

Die ersten Studien basierten auf der manuellen Abgrenzung und Darstellung der betrachteten Struktur für eine spätere Berechnung der Volumina. Diese Methoden erforderten Expertise bei der Identifizierung anatomischer Orientierungspunkte, waren sehr zeitaufwendig, langsam und benötigten für eine ausreichende Reliabilität fast immer eine parallele Durchführung von zwei Operatoren.

Viele Studien haben sich mit dem Vergleich der manuellen Volumetrie der Hippokampi mit den halb- oder vollautomatisierten Verfahren beschäftigt (Morey et al., 2009; Mueller et al., 2007; Pardoe und Jackson, 2013; Pell et al., 2008).

Obwohl die manuelle Volumetrie in einigen Studien gute Ergebnisse lieferte, ist man inzwischen zu computerisierten Methoden übergegangen, welche den manuellen u. a.



hinsichtlich der Reliabilität überlegen sind. Die halbautomatisierten Methoden als Mittelweg erlauben eine manuelle Überprüfung und Korrektur einzelner Arbeitsschritte.

Fast jede aktuelle kommerzielle oder frei verfügbare Software zur Verarbeitung von MRT-Bildern ermöglicht die Volumetrie sämtlicher Hirnstrukturen, insbesondere vom Hippokampus. Die am häufigsten verwendeten Softwarepakete sind SPM (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)), Freesurfer (Harvard Universität, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) und FSL (FMRIB Analysis Group, Oxford Universität, UK; <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

Die Volumetrie des Hippokampus ist jedoch nach wie vor ein wissenschaftliches Instrument, ohne systematische Verwendung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Epilepsie.

## 1.4 Fragestellung

### 1.4.1 Begründung

Eine akkurate Typisierung der Epilepsie spielt bei therapierefraktären Patienten eine besonders wichtige Rolle, da bei solch schwer behandelbaren Patienten nun eine epilepsiechirurgische Behandlung in Frage kommt. Eine präzise ätiologische und lokalisatorische Diagnose erhöht die Erfolgschancen der Chirurgie. Da das Vorliegen einer AHS einen guten prognostischen Faktor darstellt, ist die Identifikation der Patienten, welche eine solche aufweisen, ebenfalls von großer Wichtigkeit (Bronen et al., 1997; Elsharkawy et al., 2009; Jutila et al., 2002).

Die standardmäßig eingesetzten Bildgebungsmethoden sind in den meisten Fällen ausreichend, um eine AHS zu identifizieren. In hochspezialisierten Zentren jedoch, in denen die Anzahl nicht-läsioneller Patienten höher ist, sind alle Methoden auszuschöpfen, welche der Identifikation einer AHS dienen können. Ebenfalls wichtig sind die Bewertung eines eindeutigen Falls mittels einer objektiven, automatisierten Methode sowie die Identifizierung von Patienten mit bilateraler Pathologie, welche von Beginn an schlechte Epilepsiechirurgiekandidaten darstellen.

Die vorliegende Arbeit stellt eine neue Methode vor, welche die bestehenden Möglichkeiten erweitern und zu einer besseren Diagnostik beitragen soll.

#### 1.4.2 Ziele dieser Studie

Ziel der Studie ist es, den Nutzen der automatisierten Volumetrie als Detektionsmethode einer Ammonshornsklerose bei Patienten mit Temporallappenepilepsie zu testen. Dazu wird mittels Berechnung der Volumina der Hippokampi gesunder Probanden eine umfassende Normdatenbank erstellt, auf welcher das Vorhersagemodell basiert.

Das Modell umfasst verschiedene Variablen wie Alter, Geschlecht etc. und dient der Berechnung eines erwarteten Volumens, welches mit dem tatsächlichen Volumen verglichen wird.

Hypothese: Anhand des geschilderten Modells wird durch eine automatisierte Berechnung eine objektive Beurteilung der Atrophie der Hippokampi ermöglicht und die Differenzierung zwischen pathologischem und Normalbefund erleichtert.

Sekundäres Ziel der Studie ist die Beurteilung der Amygdala mit derselben Methodik. Die Fragestellung lautet, ob bei Patienten mit gesicherter AHS und insbesondere bei Patienten mit limbischer Enzephalitis, Auffälligkeiten der Volumina dieser Struktur vorliegen.

## 2. Methoden

### 2.1 Kontrollgruppe und Patientenpopulationen

#### 2.1.1 Gruppe 1: Gesunde Probanden

Die gesunden Probanden wurden aus der Datenbank der Abteilung Neuroimaging des Life & Brain Centers Bonn ausgewählt. Alle haben in der Zeit von November 2005 bis Dezember 2013 freiwillig an verschiedenen Studien der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) teilgenommen. Für die vorliegende Arbeit wurde nur die in den fMRT-Studien neben anderen routinemäßig gemessene strukturelle T1-gewichtete Sequenz verwendet. Ausgeschlossen wurden wiederholte Aufnahmen derselben Person, Aufnahmen mit technischen Mängeln sowie solche, welche strukturelle Abweichungen zeigten (z. B. klare Asymmetrie, Gefäßfehlbildung, Arachnoidalzyste, asymptomatischer Hydrozephalus). Probanden unter 16 Jahren wurden ebenfalls ausgeschlossen, um Verzerrungen durch geringere Hirngrößen zu vermeiden.

#### 2.1.2 Gruppe 2: Patienten mit Temporallappenepilepsie

Alle Patienten wurden retrospektiv aus dem Pool der stationären Patienten der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn ausgewählt, welche kernspintomographische Messungen im Life & Brain Center erhalten haben. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Mindestalter von 16 Jahren und einer nach klinischen und radiologischen Kriterien diagnostizierten TLE. Je nach Ursache der TLE wurde zwischen zwei Patientensubgruppen unterschieden.

##### 2.1.2.1 Gruppe 2a: Patienten mit histologisch gesicherter AHS

Selektiert wurden Patienten mit einer TLE, welche sich sowohl einer prächirurgischen Diagnostik als auch einer Epilepsiechirurgie an der Universitätsklinik Bonn unterzogen haben und eine histopathologisch bestätigte AHS-Diagnose aufwiesen. Patienten mit dualer Pathologie oder mit einer von einer AHS abweichenden histologischen Diagnose (z. B. mit unspezifischen oder entzündlichen Veränderungen, dysplastischen Neuronen

oder langsam wachsenden bzw. angeborenen Tumoren) wurden nicht eingeschlossen. Diese Gruppe wurde für die Analyse weiter unterteilt in Patienten mit linksseitiger, rechtsseitiger und bilateraler AHS. Alle Patienten mit bilateraler AHS zeigten einen eindeutigen bilateralen Befund im MRT und wurden mittels intrakranieller Elektroden in beiden Hippokampi untersucht. Aus diesem Grund wurde in der Analyse davon ausgegangen, dass der jeweils nicht operierte Hippokampus ebenfalls krankhaft war.

#### 2.1.2.2 Gruppe 2b: Patienten mit Antikörper-positiver limbischer Enzephalitis

Diese Patientengruppe wurde ebenfalls aus den Datenbanken der Klinik für Epileptologie und des Life & Brain Centers ausgewählt. Sie umfasst Patienten, welche ebenfalls nach klinischen und EEG-Kriterien an einer TLE litten, deren Ursache jedoch eine Antikörper-vermittelte, nicht paraneoplastische LE darstellte. Selektiert wurden nur Patienten mit einem positiven Antikörper-Titer gegen VGKC- oder GAD. Diese Selektion erfolgte nicht nur aufgrund der überlegenen Anzahl der Patienten mit diesen beiden Antikörpern, sondern auch aufgrund ihrer bisher am besten untersuchten Pathophysiologie und geprüften Pathogenität hinsichtlich der Entwicklung einer TLE (McKnight et al., 2005; Vincent et al., 2004).

Bei limbischen Enzephalitiden ist bislang ungeklärt wie lange sich die Phase der akuten Entzündung erstreckt. Es wird davon ausgegangen, dass die Mehrzahl der Patienten in der postentzündlichen Phase weiterhin unter einer TLE leidet und sich in einigen Fällen sogar eine AHS entwickeln kann (Bien et al., 2007). Um in dieser Gruppe möglichst nur Patienten im akuten oder subakuten Entzündungsstadium einzuschließen, wurde eine willkürliche maximale Krankheitsdauer von fünf Jahren als Selektionskriterium festgelegt. Sowohl alle gesunden Probanden als auch alle Patienten (bzw. deren Eltern oder Vertretungsberechtigte) gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

## 2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

### 2.2.1 Erhebung der MRT-Daten

Alle Messungen wurden im Life & Brain Center der Universität Bonn mit dem stets gleichen 3,0 Tesla Magnetresonanztomographen (Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland)

unter Verwendung einer 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurden keine Hardware-Veränderungen (Upgrades o.ä.) am MRT-Gerät durchgeführt (lediglich einige obligatorische, jedoch untergeordnete Software-Updates). Auch die Parameter der Messsequenzen blieben unverändert. Für die Analyse wurde ein 3D-T1-gewichtetes sagittales „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo“ (MPRAGE) verwendet (Wiederholungszeit (TR) = 22 ms, Echozeit (TE) = 9 ms, Flipwinkel = 35°, Matrixgröße = 256 x 256 x 160 mm, 1 mm<sup>3</sup> isotrope Voxel, Akquisitionszeit 8'24"). Alle Patienten erhielten zusätzlich umfassende weitere strukturelle Untersuchungen inklusive Hippokampus-orientierter koronarer und axialer T2- und FLAIR-Aufnahmen, welche dem Ausschluss von Patienten mit strukturellen Abweichungen dienten und daher nicht für die weitere Analyse verwendet wurden.

### 2.2.2 Aufbereitung und Verarbeitung der MRT-Daten

Die im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) erhobenen Rohdaten (3D T1-gewichtete Aufnahmen) wurden pseudonymisiert und in das NIfTI-1 Format (Cox et al., 2004) umgewandelt, in welchem alle weiteren Verarbeitungs- und Auswertungsschritte durchgeführt wurden. Für die gesamte Analyse wurde die frei verfügbare Software FSL (Version 5.0.4, FMRIB Analysis Group, Universität Oxford, England) (Smith et al., 2004) auf stets demselben Computer mit dem ebenfalls frei verfügbaren Betriebssystem CentOS 6.5 (Red Hat Enterprise Linux, GNU General Public License) verwendet.

In einem ersten Schritt wurde auf allen T1-Aufnahmen das Gehirn durch Entfernung von Hals, Schädel und allen weiteren Strukturen außer des Hirns und des Hirnstamms extrahiert (Smith, 2002). Im nächsten Schritt erfolgte die Segmentierung dieser Bilder mittels des „FAST Segmentation Tool“ (Zhang et al., 2001) in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit (ZSF), um mithilfe dieser segmentierten Aufnahmen die Berechnung des intrakraniellen Volumens (IKV) und des Gesamthirnvolumens (GHV) vornehmen zu können. IKV stellt hierbei die Summe der grauen, weißen Substanz und der ZSF dar, GHV die Summe aus grauer und weißer Substanz.

Im dritten Schritt der Bildverarbeitung wurde die Segmentierung subkortikaler Strukturen

mithilfe des modellbasierten Registrierungs- und Segmentierungsprogramms FIRST vorgenommen (Patenaude et al., 2011).

Die Grundlagen des FIRST-Programms sollen kurz erläutert werden: Für jede zu segmentierende Hirnstruktur (z. B. den rechten Hippokampus) bietet FIRST ein statistisches 3D-Modell an, welches jeweils aus manuellen Segmentierungen von 336 Probanden konstruiert wurde. Diese dreidimensionalen Modelle werden durch Anwendung eines Bayesschen Ansatzes zu Form und Signalintensität dem Hirn des zu analysierenden Probanden angepasst (Morphing).

Dieser Prozess weicht somit von der üblichen Methode zur Extraktion der Volumina mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) ab (Ashburner und Friston, 2000). VBM basiert auf einer anhand der Signalintensität erfolgten Segmentierung (Trennung von grauer Substanz, weißer Substanz und ZSF) und nachfolgender Applikation einer anatomischen Standardmaske (z. B. Hippokampus) zur Extraktion der Volumina aus diesen segmentierten und normalisierten Bildern (O'Neill et al., 2013). Ein wesentlicher Nachteil der VBM-Methode ist daher die Verwendung eines Standardhirns.

Obwohl FIRST die Segmentierung nahezu aller Nuklei subkortikaler grauer Substanz erlaubt, wurden in dieser Studie nur Hippokampi und Amygdalae betrachtet. Ebenfalls extrahierbar wären die Strukturen Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und Hirnstamm samt viertem Ventrikel.

