

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Epilepsiediagnostik bei Kindern mit der Positronenemissionstomographie.  
Vergleich der visuellen Schnittbilddiagnostik mit der automatisierten  
Auswertung SPM 99.  
Narkosespezifische Effekte und Fokuslokalisation**

Kunigunde Pausch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 11.05.2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2006 angenommen.

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
	Abkürzungen.....	5
<b>2</b>	<b>Grundlagen und Problemstellung.....</b>	<b>7</b>
2.1	Grundlagen Epilepsie bei Kindern .....	7
2.1.1	Definition Epilepsie und Epilepsieformen.....	7
2.1.2	Ätiologie und Häufigkeit der Epilepsien.....	10
2.2	Epilepsiediagnostik.....	10
2.2.1	Allgemeine Diagnostik.....	10
2.2.2	Prächirurgische Epilepsiediagnostik.....	12
2.3	Epilepsietherapie .....	18
2.3.1	Allgemeine Therapiemöglichkeiten.....	18
2.3.2	Epilepsiechirurgie.....	18
2.4	Grundlagen der Positronenemissionstomographie (PET) .....	20
2.4.1	Physikalische Grundlagen.....	21
2.4.2	Erfassung des regionalen zerebralen Glucosemetabolismus .....	26
2.4.3	Erfassung des regionalen zerebralen Blutflusses .....	28
2.4.4	Darstellung von Rezeptorsystemen.....	29
2.5	Problemstellung .....	29
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
3.1	Teilnehmer .....	31
3.1.1	Patientenkollektiv .....	31
3.1.1.1	Einschlusskriterien.....	31
3.1.1.2	Ausschlusskriterien.....	32
3.1.1.3	Gruppenbildung.....	32
3.1.2	Normkollektiv .....	33
3.2	Kooperation mit dem Behandlungszentrum Vogtareuth .....	34
3.2.1	Durchgeführte Untersuchungen .....	34

3.2.1.1	Klinische Daten .....	34
3.2.1.2	Elektroenzephalographie.....	35
3.2.1.3	Kernspintomographie .....	36
3.2.2	Epilepsiechirurgie und Verlaufseinteilung nach Engel.....	36
3.2.3	Goldstandard Epilepsiefokus .....	38
3.3	Positronenemissionstomographie.....	38
3.3.1	Durchführung der Positronenemissionstomographie.....	38
3.3.2	Bildrekonstruktion .....	39
3.3.3	Auswertung der PET-Bilder.....	40
3.3.3.1	Visuell-qualitative Analyse.....	40
3.3.3.2	SPM-automatisierte Bildverarbeitungsroutine.....	44
3.4	Vergleich der visuellen und der automatisierten Analyse mit dem Goldstandard .....	48
3.4.1	Kappa-Test .....	49
3.4.2	SPSS-Programm .....	50
3.4.2.1	Mc Nemar-Test.....	50
3.4.2.2	Wilcoxon-Test.....	50
3.5	Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus.....	51
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>56</b>
4.1	Teilnehmer .....	56
4.1.1	Patientenkollektiv .....	56
4.1.2	Normkollektiv .....	57
4.2	Epilepsielokalisation bei nichtoperierten Kindern.....	57
4.3	Epilepsielokalisation bei operierten Kindern .....	58
4.4	Vergleich der visuellen und der automatisierten Analyse mit dem Goldstandard .....	60
4.4.1	Übereinstimmung mit dem Goldstandard .....	61
4.4.2	Statistische Auswertung .....	63
4.4.2.1	Kappa-Test .....	63

---

4.4.2.2	SPSS-Programm .....	63
4.4.2.2.1	Mc Nemar-Test.....	63
4.4.2.2.2	Wilcoxon-Test.....	64
4.5	Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus.....	65
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>71</b>
5.1	Bildgebende Lokalisationsdiagnostik .....	73
5.1.1	Visuelle Analyse.....	73
5.1.2	Automatisierte Auswertungsroutine .....	74
5.2	Bildgebende Lokalisationsdiagnostik bei Epilepsie .....	75
5.2.1	Visuelle Analyse.....	75
5.2.2	Automatisierte Auswertungsroutine .....	76
5.3	Lokalisationsdiagnostik speziell durch Positronen-emissionstomographie bei Epilepsie bei Kindern.....	79
5.3.1	Visuelle Analyse.....	79
5.3.2	Automatisierte Auswertungsroutine .....	81
5.4	Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus.....	85
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>92</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>95</b>
7.1	Tabellen.....	95
7.2	Abbildungen.....	104
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>119</b>

---

## **Abkürzungen**

3D-SSP	Three-dimensional stereotactic surface projections
CT	Computertomographie
E1/ E2/ E3	Erfahrene Untersucher
EEG	Elektroenzephalogramm
F	Frontal
F-bas	Frontal basal
FDG	Fluorodeoxyglucose
FDR	False discovery rate
FMZ	Flumazenil
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hem	Hemisphäre
HMPAO	Hexamethylpropylenaminnoxim
Ho-F	Hochfrontal
IMZ	Iomazenil
KG	Kontrollgruppe
Li	Links
MRT	Magnetresonanztomographie
NB	Nicht bekannt
O	Okzipital
Op	Operation
P	Parietal
PET	Positronenemissionstomographie
Pr	Propofol
Praemot	Praemotorisch
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluß
rCMRGlc	Regionale zerebrale Glucosestoffwechselrate
Re	Rechts
ROI	Region of interest
S	Sevofluran
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SPM	Statistical parametric mapping

SPSS	Statistical package for the social sciences
T	Temporal
Th	Thiopental
WE1/ WE2	Weniger erfahrene Untersucher
Z	Zentral
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 Grundlagen und Problemstellung

### 2.1 Grundlagen Epilepsie bei Kindern

#### 2.1.1 Definition Epilepsie und Epilepsieformen

Epilepsie - ein Begriff aus dem Griechischen - bedeutet „heftig ergriffen sein und überwältigt werden“. Im antiken Griechenland galt die Vorstellung, dass die Epilepsie dem Menschen durch Dämonen oder Götter auferlegt wurde. Zerebrale Anfälle sind die Folge einer paroxysmalen Funktionsstörung des Gehirns. Sie sind klinische Manifestationen exzessiver und abnormer Entladungen von Neuronenverbänden. Die Aktivität bleibt meist nicht auf die Nervenzellen, von welchen sie ausgeht, beschränkt. Der Anfall besteht aus plötzlich auftretenden Phänomenen, welche Änderungen des Bewusstseins, sensorische, motorische, autonome oder psychische Erlebnisse beinhalten und entweder vom Patienten selbst oder von einem Beobachter wahrgenommen werden (*Masuhr u. Neumann, 1996; Holthausen, 2001*). Wenn die Anfälle chronisch rezidivierend auftreten, spricht man von Epilepsie (*Klingelhöfer u. Spranger, 2001*). Man geht davon aus, dass ein zerebraler Anfall das Auftreten eines weiteren begünstigt.

Die Anfälle werden nach ihrem Entstehungsmechanismus unterschieden. Das epileptogene Areal kann eng begrenzt sein, man spricht dabei von fokalen Anfällen. Die fokalen Anfälle werden weiter unterteilt in einfache fokale Anfälle und komplexe fokale Anfälle. Bei letzteren ist das Bewusstsein getrübt. Fokale Anfälle können auch sekundär in generalisierte Formen übergehen. Ist das gesamte Gehirn in das epileptische Geschehen einbezogen, so spricht man von generalisierten Anfällen. Man unterscheidet nach der Schwere generalisierte Epilepsien mit Petit-mal (französisch: kleines Übel) und generalisierte Epilepsien mit Grand-mal (französisch: großes Übel). Die Mehrzahl der generalisierten Epilepsien manifestiert sich vor dem 20. Lebensjahr mit großen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Der Petit-mal-Anfall unterscheidet sich vom Grand-mal-Anfall vor allem durch seine Dauer, meist währt er nur Sekunden oder gar Bruchteile davon und betrifft oft nur bestimmte Körperpartien. Der Grand-mal-Anfall ist ein generalisierter (bilateraler) tonischer Krampf, dem rhythmische

Myoklonien folgen. Der Anfall dauert ein bis zwei Minuten und ist mit einer Vigilanzstörung verbunden, welche sowohl die tonische als auch die klonische Phase überdauert (postparoxysmaler Schlaf).

Epileptische Anfälle im Kindesalter sind vielfach schwieriger zu klassifizieren als Anfälle von Erwachsenen. Oft ist eine eindeutige Zuordnung zu generalisierten oder fokalen Formen nicht möglich. Am sinnvollsten ist daher bei Kindern die Einteilung nach dem Alter:

### **Anfälle bei Neugeborenen**

Es treten amorphe Krämpfe mit uncharakteristischen Symptomen wie Myoklonien, Apnoen und Hypotonie auf. Diese sind oft nur schwer von einer Hyperexzitabilität zu unterscheiden. Die polygraphische EEG-Ableitung ist dabei nützlich. Als Ursachen kommen Hypokalzämie, Hypoglykämie, intrazerebrale Blutung oder eine Infektion in Frage.

### **Anfälle bei Säuglingen**

Bevorzugt finden sich in dieser Altersgruppe Blitz-Nick-Salaam-Anfälle (BNS, WEST-Syndrom). Es kommt zu kurzen Propulsivbewegungen der Extremitäten (Blitzkrämpfe), des Kopfes (Nickkrämpfe) oder zu einer Kombination aus beidem; mit einer tonischen Versteifung nennt man diese Anfälle Salaamkrämpfe. Ein Anfall dauert nur wenige Sekunden. Die BNS-Krämpfe kommen oft in Serien mehrmals hintereinander vor. Ursache sind Hirnschädigungen, welche meist vor Auftreten der Krämpfe zur Entwicklungsverzögerung führen.

### **Anfälle im Kleinkindalter**

Bei den myoklonisch-astatischen Anfällen (Lennox-Gastaut-Syndrom) kommt es zu plötzlichem Tonusverlust mit Hinfallen und zu Auftreten von Myoklonien der Extremitäten oder zu Lautäußerungen. Häufen sich diese Anfälle, so kann sich eine zuvor normale geistige Entwicklung verzögern.

### **Anfälle im Schulalter**

Pyknoleptische Absenzen treten meist im Schulalter und gehäuft bei Mädchen auf. Es finden sich kurze Bewusstseinspausen, die verbunden sind mit einer Retropulsivbewegung des Kopfes, Augenbewegungen und gelegentlich mit oralen Automatismen.

Die Rolando-Epilepsie ist eine Epilepsie mit zentro-temporalem Fokus. Die Anfälle treten meist im Alter von zwei bis zwölf Jahren mit Missempfindungen im Gesicht und zusätzlich tonisch-klonischen Krämpfen der Gesichts-, Kau- und Schlundmuskulatur auf. Meist sistieren die Anfälle in der Pubertät.

### **Anfälle im Jugendalter**

Bei den im Jugendalter auftretenden Impulsiv-Anfällen ereignen sich vor allem in den Morgenstunden Muskelzuckungen, meist ohne Bewusstseinsstörung. Es kommt zusätzlich zu primär generalisierten Grand-mal-Anfällen.

Unabhängig von der Einteilung nach dem Alter werden fokale Anfälle ohne oder mit Bewusstseinsstörung unterschieden. Bei den einfach-partiellen Anfällen kommt es bei Abwesenheit einer Bewusstseinsstörung oft zu motorischen Auffälligkeiten wie klonischen Zuckungen (Jackson-Anfälle). Bei den komplex-partiellen Anfällen (psychomotorische Anfälle und Temporallappenepilepsie) ist das Bewusstsein eingeschränkt. Es kommt zu stereotypen Bewegungsfolgen und vegetativen Symptomen.

Treten epileptische Anfälle nur ein- oder zweimal z.B. bei einer fieberhaften Infektion oder bei Hypoglykämie auf, so spricht man von Gelegenheitsanfällen. Es werden die selten rezidivierenden einfachen Infekt- oder Fieberkrämpfe von den komplizierten, prolongierten Formen, die länger als 15 Minuten anhalten, unterschieden. Nicht selten liegt eine familiäre Prädisposition und/ oder eine frühkindliche Hirnschädigung vor.

### 2.1.2 Ätiologie und Häufigkeit der Epilepsien

Ein zerebraler Anfall kann durch starke Reize wie z.B. eine Hypoglykämie, Flackerlicht oder elektrischer Strom ausgelöst werden. Bei etwa zehn Prozent der Menschen ist die Krampfschwelle vermindert, dadurch steigt die Anfallsbereitschaft. Im Laufe ihres Lebens erleiden fünf Prozent der Menschen einen epileptischen Anfall. Eine Epilepsie liegt vor, wenn sich zerebrale Anfälle wiederholen. Oft beginnen Epilepsien im Kindesalter. Ein Kind, welches in den ersten Tagen einer Meningitis Anfälle erleidet, hat symptomatische epileptische Anfälle, aber noch keine Epilepsie (*Masuhr u. Neumann., 1996; Holthausen, 2001*). Die Hälfte der Patienten mit Epilepsie erkrankt vor dem zehnten Lebensjahr, zwei Drittel sind es bis zum 20. Lebensjahr. In bis zu 50 Prozent der Fälle ist die Ätiologie der Epilepsie idiopathisch. Im Gegensatz dazu stehen die symptomatischen Epilepsien, die auf strukturelle oder stoffwechselbedingte Störungen zurückgeführt werden können. Ursachen hierfür sind perinatale Schäden, Schädelhirntrauma, Hirntumoren, Alkoholabhängigkeit und genetische Prädisposition.

## **2.2 Epilepsiediagnostik**

### 2.2.1 Allgemeine Diagnostik

Zentrale Bedeutung für die Einordnung von epileptischen Anfällen und die Unterscheidung von anderen, mitunter zunächst ähnlich erscheinenden Erkrankungen wie Bewusstseinsstörung anderer Genese, Tetanie mit Krämpfen bei Stoffwechsellentgleisungen, psychogene Anfälle, kommt dem klinischen Erscheinungsbild und dessen Beurteilung zu.

Das Elektroenzephalogramm (EEG) wird insoweit routinemäßig als diagnostische Methode eingesetzt. Ein nützliches Verfahren, um die epileptogene Region aufzuspüren, ist auch das Langzeit-EEG mit Videomonitoring (*Engel, 1994; Feichtinger et al., 2002*). Durch gleichzeitige EEG-Ableitung und Videoaufzeichnung des Patienten kann der Anfall hinreichend analysiert und klassifiziert werden.

Das quantitative interiktale subdurale EEG ist in der Lage, ictale Anfallszonen bei Kindern mit schwerer neokortikaler Epilepsie zu analysieren (*Asano et al., 2003*). Methoden zur gezielten, diagnostischen Provokation eines Anfalls sind z.B. Schlafentzug, Hyperventilation oder Flackerlichtstimulation.

Laborwerte können Hinweise auf ein Anfallsleiden geben. Bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist in ca. 15 Prozent der Fälle die Kreatinkinase erhöht. Bei komplex-fokalen Anfällen kann es postiktal zu einem Prolaktinanstieg im Serum kommen (*Klingelhöfer u. Spranger, 2001*).

Zum Ausschluss oder Nachweis einer symptomatischen Anfallsform wird häufig die kraniale Computertomographie (CT) angewendet, welche die Ursache des zerebralen Anfalls (Raumforderung durch Tumor oder Zyste, Traumafolgen, enzephalitische Narben, Hippokampussklerose) erkennen kann. Eine kraniale Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie/MRT) dient der besseren Darstellung einzelner Regionen. Zudem hat sie eine größere Sensitivität als die kraniale Computertomographie beim Nachweis von Angiomen und angeborenen Rindenfehlbildungen.

Wenn alle Angaben bezüglich der Familiengeschichte, des Entwicklungsverlaufs des Kindes, der Anfallsform, des EEG-Befundes und die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren vorliegen, kann die Epilepsie klassifiziert werden.

Vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff muss auf jeden Fall ein medikamentöser Behandlungsversuch unternommen werden. Stellt sich heraus, dass auf Standard-Antiepileptika eine Pharmakoresistenz besteht, lässt sich der Fokus genau lokalisieren, besteht eine signifikante Beeinträchtigung des Patienten durch die Anfälle und ist der Gesundheitszustand des Patienten ausreichend, so kommt eine chirurgische Therapie in Frage. Es ist wichtig zu klären, welche Personen von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren, bevor diese durch die Anfälle nachhaltige zerebrale Schäden erleiden (*Engel, 1994; Klingelhöfer u. Spranger, 2001; Feichtinger et al., 2002*).

## 2.2.2 Prächirurgische Epilepsiediagnostik

### **Allgemeines**

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kommt nur bei einer zweifelsfrei nachgewiesenen Epilepsie in Frage, die sich alleine mit Medikamenten nicht behandeln lässt, und ist somit nur bei einem kleineren Teil der Patienten möglich. Bedingung für eine kurative oder kausale Operation mit dem Ziel einer weitgehenden Anfallsfreiheit ist, dass alle Anfälle von einem möglichst kleinen und abgrenzbaren Gebiet des Gehirns ausgehen. Nach Entfernung des Epilepsieareals sollte es insbesondere nicht zu Störungen der Sprache, des Gedächtnisses oder der Bewegungsfähigkeit kommen.

Allerdings führt man operative Eingriffe auch bei Patienten durch, bei welchen man zwar keine Anfallsfreiheit, aber eine deutliche Verbesserung der Anfälle erwartet. Bei Epilepsien mit Ausgang von mehreren Orten im Gehirn (multifokale Epilepsien) und bei generalisierten Anfällen ohne nachweisbaren herdförmigen Beginn besteht meist keine operative Behandlungsmöglichkeit.

Ziele der präoperativen Epilepsiediagnostik sind die Identifikation des anfallerzeugenden Areals und der Hirnareale wie motorischer Kortex oder Sprachzentren, die nicht reseziert werden sollen. Die Plastizität des jungen Gehirns ermöglicht umfangreiche operative Eingriffe. Bei Kindern und Jugendlichen besteht neben der Verbesserung der Anfallssituation die Möglichkeit, die kognitive und möglicherweise auch die psychosoziale Situation günstig zu beeinflussen. Hinzu kommt, dass die Mortalität epilepsiechirurgischer Eingriffe sowie die Morbidität nicht höher sind als die konservativ behandelte schwerere Epilepsien mit langfristigem Verlauf (*Engel, 1993b; Sassen et al., 2001*). Kinder erfordern aufgrund der im Vergleich zu Erwachsenen noch komplexeren anatomischen Verhältnisse und der infolgedessen erschwerten Operabilität eine besonders präzise präoperative Lokalisationsdiagnostik. Der Einfluss von Epilepsie auf motorische, sensorische und kognitive Funktionen kann dramatische Folgen haben, da sich das Gehirn noch in der Entwicklung befindet. Trotzdem ist das Potential der Erholung des Gehirns von den Folgen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs bei Kindern größer (*Czochanska et al., 1994*;

*Wyllie, 1998b*). Die Mehrheit der Erwachsenen mit Epilepsie, für die eine wirkliche Chance durch eine Operation besteht, hatte die ersten Anfälle bereits in der Kindheit. Viele Untersuchungen haben die Möglichkeiten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik durch Fortschritte in der Bildgebung und in neurochirurgischen Techniken aufgezeigt (*Cross, 2002; Richardson, 2002*). *Kloss et al., 2002*, untersuchten den Zusammenhang zwischen postchirurgischem Outcome und fokaler kortikaler Dysplasie bei Kindern mit Epilepsie. Eine komplette Resektion der dysplastischen Region korrelierte signifikant mit einem guten postchirurgischen Outcome. Kinder, welche nach ihrem sechsten Lebensjahr operiert wurden, zeigten kein besseres Outcome als Kinder, die vor ihrem sechsten Lebensjahr operiert wurden. Bei dieser Studie fand sich bei 60 Prozent der Kinder mit fokaler kortikaler Dysplasie ein gutes postoperatives Ergebnis. Auch die Studie von *Mukahira et al., 1998*, zeigte, dass durch einen chirurgischen Eingriff bei pharmakoresistenter Epilepsie im Kindesalter die Anfälle deutlich gemildert werden können. Von 14 operierten Patienten (< 18 Jahre) waren nach einer Beobachtungszeit von zwei Jahren und fünf Monaten vier anfallsfrei und zehn zeigten eine signifikante Verbesserung der Anfallssymptomatik.