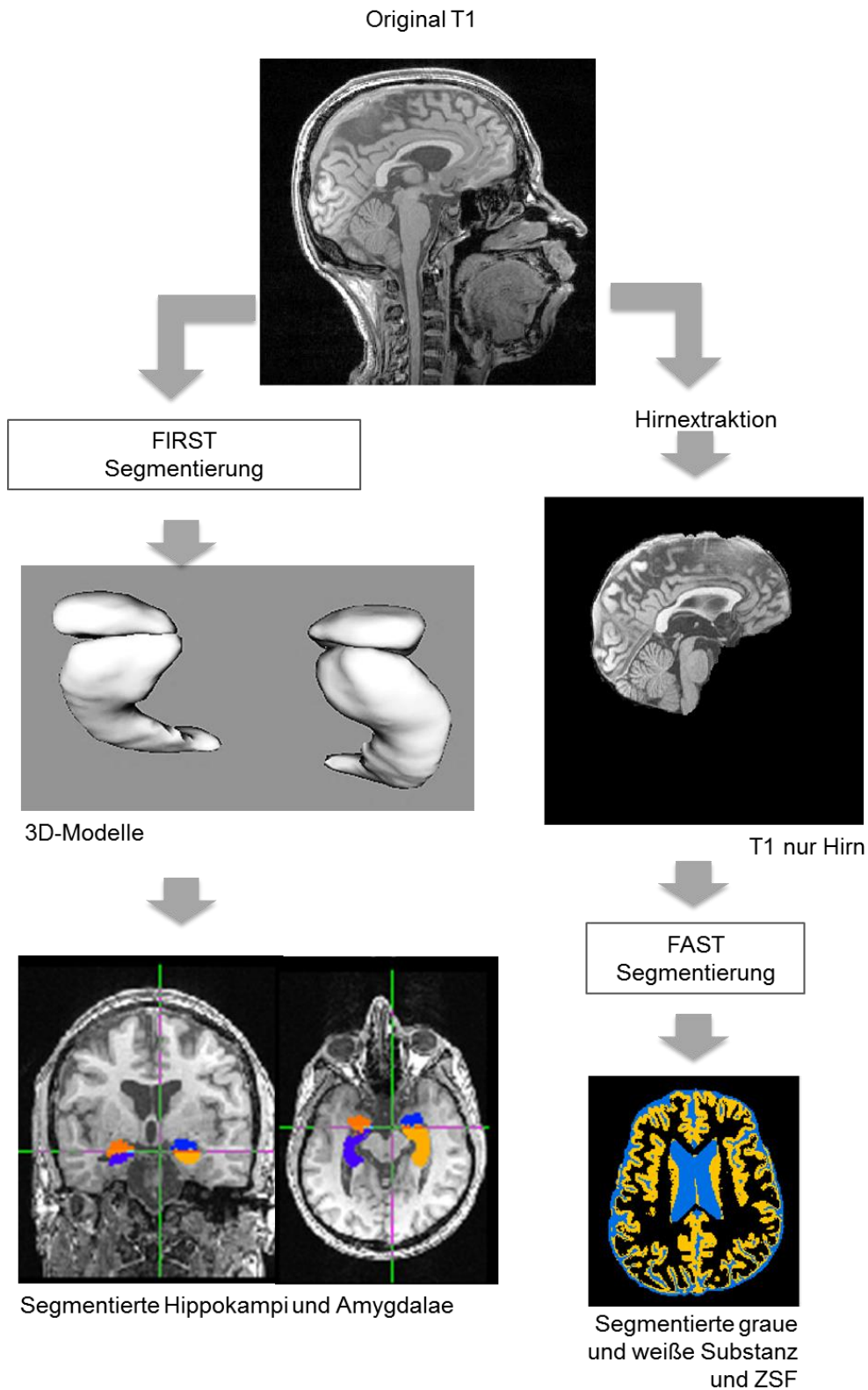
Im letzten Schritt der Bildverarbeitung wurde von den entsprechenden NifTI-Bildern jeder Struktur (Hippokampi und Amygdalae) das jeweilige Gesamtvolumen in Kubikmillimeter ( $\text{mm}^3$ ) extrahiert. Dieses resultierende Volumen wird im Folgenden als „Region of Interest“ (ROIs) bezeichnet.

Die Durchführung aller Schritte der Bildverarbeitung wurde mittels eines Skripts (Batch) programmiert. Dieses Skript wurde automatisiert für jedes Subjekt durchlaufen und gab als Ergebnis eine CSV-Datei (Comma-separated values) mit sämtlichen Daten des betreffenden Subjekts aus. Ein Flow-Chart des Bildverarbeitungsprozesses wird in Abbildung 5 dargestellt.

Die gesamte Rechenzeit pro Individuum betrug ca. 18 Minuten. Die Ergebnisse der automatisierten Segmentierung wurden manuell kontrolliert und im Falle des Auftretens von Segmentierungsfehlern (z. B. durch eine schlechte Positionierung des Kopfes oder

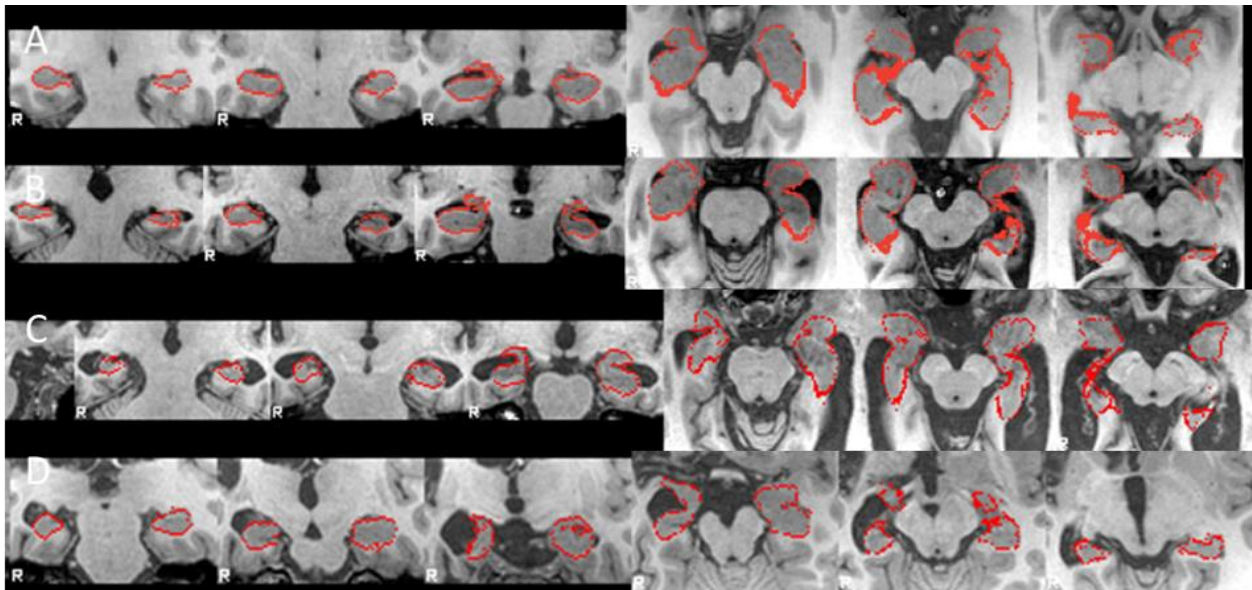
Bildartefakte) entsprechend korrigiert.

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS<sup>®</sup> Statistik für Windows, Version 21.0 (SPSS IBM Corp. Herausgegeben 2012. Armonk, NY, USA) verwendet. Einige statistische Berechnungen sowie die Anfertigung grafischer Darstellungen erfolgten unter Verwendung von MATLAB<sup>®</sup> and Statistics Toolbox Release 2012b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA).



**Abbildung 5:** Flussdiagramm der MRT-Analyse. Jede 3D-T1-Aufnahme wird sowohl einer subkortikalen Segmentierung (Bereich links, Extraktion der Hippokampi und Amygdalae) als auch einer Ganzhirnsegmentierung (Bereich rechts, Extraktion der grauen und weißen Substanz sowie ZSF) unterzogen.





**Abbildung 6:** FIRST-Segmentierungen auf T1-Aufnahmen. (A) gesunder Proband; (B) Patient mit AHS links; (C) Patient mit bilateraler AHS; (D) Patient mit kleinerem, malrotiertem rechtem Hippokampus, wobei die Segmentierung jedoch einwandfrei funktioniert hat.

### 2.3 Korrektur für individuelle Variabilität

Wie einleitend erwähnt, existiert eine große interindividuelle Variabilität sowohl hinsichtlich der Gehirngröße als auch der Substrukturen des Gehirns (z. B. weisen Personen mit größerer Körpergröße i. d. R. auch größere Gehirne auf). Es sollte daher eine Korrektur um diese Variabilität vorgenommen werden, um ihren Einfluss zu reduzieren. Eine gute Übersicht möglicher Korrekturmethode findet sich in einem aktuellen Review von O'Brien und Kollegen (O'Brien et al., 2011).

Der hierzu am häufigsten verwendete Ansatz dividiert das Volumen der untersuchten Struktur durch ein volumetrisches Maß (proportionale Korrektur), üblicherweise durch IKV oder GHV (Arndt et al., 1991; Mathalon et al., 1993).

Andere komplexere Methoden nutzen eine Regressionsanalyse bzw. ANCOVA, entweder mit Betrachtung der gesamten Stichprobe oder nur einer Subgruppe daraus (Mormino et al., 2009; Sullivan, 2003).

Aufgrund des erheblichen Unterschieds im Umfang der Kontroll- und Patientengruppe, welcher in ähnlicher Form auch in der normalen Bevölkerung zu finden ist, wurde in der vorliegenden Arbeit ein sogenanntes „Residuals Model“ verwendet, welches ausschließ-

lich auf der Kontrollgruppe basiert. In diesem Modell werden nicht nur die üblichen Korrekturfaktoren IKV oder GHV einbezogen, sondern auch weitere demographische oder biometrische Werte, welche eventuell einen Einfluss ausüben können.

Die mit diesem Modell korrigierten volumetrischen Werte der Hippokampi und Amygdalae wurden sodann für die endgültige Datenanalyse verwendet.

Im Folgenden soll die Vorgehensweise kurz dargestellt werden:

1. Bevor das Modell erstellt werden konnte, musste geprüft werden, ob die betrachteten volumetrischen Werte einer Normalverteilung folgen. Ausreißer wurden nicht ausgeschlossen, da durch die Größe der Stichprobe der Einfluss möglicher Ausreißer bei Normalverteilung der Variablen als unerheblich betrachtet wurde.
2. Als mögliche unabhängige Variablen zur Berechnung der Regression kamen in Frage: IKV, GHV, Geschlecht, Alter und Gewicht.
3. Es wurde eine schrittweise lineare Regression für jede der vier betrachteten Strukturen (Amygdala und Hippokampus, jeweils rechts und links) durchgeführt. Die schrittweise lineare Regression führt im Ergebnis zu verschiedenen Modellen, je nachdem welche Variablen als Prädiktoren ein- oder ausgeschlossen werden. Es wurde stets das Modell mit dem höchsten korrigierten Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ , Anteil der Streuung der abhängigen Variablen, welcher durch die Regression erklärt werden kann) verwendet, da dieses den höchsten Vorhersagewert für die abhängige Variable aufweist.
4. Die Gleichung der multiplen Regression wurde sodann verwendet, um einen geschätzten ROI-Wert für jeden gesunden Probanden und Patienten zu berechnen.

---


$$E(\text{ROI}_i) = \text{Konstante} + R_1(X_1) + R_2(X_2) + \dots + R_p(X_p)$$


---

Dabei ist  $E(\text{ROI}_i)$  der geschätzte ROI-Wert für das Subjekt  $i$ .

K: Konstante; R = Regressionskoeffizient; X= Unabhängige Variable (1 bis p)

5. Die sogenannten Residuen wurden berechnet durch Subtraktion des geschätzten Werts von dem tatsächlichen Wert:

---


$$\text{Residuum}_i = \text{ROI}_i - E(\text{ROI}_i)$$


---

Wobei  $\text{ROI}_i$  das beobachtete ROI-Volumen eines Subjekts  $i$  darstellt und  $E(\text{ROI}_i)$  den vorhergesagten Wert desselben Subjekts  $i$ .

Die Residuen können wie folgt interpretiert werden: Je näher das Residuum gegen Null strebt, desto geringer ist die Abweichung zwischen dem geschätzten und dem tatsächlichen Wert. Bei einem negativen Residuum ist das tatsächliche Volumen kleiner als erwartet (entsprechend bei einem positiven Residuum größer als erwartet). Wie hoch die Abweichung von 0 ist, hängt von der Dispersion der Variablen ab.

## 2.4 Statistische Tests

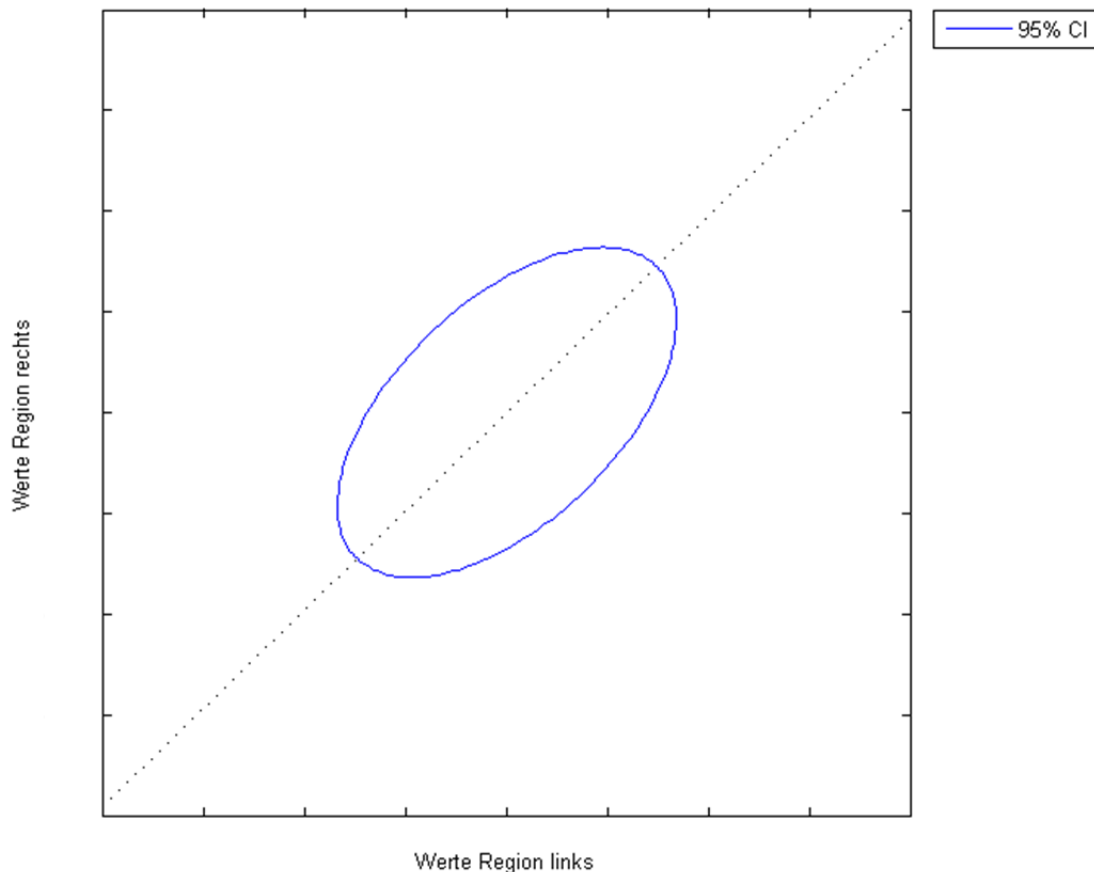
Ein Test wurde als signifikant bewertet, wenn sich ein p-Wert unter 0,05 ergab. Alle Tests wurden, sofern möglich, zweiseitig durchgeführt. Zur Prüfung, ob eine Variable einer Normverteilung folgt, wurden sowohl numerische (Kolmogorov-Smirnov-Test) als auch grafische (Histogramm und Q-Q-Plot) Verfahren verwendet. Für die Korrelation zwischen den verschiedenen unabhängigen Variablen des Kollektivs der Gesunden wurde Pearsons Korrelationskoeffizient verwendet.

Um Variablen, welche nicht auf eine Normalverteilung getestet wurden (z. B. Alter), zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurden nicht-parametrische Tests (Chi-Quadrat oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) eingesetzt. Unterschiede der Geschlechterverteilung wurden mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben oder mittels einer einseitigen ANOVA getestet. Für den Gruppenvergleich der Residuen der verschiedenen ROIs wurde eine einfaktorielle ANOVA verwendet. Für die Residuen jeder ROI wurde außerdem ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, um auf signifikante Unterschiede zwischen jeder Patientengruppe und dem Kollektiv der Gesunden zu testen.

## 2.5 Art der Ergebnisdarstellung (Streudiagramm)

Nachdem die Residuen aller gesunden Probanden und Patienten für Hippokampi und Amygdalae kalkuliert wurden, sollten diese nun so grafisch dargestellt werden, dass eine schnelle und einfache Einordnung der individuellen Fälle als normal oder abweichend bzw. pathologisch ermöglicht wurde. Dazu wurde ein Streudiagramm erstellt. Die Werte der linksseitigen Struktur befinden sich darin auf der X-Achse, die Werte der rechtsseitigen Struktur auf der Y-Achse. Zusätzlich wird eine Konfidenzellipse (auch Kovarianzel-

lipse genannt) ausgewiesen, welche das 95 % Konfidenzintervall der gesunden Kontrollpopulation darstellt. Per Definition fallen somit 95 % aller gesunden Probanden in dieses Konfidenzintervall. Alle Subjekte, welche außerhalb dieser Ellipse dargestellt werden, werden von diesem Test als abweichend bis pathologisch betrachtet. Ein Muster der Konfidenzellipse wird in Abbildung 7 gezeigt.



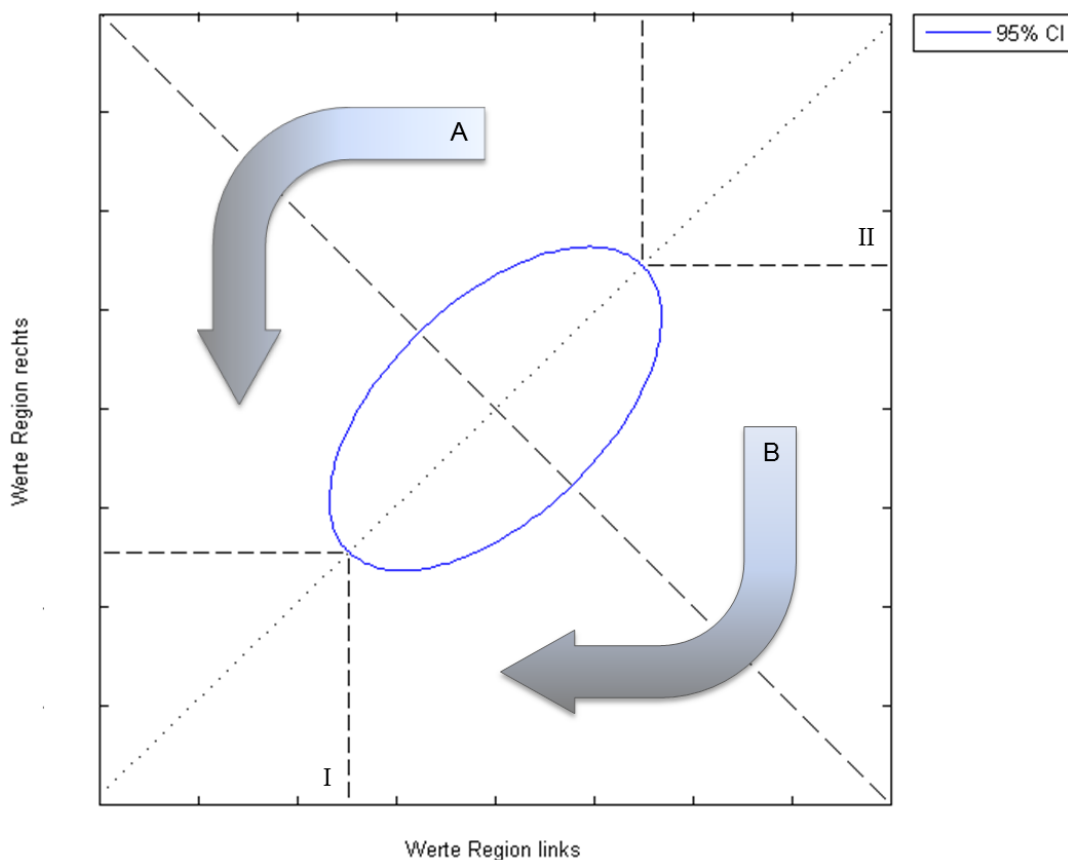
**Abbildung 7:** Schema des Streudiagramms zur Darstellung der volumetrischen Werte. Die Hauptdiagonale der Ellipse trennt das Areal außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls (CI).

## 2.6 Interpretation der Ergebnisdarstellung (Streudiagramm)

Abhängig von seiner genauen Position im Streudiagramm kann ein Subjekt hinsichtlich der betrachteten Struktur somit als linksseitig, rechtsseitig oder bilateral erkrankt klassifiziert werden. Subjekte oberhalb der Hauptdiagonalen (über die längere Achse der Ellipse) weisen entweder eine abweichend große rechtsseitige Struktur oder eine abwei-

chend kleine linksseitige Struktur auf. Subjekte unterhalb der Hauptdiagonalen weisen umgekehrt entweder eine abweichend kleine rechtsseitige Struktur oder eine abweichend große linksseitige Struktur auf. Subjekte in dem Quadranten II zeigen beidseitig eine abweichend große Struktur, eine beidseitig abweichend kleine Struktur findet sich bei Subjekten im Quadranten I.

Die genaue Interpretation der Abweichung hinsichtlich ihrer Pathogenität ist von der jeweiligen Struktur und ihrer Pathophysiologie abhängig, welche daher bei der Beurteilung zu berücksichtigen ist.



**Abbildung 8:** Interpretation des Streudiagramms zur Darstellung der volumetrischen Werte. Subjekte in der Konfidenzellipse (CI) werden als unauffällig betrachtet. Subjekte in Quadrant II zeigen eine abweichende Vergrößerung beider Strukturen, Subjekte in Quadrant I entsprechend eine abweichende Verkleinerung beider Strukturen. Der obere Pfeil A zeigt die Tendenz der Subjekte in Richtung einer Atrophie links (bzw. in der Gegenrichtung eine Vergrößerung rechts). Der untere Pfeil B zeigt die Tendenz der Subjekte in Richtung einer Atrophie rechts (bzw. in der Gegenrichtung eine Vergrößerung links).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Kontrollgruppe und Patientenpopulationen

Die endgültige Kontrollgruppe umfasste 1178 gesunde Probanden, im Patientenkollektiv wurden insgesamt 181 Patienten eingeschlossen. Die Subgruppe der Patienten mit histologisch gesicherter AHS umfasste insgesamt 145 Patienten, davon 77 mit linksseitiger AHS, 50 mit rechtsseitiger AHS und 8 mit bilateralem Krankheitsbild. Alle acht Patienten mit bilateraler HS wurden mit bilateral implantierten Tiefenelektroden untersucht und in Abhängigkeit der daraus resultierenden Ergebnisse auch operiert. Die zweite Subgruppe der Patienten mit TLE und Antikörper-positiver LE umfasste 46 Individuen, 20 mit Anti-VGKC-Antikörpern und 26 mit Anti-GAD-Antikörpern.

Die demographischen Angaben von Patienten und Gesunden werden in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3:** Übersicht über Anzahl der eingeschlossenen Subjekte, Demographie, Gewicht und GHV.

	n	männlich	Durchschnittsalter, Jahre (Spannweite; SD)	GHV, ml (SD)	Gewicht, kg (SD)
Gesunde	1178	569 (48,3 %)	28,88 (16-75; 11,11)	1291,95 (123,84)	72,02 (14,22)
Patienten	181	87 (48,1 %)	40,86 (16-73; 14,78)	1194,99 (132)	73,7 (14,4)
AHS links	77	31 (40,3 %)	40,42 (17-70; 13,94)	1169,93 (129,61)	70,92 (14,68)
AHS rechts	50	29 (50,8 %)	40,16 (16-70; 13,81)	1225 (154,59)	77,68 (14,04)
AHS bds.	8	5 (62,5 %)	38,13 (25-60; 12,16)	1165,83 (93,56)	74,38 (9,36)
LE	46	2 (4,3 %)	42,85 (17-73; 17,57)	1209,41 (107,27)	73,89 (14,36)

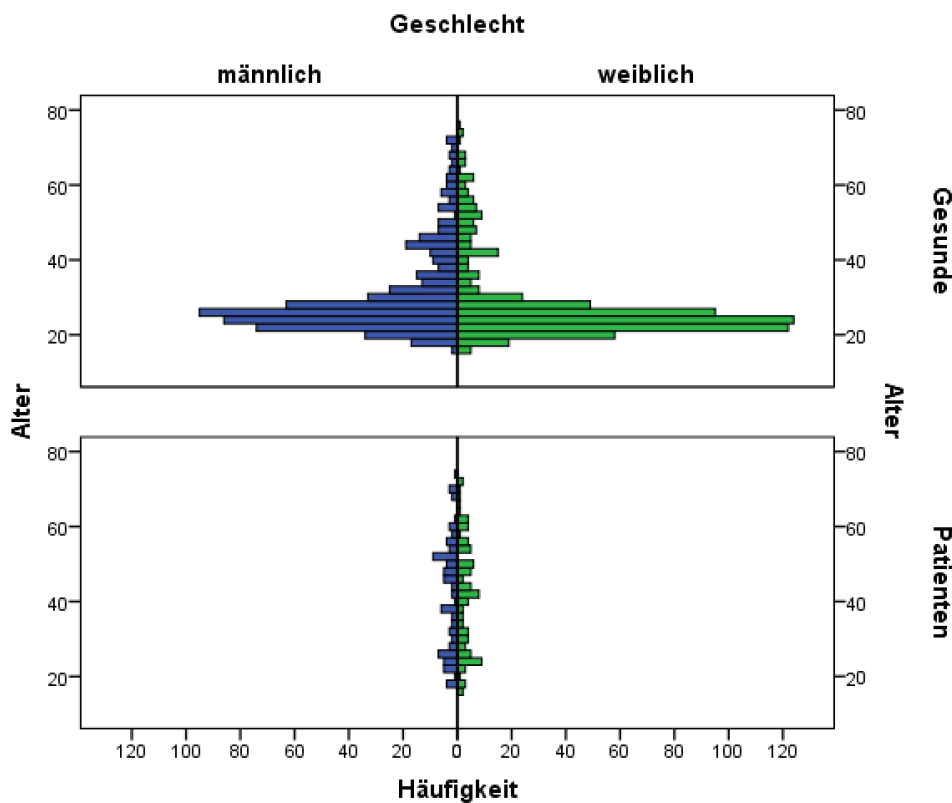
GHV = Ganzhirnvolumina; SD = Standardabweichung; AHS = Ammonshornsklerose; LE = limbische Enzephalitis

Das Alter unterschied sich deutlich zwischen den Gesunden (Mittelwert 28,88 Jahre, SD 11,11) und der gesamten Patientenpopulation (Mittelwert 40,86 Jahre, SD 14,78). Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigte diesen Unterschied als signifikant ( $p < 0,001$ ). Zwischen den zwei Hauptgruppen der Patienten (AHS und LE) ergab der Wilcoxon-Mann-

Whitney-Test keinen signifikanten Altersunterschied ( $p = 0,375$ ). Zwischen den vier verschiedenen Patientensubgruppen (alle drei AHS-Subgruppen und die LE-Gruppe) ergab sich im Kruskal-Wallis-Test ebenfalls kein signifikanter Unterschied beim Alter ( $p = 0,828$ ).

Das Geschlecht unterschied sich nicht signifikant zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der gesamten Patientenpopulation (t-Test für unabhängige Stichproben,  $p = 0,953$ ). Auch zwischen den vier Patientensubgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Geschlecht (einseitige ANOVA,  $p = 0,213$ ).