Keines der zurzeit möglichen Verfahren in der Diagnose einer Epilepsie erlaubt eine direkte Messung der epileptogenen Zone, welche per Definition der Anteil des Gehirns ist, von welchem der epileptische Anfall ausgeht.

Die prächirurgische Diagnostik kann in nichtinvasive und invasive Untersuchungen unterteilt werden. Zunächst ist eine genaue Anamnese des Patienten zur Fokuslokalisierung von Bedeutung. Die Schilderung von Anfallssemiologie durch den Patienten und durch Zeugen, wie z.B. einer den Anfall einleitenden Aura oder seitenbetonter Zeichen wie eine Tonisierung während des weiteren Anfallsverlaufs, liefert nützliche Hinweise. Es wird eine neurologische und neuropsychologische Diagnostik durchgeführt. Diese dient dem Nachweis lokalisatorisch bedeutsamer Defizite und z.B. der hemisphärischen Sprachdominanz. Zur neuropsychologischen Untersuchung zählen auch Testungen des Gedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit und des Problemlösungsvermögens (*Dodrill, 1994*).

### **Elektroenzephalographie**

EEG ist die Methode, die funktionell den Nachweis erbringt, dass es sich um epileptische Phänomene handeln kann. Es zeichnet die elektrischen Aktivitäten des Gehirns auf. Im gesunden Zustand wechseln positive und negative Ladung in gleichmäßigem Rhythmus, je nach Wachheitsgrad und Alter in unterschiedlichem Tempo. Bei unkontrollierter Entladung ist dieser Rhythmus gestört, es werden Krampfströme registriert. Am deutlichsten sind die Veränderungen während eines Anfalls oder unmittelbar danach. Es werden mehrere EEG-Ableitungen unterschieden. Hierzu zählen Standard-EEG, Schlaf-EEG, Video-EEG, Langzeit-EEG und -monitoring.

Bei fehlendem Nachweis eines epileptogenen Fokus in der nichtinvasiven Diagnostik können intrakranielle EEG-Elektroden implantiert werden und über ein bis drei Wochen kann eine Video-EEG-Dauerableitung durchgeführt werden (*Klingelhöfer u. Spranger, 2001*). Diese subdurale Technik ist bei Kindern sehr effektiv und wird gut toleriert, vergleichbar mit Ergebnissen bei Erwachsenen (*Wyllie et al., 1988*).

### **Computertomographie**

Die axiale Computertomographie hat eine geringere Auflösung als die Kernspintomographie. Sie wird jedoch häufig bei einem akut aufgetretenen Anfall durchgeführt, um z.B. eine intrakranielle Blutung als Ursache schnell erkennen zu können. Für die Identifizierung von akuten Blutungen und von Verkalkungen, welche z.B. durch eine kongenitale Infektion verursacht sind, ist die Computertomographie im Vergleich zur Kernspintomographie besser geeignet (*Gaillard, 2000*).

### **Kernspintomographie**

Die Kernspintomographie ermöglicht es, die Struktur des Gehirns darzustellen. Hierbei können Fehlbildungen, Reifungsstörungen, Verletzungen und Tumoren festgestellt werden. Insbesondere bei kortikalen Dysplasien, welche eine große Herausforderung an die Qualität der Bildgebung stellen, hat sich die Sensitivität der MRT deutlich verbessert. Sie sollte bei allen symptomatischen und kryptogenen Formen der Epilepsie angefertigt werden. Zur Entdeckung einer

Hippokampusatrophy im Rahmen einer Temporallappenepilepsie kann die MRT als sensibles Verfahren angesehen werden (*Chugani, 1994*). Strukturelle Abnormalitäten korrelieren stark mit der epileptogenen Zone, sind aber mit ihr nicht gleichzusetzen. Deshalb sollte die MRT für die genaue Lokalisation des Epilepsieherdes in Verbindung mit funktioneller Bildgebung wie der SPECT (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie) oder PET (Positronen-emissionstomographie) eingesetzt werden (*Spencer et al., 1995*).

## **Nuklearmedizinische Verfahren**

### **a) Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie**

SPECT-Untersuchungen werden zur Darstellung von Durchblutungs- und Funktionsstörungen in einzelnen Gehirnregionen eingesetzt. Es handelt sich um ein diagnostisches Verfahren, welches im Gegensatz zur PET und MRT systematisch während des Anfalls eingesetzt werden kann. Besonders wertvoll - bei fehlendem MRT- oder EEG-Befund - ist der Nachweis einer ictalen Hyperperfusion und einer interiktalen Hypoperfusion bei diesen Patienten (*Weis et al., 1994*). Tendenziell spielt die SPECT eine entscheidende Rolle bei der Lokalisation des Anfallsherdes bei Kindern mit extratemporaler Epilepsie und bei Kindern mit refraktärer Epilepsie (*Harvey u. Berkovic, 1994; Spencer et al., 1995*). Nach der Literatur sind bei temporaler Epilepsie interiktale PET-Aufnahmen sensitiver und spezifischer als interiktale SPECT-Aufnahmen (*Richardson, 2002*). Der Grund dafür könnte neben der deutlich besseren Auflösung der PET sein, dass Untersuchungen den Metabolismus betreffend aussagekräftiger sind als Darstellungen durch Perfusion. Auch berichteten einige Untersuchungen über häufigere Fehllokalisationen bei der SPECT im Vergleich zur PET.

Die gemeinsame Registrierung von interiktaler und ictaler SPECT und die Schaffung eines Differenzbildes sowie die gleichzeitige Aufnahme einer MRT scheinen eine sinnvolle Methode für die prächirurgische Epilepsiediagnostik zu sein. Iktale SPECT besitzt die Möglichkeit, sowohl den Anfallsursprung als auch die epileptogenen Zonen der Ausbreitung darzustellen. Sie trägt dazu bei, intrakranielles EEG zu optimieren (*Kaminska et al., 2003*). Nach der Studie von *Won et al., 1999*, bei welcher MRT, FDG-PET (Fluorodeoxyglucose), ictale

SPECT und EEG bei 118 Patienten miteinander verglichen wurden, war die PET die sensitivste interiktale Methode bei temporaler Epilepsie. SPECT war interiktal am sensitivsten bei extratemporaler Epilepsie. Es zeigte sich, dass generell die Sensitivität aller Bildgebungstechniken bei temporaler Epilepsie höher ist.

#### **b) Positronenemissionstomographie**

Durch die Positronenemissionstomographie werden Stoffwechselfvorgänge im Gehirn dargestellt, welche der Lokalisation des Epilepsieherdes dienen (*Engel, 2000*). Die PET ist mit ihrer im Vergleich zu anderen nuklearmedizinischen Techniken hohen räumlichen Auflösung besonders förderlich für die Beurteilung einer therapierefraktären Epilepsie bei Kindern (*Chugani, 1994; Chugani H.T. u. Chugani D.C., 1999*). Die neuronale funktionelle Aktivität im Gehirn ist eng mit dem Energiestoffwechsel verbunden. Da das Gehirn das Organ mit dem höchsten Energieverbrauch ist, ist es auf eine ausreichende Glucosezufuhr angewiesen. Eine interiktale FDG-PET bei Epilepsie zeigt typischerweise einen verminderten Glucoseverbrauch (Hypometabolismus) im Bereich des epileptogenen Areals und ist sinnvoll bei der Lokalisation der dysfunktionellen zerebralen Zone, von welcher die epileptischen Anfälle auszugehen scheinen (*Kuhl et al., 1980; Engel et al., 1982; Henry et al., 1990*).

Mit Hilfe der PET können Patienten, welche einen normalen MRT- und EEG-Befund zeigen, als Kandidaten für eine Operation erkannt werden (*Theodore et al., 1997; Toczek u. Theodore, 2002*). *Da Silva et al., 1997*, untersuchten bei 13 Kindern mit frontaler Epilepsie die Sensitivität der PET bei normalen EEG- und MRT-Befunden. Es fand sich eine hohe Sensitivität der PET bei der Lokalisation der Frontallappenepilepsie.

Bei Kindern mit extratemporaler Epilepsie, die keine wesentlichen strukturellen Veränderungen in der MRT aufweisen, zeigen sich oft einzelne oder multiple kortikale hypometabole Herde in der PET, die der Region der Epilepsie zugeordnet werden können. Bei vielen pädiatrischen Erkrankungen wie dem Lennox-Gastaut-Syndrom, der tuberösen Hirnsklerose und dem Sturge-Weber-Syndrom, kann die PET das Verständnis dieser Störungen verbessern (*Chugani, 1994*). *Chugani et al., 1988*, stellten die FDG-PET in einer Studie mit acht Kindern als ein sensitives Verfahren dar, welches zur Aufdeckung epileptogener

Zonen für einen möglichen operativen Eingriff beiträgt. *Hajek et al., 1992*, untersuchten mit Hilfe der FDG-PET den Glucosemetabolismus prä- und postoperativ bei 25 Patienten mit Temporallappenepilepsie, bei denen eine Amygdalahippokampektomie durchgeführt wurde. Nach einem Jahr hatte sich der Glucosestoffwechsel im nichtresezierten lateralen temporalen Kortex bei anfallsfreien Patienten noch nicht vollständig normalisiert. Es ist nicht auszuschließen, dass die Normalisierung des Glucosestoffwechsels mehr als ein Jahr benötigt. Die Studie von *Kim et al., 2000*, zeigte, dass das Ergebnis eines chirurgischen Eingriffs bei Kindern mit Epilepsie zufriedenstellend ist und dass die PET somit gute Ergebnisse bei der präoperativen Lokalisationsdiagnostik erreicht. Das hypometabole Areal in der FDG-PET ist jedoch häufig ausgedehnter als die Abnormalitäten, welche in der MRT und im EEG dargestellt sind bzw. als das tatsächliche histopathologische Korrelat (*Gaillard, 2000; Henry, 2000; Juhász et al., 2000; Hong et al., 2002*). Die Studie von *Snead et al., 1996*, befasste sich mit dem Stellenwert der FDG-PET für die präoperative Lokalisationsdiagnostik bei Kindern. Es wurden insgesamt 100 Kinder untersucht, bei 56 wurde eine PET durchgeführt. *Snead et al., 1996*, folgerten aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass man ein Kind mit therapierefraktärer Epilepsie nicht von einem chirurgischen Eingriff ausschließen sollte, auch wenn es ein normales PET-Bild zeigt. Hinsichtlich der anatomischen Lokalisation und Größe besteht nach dieser Studie kein ausreichender Zusammenhang zwischen dem interiktalen hypometabolen Areal bei der FDG-PET und der epileptogenen Zone.

Auch im Bereich der PET-Rezeptorstudien erhofft man sich neue Erkenntnisse zu erlangen, um besser die neuropathologischen Prozesse verstehen zu können (*Feichtinger et al., 2002*). Bei guter räumlicher Auflösung und hoher Spezifität und Sensitivität können dynamische oder konstitutive Änderungen der Neurochemie des Gehirns quantifiziert werden.  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil, ein GABA<sub>A</sub>-bindender Ligand, der eine sehr geringe agonistische Wirkung hat und eine gleichmäßig hohe Affinität zu den klinisch relevanten Benzodiazepinrezeptoren besitzt, ist als Radiopharmakon für die PET gut geeignet. GABA ist der hauptsächliche hemmende Transmitter im Gehirn. Im Bereich des epileptogenen Areals findet sich eine verringerte Bindung von GABA an Benzodiazepinrezeptoren und somit auch eine verminderte Flumazenil-Bindung. Eine Studie von *Hammers et al.*,

2002, zeigte, dass sich bei Patienten, welche in der MRT einen unauffälligen Befund haben, in der FMZ-PET Abnormalitäten im Gehirn finden.

Eine Studie von *Goethals et al., 2003*, fand heraus, dass weder FMZ-PET (C-11-Flumazenil) noch IMZ-SPECT (I-123 Iomazenil) im Vergleich zur FDG-PET besser zur Lokalisation des Anfallsursprungs im Temporallappen geeignet sind.

Flumazenil-PET (FMZ-PET) hat eine hohe Spezifität für das epileptogene Areal bei Kindern mit Epilepsie, stellt aber die Anfallsursprungszone anhand regionaler Reduktionen der Benzodiazepin-Rezeptor-Dichte oft nicht so ausgedehnt dar wie dies in der FDG-PET durch einen Glucosehypometabolismus gezeigt wird (*Ryvlin et al., 1998; Chugani H.T. u. Chugani D.C., 1999; Duncan, 1999; Feichtinger et al., 2002; Goethals et al., 2003*).

## **2.3 Epilepsitherapie**

### **2.3.1 Allgemeine Therapiemöglichkeiten**

Ereignen sich innerhalb von sechs Monaten mindestens zwei epileptische Anfälle oder besteht eine vitale Gefährdung des Patienten durch einzelne Gelegenheitsanfälle oder Spontananfälle, so ist meist eine medikamentöse Therapie indiziert. Zunächst versucht man durch Monotherapie die Epilepsie zu behandeln, erst wenn diese erfolglos ist, werden mehrere Medikamente kombiniert. Nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit und unauffälligen Potentialen im EEG kann die medikamentöse Therapie wieder beendet werden. Es existieren noch weitere Therapiemöglichkeiten wie die ketogene Diät, die klassische homöopathische Medikation, die Akupunktur sowie die Lichttherapie. Die Epilepsiechirurgie kommt in Frage, wenn die Epilepsie sich mit Medikamenten oder anderweitig nicht zufriedenstellend behandeln lässt.

### **2.3.2 Epilepsiechirurgie**

Das Zeitalter der Epilepsiechirurgie beginnt 1886, als Sir Victor Horsley erstmalig drei Patienten mit refraktärer Epilepsie durch die Resektion ihres zerebralen Anfallsareals behandelte (Horsley, 1886).

Unter Epilepsiechirurgie versteht man Operationen am Gehirn mit dem Ziel, epileptische Anfälle weitgehend unter Kontrolle zu bringen.

Das Ziel der Anfallsfreiheit sollte durch Medikamente bei Erwachsenen in zwei bis drei Jahren und bei Kindern und Jugendlichen in etwa einem Jahr erreicht werden. Ist dies nicht der Fall, muss die Diagnose überprüft und die Möglichkeit einer epilepsiechirurgischen Maßnahme in Erwägung gezogen werden.

Voraussetzung für ein gutes Operationsergebnis ist eine eingehende präoperative Diagnostik, eine exakte Planung der Operation sowie ein fokaler Anfallsursprung. So sollte bei Patienten mit einer mesialen temporalen Sklerose schon früh an eine Operation gedacht werden, da sie durch Behandlung mit Antiepileptika nur selten anfallsfrei werden.

Es gibt verschiedene Operationsmethoden. Zum einen kann das Gehirnareal entfernt werden, welches die Anfälle erzeugt, zum anderen können die Nervenbahnen unterbrochen werden, über die sich die Anfälle ausbreiten.

Bei der anterioren Temporallappenresektion werden die vorderen zwei Drittel eines Schläfenlappens entfernt. Da die Ursache für eine Epilepsie häufig im Bereich der Amygdala und des Hippokampus liegt, wird manchmal eine selektive Amygdala-Hippokampektomie durchgeführt. Bei der erweiterten Läsionsektomie werden z.B. ein Tumor des Gehirns und das umgebende Hirngewebe, welches der eigentliche Ursprungsort der Anfälle ist, entfernt. Die Hemisphärektomie ist indiziert, wenn ein diffuser Schaden einer Hemisphäre mit entsprechendem unilateralem Anfallsursprung nachgewiesen wird. Dies kann der Fall sein nach perinatalen hemisphärischen Schäden, bei Hemiatrophien oder porenzephalen Zysten (*Sassen et al., 2001*). Bei einer Kallosotomie wird der Balken durchtrennt, welcher die beiden Großhirnhälften miteinander verbindet.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung einer Epilepsie ist die Vagusstimulation. Es wird ein Schrittmacher am Oberkörper unter die Brustmuskulatur eingesetzt und dieser wird mit Elektroden am linken Nervus vagus am Hals verbunden.

Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko epilepsiechirurgischer Therapien muss dem Risiko schwerer Epilepsien gegenübergestellt werden. Als Todesursache bei Epilepsie sind in absteigender Reihenfolge der Status epilepticus, der Tod durch Trauma im Anfall sowie der plötzliche unerwartete Tod zu nennen (*Sassen et al., 2001, S. 1188*).

Art und Ausmaß der möglichen Nebenwirkungen nach einem chirurgischen Eingriff sind mitunter schwer vorherzusagen. Da Nutzen und Risiko epilepsiechirurgischer Eingriffe zum Teil diesen Unwägbarkeiten unterliegen, wird die Indikation zu einer solchen Operation zurückhaltend gestellt. In entsprechend geeigneten hochselektiven Kollektiven mit mesialen temporalen Herden sind bis zu 85 Prozent der Patienten anfallsfrei. Insgesamt kann man in etwa 50 bis 70 Prozent der Fälle mit vollständiger Anfallsfreiheit rechnen. Bei extratemporalen Resektionen sind die Erfolgsquoten etwas weniger günstig. In der Studie von *Wyllie et al., 1998a*, wurde der postoperative Verlauf nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff bei 136 Kindern untersucht. Es zeigte sich, dass temporale Resektionen häufiger zur Anfallsfreiheit führten als dies bei extratemporalen Resektionen der Fall war. Bisher liegen nur wenige Langzeitverlaufsbeobachtungen über fünf bis zehn Jahre nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff vor. Nach zweijähriger Anfallsfreiheit sind Rückfälle jedoch nicht häufig. Nach *Baumgartner et al., 2001, S. 31*, sind operative Komplikationen selten, die perioperative Mortalität ist unter 0,5 Prozent bei Resektionen im Bereich des Temporallappens, 0,8 Prozent bei extratemporalen Resektionen und 2 Prozent bei funktionellen Hemisphärektomien. Unerwartete postoperative neurologische Defizite, wie Paresen oder Hirnnervenausfälle, sind bei weniger als fünf Prozent der Patienten zu beobachten. Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten und in den chirurgischen Techniken haben zwar die Sicherheit und die Wirksamkeit besonders bei klar definierten Epilepsien, wie z.B. der mesialen Temporallappenepilepsie, verbessert, doch sind die Komplikationen bei und nach epilepsiechirurgischen Eingriffen letztlich noch zu wenig untersucht (*Engel, 1994*).

## **2.4 Grundlagen der Positronenemissionstomographie (PET)**

Die Positronenemissionstomographie ist ein modernes nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das regionale Stoffwechselforgänge im menschlichen Organismus nichtinvasiv bestimmen kann. Kombinationen von Radiotracer-Methoden mit den Bildrekonstruktionsverfahren erlauben, die regionale Funktion

des Gewebes dreidimensional darzustellen. Dem menschlichen Körper werden geeignete radioaktiv markierte Tracersubstanzen zugeführt. Der Positronenzerfall dieser Tracersubstanzen kann später mit einem technisch aufwendigen Detektorsystem, welches ringförmig angeordnet ist, im Körper lokalisiert und quantifiziert werden.

### 2.4.1 Physikalische Grundlagen

#### **Produktion von Radioisotopen**

Die Positronenemissionstomographie stellt vaskuläre und metabolische Parameter der Gehirnfunktion *in vivo* dar. Dazu werden unterschiedliche Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven positronenemittierenden Isotopen markiert. An den physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser sogenannten Tracer ändert sich nichts im menschlichen Organismus durch die Markierung (*Heiss et al., 1984*). Die am häufigsten verwendeten Atomkerne, welche Positronen emittieren, sind Kohlenstoff-11 ( $^{11}\text{C}$ ), Stickstoff-13 ( $^{13}\text{N}$ ), Sauerstoff-15 ( $^{15}\text{O}$ ) und Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Für die Erzeugung dieser Radionuklide genügt bereits ein relativ niederenergetischer Teilchenbeschleuniger. Da  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  und  $^{18}\text{F}$  nur sehr kurze Halbwertszeiten haben, ist die Produktion an einem Teilchenbeschleuniger in nächster Nähe nötig.  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  und  $^{18}\text{F}$  lassen sich bereits in einem Protonenzyklotron von etwa 10 MeV herstellen. In einem Zyklotron werden, in einer in der Mitte angebrachten Ionenquelle, geladene Teilchen (z.B. Deuteronen, Protonen oder negativ geladene Wasserstoffionen) erzeugt. Diese werden durch ein Hochfrequenzfeld in einem Hochvakuum beschleunigt. Durch das vertikale Magnetfeld bewegen sich die Ionen in einer Kreisbahn. Die Teilchen werden durch einen elektrischen Impuls in eine größere Umlaufbahn mit höherer Energie gebracht. Mit zunehmender Energie durchlaufen die Ionen eine Spiralbahn, wobei der Radius immer mehr zunimmt. Ein kleiner Plattenkondensator lenkt die Teilchen am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld. Über ein Strahltransportsystem werden diese auf das Target, ein stabiles Isotop, fokussiert (*Wienhard et al., 1989*).