Das GHV unterschied sich signifikant zwischen den Gesunden und den Patienten (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 9:** Bevölkerungspyramide der gesunden Kontroll- und der Patientengruppe. Die Verteilung des Alters in der Kontrollgruppe ist asymmetrischer, mit überwiegend jüngeren Probanden.

## 3.2 Multiple lineare Regression: Aufbau des Modells

### 3.2.1 Test auf Normalverteilung

Bevor die multiple lineare Regression berechnet werden konnte, wurde geprüft, ob die abhängige Variable einer Normalverteilung folgt. Wie in der Methodik geschildert, wurde zunächst eine numerische Prüfung mittels des Kolmogorov-Tests durchgeführt (siehe Tabelle 4). Dieser Test lehnte die Null-Hypothese („Die Daten sind normalverteilt.“) nur für die rechten Amygdala ab, mit einem Wert knapp unter der Signifikanzgrenze.

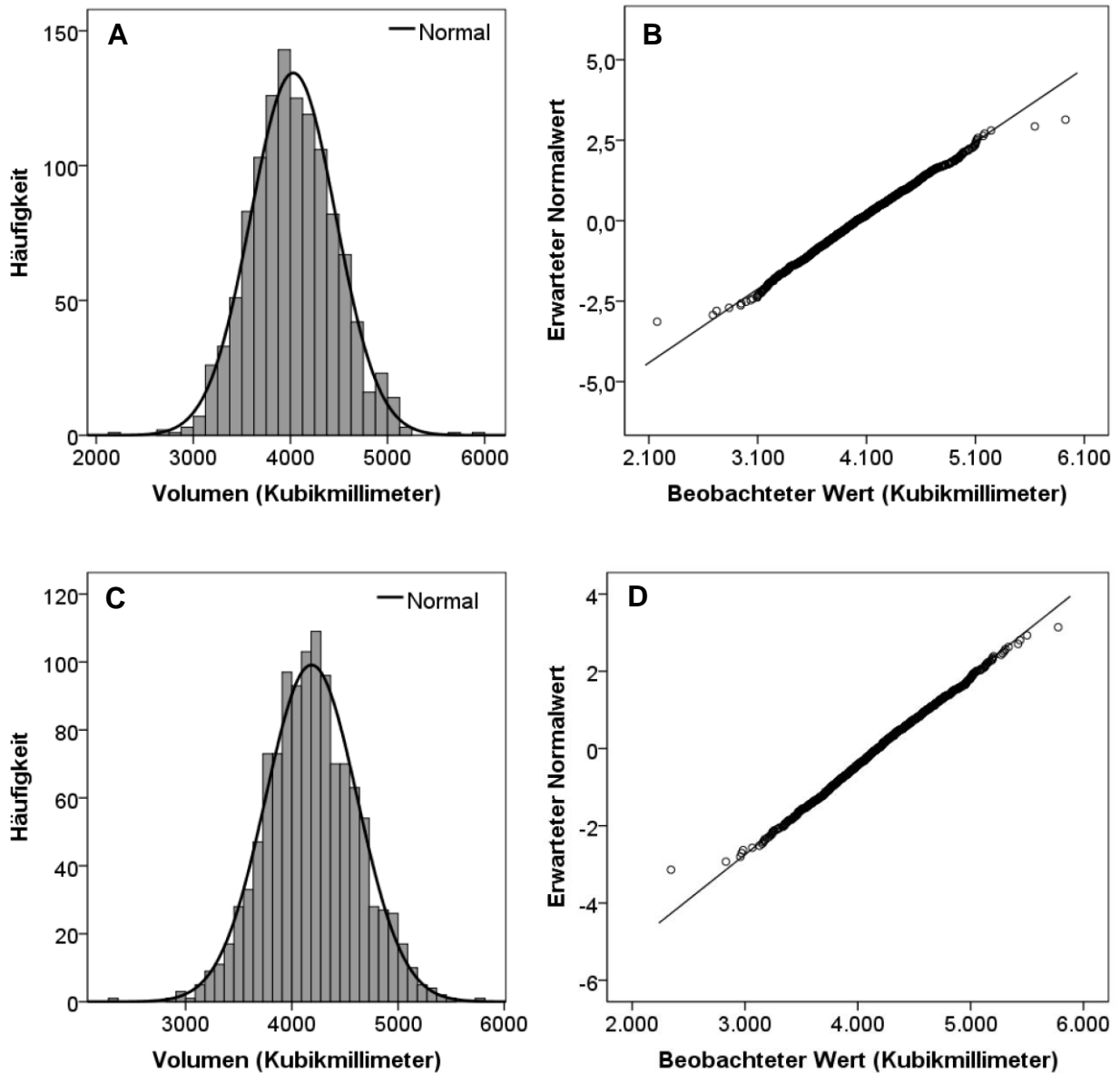
Die in der Folge angewandten grafischen Methoden zeigen für alle vier Variablen eine symmetrische und sehr gute Näherung an die Normalverteilung (siehe Abbildungen 10 und 11). Es wurde somit von einer Normalverteilung ausgegangen, die Voraussetzung für eine lineare Regression war damit erfüllt.

**Tabelle 4:** Test auf Normalverteilung. Zeigt der Test keine Signifikanz ( $p \geq 0,05$ ), so wird die Null-Hypothese akzeptiert (d. h. die Variable folgt einer Normalverteilung).

	Kolmogorov-Smirnov		
	Statistik	df	Signifikanz
Hipp. li.	0,022	1178	<b>0,200</b>
Hipp. re.	0,023	1178	<b>0,145</b>
Amyg li.	0,021	1178	<b>0,200</b>
Amyg re.	0,027	1178	0,043

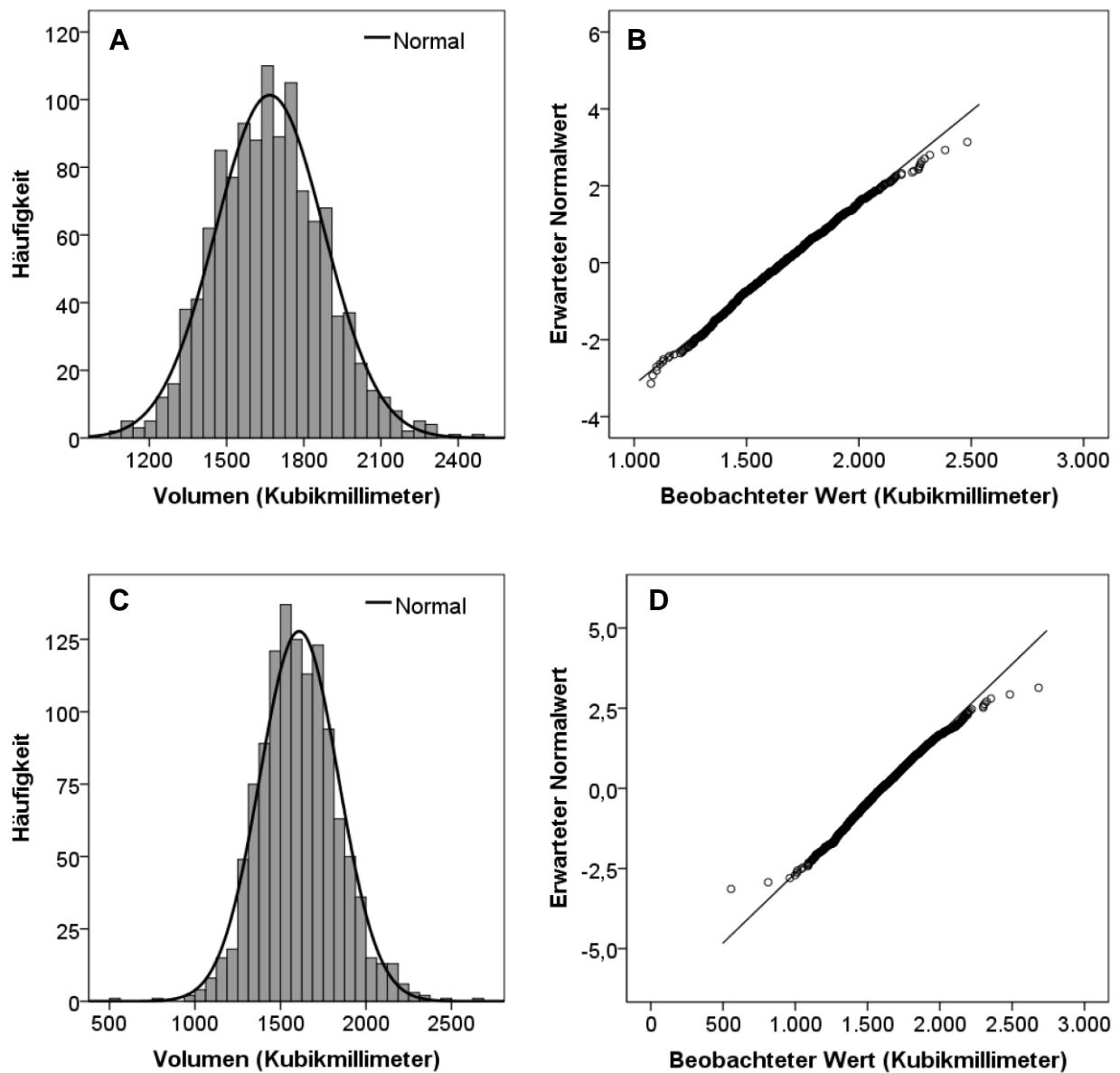
Hipp. = Hippokampus; Amyg = Amygdala; df = Freiheitsgrad





**Abbildung 10:** Test auf Normalverteilung für die Hippokampi

(A) Histogramm des Hippokampus links, (B) Q-Q-Plot des Hippokampus links  
 (C) Histogramm des Hippokampus rechts, (D) Q-Q-Plot des Hippokampus rechts



**Abbildung 11:** Test auf Normalverteilung für die Amygdalae

(A) Histogramm der Amygdala links, (B) Q-Q-Plot der Amygdala links

(C) Histogramm der Amygdala rechts, (D) Q-Q-Plot der Amygdala rechts

### 3.2.2 Test der unabhängigen Variablen

Aus der Korrelation zwischen den Volumina der Hippokampi und Amygdalae und den üblicherweise als potentielle Kovariaten betrachteten Variablen (siehe Tabelle 5 und 6) kann abgeleitet werden, dass jede dieser Variablen eine Rolle hinsichtlich der Größe der ROIs spielen könnte, weshalb sie als Kofaktoren in das Modell zur Schätzung der Größe jeder ROI aufgenommen wurden.

**Tabelle 5:** Korrelationen zwischen Hippokampusgröße und individuellen Kovariablen in der gesunden Kontrollgruppe (n = 1178) nach Pearson.

	Hipp. li.	Hipp. re.	Alter	Ge- schlecht	Gewicht (kg)	GHV (mm <sup>3</sup> )	IKV (mm <sup>3</sup> )
Hipp. li.	1						
Hipp. re.	0,733**	1					
Alter	-0,083**	-0,029	1				
Geschlecht	-0,366**	-0,406**	-0,092**	1			
Gewicht	0,296**	0,325**	0,247**	-0,537**	1		
GHV	0,613**	0,614**	-0,222**	-0,563**	0,346**	1	
IKV	0,590**	0,617**	-0,033	-0,622**	0,410**	0,948**	1

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Hipp. = Hippokampus, li. = links; re. = rechts; GHV = Ganzhirnvolumen; IKV = intrakranielles Volumen

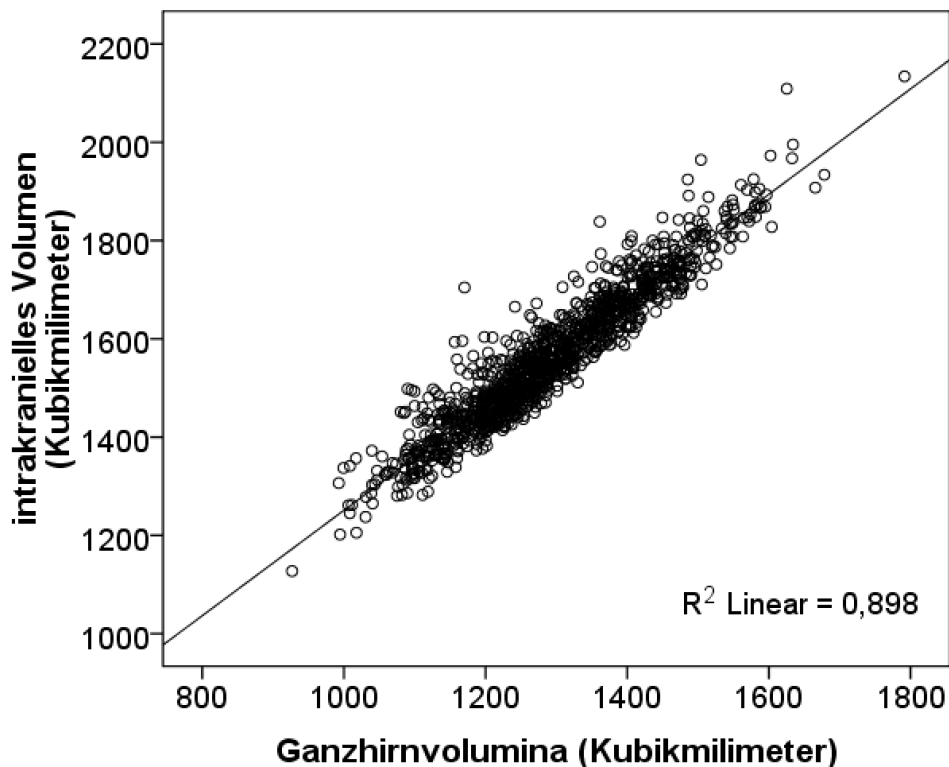
**Tabelle 6:** Korrelationen zwischen Amygdalagröße und individuellen Kovariablen in der gesunden Kontrollgruppe (n = 1178) nach Pearson.

	Amyg. li.	Amyg re.	Alter	Ge- schlecht	Gewicht (kg)	GHV (mm <sup>3</sup> )	IKV (mm <sup>3</sup> )
Amyg. li.	1						
Amyg. re.	0,590**	1					
Alter	-0,004	0,029	1				
Geschlecht	-0,436**	-0,378**	-0,092**	1			
Gewicht	0,339**	0,318**	0,247**	-0,537**	1		
GHV	0,623**	0,510**	-0,222**	-0,563**	0,346**	1	
IKV	0,644**	0,530**	-0,033	-0,622**	0,410**	0,948**	1

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Amyg. = Amygdala; li. = links; re. = rechts; GHV = Ganzhirnvolumen; IKV = intrakranielles Volumen

Zwischen GHV und IKV ergab sich eine starke Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Pearson = 0,989). Da bekannt ist, dass diese beiden Werte mit zunehmendem Alter voneinander abweichen (Bartholomeusz et al., 2002), kann der fehlende Unterschied mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die ungleiche Altersverteilung in der Kontrollgruppe zurückgeführt werden. Aufgrund der genannten Korrelation zwischen beiden, ist es von geringer Bedeutung welche der zwei Variablen exkludiert wird. Es wurde GHV als unabhängige Variable zum Aufbau des Modells gewählt.



**Abbildung 12:** Streudiagramm der IKV und GHV der Gruppe der Gesunden ( $n = 1178$ ). Die lineare Anpassungslinie zeigt die Stärke der linearen Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Pearson = 0,898).

### 3.2.3 Lineare Regression

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für alle vier Strukturen werden in Tabelle 7 gezeigt. Nach Berechnung der unterschiedlichen Modelle wurde stets das Modell mit dem höheren korrigierten  $R^2$  gewählt, also jenes Modell, welches den größeren Anteil der Variabilität der abhängigen Variablen in der Kontrollgruppe erklärte. Die aus dem Modell ausgeschlossenen unabhängigen Variablen werden ebenfalls in der Tabelle gelistet. Hierbei ist auffällig, dass das Geschlecht aus allen Modellen ausgeschlossen wurde. Dies spricht dafür, dass der Effekt des Geschlechts durch die anderen Variablen korrigiert werden konnte, vor allem durch GHV oder IKV (Perlaki et al., 2014).

**Tabelle 7:** Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse

	Modell	Korrigiertes R <sup>2</sup>	Eingeschlossene Variablen*	ANOVA	
				F	Sig.
Hipp. li.	1	0,375	GHV	708,105	< 0,001
	<b>2</b>	<b>0,383</b>	<b>GHV, Gewicht</b>	<b>366,017</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Hipp. re.	1	0,376	GHV	709,922	< 0,001
	2	0,390	GHV, Gewicht	377,031	< 0,001
	<b>3</b>	<b>0,395</b>	<b>GHV, Gewicht, Alter</b>	<b>256,675</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Amyg. li.	1	0,387	GHV	744,866	< 0,001
	2	0,406	GHV, Alter	402,881	< 0,001
	<b>3</b>	<b>0,413</b>	<b>GHV, Alter, Gewicht,</b>	<b>277,093</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Amyg. re.	1	0,259	GHV	413,211	< 0,001
	2	0,281	GHV, Gewicht	231,448	< 0,001
	<b>3</b>	<b>0,291</b>	<b>GHV, Gewicht, Alter</b>	<b>161,780</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\*Sortierung nach absteigenden Beta-Werten

Amyg. = Amygdala; Hipp. = Hippokampus, li. = links; re. = rechts; GHV = Ganzhirnvolumen; Sig. = Signifikanz. Fettschrift = ausgewähltes Modell.

Die finalen Gleichungen zur Berechnung der Residuen lauten:

$$E(\text{ROI}_{\text{Hippokampus links}}) = 1172,959 + (\text{GHV} \times 2,047) + (\text{Gewicht} \times 2,935)$$

$$E(\text{ROI}_{\text{Hippokampus rechts}}) = 1196,080 + (\text{GHV} \times 2,077) + (\text{Gewicht} \times 3,002) + (\text{Alter} \times 3,069)$$

$$E(\text{ROI}_{\text{Amygdala links}}) = 156,765 + (\text{GHV} \times 1,041) + (\text{Alter} \times 2,034) + (\text{Gewicht} \times 1,487)$$

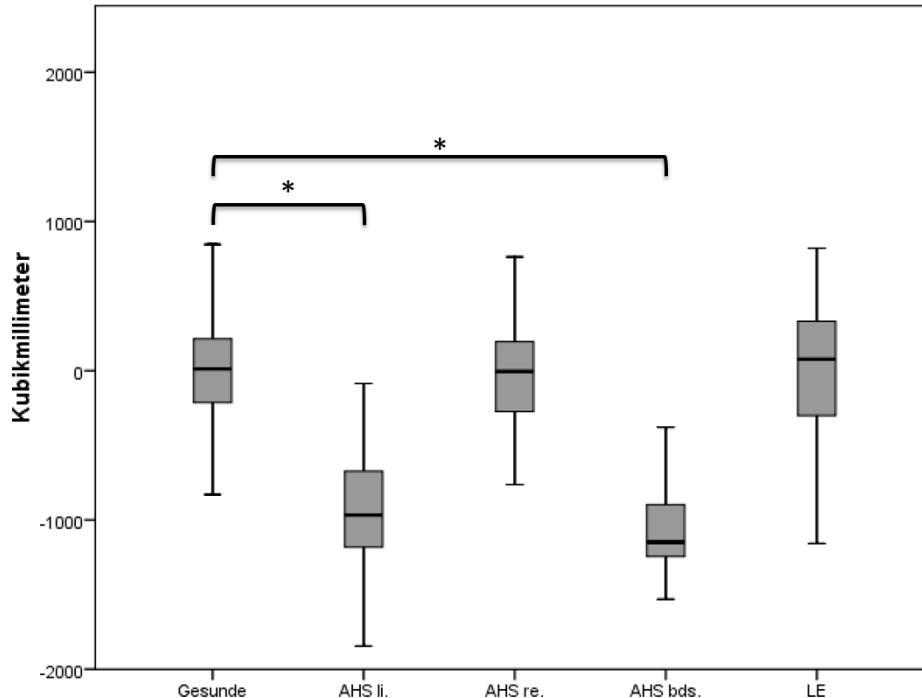
$$E(\text{ROI}_{\text{Amygdala rechts}}) = 223,038 + (\text{GHV} \times 0,914) + (\text{Gewicht} \times 1,941) + (\text{Alter} \times 2,254)$$

### 3.3 Residuen: Gruppenanalysen

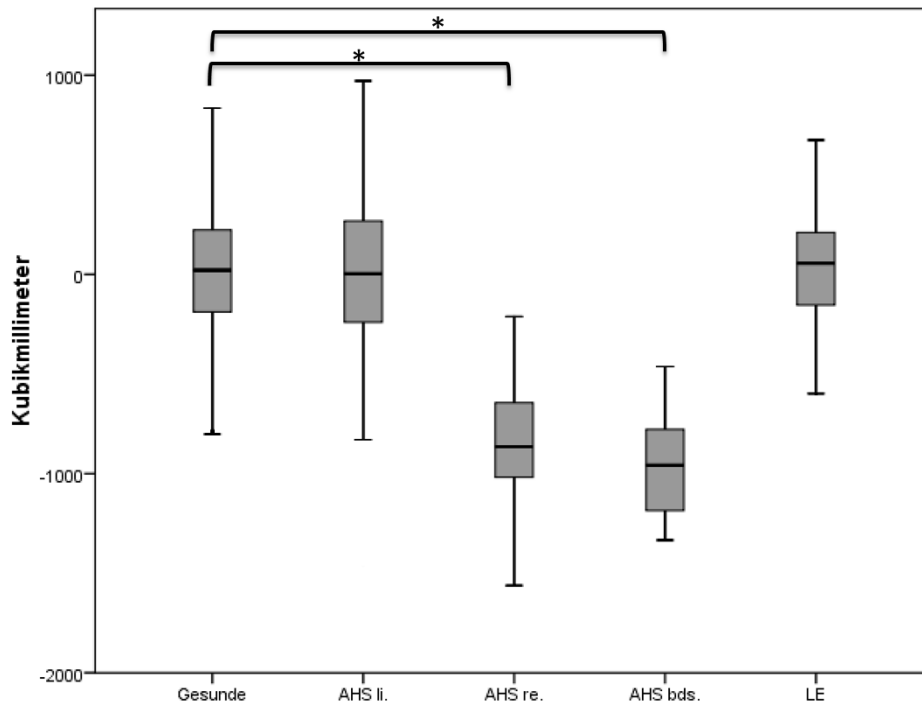
Die einfaktorielle ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied der Residuen zwischen den Gruppen des linken Hippokampus ( $F(4, 1354) = 143,66, p < 0,001$ ), rechten Hippokampus ( $F(4, 1354) = 85,37, p < 0,001$ ), der linken Amygdala ( $F(4, 1354) = 4,22, p = 0,02$ ) und rechten Amygdala ( $F(4, 1354) = 3,74, p = 0,005$ ).

In den Abbildungen 13 bis 16 werden die Boxplots für die Residuen der vier ROIs in jeder Gruppe dargestellt und signifikante Gruppenunterschiede im t-Test für unabhängige Stichproben entsprechend gekennzeichnet. Wie erwartet, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen jeder AHS-Gruppe und den Gesunden in der mutmaßlich kranken Region (alle mit  $p < 0,001$ ). Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Residuen der linken Amygdala zwischen den Gesunden und den Patienten mit LE ( $p < 0,03$ ) sowie der Residuen der rechten Amygdala zwischen den Gesunden und den Patienten mit einer AHS rechts ( $p = 0,018$ ).

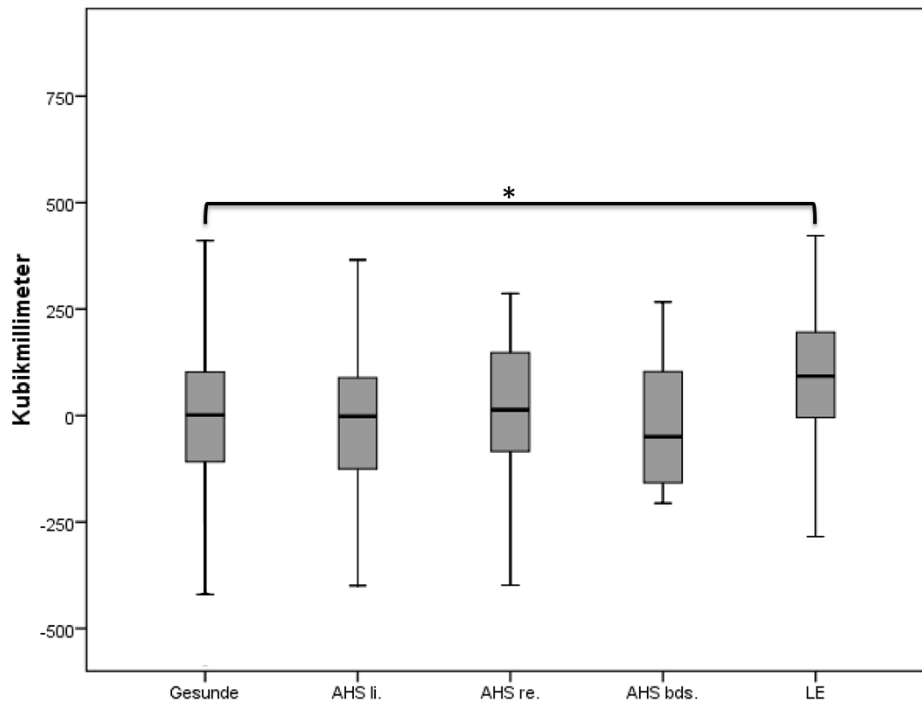
Nachdem auffällige Ergebnisse in der Gruppe mit LE im Bereich der linken Amygdala gefunden wurden, wurde *post-hoc* für die Residuen aller vier ROIs ein t-Test für unabhängige Stichproben zwischen den Patienten mit LE durch Anti-VKGC-Antikörper ( $n = 20$ ) und durch Anti-GAD-Antikörper ( $n = 26$ ) durchgeführt. Die jeweiligen Tests ergaben für keine der vier ROIs signifikante Unterschiede in den Residuen beider Gruppen.



**Abbildung 13:** Boxplot Darstellung der Residuen des Hippokampus links für die Gesunden und die vier Patientengruppen. (\*) zeigt einen signifikanten Unterschied im t-Test zwischen den Gesunden und der jeweiligen Patientengruppe.