In der klinischen Routine wird das Glucoseanalogon 18-Fluorodeoxyglucose (18-FDG) als energiespezifisches Maß der neuronalen Funktion verwendet. Diese

markierte Zuckerlösung wird wie normale Glucose in die Zellen transportiert und zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Im Gegensatz zu ihrem physiologischen Analogon kann sie dann jedoch nicht weiterverarbeitet werden und wird so in den Nervenzellen akkumuliert.

Für die vorliegende Arbeit wurde  $^{18}\text{F}$  über die Kernreaktion



hergestellt.

Diese Formel bedeutet, dass  $^{18}\text{F}$  durch das Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons aus einem Sauerstoffkern produziert wurde.  $^{18}\text{O}$  lag in Form von  $^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  mit einem Anreicherungsgrad von 97 Prozent vor.

Nach der Bestrahlung wurde das erzeugte  $^{18}\text{F}$  über eine Rohrleitung in eine heiße Zelle geleitet. Dort wurde es für die Synthese von 2- $(^{18}\text{F})$ -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose nach dem Verfahren von *Hamacher et al., 1986*, verwendet. Als Ausgangssubstanz dient eine tetra-acetylierte D-Mannose. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der einfachen Herstellung der Ausgangssubstanz, der leichten Entfernung der Acetyl-Schutzgruppen mit HCl und einem hohen Ertrag von 2-FDG (*Hamacher et al., 1986*).

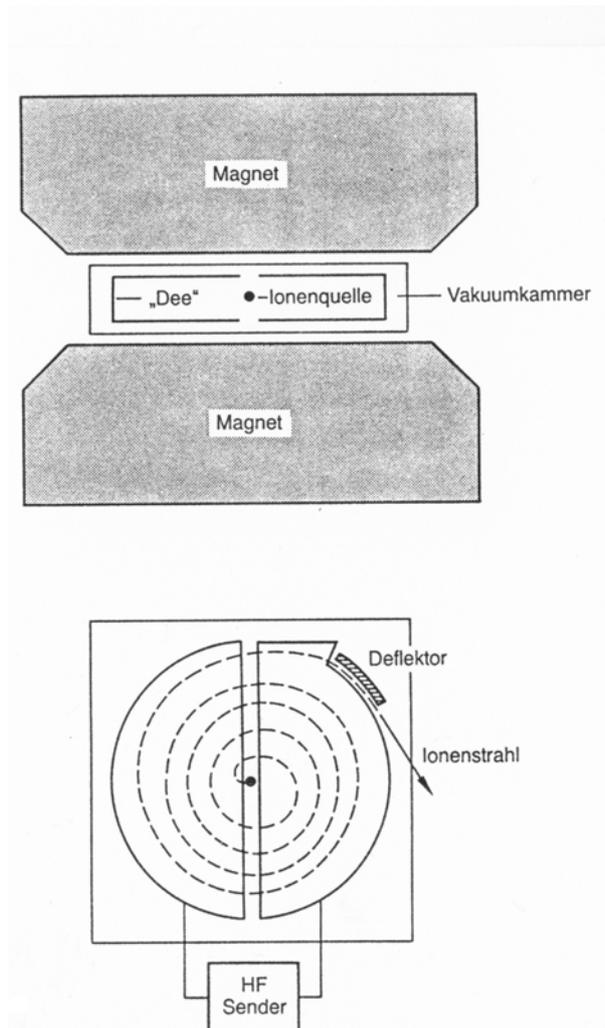
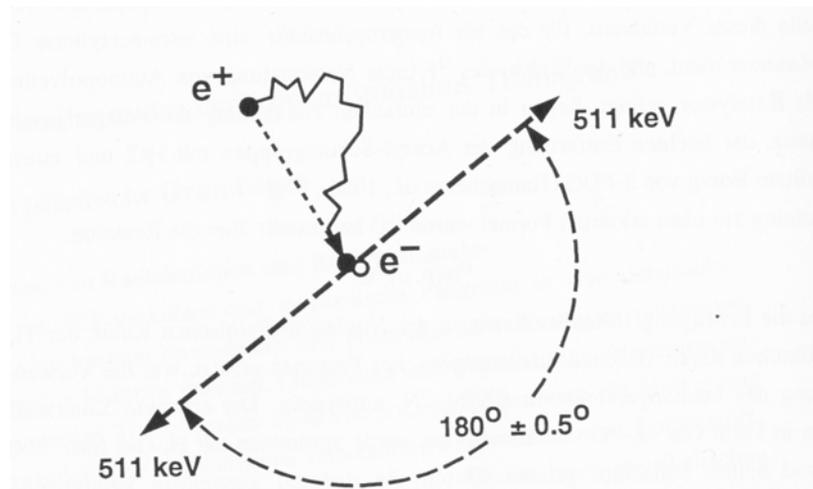


Abbildung 2.1: Schema eines Zyklotronbeschleunigers, *Wienhard et al., 1989*

### Positronenzerfall

Durch radioaktiven Betazerfall gehen instabile und neutronenarme Atomkerne in einen stabileren Energiezustand über. Bei der Umwandlung eines Protons in ein Neutron werden ein Positron ( $\beta^+$ ) und ein Neutrino ( $\nu$ ) emittiert. Hierbei verringert sich die Ordnungszahl um eine Einheit, die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt unverändert. Beim Positronenzerfall wird Energie frei; diese verteilt sich auf das Positron und das Neutrino. Das Neutrino, masselos und elektrisch neutral, fliegt ungehindert davon. Das elektrisch positiv geladene Positron tritt mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung und wird schnell abgebremst. Dieses Positron vereinigt sich mit einem Elektron. Die Massen der beiden Teilchen wandeln sich in elektromagnetische Strahlung um. Gemäß dem Einsteinschen

Energie-Massen-Äquivalenzgesetz  $E = mc^2$ , werden bei dieser Vernichtungsstrahlung zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV unter einem Winkel von 180 Grad zueinander emittiert. Die beiden Photonen werden dann in zwei Strahlendetektoren, die außen angebracht sind, in zeitlicher Koinzidenz registriert (Wienhard et al., 1989).



**Abbildung 2.2: Schema der Positronenvernichtung (Ziegler S., Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der TU München).** Bei  $e^+$  liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei  $e^-$  liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.

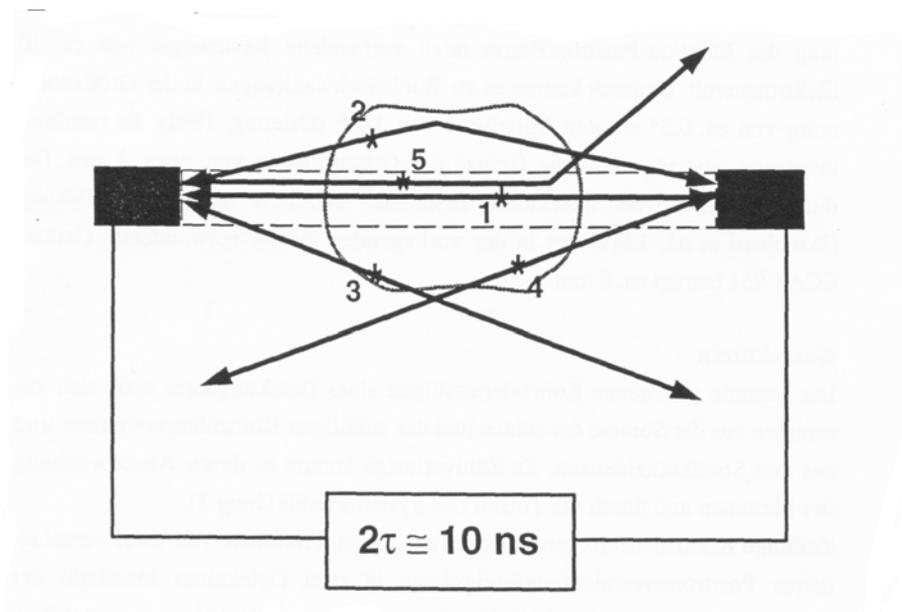
### Messverfahren

Die Detektoren der vorliegend zum Einsatz gekommenen PET-Kamera sind ringförmig angeordnet. Um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können, werden mehrere Ringe von Detektoren zusammengefasst. Die Photonen treten mit den Kristallatomen durch Photo- oder Comptoneffekt in Wechselwirkung, wodurch im Kristall Lichtblitze ausgelöst werden. Diese werden in einem Photomultiplier verstärkt. Wenn beide Detektoren eines Detektorenpaares innerhalb eines kurzen Zeitintervalls (sogenannte Koinzidenzauflösezeit, ca 12 ns) je ein Photon von jeweils 511 keV registrieren, wird die Information, dass an einer Stelle auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, weiterverarbeitet (Wienhard et al., 1989).

Wie in Abbildung 2.2 ersichtlich, stimmt der Ort der Vernichtung nicht mit dem Ort des zerfallenden Nuklids überein. Dieser Ortungsfehler hängt ab von der Energie des Positrons und von der Dichte des abbremsenden Gewebes. Er stellt die physikalische Grenze für das räumliche Auflösungsvermögen der PET dar und beträgt im wasseräquivalenten Weichteilgewebe etwa 1-2 mm (*Ostertag, 1992*). Insgesamt ergibt sich eine physikalische Grenze der Ortsauflösung von etwa 3 mm.

### Korrekturen

Die Summe der echten Koinzidenzereignisse, der zufälligen Koinzidenzen und der Streukoinzidenzen ergibt die gesamte gemessene Koinzidenzzählrate eines Detektorzweiges.



**Abbildung 2.3: Schema des Koinzidenzdetektors (Ziegler S., Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der TU München).** Der empfindliche Bereich liegt zwischen den gestrichelten Linien. (1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streueignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem schraffierten Bereich zugeordnet. (3) und (4) zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlich registriert. (5) Streueignis wird nicht fälschlich registriert.

Zufällige Koinzidenzen treten auf, wenn Photonen von zwei unterschiedlichen Positronenvernichtungsereignissen in zwei Detektoren innerhalb der

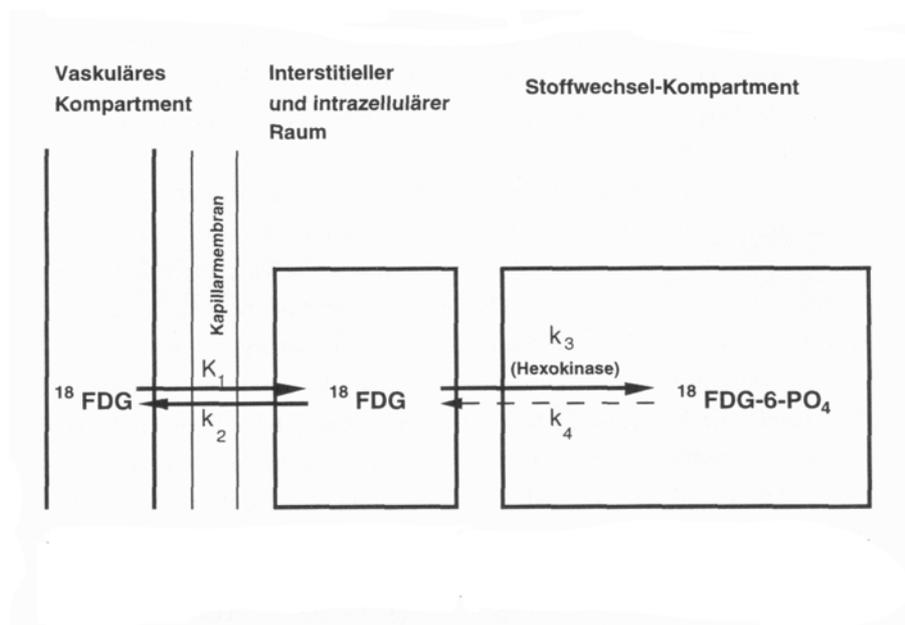
Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Da die Koinzidenzauflösezeit nicht beliebig kurz gemacht werden kann, sind immer zufällige Koinzidenzen vorhanden. Werden eines oder beide Vernichtungsphotonen auf ihrem Weg durch den menschlichen Körper durch Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis in einem Detektorzweig registriert, so entstehen Streukoinzidenzen (*Wienhard et al., 1989*). Die Abschwächung, welche die Photonen auf dem Weg durch den Körper erlangen, stellt einen zusätzlichen Fehler der Zählrate dar. Diese Abschwächung ist abhängig vom Schwächungskoeffizienten und von der Dicke des absorbierenden Gewebes. Durch eine individuelle, der eigentlichen Untersuchung vorgeschalteten Transmissionsmessung, kann der Schwächungsfaktor sehr genau bestimmt werden.

Die Anordnung multipler Detektorenpaare in Ringsystemen erlaubt die gleichzeitige und kontinuierliche Messung des Positronenzerfalls im gesamten Blickfeld. Dadurch werden echte dynamische Studien ermöglicht.

#### 2.4.2 Erfassung des regionalen zerebralen Glucosemetabolismus

Die Energieversorgung des Gehirns hängt fast nur von der Glucosezufuhr ab. Somit ist der Glucosemetabolismus im Gehirn ein wichtiger Stoffwechselprozess zur Erfassung der Hirnfunktion (*Sokoloff, 1981*). Zur Messung des Glucoseverbrauchs wird das Glucoseanalogon Deoxy-Glucose, bei dem die Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist, radioaktiv markiert. Durch Substitution des Wasserstoffs mit Fluor-18 entsteht ( $^{18}\text{F}$ )-2-Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG) für den Einsatz der PET. Die markierte Verbindung wird in eine Vene injiziert und beim Durchgang durch das Herz gut mit Blut vermischt. Arteriell transportiert den Tracer zum Gewebe. Dort wird FDG durch ein Enzym (Hexokinase) zu FDG-6-Phosphat (FDG-6-P) phosphoryliert, danach aber nicht mehr weiter verstoffwechselt. FDG-6-P akkumuliert in der Zelle und wird erst nach langsamer Hydrolyse zu freiem FDG wieder in das Blutplasma zurücktransportiert (*Wienhard et al., 1989*). Dieser Vorgang ist jedoch bei einem Messzeitraum von einer Stunde zu vernachlässigen. In der FDG-PET kann folglich die durch die Hexokinase katalysierte Phosphorylierung der Glucose, der erste Schritt der Glucoseverstoffwechslung,

dargestellt werden. Damit ist die  $^{18}\text{F}$ -FDG ein gut definierter, indirekter Indikator der regionalen, neuronalen Aktivität (*Phelps et al., 1981*). Mit Hilfe des für die *In-vivo*-Untersuchung des Menschen modifizierten Drei-Kompartiment-Modells nach *Sokoloff et al., 1977*, kann aus der Aufnahme von  $^{18}\text{F}$ -FDG im Gehirn zuverlässig die regionale zerebrale metabolische Rate der Glucose (rCMRGlc) bestimmt werden (*Phelps et al., 1979*).



**Abbildung 2.4: Drei-Kompartiment-Modell nach Sokoloff et al., 1977, zur Berechnung des regionalen Glucosestoffwechsels.** Die Transportkonstante  $k_4$  entspricht der Rückreaktion zu FDG und kann innerhalb der ersten 60 Minuten vernachlässigt werden.

Wie Abbildung 2.4 zeigt, wird durch Vernachlässigen der Durchblutung und der Rückreaktion von FDG-6-P zu freiem FDG, in diesem Modell der Austausch des FDG zwischen Blut und Gewebe auf drei Transportparameter  $K_1$ ,  $k_2$  und  $k_3$  beschränkt. Die vier Kompartimente, in denen FDG nachweisbar ist, werden durch Zusammenfassen des interstitiären und des zellulären Raumes auf drei Kompartimente reduziert (*Wienhard et al., 1989*).

Nach dieser Vereinfachung kann man die rCMRGlc nach der Gleichung

$$\mathbf{rCMRGlc = C_p / LC \times K_1 k_3 / (k_2 + k_3)}$$

aus der im Blutplasma gemessenen  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aktivität  $C_p$ , den drei Transportparametern und aus einer experimentell bestimmten „lumped constant“ (LC), welche die Unterschiede in den Transport- und Phosphorylierungsraten zwischen Glucose und FDG korrigiert, berechnen. Für die Anwendung des Sokoloff-Modells sind dynamische Aufnahmen und kontinuierliche Blutabnahmen nötig. Es wird deswegen in der Klinik häufig die einfachere, für eine statistische PET-Messung geeignete Modifikation dieses Modells nach *Phelps et al., 1979*, angewandt; diese ist allerdings mit einer größeren Messungenauigkeit behaftet (*Wienhard et al., 1989*).

### 2.4.3 Erfassung des regionalen zerebralen Blutflusses

Die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) erfolgt nach Injektion inerter, frei diffusibler Tracer, wie z.B. dem mit  $^{15}\text{O}$  markierten Wasser. Die Durchblutung kann durch statistische und durch dynamische PET-Messungen bestimmt werden. Zugrunde liegt das Ficksche Prinzip. Dieses besagt, dass die Änderungsrate einer chemisch inerten Substanz im Gewebe  $dQ_i / dt$  gleich der Differenz der durch das arterielle Blut angelieferten und der durch das venöse Blut abtransportierten Tracermenge ist. Dies beschreibt folgende Gleichung:

$$\mathbf{dQ_i / dt = F (C_A - C_V)}$$

$C_A$  und  $C_V$  sind die Tracersubstanzen im arteriellen und venösen Blut.  $F$  ist die Menge Blut, welche pro Zeiteinheit angeliefert wird (*Wienhard et al., 1989*).

Die Kenntnis der arteriellen Tracersubstanzen ist für die quantitative Messung des rCBF Voraussetzung (*Herscovitch et al., 1983*).

#### 2.4.4 Darstellung von Rezeptorsystemen

Positronenemissionstomographie wird verwendet, um die Bindung von spezifischen Liganden darzustellen, z.B. die Bindung von  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil an den zentralen Benzodiazepinrezeptorkomplex,  $^{11}\text{C}$ -Diprenorphin und  $^{11}\text{C}$ -Carfentanil an Opiatrezeptoren und  $^{11}\text{C}$ -Diprenyl an die Monoaminoxidase B (*Duncan, 1999*).  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil-PET-Daten sind besonders nützlich, um Veränderungen im Hippokampus und Neokortex und ebenso kortikaldysplastische Fehlbildungen festzustellen. Besonders bei Patienten mit kortikaldysplastischer Fehlbildung, die operiert werden sollen, und bei welchen die MRT keine Auffälligkeiten zeigt, ist eine Untersuchung mit  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil von Bedeutung (*Duncan, 1999*). Neuropeptide repräsentieren eine neue Klasse von Verbindungen, welche wichtig sind für das Verständnis der Mechanismen und der Behandlung von epileptischen Störungen (*Bajorek et al., 1986*). Die meisten Studien über Opioidrezeptorbindung wurden bei Patienten mit Temporallappenepilepsie durchgeführt.

### **2.5 Problemstellung**

Lange Zeit kamen nur erwachsene Epilepsiepatienten für eine chirurgische Behandlung in Frage. Als 1975 *Davidson* und *Falconer* zeigten, dass Operationen in früher Kindheit den Verlauf einer Epilepsie verbessern können, änderte sich die Situation. Bei den meisten Erwachsenen mit Epilepsie liegt der Anfallsbeginn in der Kindheit oder Jugend. Die Epilepsiechirurgie wird dann in Erwägung gezogen, wenn sich die Epilepsie mit Medikamenten nicht erfolgreich behandeln lässt. Voraussetzung für eine Operation ist zudem die präzise Lokalisation des Epilepsieherdes. Der prächirurgischen Epilepsiediagnostik kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Die vorliegende Arbeit wurde in Kooperation mit dem Behandlungszentrum Vogtareuth erstellt, das auf Diagnose und Therapie von Epilepsieerkrankungen spezialisiert ist. Nach ausführlicher präoperativer Abklärung werden routinemäßig epilepsiechirurgische Eingriffe durchgeführt. Die Studie befasst sich mit der Positronenemissionstomographie als unterstützendes Verfahren im Rahmen der präoperativen Lokalisationsdiagnostik.