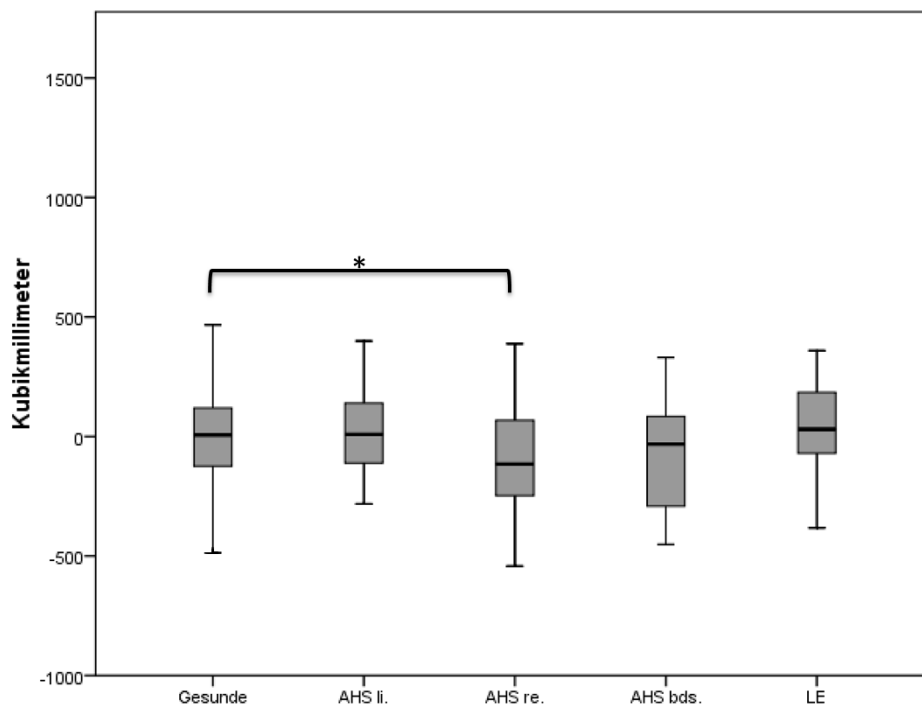


**Abbildung 14:** Residuen des Hippokampus rechts für die Gesunden und die vier Patientengruppen. (\*) zeigt einen signifikanten Unterschied im t-Test zwischen den Gesunden und der jeweiligen Patientengruppe.



**Abbildung 15:** Residuen der Amygdala links für die Gesunden und die vier Patientengruppen. (\*) zeigt einen signifikanten Unterschied im t-Test zwischen den Gesunden und der jeweiligen Patientengruppe.

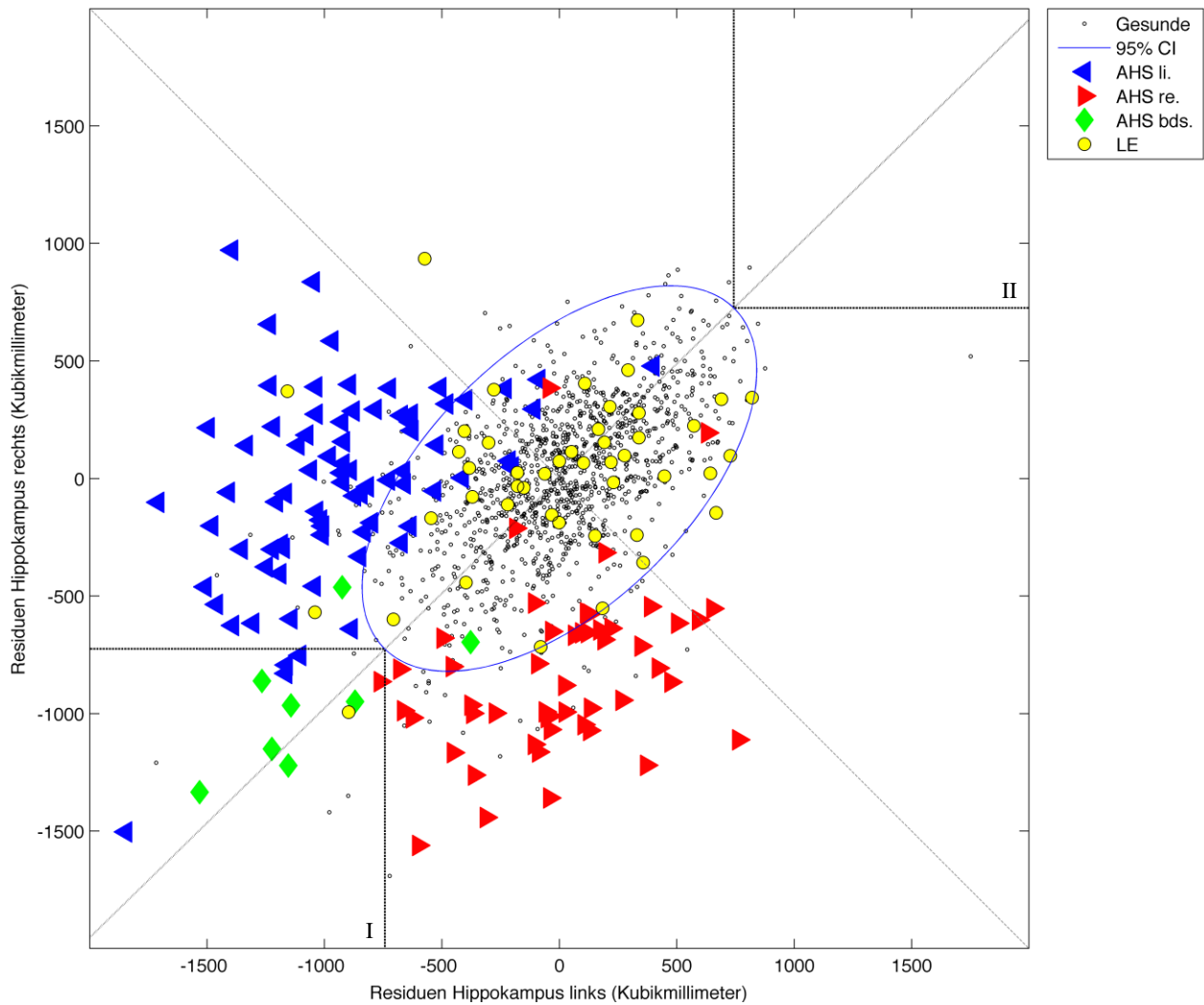




**Abbildung 16:** Residuen der Amygdala rechts für die Gesunden und die vier Patientengruppen. (\*) zeigt einen signifikanten Unterschied im t-Test zwischen den Gesunden und der jeweiligen Patientengruppe.

### 3.4 Streudiagramm der Hippokampi

Die Residuen der Hippokampi werden in einem Streudiagramm dargestellt. Jede Gruppe (Gesunde, drei AHS-Subgruppen und LE-Gruppe) wurde zur besseren Kenntlichkeit farblich kodiert (Abbildungen 17 und 18).



**Abbildung 17:** Streudiagramm der Residuen der linken und rechten Hippokampi (alle Gruppen). Die Hauptdiagonale der Ellipse trennt das Areal außerhalb des 95 % Konfidenzintervalls (CI). Subjekte innerhalb des CI weisen normale Hippokampivolumina auf. Subjekte in Quadrant II zeigen eine abweichende Vergrößerung beider Hippokampi. Patienten mit einer AHS links (blaue Dreiecke) liegen erwartungsgemäß in dem eine Atrophie links ausweisenden Bereich oberhalb der Diagonalen. Patienten mit einer AHS rechts (rote Dreiecke) befinden sich erwartungsgemäß in dem Bereich unterhalb der Diagonalen, welcher einer Atrophie rechts ausweist. Die meisten Patienten mit bilateraler AHS (6 von 8) fallen in Quadrant I, welcher einer bilateralen Atrophie entspricht. Die Patienten mit LE zeigen eine unauffällige Verteilung.

Das Streudiagramm zeigt eine eindeutige Lageverteilung der Patienten:

Patienten mit AHS links:

Von insgesamt 77 Patienten mit AHS links befinden sich 63 außerhalb der 95 % Konfidenzellipse, alle davon liegen oberhalb der Diagonalen in dem Bereich zugunsten einer linksseitigen Hippokampusatrophie. Besonders auffällig ist, dass kein Patient mit AHS links in den Bereich unterhalb der Diagonalen fällt. Vier Patienten befinden sich in Quadrant I, welcher eine bilaterale Pathologie ausweist.

Patienten mit AHS rechts:

Von allen 50 Patienten befanden sich 40 außerhalb der 95 % Konfidenzellipse im Bereich unterhalb der Diagonalen, einer davon in Quadrant I der bilateralen Atrophie. Kein Patient liegt im Areal der linksseitigen Atrophie (oberhalb der Diagonalen).

Patienten mit bilateraler AHS:

Von acht Patienten befanden sich sieben außerhalb der 95 % Konfidenzellipse, nur einer davon liegt nicht in Quadrant I für bilaterale Atrophie, sondern in dem für eine AHS links typischen Bereich.

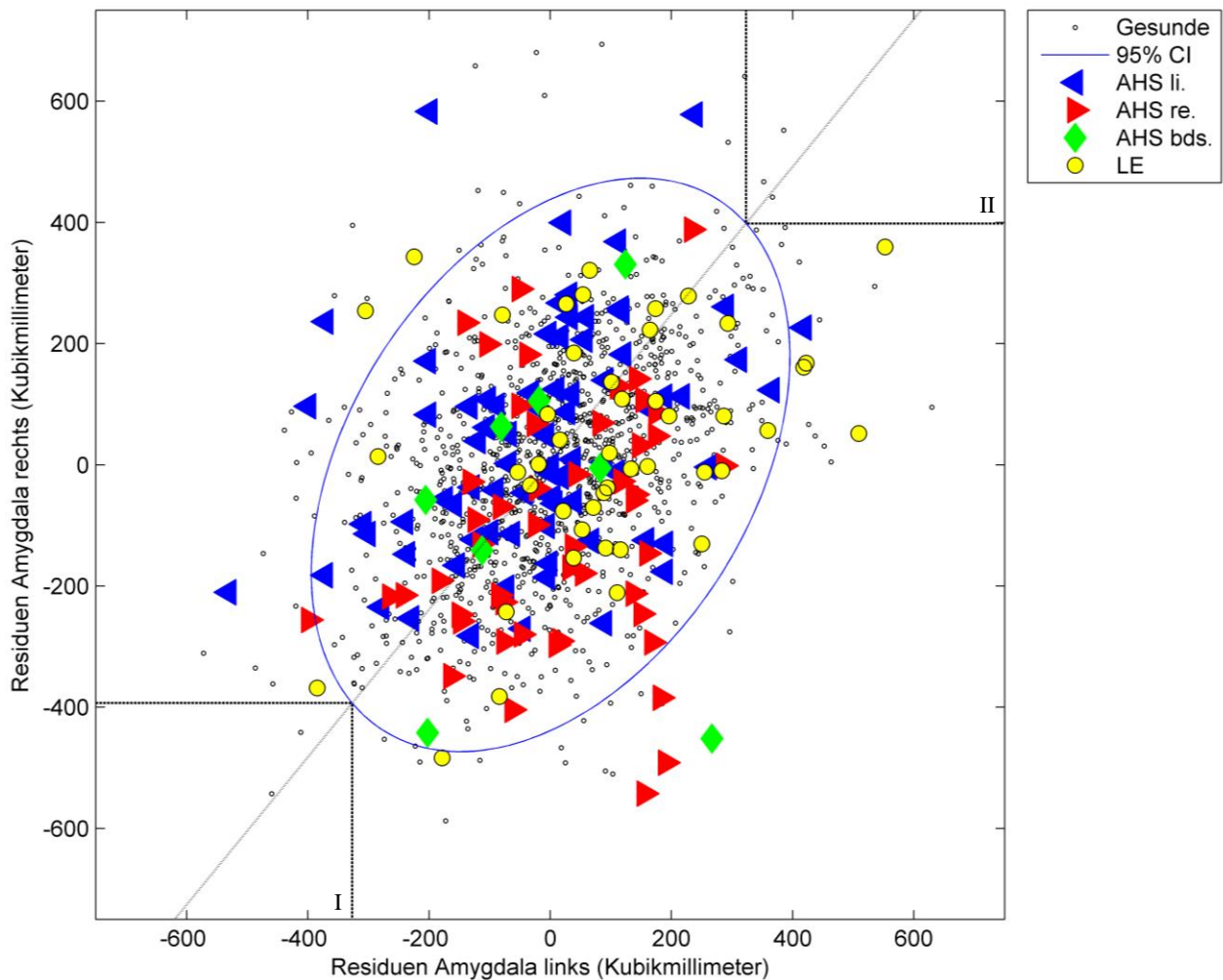
Patienten mit LE:

Nur fünf von 46 Patienten befinden sich außerhalb der 95 % Konfidenzellipse, zwei davon verschoben zugunsten einer Atrophie des linken Hippokampus, einer zugunsten einer Atrophie beider Hippokampi und zwei zugunsten einer Vergrößerung eines Hippokampus (jeweils links bzw. rechts).

Als zusätzliche Interpretationshilfe kann eine Linie über der kürzeren Achse der Konfidenzellipse (quer zur Hauptdiagonalen) gezeichnet werden. Diese Linie trennt die Areale außerhalb der 95 % Konfidenzellipse in vier Bereiche, jeweils zwei ober- und unterhalb der Hauptdiagonalen. Dabei befindet sich von allen AHS-Patienten nur einer mit AHS rechts in dem Bereich, welcher in der Tendenz eher eine Vergrößerung des linken Hippokampus als eine Atrophie des rechten Hippokampus zeigt (jedoch grenzwertig).

### 3.5 Streudiagramm der Amygdalae

In Abbildung 18 wird die Lage der Amygdala-Residuen der individuellen Subjekte im Streudiagramm dargestellt.



**Abbildung 18:** Streudiagramm der Residuen der linken und rechten Amygdalae (alle Gruppen). Subjekte in der Konfidenzellipse werden als unauffällig betrachtet. Die meisten Subjekte aller Patientengruppen zeigen keine signifikante Abweichung gegenüber den Gesunden. Die Analyse der Residuen der Amygdalae trägt somit nicht zur Detektion von AHS- oder LE-Patienten bei.

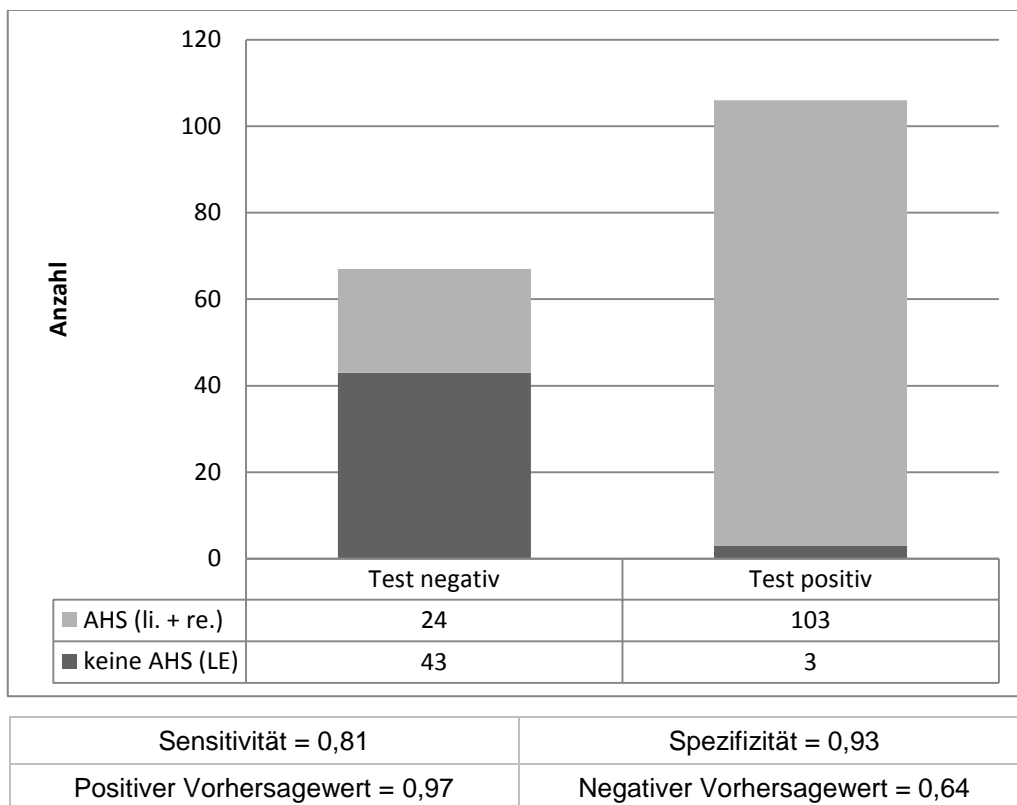
Wie in den Gruppenanalysen bereits vermutet, liefert die Darstellung der Residuen der Amygdalae keine für die Erkennung einer AHS nutzbaren Ergebnisse. Nur sechs von 77 Patienten mit AHS links, vier von 50 Patienten mit AHS rechts, ein Patient mit AHS beidseits und acht Patienten mit LE befanden sich außerhalb der 95 % Konfidenzellipse. Das Diagramm ermöglicht die Erkennung signifikanter Abweichungen in der Größe der Amygdalae. In der LE-Gruppe scheint eine solche bei nur sieben Patienten vorhanden zu sein.

### 3.6 Streudiagramme der Residuen als diagnostischer Test

Im Folgenden werden die Kontingenztabelle für dieses Verfahren als Test für das Vorliegen einer AHS (ohne Seitendifferenzierung) sowie einer AHS links und rechts dargestellt. Für die Testung des Verfahrens als Detektionsmethode für eine AHS (unabhängig von der Seite) wurden die Patienten mit bilateraler AHS aufgrund ihrer „zweifachen“ Erkrankung ausgeschlossen. Ihre zusätzliche Betrachtung hätte u. U. zu nicht eindeutigen oder schwer interpretierbaren Ergebnissen führen können.

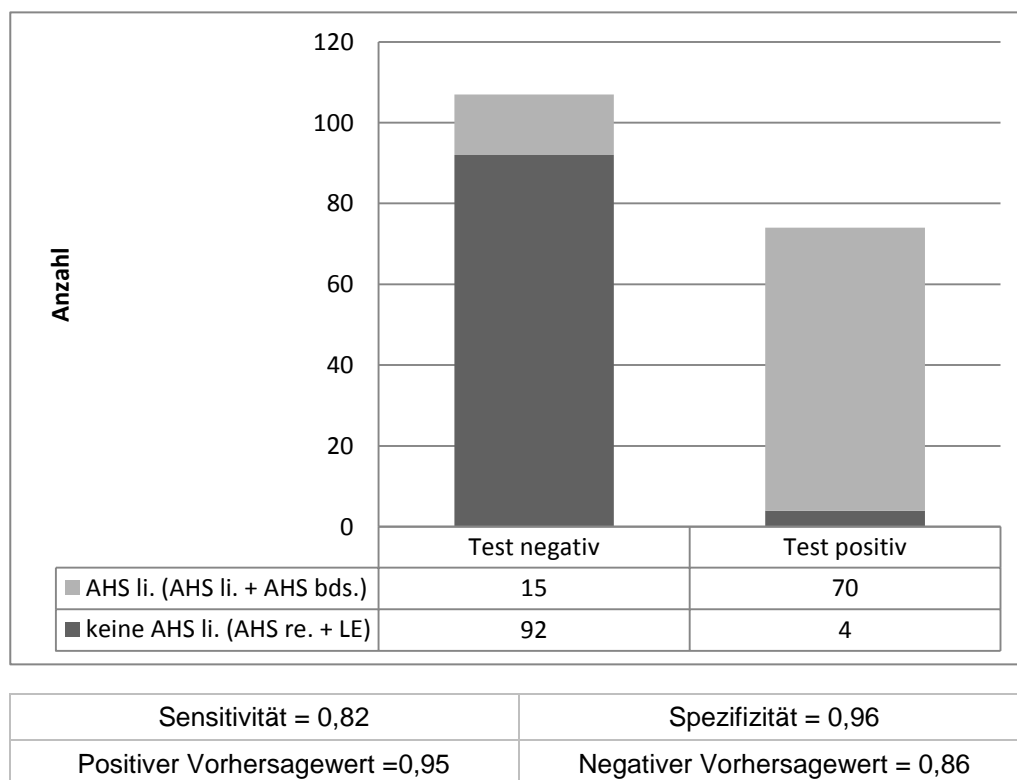
Insgesamt zeigt die Beurteilung der Residuen sowohl eine gute Sensitivität (richtig positive Erkennungsrate) und Spezifität (richtig negative Erkennungsrate) als auch einen guten Vorhersagewert des Tests.

Wie in der Gruppenanalyse und den Streudiagramm gezeigt, führte die Untersuchung der Amygdalae mit diesem Verfahren zu keinen relevanten Ergebnissen. Es wird daher auf die Darstellung der Kontingenztabelle für die Amygdalae verzichtet.

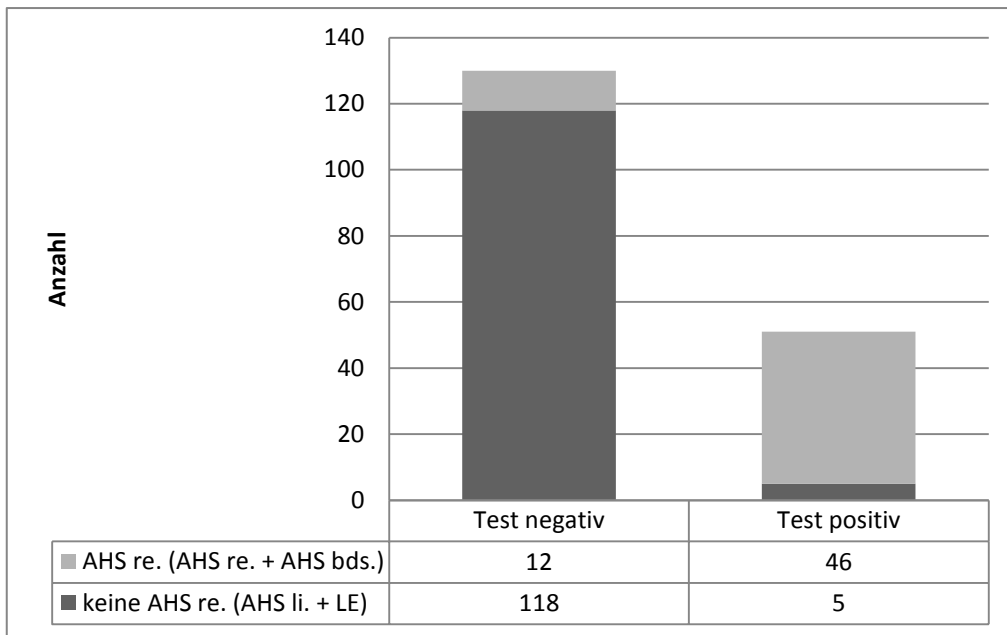


\*Patienten mit bilateralen AHS ausgeschlossen

**Abbildung 19:** Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS\* (alle unilateralen Fälle)



**Abbildung 20:** Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS links



Sensitivität = 0,79	Spezifität = 0,96
Positiver Vorhersagewert = 0,90	Negativer Vorhersagewert = 0,91

**Abbildung 21:** Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS rechts

## 4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es den Nutzen der automatisierten Volumetrie als Detektionsmethode einer Ammonshornsklerose bei Patienten mit Temporallappenepilepsie zu testen. Es wurde hypothetisiert, dass anhand des erarbeiteten Modells mittels automatisierter Berechnung eine objektive Beurteilung der Atrophie der Hippokampi ermöglicht und die Differenzierung zwischen pathologischem und Normalbefund erleichtert wird. Dazu wurde aus den Volumina der Hippokampi gesunder Probanden eine Normdatenbank erstellt, auf welcher das Vorhersagemodell basiert. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich somit mit der Entwicklung eines neuen Verfahrens, weshalb ein besonderer Fokus auf den Methoden liegt; die statistischen Schritte, welche zu diesem Modell führen, sind wesentlicher Bestandteil der Ergebnisse.

Das erarbeitete Verfahren führt zu korrigierten volumetrischen Werten von Amygdala und Hippokampus. Hierfür wurden sämtliche Kovariablen, welche zur individuellen Variabilität beitragen (und somit einen Krankheitsbefund maskieren) könnten, in der Analyse berücksichtigt. Die Anwendung des Regressionsmodells zeigte einen zusätzlichen Nutzen gegenüber den üblichen Korrekturmethode und führte somit zu einer höheren Vorhersagekraft dieser Methode als Test.

In der Gruppenanalyse zeigten sich eindeutige, signifikante Unterschiede in den Volumina der Hippokampi, welche die Erwartungen pro Gruppe erfüllten. Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit einem gut definierten und gesicherten Krankheitsbild, welches erfolgreich durch die neue Methode erkannt wurde und die Methode somit als verlässlich ausweist.

Als Hauptergebnis dieser Arbeit wird die graphische Darstellung der korrigierten Hippokampusvolumina (Residuen) in einem übersichtlichen Diagramm betrachtet. Dieses erlaubt die Einordnung jeder individuellen Testperson als abweichend oder nicht abweichend von der Norm sowie gegebenenfalls eine Wertung dieser Abweichung (zugunsten einer Lateralisierung und einer Abweichung des Volumens nach oben oder unten).

Bei der Interpretation des Streudiagramms ist hinsichtlich des pathogenen Werts einer Abweichung die Pathophysiologie der jeweiligen Struktur zu berücksichtigen. Bei der Betrachtung des Hippokampus liegt der Fokus auf einer Atrophie, welche das typische Merkmal nicht nur einer AHS ist, sondern z. B. auch eines Morbus Alzheimer. Eine signi-



fikante Abweichung in Richtung einer Atrophie ist daher als pathologisch zu betrachten, während einer anormalen Vergrößerung, auch wenn statistisch signifikant, zunächst keine klare krankhafte Bedeutung zugeschrieben werden muss (abgesehen von Tumoren oder Missbildungen). Die Interpretation einer Vergrößerung des Hippokampus als Zeichen einer möglichen LE ist ebenfalls strittig, da die Schwellung der limbischen Strukturen eher die Amygdala betrifft und auch hier keinen konstanten Befund darstellt. Wird die graphische Darstellung zur Klassifikation verwendet, stellt sie sich als sowohl sehr sensitiver als auch sehr spezifischer Test für die Diagnose einer AHS dar. Auch bei sehr hoher Sensitivität und Spezifität würde die wahllose Testung der gesamten Population jedoch zu einer großen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse führen. Bei hoher Prävalenz steigt der positive Vorhersagewert. Der vorliegende Test ist daher nicht als Screening Methode gedacht, sondern für die Anwendung bei Patienten mit Epilepsie – hier ist die Prävalenz der AHS höher als in der Gesamtbevölkerung, weshalb die Aussagekraft eines positiven Befundes hoch ist.

Die Art der grafischen Darstellung wurde bereits für die Evaluation von Signalintensitäten (quantitative FLAIR-Analyse) verwendet (Huppertz et al., 2011; Wagner et al., 2013), jedoch – soweit bekannt – bisher noch nicht für volumetrische Studien.

Die Stärken dieser Studie bestehen vor allem in der erheblichen Größe der Kontrollgruppe aus gesunden Probanden sowie in der Homogenität des Patientenkollektivs, wodurch eine zweifelsfreie Validierung der Methode erfolgen konnte. Eine Übertragung auf andere Zentren ist indes nicht ohne weiteres möglich, hierzu sollte vorab ein potentieller Einfluss der MRT-Geräte geprüft werden.

Darüber hinaus betrachtet diese Studie mit der Größe der Hippokampi nur eines von zwei radiologischen Merkmalen der AHS. Die zweite Auffälligkeit (Signalhyperintensität) kann nicht mit T1-gewichteten Bildern beurteilt werden, hierzu sind T2- oder FLAIR-gewichtete Aufnahmen erforderlich. Demzufolge könnte die Kombination des Verfahrens mit auf FLAIR (Huppertz et al., 2011) oder Relaxometrie (Suemitsu et al., 2014) basierten Methoden die Detektionsleistung einer automatisierten MRT-Untersuchung weiter erhöhen (Coan et al., 2014).