Im Speziellen sollen zwei unterschiedliche Auswertungsmöglichkeiten der PET-Daten verglichen werden.

Es werden die visuell-qualitative Schnittbilddiagnostik durch Untersucher und das automatisierte Auswertungsverfahren SPM 99 (statistical parametric mapping) gegenübergestellt. Bei der visuellen Analyse können die PET-Daten sowohl von erfahrenen als auch von weniger erfahrenen Untersuchern beurteilt werden. Insbesondere soll untersucht werden, wie die weniger erfahrenen Untersucher im Vergleich zur SPM-Auswertung und im Vergleich zu den erfahrenen Untersuchern die PET-Bilder der Epilepsiepatienten klassifizieren.

Eine zweite Fragestellung hat zum Gegenstand das Auftreten eines regionalen auffälligen Glucosemetabolismus während der PET bei Kindern in Narkose, der nicht im Zusammenhang mit dem epileptogenen Areal steht.

Es ergeben sich zwei Hypothesen:

### **1. Hypothese eins**

Die automatisierte Auswertungsroutine mit SPM 99 (statistical parametric mapping) ist hinsichtlich der Lokalisation des Epilepsieherdes bei Kindern besser geeignet als die visuelle Schnittbilddiagnostik durch Untersucher. Dies trifft insbesondere für die Beurteilung der PET-Bilder durch weniger erfahrene Untersucher zu.

### **2. Hypothese zwei**

Kinder mit Epilepsie, bei welchen die Positronenemissionstomographie in Narkose durchgeführt wird, zeigen in der PET narkosespezifische Effekte hinsichtlich des Glucosestoffwechsels im nichtepileptogenen Areal.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Teilnehmer**

#### **3.1.1 Patientenkollektiv**

##### **3.1.1.1 Einschlusskriterien**

Für die vorliegende Untersuchung wurden Daten von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen verwendet, welche an Epilepsie leiden. Es wurden Patienten mit fokalem Anfallsgeschehen in die Studie aufgenommen, da ein epilepsiechirurgischer Eingriff und damit eine präoperative Lokalisationsdiagnostik mit Hilfe der PET vorwiegend für diese Epilepsieformen in Frage kommt. Die verwendeten PET-Daten wurden im Zeitraum von 1999 bis 2002 erhoben. Die Patienten wurden aus verschiedenen Kliniken (so Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Städtisches Lehrkrankenhaus München-Schwabing; Behandlungszentrum Vogtareuth) in die Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar in München zur Durchführung einer interiktalen FDG-PET im Rahmen der Fokuslokalisierung überwiesen. Weiteres Kriterium für die Aufnahme in die vorliegende Arbeit war das Alter der Patienten (siehe 4.1.1). Da es sich um eine Studie der Epilepsiediagnostik bei Kindern handelt, wurden nur Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zum Alter von maximal 24 Jahren eingeschlossen.

Für den Vergleich der visuell-qualitativen Schnittbilddiagnostik und der automatisierten Auswertung durch SPM 99 (Hypothese eins, siehe 2.5) wurden 35 Kinder aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth rekrutiert, da hier die exakte Fokuslokalisierung mittels Goldstandards (siehe 3.2.3) vorlag. Dies war unabdingbar für den Vergleich der Beurteilung des Epilepsiefokus in der PET.

Für die Fragestellung narkosespezifischer Effekte während der PET wurde auf ein Datenmaterial von insgesamt 71 Patienten zurückgegriffen. Bei 40 von ihnen wurde die PET in Narkose durchgeführt. Überwiegend wurde als Narkotikum Sevofluran oder Propofol verwendet.

### **3.1.1.2 Ausschlusskriterien**

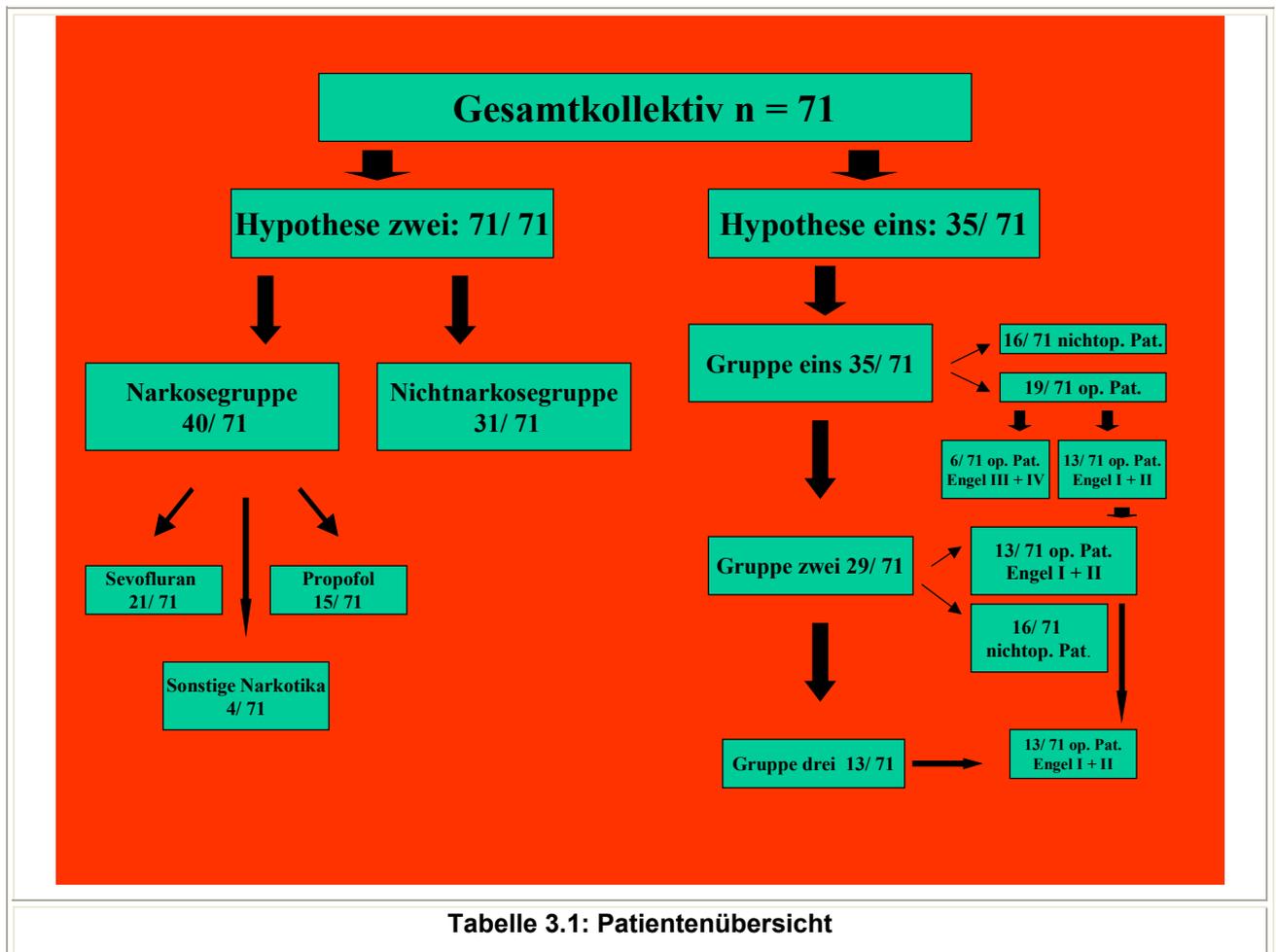
An der Studie nahmen keine Kinder und jungen Erwachsenen mit Epilepsieformen teil, welche optimal durch Medikamente behandelt werden konnten. Es handelte sich um schwerwiegende Verlaufsformen meist fokaler Epilepsien, bei welchen durch einen eventuellen epilepsiechirurgischen Eingriff eine deutliche Verbesserung des Krankheitsbildes erwartet wurde. Außerdem kamen für die Studie nur junge Patienten in Frage, Erwachsene über 24 Jahre wurden ausgeschlossen.

### **3.1.1.3 Gruppenbildung**

Insgesamt waren 71 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene an der Studie beteiligt.

Für die Fragestellung narkosespezifischer Effekte und Fokuslokalisierung (Hypothese zwei, siehe 2.5) wurden die Daten aller Patienten verwendet, da für diese Fragestellung keine standardisierte exakte Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard notwendig war. Es wurde zwischen Patienten mit Narkose (n = 40) und ohne Narkose (n = 31) unterschieden. Die Patienten mit Narkose wurden weiter unterteilt. Es wurden Sevofluran (n = 21), Propofol (n = 15) sowie sonstige Narkotika, z.B. Thiopental (n = 4) verwendet.

Für den Vergleich der visuell-qualitativen Schnittbilddiagnostik und der automatisierten Auswertung durch SPM 99 (Hypothese eins, siehe 2.5) wurden hingegen nur Daten von 35 der 71 Patienten verwendet - Gruppe eins - , da für diese Fragestellung eine präzise standardisierte Fokuslokalisierung benötigt wurde. Diese wurde in Kooperation mit den Ärzten aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth ermittelt. Da bei sechs Patienten das Operationsergebnis unbefriedigend war, wurde zu Testzwecken die Gruppe der 35 Patienten um diese sechs verringert (n = 29) - Gruppe zwei - . Darin sind auch 16 nichtoperierte Patienten enthalten. Schließlich wurde eine Gruppe - Gruppe drei - mit höchstmöglicher Genauigkeit gebildet, welche nur aus den erfolgreich operierten Kindern, d.h. mit einem Outcome nach Engel von I oder II, besteht (n = 13), siehe 3.2.2. Bei dieser Gruppe ist von absolut zutreffender Fokuslokalisierung im Sinne des Goldstandards auszugehen. Die Analysen der Hypothese eins wurden mit diesen drei Gruppierungen durchgeführt (siehe auch 4.1.1).



### 3.1.2 Normkollektiv

Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen wurde in den SPM-Analysen ein Vergleich mit einem Kontrollkollektiv angestrebt. Da der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar nur Normkollektive gesunder Probanden höheren Alters zur Verfügung stehen, wurde versucht, ein annäherungsweise altersentsprechendes Kollektiv zu erstellen. Allerdings ist dies wegen des Strahlenschutzes nicht ohne weiteres möglich. Die Strahlenbelastung durch eine PET ist etwa so groß wie die jährliche natürliche Strahlenbelastung in Deutschland. Die Durchführung erfordert bei Personen unter 18 Jahren das Einverständnis der Eltern. Da sich der Glucosstoffwechsel in Ruhe mit zunehmendem Alter verändert, sollte, um ein möglichst zutreffendes

Ergebnis bei den SPM-Analysen und damit der Fokuslokalisierung zu erhalten, das Normkollektiv möglichst aus Personen jungen Alters bestehen. Es wurden PET-Daten von zwölf jungen Patienten (siehe 4.1.2) verwendet, bei welchen eine Ganzkörper-PET aufgrund einer nicht das Gehirn betreffenden Erkrankung durchgeführt wurde.

Das für die vorliegende Arbeit verwendete Kontrollkollektiv entspricht hinsichtlich des Alters nicht genau dem Patientenkollektiv, welches zum Teil auch Kinder im Säuglingsalter umfasste (siehe 4.1.1 und 4.1.2). Kontrollkollektive in dieser Altersgruppe zu akquirieren, ist kaum zu realisieren. Es handelt sich jedoch um ein relativ junges Kollektiv und sollte somit besser mit dem Patientenkollektiv vergleichbar sein als dies bei einem älteren Normkollektiv der Fall wäre.

### **3.2 Kooperation mit dem Behandlungszentrum Vogtareuth**

Alle 35 Patienten der Hypothese eins waren zur Epilepsiediagnostik im Behandlungszentrum Vogtareuth stationär aufgenommen. Nach ausführlicher präoperativer Abklärung werden bei Kindern mit fokaler Epilepsie routinemäßig epilepsiechirurgische Eingriffe durchgeführt. Es wird standardmäßig eine ausführliche Diagnostik vorgenommen, deren Bestandteil auch eine FDG-PET in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar München ist. Aus den im Behandlungszentrum Vogtareuth durchgeführten Untersuchungen und aus den jeweiligen Operationsergebnissen wurde der Goldstandard (siehe 3.2.3) als Definition für das epileptogene Areal gebildet, welcher für den Vergleich der visuell-qualitativen und der automatisierten Auswertungsroutine SPM (Hypothese eins) benötigt wurde.

#### **3.2.1 Durchgeführte Untersuchungen**

##### **3.2.1.1 Klinische Daten**

Zunächst wurde eine allgemeine Anamnese erhoben. Wichtige klinische Parameter zur Abgrenzung verschiedener Anfallstypen waren Alter bei Beginn der Erkrankung und Verlauf der medikamentösen Therapie (hinsichtlich

Pharmakoresistenz). Mit Hilfe der Anamnese sollten Anfallscharakteristika aus der Eigen- und Fremdbeobachtung des Patienten ermittelt werden. Hier handelte es sich insbesondere um die Analyse der Aura, d.h. des lokalisatorisch bedeutsamen spezifischen (oder unspezifischen) Vorgefühls, und der Anfallssemiologie. Die neurologische Untersuchung wurde in Hinsicht auf fokale neurologische Defizite durchgeführt. Bei den meisten Patienten wurden leistungsniveau-adaptierte neuropsychologische Tests durchgeführt und gegebenenfalls die Stellungnahme eines Psychiaters eingeholt. Zur Bestimmung der Hemisphärendominanz bezüglich Sprache und Gedächtnis konnte frühestens ab einem Alter von acht bis zehn Jahren als invasives neuropsychologisches Verfahren der intrakarotidale Amobarbitaltest (WADA-Test) eingesetzt werden (*Sassen et al., 2001, S. 1183-1185*).

### **3.2.1.2 Elektroenzephalographie**

Bei allen Patienten wurde zur Bestimmung des epileptogenen Fokus meist ein Video-EEG-Intensivmonitoring durchgeführt. Zu den Elektroden nach dem internationalen 10-20-System nach Vorbefunden aus Anamnese, Elektrophysiologie und Bildgebung (MRT) wurden individuell Zusatzelektroden nach dem 10-10-System mit Kollodium appliziert. Die kontinuierliche zeitsynchrone analoge Video-EEG-Aufzeichnung (*Fa. Vanguard, Cleveland*) dauerte 7-10 Tage und machte die Erfassung interiktaler und iktaler Daten, die zu einer konkreten Syndromzuordnung führten, möglich. Hyperventilation, Schlafentzug sowie partieller oder totaler Entzug der Antikonvulsiva nach Rücksprache mit den Patienten oder deren Angehörigen wurden zur Provokation eines Anfalls eingesetzt, sofern Anfälle nicht spontan erfasst werden konnten. Nach klinischem oder elektrophysiologischem Beginn des Anfalls erfolgte eine standardisierte Testung zur Feststellung der iktalen Bewusstseinslage. Zudem erfolgte eine postiktale Exploration zur Aurabeschreibung und zu eventuellen postiktalen motorischen oder verbalen Ausfällen. Zur Erfassung iktaler und interiktaler EEG-Befunde und zur Korrelation der EEG- und Video-Daten wurde eine Off-line-Datenanalyse durchgeführt. Waren die Daten des Oberflächenmonitorings zuwenig aussagekräftig, wurde das Videomonitoring wiederholt und auf eine invasive EEG-Untersuchung zurückgegriffen.

### 3.2.1.3 Kernspintomographie

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine hoch- oder höchstauflösende MRT (Radiologisches Institut des Olgahospitals Stuttgart, Prof. Dr. P. Winkler oder Behandlungszentrum Vogtareuth) durchgeführt. An 1 - 1,5 Tesla Geräten wurden meist T2- gewichtete Untersuchungen sowie Inversion recovery-, FLAIR- und protonendichte-gewichtete Sequenzen in drei Ebenen angewandt. Manchmal wurde auch eine T1-gewichtete Untersuchung durchgeführt. Die Sequenzen wurden partiell in 1-mm-Schichtführung zur Identifizierung bzw. Reduktion von Partialvolumeneffekten angefertigt. Bei nichtkooperativen Patienten wurde die MRT in Narkose durchgeführt, prinzipiell in Allgemeinanästhesie bei ein- bis vierstündiger Behandlungsdauer und höchstauflösender Qualität.



**Abbildung 3.1: Axiale FLAIR-Sequenz. Etwa 1 cm große Signalanhebung rechts frontal bei einem siebenjährigen Jungen, Sassen et al., 2001, S. 1182**

### 3.2.2 Epilepsiechirurgie und Verlaufseinteilung nach Engel

Insgesamt wurden 19 Kinder nach ausführlicher epilepsiechirurgischer Diagnostik operiert. Bei Standardtemporallappenresektionen wurden eine Resektionsweite links von 3 - 4 cm, rechts von 5 - 6,5 cm ab dem Temporalpol und eine maximale Resektion des Hippokampus sowie eine komplette Entfernung des Amygdalums

angestrebt. Erstreckten sich die epileptogenen Zonen auch in andere Lappen des Gehirns, wurde in diesen Bereichen teilweise im Sinne von Lobektomien reseziert. Bei den operierten Kindern wurde der Operationserfolg in Anlehnung an die Klassifikation von *Engel, 1993a*, nach sechs, zwölf und 24 Monaten postoperativ bewertet:

**I Keine beeinträchtigenden Anfälle**

- I A Vollständige Anfallsfreiheit
- I B Nicht beeinträchtigende einfache partielle Anfälle
- I C Einzelne beeinträchtigende Anfälle nach der Operation, aber dann keine derartigen Anfälle seit mindestens zwei Jahren
- I D Beeinträchtigende Anfälle, jedoch nur bei Verminderung bzw. nach Absetzen der Antiepileptika

**II Selten beeinträchtigende Anfälle**

- II A Nach anfänglicher Anfallsfreiheit einzelne beeinträchtigende Anfälle
- II B Selten beeinträchtigende Anfälle
- II C Gelegentliche beeinträchtigende Anfälle, aber seit mindestens zwei Jahren nur noch selten auftretend
- II D Ausschließlich nächtliche Anfälle

**III Nennenswerter Rückgang**

- III A Nennenswerter Rückgang der Anfallshäufigkeit oder Anfallsschwere
- III B Längere anfallsfreie Zeiten, deren Gesamtdauer mehr als die Hälfte der gesamten Zeit seit der Operation ausmacht

**IV Kein nennenswerter Rückgang**

- IV A Rückgang der Anfälle, aber ohne Auswirkung auf den Alltag bzw. Lebensqualität
- IV B Keine nennenswerte Änderung der Anfallssymptomatik
- IV C Verschlechterung der Anfallssituation

### 3.2.3 Goldstandard Epilepsiefokus

Für den Vergleich der visuell-qualitativen Analyse und des automatisierten Auswertungssystems SPM wurde ein Goldstandard als Definition der Lokalisation des Epilepsiefokus von Ärzten aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth bestimmt. Diese hatten keine Kenntnis von den PET-Befunden der Patienten. Der Goldstandard wurde definiert als die am ehesten zutreffende Lokalisation des epileptogenen Areals. Dieser Goldstandard wurde aus der Kongruenz von klinischem Befund, Anfallssemiologie, interiktalem und iktalem EEG und MRT präoperativ gebildet und bei den operierten Patienten durch den histologischen Befund und das postoperative Outcome bestätigt. Bei den nichtoperierten Kindern wurde der Goldstandard folglich aus den Ergebnissen der präoperativen Untersuchungen definiert, bei den operierten Kindern konnte der Goldstandard durch die postoperativen Befunde meist präzise bestimmt werden. Bei sechs operierten Patienten mit schlechtem postoperativen Outcome wurde der Goldstandard ebenfalls nach den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik definiert.