Ein weiteres sekundäres Ziel der Studie war die Beurteilung der Amygdala mit derselben Methodik. Die Fragestellung lautete dabei, ob bei Patienten mit gesicherter AHS

und insbesondere bei Patienten mit LE, Auffälligkeiten der Volumina dieser Struktur vorliegen.

Im Gegensatz zum Hippokampus erscheint die Interpretation der Werte für die Amygdala weniger eindeutig. In den meisten Studien wird die Amygdala bei Patienten mit TLE sowohl radiologisch als auch histopathologisch als normal betrachtet. Nur wenige Publikationen haben eine sogenannte „Amygdalasklerose“ bei Patienten mit einer TLE identifiziert (Zentner et al., 1999). Eine Vergrößerung der Amygdala ist hingegen in zahlreichen Studien als pathologisch identifiziert worden, üblicherweise im Rahmen einer LE (Demaerel et al., 2011), jedoch auch bei Patienten mit TLE ohne klare Hinweise auf eine entzündliche Ursache (Mitsueda-Ono et al., 2011; Takaya et al., 2014). Aus diesem Grund sollte bei der Interpretation der Ergebnisse der Amygdalae sowohl ein abweichender Wert nach unten als auch nach oben als pathologisch betrachtet werden. Bei den Patienten mit LE wurde ein einziges auffälliges Ergebnis zugunsten einer möglichen Vergrößerung der linken Amygdala im Vergleich zu den Gesunden gefunden. Ein Zusammenhang mit dem Antikörpertyp fand sich nicht. Da das Design dieser Studie jedoch nicht auf die Erkennung volumetrischer Veränderung bei Patienten mit limbischer Enzephalitis ausgerichtet war, müssen diese Ergebnisse – auch wenn sie zu Krankheitsbild passen – mit Vorsicht interpretiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der automatisierten Volumetrie des Hippokampus bei gesunden Probanden und Patienten mit histologisch gesicherter Temporal-lappenepilepsie nach Ammonshornsklerose.

Nach Auswertung der 1178 gesunden Probanden wurde ein Modell zur Definition der Norm erstellt, welches die Erkennung abnormaler Hippokampi ermöglicht.

Dieses Modell wurde bei 135 Patienten mit gesicherter AHS und weitere 46 Patienten mit einer TLE ohne AHS (jedoch LE) angewendet und zeigt sowohl eine gute Sensibilität als auch Spezifität hinsichtlich der Erkennung von Pathologie.

Die Patienten mit LE zeigten keine für eine AHS typische Diagnose, jedoch – passend zum Krankheitsbild und übereinstimmend mit anderen Studien – eine Tendenz zugunsten einer Vergrößerung der Mandelkerne. In dieser Studie wurde jedoch nicht primär die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens zur Entdeckung von Patienten mit LE getestet, weswegen seine diesbezügliche Einsatzmöglichkeit nicht beurteilt wird und Raum für zukünftige Forschung bietet.

Die prospektive Anwendung dieser vollautomatisierten und schnellen Auswertung von Einzelfällen ermöglicht die Erkennung pathologischer Fälle und kann somit in der epilepsiechirurgischen Diagnostik eine hilfreiche Ergänzung der bisherigen Methoden darstellen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zwei-Achsen-Schema aus der Klassifikation der Epilepsien von 1989 ....	10
Abbildung 2: Algorithmus der Vorgehensweise bei pharmakoresistenter Epilepsie .....	18
Abbildung 3: Koronare Darstellung eines humanen Temporallappens links .....	22
Abbildung 4: Koronare und axiale T2 und FLAIR mit Darstellung einer AHS .....	23
Abbildung 5: Flussdiagramm der MRT-Analyse .....	32
Abbildung 6: FIRST-Segmentierungen auf T1-Aufnahmen .....	33
Abbildung 7: Schema des Streudiagramms zur Darstellung der volumetrischen Werte.....	36
Abbildung 8: Interpretation des Streudiagramms zur Darstellung der volumetrischen Werte .....	37
Abbildung 9: Bevölkerungspyramide der gesunden Kontroll- und der Patientengruppe .....	39
Abbildung 10: Test auf Normalverteilung für die Hippokampi .....	41
Abbildung 11: Test auf Normalverteilung für die Amygdalae .....	42
Abbildung 12: Streudiagramm der IKV und GHV der Gruppe der Gesunden .....	45
Abbildung 13: Boxplot Darstellung der Residuen des Hippokampus links .....	47
Abbildung 14: Boxplot Darstellung der Residuen des Hippokampus rechts .....	48
Abbildung 15: Boxplot Darstellung der Residuen der Amygdala links .....	48
Abbildung 16: Boxplot Darstellung der Residuen der Amygdala rechts .....	49
Abbildung 17: Streudiagramm der Residuen der linken und rechten Hippokampi .....	50
Abbildung 18: Streudiagramm der Residuen der linken und rechten Amygdalae.....	52
Abbildung 19: Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS .....	54
Abbildung 20: Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS links .....	54
Abbildung 21: Kontingenztabelle für die Diagnose einer AHS rechts .....	55

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Typische Anfallsmanifestationen nach Hirnregion .....	12
Tabelle 2:	Syndrom der TLE mit AHS .....	20
Tabelle 3:	Übersicht über Anzahl der eingeschlossenen Subjekte, Demographie, Gewicht und GHV .....	38
Tabelle 4:	Test auf Normalverteilung .....	40
Tabelle 5:	Korrelationen zwischen Hippokampusgröße und individuellen Kovariablen in der gesunden Kontrollgruppe .....	43
Tabelle 6:	Korrelationen zwischen Amygdalagröße und individuellen Kovariablen in der gesunden Kontrollgruppe .....	44
Tabelle 7:	Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse .....	46

## 8. Literaturverzeichnis

Acer N, Turgut M. Stereological Estimation of Brain Volume and Surface Area from MR Images. In: Mouton PR, Hrsg. Neurostereology: Unbiased Stereology of Neural Systems. John Wiley & Sons, 2013: 1–26

Aliashkevich AF, Yilmazer-Hanke D, Van Roost D, Mundhenk B, Schramm J, Blümcke I. Cellular pathology of amygdala neurons in human temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 99–106

Arndt S, Cohen G, Alliger RJ, Swayze VW, Andreasen NC. Problems with ratio and proportion measures of imaged cerebral structures. *Psychiatry Res* 1991; 40: 79–89

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–821

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; 87: 527–570

Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 54–61

Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol* 2009; 66: 1491–1499

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

Bien CG. Limbic encephalitis: extension of the diagnostic armamentarium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 332–333

Blümcke I, Hamer HM. Neuropathology and etiology of focal epilepsy. *Nervenarzt* 2011; 83: 181–186

Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshé SL, Oz B, Özkara Ç, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54: 1315–1329

Breyer T, Wanke I, Maderwald S, Woermann FG, Kraff O, Theysohn JM, Ebner A, Forsting M, Ladd ME, Schlamann M. Imaging of patients with hippocampal sclerosis at 7 Tesla: initial results. *Acad Radiol* 2010; 17: 421–426

Bronen RA, Fulbright RK, King D, Kim JH, Spencer SS, Spencer DD, Lange RC. Qualitative MR imaging of refractory temporal lobe epilepsy requiring surgery: correlation with pathology and seizure outcome after surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 875–882

Cascino GD, Jack CR, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30: 31–36

Coan AC, Kubota B, Bergo FPG, Campos BM, Cendes F. 3T MRI Quantification of Hippocampal Volume and Signal in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Improves Detection of Hippocampal Sclerosis. *AJNR Am. J Neuroradiol* 2014; 35: 77–83

Cox RW, Ashburner J, Breman H, Fissell K. A (sort of) new image data format standard: Nifti-1. *Hum Brain Mapp* 2004: 33

Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, Lerner-Natoli M. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 2002; 952: 159–169

Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, Vandenberghe R, Van Laere K, Linn J. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology* 2011; 53: 837–851

Elger CE. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In: Diener HC, Kommission „Leitlinien“ der DGN, Hrsg. Georg Thieme Verlag, 2012: 1192

Elsharkawy AE, May T, Thorbecke R, Ebner A. Predictors of quality of life after resective extratemporal epilepsy surgery in adults in long-term follow-up. *Seizure* 2009; 18: 498–503

van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ, Trimble MR. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain* 2000; 123: 234–243

Engel J, ILAE. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796–803

Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558–1568

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–472

Goddard G V, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295–330

Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*. 1881

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–445

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–468

Huppertz HJ, Wagner J, Weber B, House P, Urbach H. Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2011; 97: 146–156



ILAE. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501

ILAE. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399

Jasper H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1958; 10: 370–375

Jutila L, Immonen A, Mervaala E, Partanen J, Partanen K, Puranen M, Kälviäinen R, Alafuzoff I, Hurskainen H, Vapalahti M, Ylinen A. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 486–494

Koepp MJ, Labbé C, Richardson MP, Brooks DJ, Van Paesschen W, Cunningham VJ, Duncan JS. Regional hippocampal [<sup>11</sup>C]flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral hippocampal sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1865–1876

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077

Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–1260

Lee DH, Gao FQ, Rogers JM, Gulka I, Mackenzie IR, Parrent AG, Kubu CS, Munoz DG, McLachlan RS, Blume WT, Girvin JP. MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. *AJNR Am. J Neuroradiol* 1998; 19: 19–27

Lowenstein DH, Thomas MJ, Smith DH, McIntosh TK. Selective vulnerability of dentate hilar neurons following traumatic brain injury: a potential mechanistic link between head trauma and disorders of the hippocampus. *J Neurosci* 1992; 12: 4846–4853

Mathalon DH, Sullivan E V, Rawles JM, Pfefferbaum A. Correction for head size in brain-imaging measurements. *Psychiatry Res* 1993; 50: 121–139

Mathern GW, Wilson CL, Beck H. Hippocampal Sclerosis. In: Engel J, Pedley TA, Hrsg. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, 2008:121–136

McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, Shoenfeld Y, Vincent A, Palace J, Lang B. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005; 65: 1730–1736

Meiners LC, Van Der Grond J, van Rijen PC, Springorum R, de Kort GA, Jansen GH. Proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe white matter in patients with histologically proven hippocampal sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 25–31

Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 652–657

Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, Lewis D V, LaBar KS, Styner M, McCarthy G. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage* 2009; 45: 855–866

Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, Koeppe RA, Mathis CA, Weiner MW, Jagust WJ, Initiative ADN. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009; 132: 1310–1323

Mueller CA, Scorzin J, Koenig R, Urbach H, Fimmers R, Zentner J, Lehmann TN, Schramm J. Comparison of manual tracing versus a semiautomatic radial measurement method in temporal lobe MRI volumetry for pharmaco-resistant epilepsy. *Neuroradiology* 2007; 49: 189–201

Noachtar S, Rémi J. Epilepsy surgery. *Nervenarzt* 2012; 83: 209–212

O'Brien LM, Ziegler DA, Deutsch CK, Frazier JA, Herbert MR, Locascio JJ. Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: some practical implications in methods. *Psychiatry Res* 2011; 193: 113–122

O'Neill A, D'Souza A, Carballedo A, Joseph S, Kerskens C, Frodl T. Magnetic resonance imaging in patients with borderline personality disorder: a study of volumetric abnormalities. *Psychiatry Res* 2013; 213: 1–10

von Oertzen J, Urbach H, Blümcke I, Reuber M, Träber F, Peveling T, Menzel C, Elger CE. Time-efficient T2 relaxometry of the entire hippocampus is feasible in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 257–264

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

Pardoe HR, Jackson GD. Manual hippocampal volumetry is a better detector of hippocampal sclerosis than current automated hippocampal volumetric methods. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 114–115

Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011; 56: 907–922

Pell GS, Briellmann RS, Pardoe H, Abbott DF, Jackson GD. Composite voxel-based analysis of volume and T2 relaxometry in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2008; 39: 1151–1161

Perlaki G, Orsi G, Plozer E, Altbacker A, Darnai G, Nagy SA, Horvath R, Toth A, Doczi T, Kovacs N, Bogner P, Schwarcz A, Janszky J. Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2014; 570: 119–123

Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958; 8: 435–445

Roche Lexikon Medizin (5. Aufl). Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 2003

Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002; 17: 143–155

Sommer W. Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. *Arch für Psychiatr und Nervenkrankheiten* 1880; 10: 631–675

Suemitsu LAY, Yasuda CL, Morita ME, Beltramini GC, Coan AC, Bergo F, Lopes-Cendes I, Cendes F. Longitudinal analysis of hippocampal T2 relaxometry in FMTLE. *Epilepsy & Behav* 2014; 36: 154–158

Sullivan E V. Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1409–1419

Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *J Neuroimaging* 2014; 24: 54–62

Trenerry MR, Jack CR, Ivnik RJ, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh WR, Kelly PJ, Meyer FB. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 1993; 43: 1800–1805

Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol* 2012; 8: 243–250

Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261–271

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

Urbach H. High-field magnetic resonance imaging for epilepsy. *Neuroimaging Clinics* 2012; 22: 173-189

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

Wagner J, Schoene-Bake JC, Malter MP, Urbach H, Huppertz HJ, Elger CE, Weber B. Quantitative FLAIR analysis indicates predominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia* 2013; 54: 1679–1687

Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 2013; 54: 1977–1987

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

Wyler AR, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy* 1991; 5: 220–225

Zarow C, Weiner MW, Ellis WG, Chui HC. Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample. *Brain Behav* 2012; 2: 435–442

Zentner J, Wolf HK, Helmstaedter C, Grunwald T, Aliashkevich AF, Wiestler OD, Elger CE, Schramm J. Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1999; 91: 59–67

Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20: 45-57