Der Goldstandard kann insgesamt nur annäherungsweise als zutreffende Epilepsielokalisation gewertet werden, da alle Patienten unter schwerwiegenden Epilepsien litten und aufgrund der nicht immer eindeutigen EEG- und MRT-Befunde eine PET durchgeführt wurde. Diejenigen Patienten, bei welchen sich die Epilepsie durch Anfallssemiologie, EEG oder MRT ausreichend lokalisieren ließ, wurden ohne die Durchführung einer PET operiert.

## **3.3 *Positronenemissionstomographie***

### 3.3.1 Durchführung der Positronenemissionstomographie

Die PET-Untersuchungen wurden mit einem Positronenemissionstomographen der Firma Siemens/CTI ECAT HR+ (Knoxville, TN, USA) aufgenommen. Das PET-System kann wahlweise im 2D- oder 3D-Modus betrieben werden. Für diese Studie wurden 3D-PET-Bilder verwendet. Die PET lässt sich mit unterschiedlichen Tracern für spezifische funktionsbezogene Untersuchungen des ZNS

durchführen. Für die zerebrale PET wurde der Tracer  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG) verwendet. Die Patienten mussten vor der Untersuchung mindestens vier Stunden nüchtern sein. Die Injektionsdosis der radioaktiven Verbindung wurde nach der Dosierungstabelle der Pediatric Task Group der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin bestimmt. Die in dem Zyklotron (Radioisotope Delivery System-RDS 112, CTI-Siemens) erzeugte  $^{18}\text{F}$ -2-Fluor-Deoxy-D-Glucose wurde intravenös verabreicht. In der Zeit, in der dieser Tracer vom Körper aufgenommen wurde, wurden äußere Stimuli durch zehnmütiges Liegen in einem abgedunkelten Raum ausgeschaltet. Stark unruhige Kinder und Kleinkinder wurden zur Durchführung der PET in Narkose versetzt. Dies sollte verhindern, dass die Aufnahme verwackelt und damit unbrauchbar würde. Als Narkotikum wurde randomisiert meist entweder Sevofluran oder Propofol verwendet, welches kurz vor der Tracerinjektion verabreicht wurde. Diese Randomisierung wurde durch das Ethikkomitee der Technischen Universität München genehmigt. Gestartet wurde 30 Minuten nach Tracerinjektion. Das Gesichtsfeld betrug 15,5 cm. 3-D-Aufnahmen wurden in zwei Durchgängen mit einer Dauer von 600 Sekunden durchgeführt. 420 Sekunden dauerte die segmentierte Transmission. Von Tracerinjektion bis Ende der Durchführung der PET vergingen folglich ca. 60 Minuten.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten aufgrund ihrer oft onkologischen Grunderkrankung eine Ganzkörper-PET. Die FDG-PET-Bilder dieser Patienten wurden weiter noch visuell auf ein normales Verteilungsmuster im Gehirn evaluiert, um z.B. Hirnmetastasen auszuschließen. Es konnten somit ohne zusätzliche Strahlenbelastung Aufnahmen vom Gehirn durchgeführt werden.

### 3.3.2 Bildrekonstruktion

Die computergestützte Datenverarbeitung ist für die Bestimmung der genauen Verteilung der Tracer notwendig. Die Gamma-Strahlung, welche auf die Detektoren trifft, lässt zuerst nur den Schluss zu, dass Positronen emittierende Stoffe auf der Linie zwischen den gegenüberliegenden Detektorpaaren aktiv sind. Für die Datenverarbeitung wurde ein SUN SPARC 2-Rechner (Sun Computers Europe INC., Surrey, UK) unter Nutzung kommerzieller interaktiver

Bilddarstellungssoftware benutzt. Im Anschluss an die Korrektur von Abschwächung, zufälligen Koinzidenzen, Streukoinzidenzen und der Totzeit erfolgte die Bildrekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion. Die Messpunkte der Tracerverteilung werden dabei gleichmäßig über die Bildebene, d.h. entlang der Verbindungslinie zwischen einem Detektorenpaar, zurückprojiziert, wobei die Intensität der Rückprojektion proportional zur gemessenen Zählrate des Messpunktes ist. Die einzelnen Bildpunkte entstehen durch additive Überlagerung der Rückprojektionen. Eine einfache Aufsummierung durch ungefilterte Rückprojektion führt jedoch zu Projektionsartefakten, da ein punktförmiges Objekt im Rückprojektionsbild zwar an der ursprünglichen Stelle ein Maximum hat, außerhalb des Punktes die Verteilung aber nicht abrupt abfällt. Durch eine geeignete Filterfunktion, wie durch den hier verwendeten Hamming Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen/Projektionselement, entstehen an den Flanken der Profile negative Werte, so dass bei Rückprojektion sich die Daten außerhalb des Objektpunktes gegenseitig aufheben (*Wienhard et al., 1989*). Nach Bildrekonstruktion resultieren 31 Schichtaufnahmen mit einer 128 mal 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2,0 mm) und einem Schichtabstand von 3,375 mm.

### 3.3.3 Auswertung der PET-Bilder

Die PET-Bilder liegen zunächst als Schnittbilder in koronarer, axialer und sagittaler Schichtung sowie als Oberflächenbilder vor. Mit verschiedenen Auswertungssystemen können diese weiter bearbeitet und beurteilt werden. Für die vorliegende Studie wurden zum einen die visuell-qualitative Auswertung und zum anderen die automatisierte Auswertung mit SPM 99 (statistical parametric mapping) durchgeführt. Diese beiden unterschiedlichen Auswertungsverfahren wurden durch verschiedene statistische Tests mit Hilfe des Goldstandards (siehe 3.2.3) miteinander verglichen.

#### 3.3.3.1 Visuell-qualitative Analyse

Für die visuell-qualitative Analyse wurden die PET-Daten von 35 Patienten verwendet. Die FDG-PET-Datensätze wurden in Form von Schnitt- und Oberflächenbildern von insgesamt fünf Untersuchern visuell analysiert. Es wurde ein Fragebogen verwendet, mit welchem der Epilepsiefokus klassifiziert wurde.

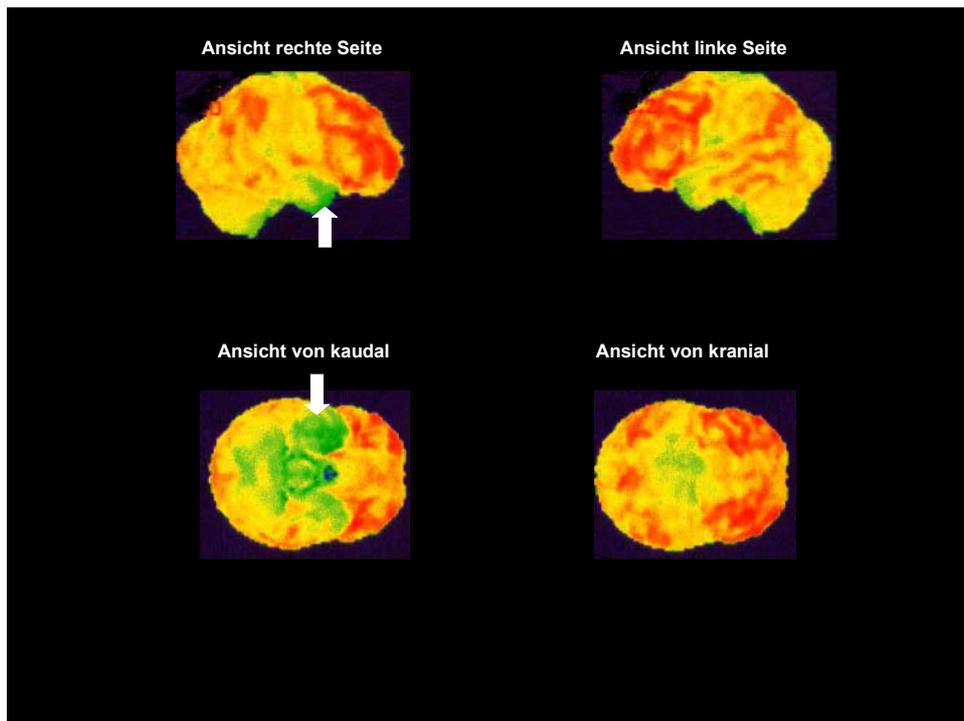
Folgende Punkte wurden bei der visuellen Auswertung des Fragebogens durch die Untersucher berücksichtigt:

- Hemisphärenlokalisierung (links/rechts)
- Multizentralität (ja/nein)
- Fokuslokalisierung (genaue Angabe der regionalen Lokalisierung)
- Erkennbarkeit des Fokus (1: sehr schlecht erkennbar, 2: schlecht erkennbar, 3: gut erkennbar, 4: sehr gut erkennbar)

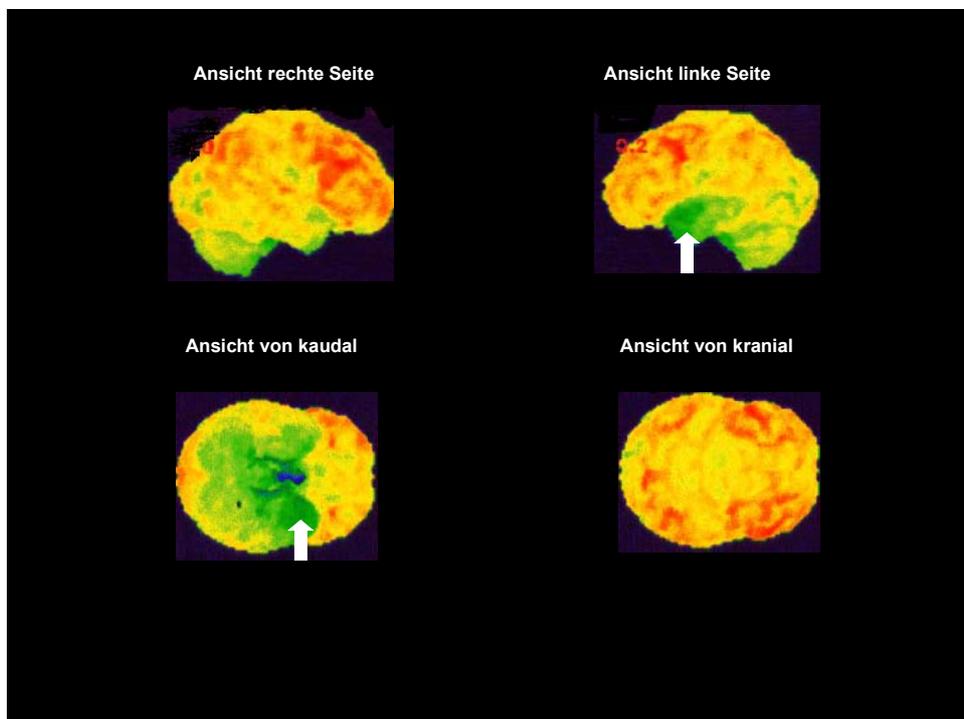
Drei Untersucher hatten mehr als zwei Jahre Erfahrung in der Beurteilung der PET-Bilder und stellten somit die Gruppe der erfahrenen Untersucher. Zwei Untersucher waren grundsätzlich vertraut mit nuklearmedizinischer Diagnostik und Interpretation von PET-Befunden. Sie hatten jedoch keine spezielle Erfahrung auf dem Gebiet der Epilepsiefokuslokalisierung. Sie bildeten die Gruppe der weniger erfahrenen Untersucher.

Mit Hilfe des Fragebogens konnten zwei Punkte beurteilt werden:

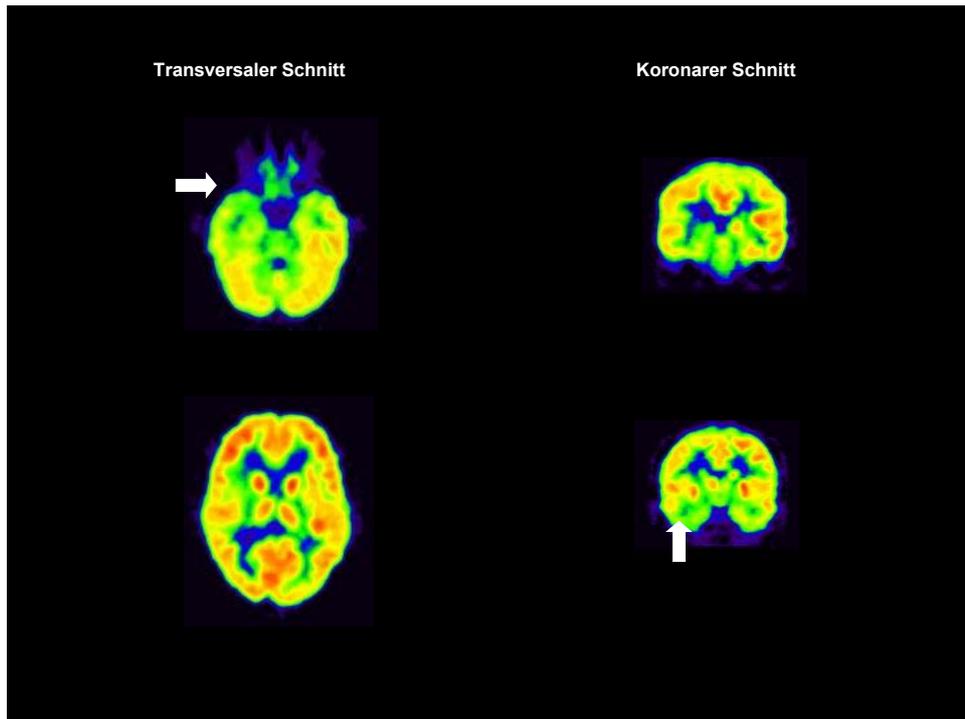
- Richtigkeit der Fokuslokalisierung durch visuelle Betrachtung insgesamt im Vergleich zum Goldstandard (siehe 3.2.3) unabhängig vom Untersucher, d.h. es wird nicht zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern unterschieden.
- Richtigkeit der Fokuslokalisierung durch visuelle Betrachtung im Einzelnen im Vergleich zum Goldstandard (siehe 3.2.3) abhängig vom Untersucher, d.h. es wird zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern unterschieden.



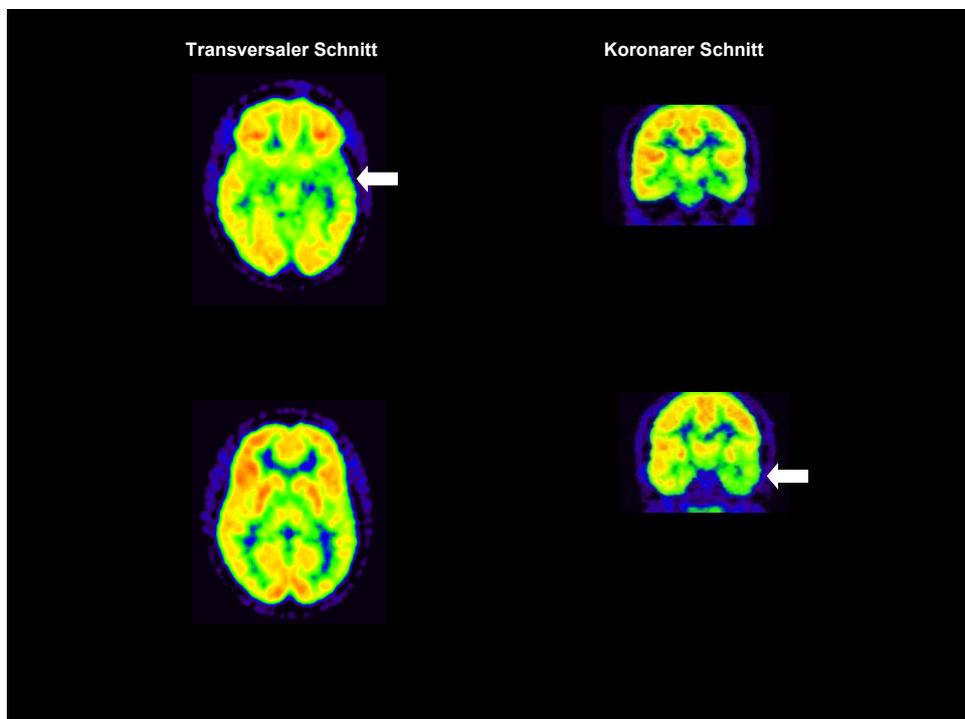
**Abbildung 3.2: Oberflächenbilder FDG-PET. Mäßige Minderung des Glucosestoffwechsels im vorderen rechten Temporalpol**



**Abbildung 3.3: Oberflächenbilder FDG-PET. Deutliche Minderung des Glucosestoffwechsels im linken Temporallappen mit Betonung des vorderen Pols**



**Abbildung 3.4: Schnittbilder FDG-PET. Mäßige Minderung des Glucosestoffwechsels im vorderen rechten Temporalpol**



**Abbildung 3.5: Schnittbilder FDG-PET. Deutliche Minderung des Glucosestoffwechsels im linken Temporallappen mit Betonung des vorderen Temporalpols**

### 3.3.3.2 SPM-automatisierte Bildverarbeitungsroutine

SPM (statistical parametric mapping) ist ein statistisches Programm, das für die spezifische Beschreibung von Effekten bei den Bilddaten verwendet wird (*Friston et al., 1995*). Vorliegend gelangte die Software SPM 99 (Welcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK) zum Einsatz. Durch die SPM-automatisierte Bildverarbeitungsroutine kann die statistische Signifikanz des zerebralen Glucosestoffwechsels beurteilt werden. Es handelt sich um eine voxel-zu-voxel-basierende Methode und dient als nützliches diagnostisches Verfahren zur Bestimmung des Anfallsherdes (*Chang et al., 2002*).

Mit Hilfe der automatisierten Analyse wurde nach anatomischer Standardisierung der PET-Datensätze und Generierung von dreidimensionalen stereotaktischen Oberflächenprojektionen ein pixelweiser Vergleich der Patientendaten mit der erstellten, jungen Referenzgruppe vorgenommen. Alle Berechnungen und Bildbearbeitungen wurden auf SUN SPARC 2 (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) - und Silicon Graphics O2 (Silicon Graphics Inc., California, USA) - Arbeitsstationen unter Verwendung eines UNIX-Betriebssystems mit Hilfe der Software SPM 99 in MATLAB-Umgebung (MATLAB 5.3 der Firma Mathworks Inc., Natic, Massachusetts, USA) durchgeführt. Zur Auswertung der PET-Aufnahmen erfolgte ein durch zahlreiche Studien etablierter statistischer Vergleich aller einander entsprechenden Voxel bzw. Voxelgruppen zwischen den verschiedenen Bilddatensätzen (*Friston et al., 1991a; Worsley et al., 1992*). Mit den Daten des Kontrollkollektivs wurde im SPM-Programm sozusagen ein „Idealgehirn“ gebildet, mit welchem die Patientendaten einzeln und in Gruppen verglichen wurden. Die resultierenden Bilder werden im Folgenden daher als statistisch parametrische Bilder bezeichnet. Es werden folgende Analyseschritte unterschieden:

#### a) Korrektur bewegungsabhängiger Effekte

Zunächst wurden bewegungsabhängige Unterschiede der PET-Aufnahmen, die eine relevante Fehlerquelle in der Analyse bilden, weitgehend eliminiert. Die einzelnen Aufnahmen eines Patienten wurden

räumlich aufeinander abgestimmt, um den Einfluss von Bewegungsartefakten in der weiteren Datenanalyse zu minimieren.

### **b) Stereotaktische Normierung**

Da die statistische Analyse bei mehreren Patienten erfolgte, mussten die Aufnahmen räumlich normiert werden. Die Bilder wurden verformt, um sie auf der Struktur eines idealisierten Gehirns abzubilden. Durch diese anatomische Standardisierung wurde ein individuelles Hirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert (*Friston et al., 1991b; Minoshima et al., 1994*). Dieser standardisierte anatomische Raum entsprach dem dreidimensionalen Koordinatensystem des stereotaktischen Atlas von *Talairach und Tournoux (1988)*. Bezugspunkt ist die vordere Kommissur mit den Koordinaten  $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $z = 0$ .

### **c) Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion**

Nach anatomischer Standardisierung wurden eventuell noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie durch Bildglättung in einem dreidimensionalen Gauß'schen Filter minimiert (*Worsley et al., 1992*), wodurch sich eine effektive Auflösung von 12 mm Halbwertsbreite ergab.

Differenzen zwischen den Bilddatensätzen verschiedener Konditionen wurden durch einen Voxel-gegen-Voxel-Vergleich mittels t-Tests erfasst (*Friston et al., 1991a; Worsley et al., 1992*). Für die zur Berechnung der t-Werte benötigte Größe der Varianz wurde die über das gesamte Gehirn gemittelte Varianz bestimmt. Danach wurden durch Division jedes Voxels durch diesen Mittelwert die Daten in t-Statistik Werte umgerechnet (*Worsley et al., 1992*).

Da multiple t-Tests zum Voxelvergleich durchgeführt wurden, musste die statistische Signifikanzschwelle  $p$ , um falsch-positive Resultate zu vermeiden, bei  $n$ -unabhängigen Messungen zu  $p/n$  nach Bonferroni korrigiert werden. Da die radioaktiven Voxelwerte durch die Bildglättung nicht mehr unabhängig waren, hätte eine alleinige Bonferroni-Korrektur zu Überkorrektur geführt (*Friston et al., 1991a*). Daher wurde für die richtige Bestimmung des korrigierten

Schwellenwertes die Bildglätte errechnet, und ein statistisches Modell angewandt, das berücksichtigt, dass Nachbarvoxel physiologisch nicht vollständig unabhängig sind (*Friston et al., 1991a; Worsley et al., 1992*). Bei jedem Patienten wurde ein voxelstatistischer Gruppenvergleich mit einem aus zwölf jungen Menschen bestehenden Normkollektiv durchgeführt. Die Unterschiede zwischen dem Glucosemetabolismus des Normkollektivs und dem des jeweiligen Patienten wurden nach Berechnung einer über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz als Voxel-gegen-Voxel-t-Statistik-Werte ermittelt (*Worsley et al., 1992*).

Um eine hohe Sensitivität mit möglichst niedriger Fehlerquote zu gewährleisten, wurde deshalb für Hypothese eins, welche einzelne Patienten in den Analysen betrachtete, eine Signifikanzschwelle mit  $p < 0,001$  unkorrigiert festgelegt. Diese Signifikanzschwelle wurde bereits in zahlreichen Studien, die zur Epilepsiediagnostik beim Individuum im Vergleich zu einem Normkollektiv durchgeführt wurden, angewendet (*Muzik et al., 2000, S. 538; Plotkin et al., 2003, S. 190 ff.*). Studien konnten zeigen, dass dieser Threshold eine hohe Sensitivität bei geringer Fehlerquote ermöglicht, obwohl keine A-priori-Hypothese bezüglich des epileptogenen Fokus besteht (*Kim et al., 2002*).

Für die Analysen der Hypothese zwei, bei welchen es sich um einen Gruppenvergleich handelt, welcher mit möglichst geringer Fehlerwahrscheinlichkeit durchgeführt werden sollte, wurde eine Signifikanzschwelle FDR-korrigiert (FDR = false discovery rate) mit  $p < 0,05$  festgelegt (*Signorini et al., 1999; Juengling et al., 2002*).

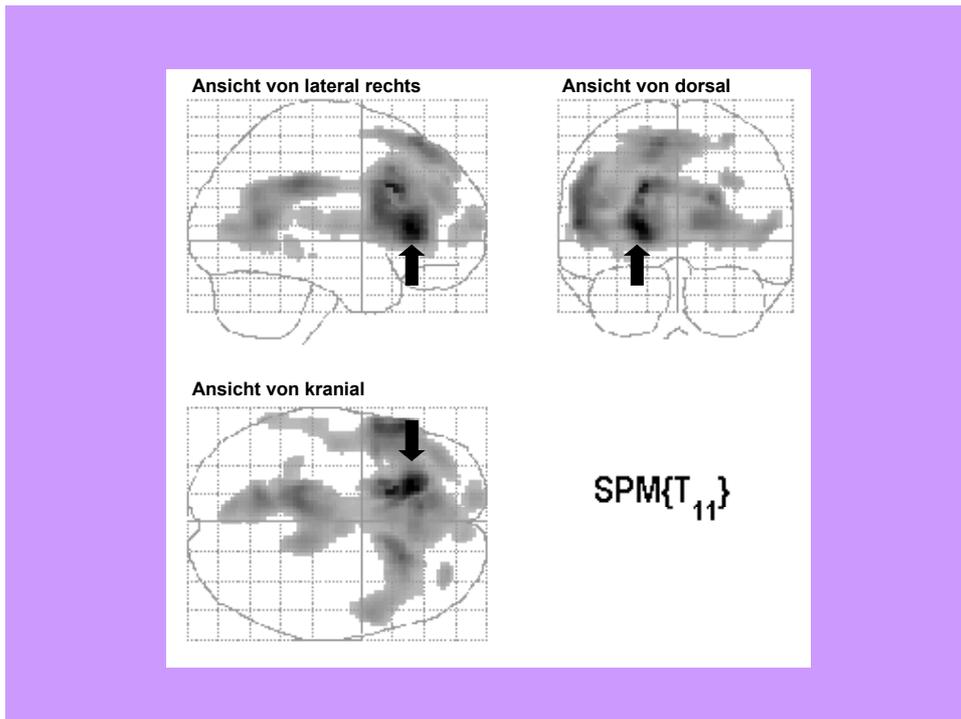


Abbildung 3.6: SPM-Analyse  $p < 0,001$  unkorrigiert, Auffälligkeiten fronto-temporo-zentral betont links, Vergleich mit Normkollektiv

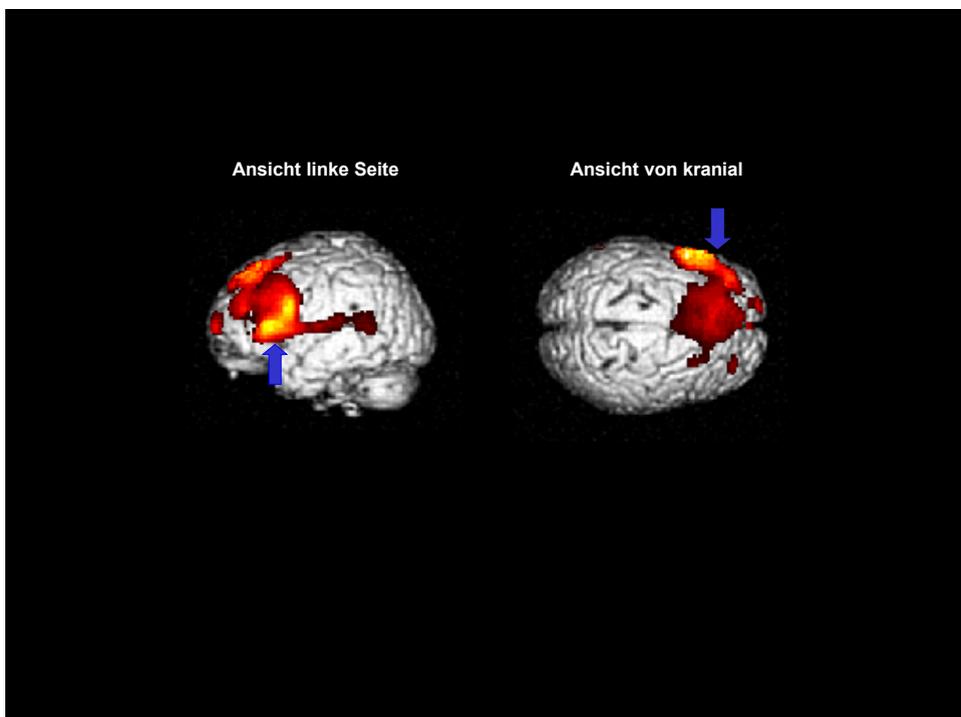


Abbildung 3.7: SPM-Analyse  $p < 0,001$  unkorrigiert, Auffälligkeiten fronto-temporo-zentral betont links, Vergleich mit Normkollektiv

### **3.4 Vergleich der visuellen und der automatisierten Analyse mit dem Goldstandard**

Die Fokuslokalisierung des Goldstandards wurde mit der Lokalisation des Epilepsieherdes in der SPM-Auswertung und in der visuellen Diagnostik verglichen. Da für die weitere statistische Auswertung 0-1-Variablen benötigt wurden, wurde zwischen „übereinstimmend“ und „nichtübereinstimmend“ mit der Fokuslokalisierung gemäß Goldstandard unterschieden. Sofern die Hemisphäre und die Fokuslokalisierung in mehr als der Hälfte der von den Untersuchungseinheiten (SPM-Analyse/ visuelle Analyse) gewählten Lappenregionen mit der Anfallslokalisierung gemäß Goldstandard übereinstimmte, wurde die Lokalisation in der visuellen Diagnostik und in der SPM-Auswertung als „übereinstimmend“ beurteilt. Stimmt die von den Untersuchungseinheiten genannte Hemisphäre nicht mit dem Goldstandard überein, wurde diese Beurteilung als „nichtübereinstimmend“ mit dem Goldstandard bewertet. Entsprechend bei richtig gewählter Hemisphäre die Fokuslokalisierung in weniger als der Hälfte der von den Untersuchungseinheiten gewählten Lappenregionen der Anfallslokalisierung gemäß Goldstandard, wurde die Lokalisation in der visuellen Diagnostik und in der SPM-Auswertung ebenfalls als „nichtübereinstimmend“ gewertet. Bei Schwierigkeiten der Zuordnung wurde zusätzlich die Erkennbarkeit des Fokus berücksichtigt. Bei Angabe guter Erkennbarkeit (3 bis 4 bei der Bewertung des Fragebogens durch Untersucher) wurde das Ergebnis als „übereinstimmend“ mit dem Goldstandard definiert, bei Angabe schlechter Erkennbarkeit (1 bis 2 bei der Bewertung des Fragebogens durch Untersucher) wurde das Ergebnis als „nichtübereinstimmend“ mit dem Goldstandard definiert. Die 0-Variable steht für „nichtübereinstimmend“, die 1-Variable für „übereinstimmend“ mit dem Goldstandard.

Die absoluten Ergebnisse wurden weiter für die statistische Auswertung (Kappa-Test, SPSS-Programm - statistical package for the social sciences - mit McNemar- und Wilcoxon-Test) verwendet. Um festzustellen, inwieweit die Untersucher untereinander und mit den SPM-Lokalisationen übereinstimmten, wurden die drei folgenden Tests durchgeführt:

### 3.4.1 Kappa-Test

Zunächst wurde anhand des Kappa-Koeffizienten die Korrelation der sechs Untersuchungseinheiten, d.h. SPM, erfahrene Untersucher eins bis drei (= E1, E2 und E3) und weniger erfahrene Untersucher eins und zwei (= WE1 und WE2), miteinander verglichen. Der Kappa-Koeffizient stellt ein Maß der Übereinstimmung zweier Untersuchungseinheiten dar (z.B. WE1/ E2). Er ist ein Assoziationsmaß, das verwendet wird, um abzuschätzen, inwieweit zwei Beobachter bezüglich ihrer subjektiven Urteile übereinstimmen (intraindividuelle Variabilität). Ein Anwendungsbeispiel ist hierfür gegeben, wenn zwei Ärzte mehrere Patienten mittels eines klinischen Scores beurteilen. Dann ist es interessant zu wissen, ob die beiden Beobachter die Patienten in etwa gleich beurteilen. Wenn beide Beobachter in sämtlichen Urteilen übereinstimmen, gilt  $k = 1$ . Entspricht die Anzahl der Übereinstimmungen der Zufallserwartung, so gilt  $k = 0$ . Theoretisch kann  $k$  auch negative Werte annehmen, nämlich dann, wenn sich die Beurteiler bemühen, keine konkordanten Urteile abzugeben (Weiß, 2002). Der Wert von  $k$  wird üblicherweise folgendermaßen interpretiert (Tabelle 3.2):

$k \leq 0,40$	Schwache Übereinstimmung
$0,40 < k \leq 0,60$	Erkennbare Übereinstimmung
$0,60 < k \leq 0,80$	Gute Übereinstimmung
$0,80 < k \leq 0,90$	Exzellente Übereinstimmung
$0,90 < k$	Perfekte Übereinstimmung

**Tabelle 3.2: Definition k-Koeffizient, Weiß, 2002, S. 96**

### 3.4.2 SPSS-Programm

Der Kappa-Koeffizient nimmt jedoch nur absolute Werte an und bringt kein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert hervor. Mit Hilfe des statistischen Programms SPSS (statistical package for the social sciences) Version 11.5 (2002) wurden zwei weitere Tests durchgeführt. Mit dem Mc Nemar-Test (*Everitt, 1992*) und dem Wilcoxon-Test (*Büning u. Trenkler, 1978*) konnten die Ergebnisse des Vergleichs der visuellen Analyse mit der SPM-Auswertung statistisch mit einem Signifikanzniveau anhand eines p-Wertes belegt werden.

#### 3.4.2.1 Mc Nemar-Test

Mit diesem Test konnten je zwei Untersuchungseinheiten miteinander verglichen werden. Es wurden statistisch signifikante Ergebnisse mit Hilfe eines p-Wertes ermittelt. Der p-Wert für diesen Test liegt bei 0,05. Bei  $p < 0,05$  besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungseinheiten; ist  $p \geq 0,05$ , besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungseinheiten.

#### 3.4.2.2 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test ermöglicht den Vergleich der Fokuslokalisierung von zwei Untersuchergruppen, welche aus mehreren Untersuchungseinheiten zusammengesetzt sind. Da mit dem Mc Nemar-Test nur mit einer 0-1-Variante gerechnet werden kann und folglich nicht zwei Untersuchergruppen, z.B. erfahrene Untersucher und weniger erfahrene Untersucher, miteinander verglichen werden können, wurde zusätzlich der Wilcoxon-Test verwendet. Auch für diesen Test gilt das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,05. Es wurden erfahrene Untersucher als Gruppe den weniger erfahrenen Untersuchern als Gruppe gegenübergestellt. Bei  $p < 0,05$  besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchergruppen. Bei einem p-Wert  $\geq 0,05$  liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor.

### **3.5 Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus**

Zur Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus bei Kindern in Narkose während der PET-Untersuchung wurde das Gesamtkollektiv mit 71 Patienten (42 männliche Patienten, 29 weibliche Patienten; durchschnittliches Alter 10,3 Jahre) verwendet. Es handelte sich um Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie meist fokalen Ursprungs. Die PET wurde zur genauen Fokuslokalisierung für einen eventuellen anschließenden epilepsiechirurgischen Eingriff durchgeführt. Hierfür erhielten 40 der insgesamt 71 Kinder eine Narkose. Diese wurde zur Vermeidung von Bewegungsartefakten hauptsächlich bei stark unruhigen Kindern und Kleinkindern während der PET durchgeführt. Es handelte sich meist um eine Inhalationsnarkose. 21 Kinder bekamen eine Narkose mit Sevofluran, 15 eine mit Propofol und 4 mit anderen Narkosemitteln (z.B. Thiopental). Die Entscheidung, welches Kind mit welchem Narkosemittel behandelt wurde, war randomisiert. Diese Randomisierung wurde durch das Ethikkomitee der Technischen Universität München genehmigt. Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Narkoseeffektes, der Narkosetiefe, der Nebenwirkungen oder des Risikoprofils besteht nicht, so dass seitens der Anästhesie keinem Anästhetikum klar der Vorrang gewährt werden musste. Bei minderjährigen Patienten wurde das Einverständnis der Eltern eingeholt. Während der PET-Aufnahme waren alle Patienten, die eine Narkose erhielten, nicht bei Bewusstsein. Die nichtnarkotisierten Kinder waren wach und kooperativ. Die Narkose hat ihrerseits allerdings Einfluss auf den zerebralen Metabolismus. Dies konnte durch mehrere Studien belegt werden (*Alkire et al., 1995; Alkire et al., 1997; Juengling et al., 2002*).

Fast alle Patienten, welche sich zur Durchführung der PET einer Narkose unterzogen, nahmen bis zum Tag der Untersuchung noch ihre antikonvulsive Medikation ein. Am häufigsten handelte es sich um Kombinationen von zwei oder drei Medikamenten; wie die Abbildungen 3.8 und 3.9 zeigen, waren Valproinsäure

und Oxcarbazepin die beiden Medikamente, welche am meisten bei den Kombinationen vertreten waren.

### Antikonvulsive Vormedikation der Narkosepatienten mit Sevofluran

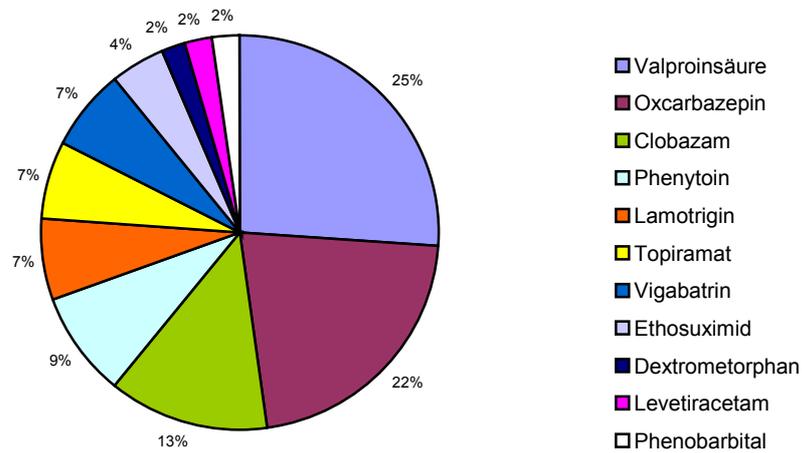


Abbildung 3.8: Häufigkeitsverteilung der antikonvulsiven Medikation der Narkosegruppe mit Sevofluran

### Antikonvulsive Vormedikation der Narkosepatienten mit Propofol

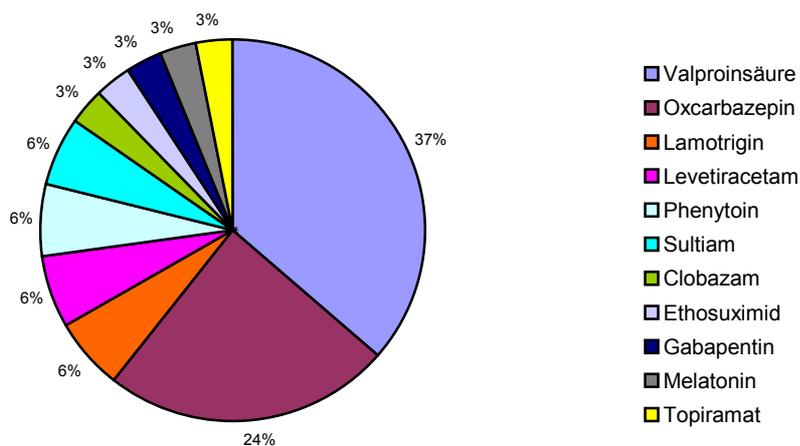


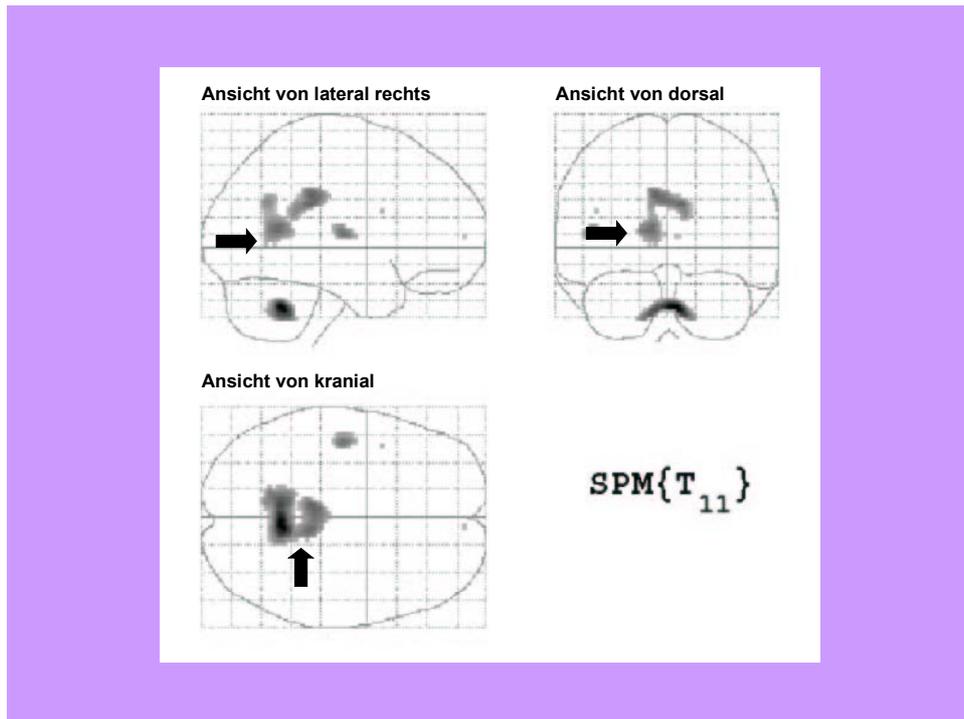
Abbildung 3.9: Häufigkeitsverteilung der antikonvulsiven Medikation der Narkosegruppe mit Propofol

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Aufdeckung eines spezifischen Narkoseeffektes in Bezug auf den zerebralen Metabolismus bei jungen Patienten während der PET. Zusätzlich war die genaue räumliche Ausprägung des Narkoseeffektes von Bedeutung. Für diese Fragestellung war eine Kontrollgruppe erforderlich. Es handelte sich um zwölf junge Patienten, die keine neurologischen oder psychiatrischen Störungen hatten. Bei ihnen wurde die PET aufgrund nicht das Gehirn betreffender Krankheiten durchgeführt (siehe 3.1.2). Insgesamt wurden fünf Gruppenvergleiche mit Hilfe von SPM 99 mit einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$  FDR-korrigiert durchgeführt (siehe Tabelle 3.3):

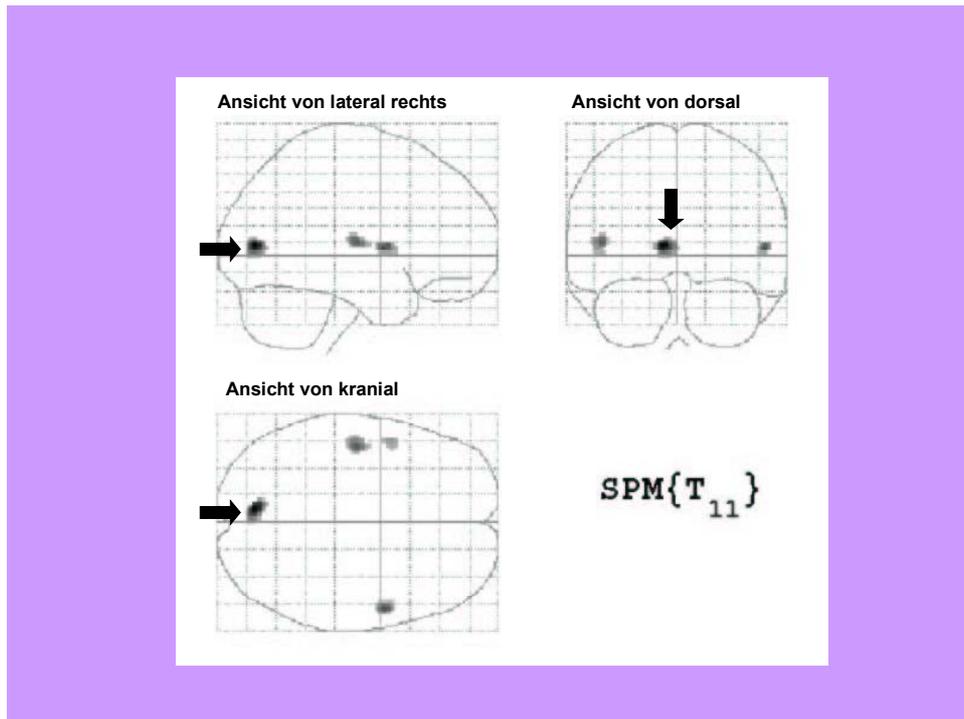
Gruppe	versus	Gruppe
Narkosegruppe		Kontrollgruppe
Narkosegruppe		Nichtnarkosegruppe
Nichtnarkosegruppe		Kontrollgruppe
Sevoflurangruppe		Kontrollgruppe
Propofolgruppe		Kontrollgruppe

**Tabelle 3.3: Gruppenvergleiche zur Identifizierung narkosespezifischer Effekte mit SPM 99**

Abbildungen 3.10 und 3.11 zeigen SPM-Einzelanalysen von zwei Patienten, die zur Durchführung der PET eine Narkose erhielten. Es wurde einmal Sevofluran und einmal Propofol verwendet. Deutlich erkennbar ist der okzipitale Hypometabolismus, der größtenteils mit der eigentlichen Epilepsielokalisation nicht übereinstimmt.



**Abbildung 3.10: SPM-Analyse bei Epilepsielokalisation zentro-parieto-okzipital rechts nach Goldstandard, Auffälligkeiten im okzipitalen Kortex bei Propofolnarkose,  $p < 0,001$  unkorrigiert, Vergleich mit Normkollektiv**



**Abbildung 3.11: SPM-Analyse bei Epilepsielokalisation temporo-parieto-okzipital rechts und links nach Goldstandard, Auffälligkeiten im okzipitalen Kortex bei Sevoflurannarkose,  $p < 0,001$  unkorrigiert, Vergleich mit Normkollektiv**

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Teilnehmer

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Der Vergleich der visuell-qualitativen Analyse mit der automatisierten Auswertung SPM (Hypothese eins) wurde mit 35 Patienten (Gruppe eins) durchgeführt. Aus diesen Patienten wurden weiter die Gruppe zwei (n = 29) und die Gruppe drei (n = 13) gebildet (siehe 3.1.1.3).

Für die Fragestellung narkosespezifischer Effekte auf den Metabolismus bei den Patienten in Narkose (Hypothese zwei) wurde das Gesamtkollektiv mit 71 Beteiligten zugrundegelegt. Patienten mit Narkose wurden weiter nach dem jeweiligen Narkotikum (Sevofluran, Propofol, sonstige Narkotika) unterteilt (siehe 3.1.1.3, 3.5 und 4.5).

Hypothesenzugehörigkeit	Zwei	Eins	Eins	Eins
Gruppenzugehörigkeit	-	Gruppe eins	Gruppe zwei	Gruppe drei
Anzahl gesamt	n = 71	n = 35	n = 29	n = 13
Anzahl männlich	n = 42	n = 24	n = 20	n = 9
Anzahl weiblich	n = 29	n = 11	n = 9	n = 4
Durchschnittliches Alter in Jahren zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung	10,3	10,3	11,1	11,1

**Tabelle 4.1: Überblick Patientenkollektiv**

#### 4.1.2 Normkollektiv

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde ein Kontrollkollektiv erstellt. Es wurde eine Ganzkörper-PET aufgrund einer nicht das Gehirn betreffenden Erkrankung durchgeführt. Die gewonnenen Daten dienen der statistischen Auswertungsroutine SPM als Referenzdaten bei Analysen mit dem Patientenkollektiv. Mangels gegenteiliger Anhaltspunkte wurde angenommen, dass die zerebralen PET-Aufnahmen dieses Normkollektivs einen unauffälligen Metabolismus im Gehirn aufweisen. Eine individuelle visuelle Analyse der Datensätze ergab keine Auffälligkeiten im Sinne von umschriebenen hyper- oder hypometabolen Arealen, sowie keine anatomischen Unregelmäßigkeiten. Somit konnten mit Hilfe der SPM-Analysen die Patientendaten mit dem Durchschnittswert weitgehend unauffälliger zerebraler PET-Bilder der Kontrollgruppe verglichen werden und so war es meist möglich das epileptogene Areal im SPM-Programm bei den Patienten darzustellen.

Gesamtanzahl	Anzahl männlich	Anzahl weiblich	Median Alter in Jahren zum Zeitpunkt der PET
n = 12	n = 6	n = 6	21

**Tabelle 4.2: Angaben Normkollektiv**

#### 4.2 Epilepsielokalisation bei nichtoperierten Kindern

Bei den 16 nichtoperierten Kindern aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth wurde die Lokalisation des epileptogenen Fokus nach dem Goldstandard (siehe 3.2.3) aus den Ergebnissen der EEG- und MRT-Untersuchung sowie der Anfallssemiologie, unabhängig von den Ergebnissen der PET-Untersuchung ermittelt. Dies wurde durch Ärzte des Behandlungszentrums vorgenommen. Tabelle 4.3 teilt diese Lokalisation des Epilepsiefokus systematisch ein.

<b>Lokali- sation</b>	<b>Hemis- phäre Links</b>	<b>Hemis- phäre Rechts</b>	<b>Hemis- phäre Links/ Rechts</b>	<b>Ein Lappen betroffen</b>	<b>Mehr als ein Lappen betroffen</b>	<b>Gesamte Hemis- phäre betroffen</b>	<b>Beteiligung Temporal- lappen</b>
<b>Anzahl</b>	n = 8	n = 6	n = 2	n = 7	n = 8	n = 1	n = 9

**Tabelle 4.3: Epilepsielokalisation bei 16 nichtoperierten Kindern**

### **4.3 Epilepsielokalisation bei operierten Kindern**

Die Patienten der Gruppe drei (n = 13) wurden erfolgreich operiert. Bei ihnen ergab sich eine Verlaufseinteilung nach Engel von I oder II als postoperatives Outcome. Bei Gruppe eins (n = 35) wiesen die im Vergleich zur Gruppe drei sechs zusätzlich operierten Kinder eine Verlaufseinteilung nach Engel von III oder IV auf. Die Operationslokalisierung bei Gruppe drei ist demgemäss als Goldstandard der Anfallsregion am zutreffendsten, sie entspricht ohne Zweifel der tatsächlichen Lokalisation des epileptogenen Fokus. Tabelle 4.4 zeigt die Operations- und damit die Epilepsielokalisation von Gruppe drei. Tabellen 4.5 und 4.6 stellen den histologischen Befund und den postoperativen Verlauf nach Engel dar.

Anzahl (n = 13)	Lokalisation	Hemisphäre
n = 5	T	Li
n = 2	T P O	Li
n = 1	P O	Li
n = 1	Hem	Li
n = 1	T P O	Re
n = 1	F	Re
n = 1	T	Re
n = 1	O	Re

**Tabelle 4.4: Operationslokalisierung Gruppe drei; T: Temporal; P: Parietal; O: Okzipital; F: Frontal; Hem: Hemisphäre; Re: Rechts; Li: Links**

Anzahl (n = 13)	Histologie
n = 6	Fokale kortikale Dysplasie
n = 3	Gangliogliom
n = 3	Hippokampus- sklerose
n = 1	Dysontogenetischer Tumor

**Tabelle 4.5: Histologischer Befund des Operationsareals Gruppe drei**

Anzahl (n = 13)	Verlaufseinteilung nach Engel (I bis IV)
n = 7	I a
n = 5	I b
n = 1	II

**Tabelle 4.6: Postoperative Verlaufseinteilung nach Engel Gruppe drei**

#### ***4.4 Vergleich der visuellen und der automatisierten Analyse mit dem Goldstandard***

Aus den Epilepsielokalisationen, die in den Abschnitten 4.2 und 4.3 beschrieben sind, ergibt sich der für diese Studie relevante Goldstandard der Lokalisation des Epilepsieherdes.

Für den Vergleich der zwei verschiedenen Auswertungsverfahren von PET-Bildern, des visuellen durch Untersucher und des automatisierten durch SPM, wurden die Daten von 35 Patienten verwendet. Mit Hilfe von Fragebögen wurde in der visuellen Analyse der Epilepsiefokus durch fünf Untersucher lokalisiert, die automatisierte Auswertung SPM wurde mit Hilfe des Normkollektivs (4.1.2) durchgeführt.

Tabellen 7.1, 7.2 und 7.3 enthalten allgemeine Angaben der Patienten der Hypothese eins und stellen die Lokalisationen der beiden verschiedenen Auswertungsverfahren dar (siehe Tabellenanhang).

#### 4.4.1 Übereinstimmung mit dem Goldstandard

Die Epilepsielokalisationen aus den SPM-Analysen und aus den Fragebögen der Untersucher wurden jeweils mit der Lokalisation nach dem Goldstandard (siehe 3.2.3) verglichen. Das Ergebnis war entweder übereinstimmend oder nichtübereinstimmend mit dem Goldstandard (siehe 3.4). Die Anzahl der Übereinstimmungen der jeweiligen Untersuchungseinheit (E1 bis E3, WE1/ WE2, SPM) mit der Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard zeigt Tabelle 4.7.

Untersuchungseinheit	Übereinstimmung Goldstandard Gruppe eins (n = 35)	Übereinstimmung Goldstandard Gruppe zwei (n = 29)	Übereinstimmung Goldstandard Gruppe drei (n = 13)
SPM	17	14	8
E1	17	15	9
E2	15	13	8
E3	17	14	8
WE1	7	7	3
WE2	5	5	1

**Tabelle 4.7: Ergebnisse Vergleich Untersuchungseinheit mit Goldstandard: E1 bis E3 (erfahrene Untersucher eins bis drei); WE1/ WE2 (weniger erfahrene Untersucher eins/zwei); SPM (statistical parametric mapping)**

Es errechnen sich die folgenden Prozentbeträge:

- SPM-Auswertungen stimmten bei Gruppe eins in 48,6 Prozent, bei Gruppe zwei in 48,3 Prozent und bei Gruppe drei in 61,5 Prozent der Fälle mit dem Goldstandard überein.
- Erfahrene Untersucher erreichten im Schnitt 46,6 Prozent bei Gruppe eins, bei Gruppe zwei 48,3 Prozent und bei Gruppe drei 63,8 Prozent Übereinstimmung mit dem Goldstandard.
- Weniger erfahrene Untersucher stimmten im Schnitt bei Gruppe eins zu 17,1 Prozent, bei Gruppe zwei zu 20,7 Prozent und bei Gruppe drei zu 15,4 Prozent mit dem Goldstandard überein.

## 4.4.2 Statistische Auswertung

### 4.4.2.1 Kappa-Test

Mit Hilfe des Kappa-Tests konnte verifiziert werden, inwieweit je zwei Untersuchungseinheiten hinsichtlich ihrer subjektiven Urteile übereinstimmen.

Es wurden die Epilepsielokalisationen der sechs verschiedenen Untersuchungseinheiten (E1 bis E3, WE1/ WE2, SPM) miteinander verglichen. Somit ergaben sich insgesamt 15 unterschiedliche Vergleiche. Wenn beide Untersuchungseinheiten in ihren Urteilen übereinstimmen, gilt  $k = 1$ . Entspricht die Anzahl der Übereinstimmungen der Zufallserwartung, gilt  $k = 0$  (siehe 3.4.1). In den Tabellen 7.4, 7.5 und 7.6 (siehe Tabellenanhang) sind die Ergebnisse des Kappa-Tests bei Gruppe eins bis drei dargestellt.

Anhand der Resultate des Kappa-Tests ergeben sich folgende Aussagen hinsichtlich der Übereinstimmung der verschiedenen Untersuchungseinheiten bei den Fokuslokalisationen:

- Erfahrene Untersucher stimmen untereinander gut überein.
- Weniger erfahrene Untersucher stimmen untereinander schlechter überein als erfahrene Untersucher untereinander übereinstimmen.
- Erfahrene Untersucher stimmen mit SPM eindeutig besser überein als weniger erfahrene Untersucher mit SPM.
- Erfahrene Untersucher und weniger erfahrene Untersucher stimmen untereinander nur schwach überein.

### 4.4.2.2 SPSS-Programm

#### *4.4.2.2.1 Mc Nemar-Test*

Im Gegensatz zum Kappa-Test können beim Mc Nemar-Test die Ergebnisse statistisch anhand eines p-Wertes bestimmt werden. Der Mc Nemar-Test bezieht sich auf ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,05. Ergibt sich beim Vergleich zweier Untersuchungseinheiten z.B. ein p-Wert von  $< 0,05$  so besteht ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse der beiden Untersuchungseinheiten.

Die Auswertung der Vergleiche von jeweils zwei Untersuchungseinheiten bei Gruppe eins bis drei sind in den Tabellen 7.7, 7.8 und 7.9 dargestellt (siehe Tabellenanhang).

Folgende Aussagen ergeben sich aus den 15 Vergleichen von je zwei Untersuchungseinheiten bezüglich der Fokuslokalisierung im Mc Nemar-Test:

- Erfahrene Untersucher stimmen untereinander gut überein.
- Weniger erfahrene Untersucher stimmen untereinander schlechter überein als erfahrene Untersucher untereinander übereinstimmen.
- Erfahrene Untersucher zeigen gute Übereinstimmung mit SPM, weniger erfahrene Untersucher stimmen nicht mit SPM überein.
- Erfahrene und weniger erfahrene Untersucher zeigen untereinander keine Übereinstimmung.

#### ***4.4.2.2 Wilcoxon-Test***

Bei der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Fokuslokalisierung der zwei Untersuchungsgruppen - erfahrene und weniger erfahrene Untersucher - im Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Tabelle 7.10 (siehe Tabellenanhang) stellt die Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihrer Übereinstimmung bei der Lokalisation des Epilepsieherdes dar.

Mit dem Wilcoxon-Test wird belegt, dass bezüglich der Beurteilung der Fokuslokalisierung zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern bei allen Patientengruppen ein signifikanter Unterschied gegeben ist. Bei Gruppe eins ergab sich ein p-Wert von 0,0001, bei Gruppe zwei zeigte sich ein p-Wert von 0,001, bei Gruppe drei ergab sich ein p-Wert von 0,005. Per definitionem besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, sofern  $p < 0,05$  ist. Die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests zeigen somit, dass die Gruppe der erfahrenen Untersucher und die Gruppe der weniger erfahrenen Untersucher die PET-Daten hinsichtlich der korrekten Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard signifikant unterschiedlich bewerteten.

#### **4.5 Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus**

Einundsiebzig Patienten wurden für die Fragestellung von spezifischen Narkoseeffekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus (Hypothese zwei) rekrutiert. Bei 40 von ihnen wurde für die PET eine Narkose durchgeführt (bei 21 Patienten mit Sevofluran/ bei 15 Patienten mit Propofol/ bei 4 Patienten mit sonstigen Narkotika), siehe Tabelle 4.8. In den SPM-Analysen zeigte sich bei nahezu allen narkotisierten Teilnehmern ein verminderter Stoffwechsel im Bereich des okzipitalen Kortex. Dieser Hypometabolismus steht in dieser Ausprägung nicht in Zusammenhang mit dem tatsächlichen Epilepsiefokus. Die Unterschiede der räumlichen Ausdehnung des okzipitalen Hypometabolismus zwischen den verschiedenen Narkosemitteln Sevofluran und Propofol sind marginal (siehe Tabelle 7.11, Tabellenanhang). Zur exakten Lokalisation des Hypometabolismus wurde die Einteilung in Areale nach Brodmann und in anatomische Areale zugrundegelegt. Ein ausgeprägter Hypometabolismus konnte danach im Bereich des okzipitalen Kortex für das Areal 17 nach Brodmann und für den Sulcus calcarinus bilateral festgelegt werden. Bei Kindern, die keine Narkose zur PET erhielten, zeigte sich bilateral kein verminderter Stoffwechsel im Bereich des okzipitalen Kortex.

Bei keinem der 71 Kinder lag als Verdachtsdiagnose eine ausschließlich okzipitale Epilepsieform vor. Allerdings konnte eine Beteiligung des okzipitalen Kortex durch die zum Teil sehr ausgedehnten pathologischen Veränderungen in der Epilepsiediagnostik (zum Teil hemisphärisch) nicht ausgeschlossen werden. So lag bei etwa 20 Prozent der Patienten in beiden Gruppen (Narkosegruppe/ Nichtnarkosegruppe) eine Epilepsieform vor, die auf ausgedehnten pathologischen Veränderungen beruhte, welche sich zum Teil bis auf den okzipitalen Kortex erstreckten. Es ist nicht auszuschließen, dass der Unterschied zwischen Narkosegruppe und Nichtnarkosegruppe in den SPM-Analysen zum Teil nicht nur auf Narkoseeffekte, sondern auch auf tatsächliches epileptogenes Gewebe zurückzuführen ist. Diese Veränderungen reichen allerdings nicht aus, um den deutlichen, beidseitig okzipital gefundenen symmetrischen Unterschied in

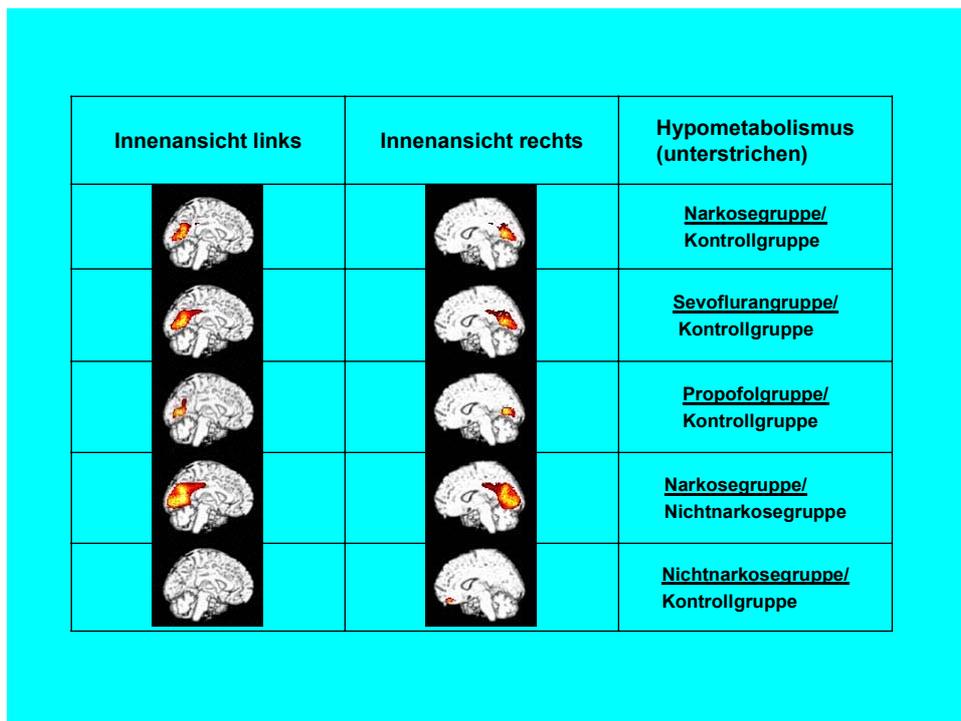
den Gruppenanalysen zwischen Narkose und Nichtnarkose zu erklären, insbesondere da der Anteil der Patienten, die in der PET ausgedehnte Veränderungen im Bereich des okzipitalen Kortex aufweisen, in beiden Gruppen etwa gleich ist, so dass von einem narkosespezifischen Effekt ausgegangen werden kann. Der Anteil an Patienten mit pathologischen (einseitigen) Veränderungen, die auf den okzipitalen Kortex übergreifen, war in beiden Gruppen etwa gleich groß. Der bilaterale okzipitale Hypometabolismus, der sich nur in der Narkosegruppe fand, dürfte demnach tatsächlich auf die Narkose zurückzuführen sein. Bei 35 Kindern, welche aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth zugewiesen wurden und bei welchen ein Goldstandard der genauen Lokalisation des Epilepsieherdes vorlag, fand sich bei der Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard bis auf eine Ausnahme weder bei narkotisierten Patienten noch bei nichtnarkotisierten Patienten ein bilateraler okzipitaler Fokus. Es zeigte sich hier bei beiden Patientengruppen zu etwa gleichen Teilen in einigen Fällen eine unilaterale Beteiligung des okzipitalen Kortex, d.h. es waren zusätzlich noch andere Hirnregionen betroffen, so dass sich auch in diesem besonders klar definierten Patientenkollektiv kein Anhalt für eine betonte okzipitale Beteiligung der Epilepsie bei narkotisierten Patienten ergab.

Tabelle 7.11 stellt die genauen Koordinaten des Hypometabolismus nach *Talairach* und *Tournoux, 1988*, sowie die exakte Einteilung in die Areale nach Brodmann und in die anatomischen Areale dar. Eine Übersicht der SPM-Bilder der fünf Gruppenanalysen mit Darstellung des okzipitalen Hypometabolismus zeigt Abbildung 4.1.

Die Abbildungen 4.2 bis 4.6 stellen die einzelnen SPM-Gruppenanalysen im Detail dar. Bei der jeweils unterstrichenen Gruppe handelt es sich um die Gruppe mit deutlichem Hypometabolismus.

	Hypothese zwei	Anteil Narkose	Anteil Narkose Sevofluran	Anteil Narkose Propofol	Anteil Sonstige Narkotika	Anteil Nichtnarkose
<b>Anzahl Patienten</b>	n = 71	n = 40	n = 21	n = 15	n = 4	n = 31

**Tabelle 4.8: Narkosespezifische Effekte, Patientenverteilung**



**Abbildung 4.1: SPM-Analysen: Darstellung eines zerebralen Hypometabolismus unter Narkose, FDR-korrigiert  $p < 0,05$**

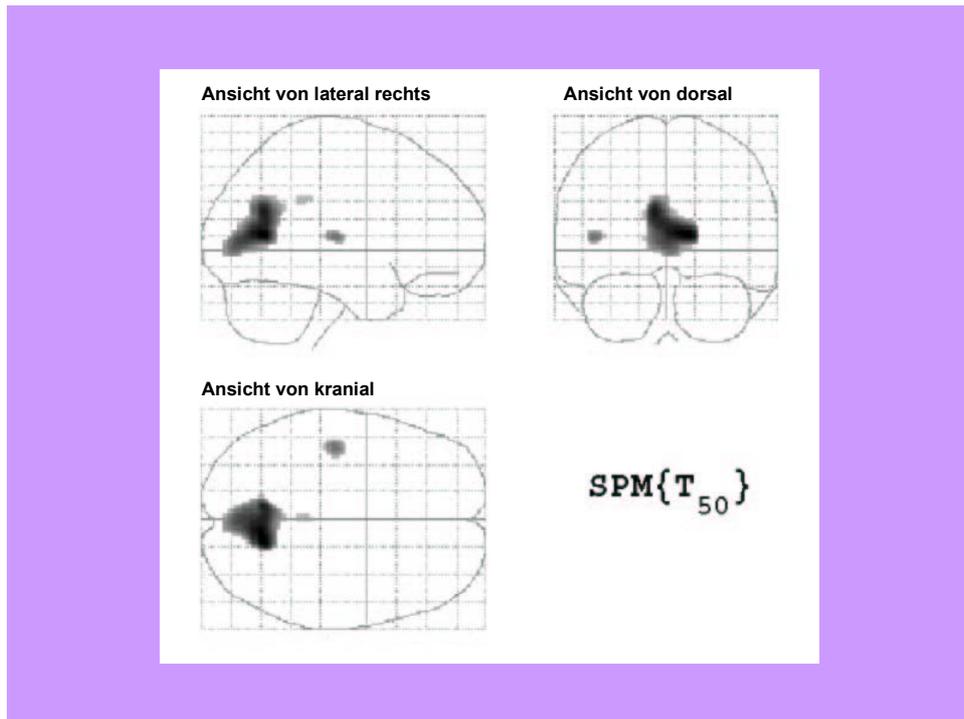


Abbildung 4.2: SPM-Analyse, Narkosegruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert  $p < 0,05$

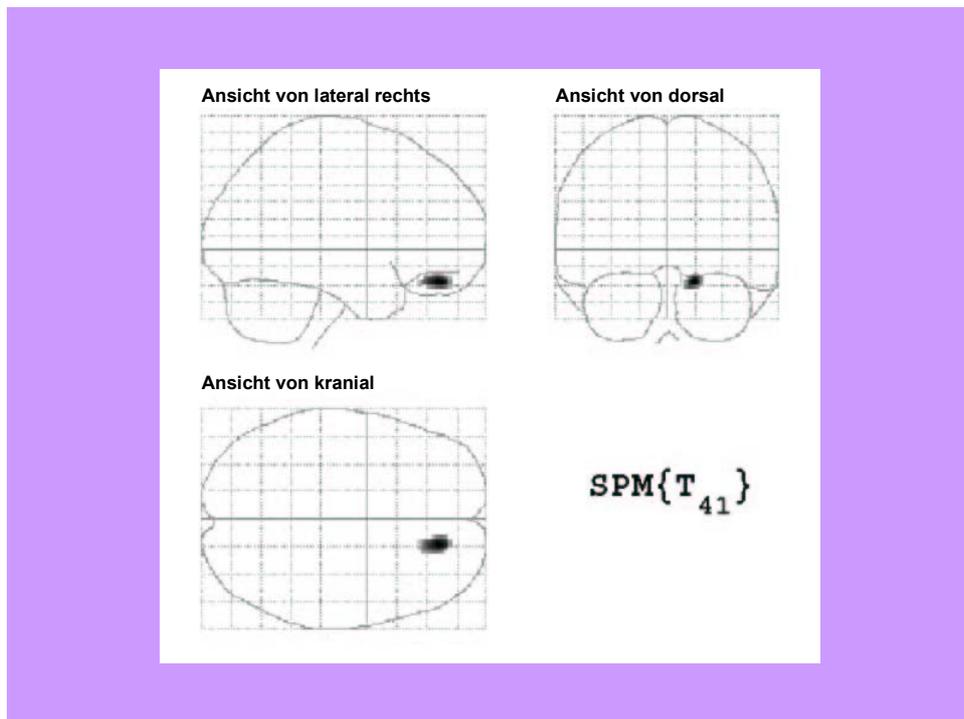


Abbildung 4.3: SPM-Analyse, Nichtnarkosegruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert  $p < 0,05$

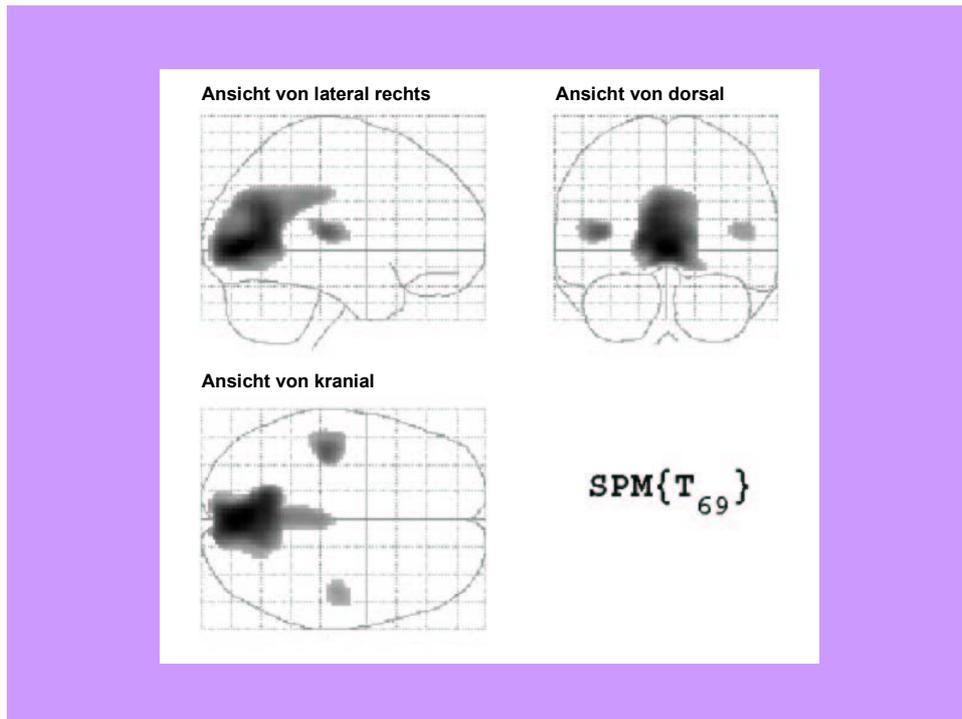


Abbildung 4.4: SPM-Analyse, Narkosegruppe/ Nichtnarkosegruppe, FDR-korrigiert  $p < 0,05$

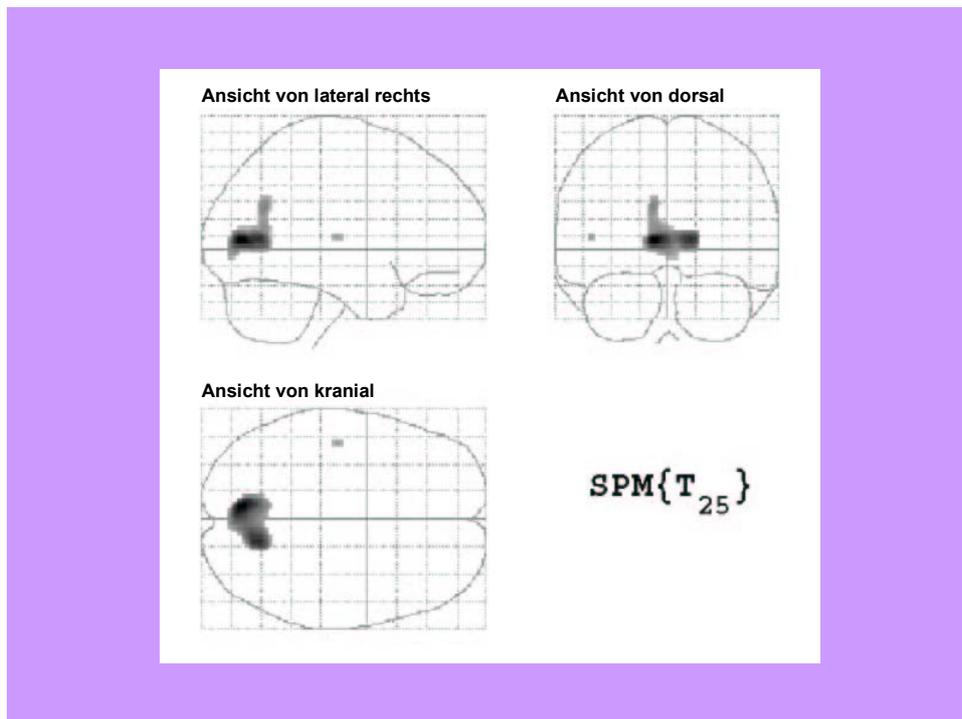


Abbildung 4.5: SPM-Analyse, Propofolgruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert  $p < 0,05$

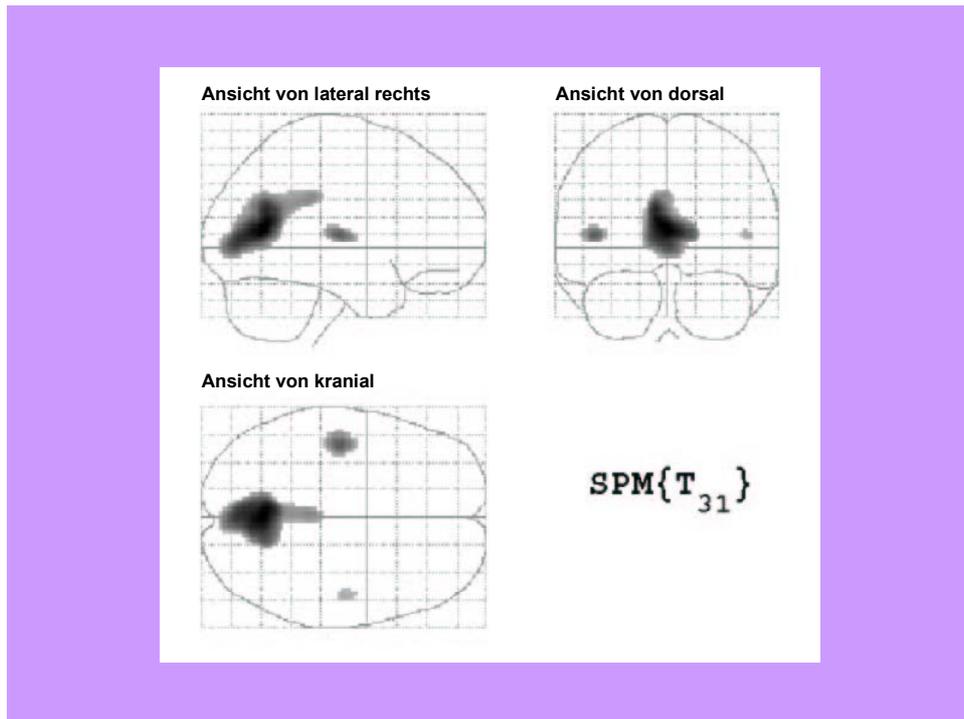


Abbildung 4.6: SPM-Analyse, Sevoflurangruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert  $p < 0,05$

## 5 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Mit Hilfe der automatisierten Bildverarbeitungsroutine SPM 99 lässt sich der Epilepsiefokus in seiner anatomischen Begrenzung bei PET-Bildern von Kindern und jungen Erwachsenen mit Epilepsie präziser bestimmen als mit der untersucherabhängigen visuellen Schnittbilddiagnostik. Dies trifft insbesondere für die Diagnostik weniger erfahrener Untersucher zu, d.h. die visuelle Auswertung liefert dann vergleichbare Ergebnisse mit der automatisierten Auswertung, wenn es sich um erfahrene Untersucher handelt. Bei der SPM-Auswertung ist es hingegen auch weniger erfahrenen Untersuchern möglich, den Epilepsiefokus präzise zu lokalisieren.
- Fast alle Patienten, bei denen die PET-Untersuchung in Narkose durchgeführt wurde, wiesen in den SPM-Analysen im Bereich des okzipitalen Kortex, besonders im Bereich des Sulcus calcarinus (Brodmann 17) einen auffälligen bilateralen Hypometabolismus auf, der nicht mit dem tatsächlichen Epilepsiefokus assoziiert zu sein scheint. Dieses Ergebnis wurde in allen SPM-Gruppenvergleichen bestätigt. Hinsichtlich der Ausdehnung des hypometabolen Areals fand sich kein wesentlicher Unterschied bei Verwendung des Narkosemittels Sevofluran und des Narkosemittels Propofol. Kinder, bei welchen die PET ohne Narkose durchgeführt wurde, zeigten keinen bilateralen Hypometabolismus im Bereich des okzipitalen Kortex.

Im Folgenden werden visuell-qualitative und automatisierte Auswertungsverfahren in der Positronenemissionstomographie diskutiert werden.

Visuell-qualitative und automatisierte Auswertungsverfahren sind bereits für onkologische und kardiologische Fragestellungen evaluiert worden.

Zunächst werden diese Verfahren der bildgebenden Lokalisationsdiagnostik mit Schwerpunkt auf der PET-Untersuchung gegenübergestellt (5.1). Im nächsten Punkt (5.2) werden die Verfahren mit Schwerpunkt auf der PET-Untersuchung im Rahmen der allgemeinen Epilepsiediagnostik behandelt. Schließlich werden visuell-qualitative und automatisierte Auswertungsverfahren in der Positronenemissionstomographie im Speziellen in der Epilepsiediagnostik bei Kindern und jungen Erwachsenen diskutiert (5.3). Im einem weiteren Abschnitt werden narkosespezifische Effekte und deren Bedeutung bei der PET-Untersuchung junger Patienten mit Epilepsie erörtert (5.4).

## **5.1 Bildgebende Lokalisationsdiagnostik**

### **5.1.1 Visuelle Analyse**

Grundsätzlich stehen für Fragestellungen im onkologischen, kardiologischen und neurologischen Bereich, welche mit Hilfe der PET-Untersuchung bearbeitet werden sollen, verschiedene Auswertungsmöglichkeiten der PET-Daten zur Verfügung. Im Wesentlichen wird zwischen visueller, semiquantitativer und automatisierter, also untersucherunabhängiger, Auswertung unterschieden.

Für die vorliegende Studie wurden die visuelle Analyse und die automatisierte Auswertungsroutine in der Epilepsiediagnostik bei Kindern gegenübergestellt. Mehrere Studien haben ersichtlich gemacht, dass die visuelle Analyse der FDG-PET-Bilder nicht nur bei der Epilepsie, sondern auch bei der Aufdeckung von zum Teil nicht das Gehirn betreffenden Erkrankungen genauso gut geeignet ist wie die quantitative oder semiquantitative Analyse. Bei onkologischen Fragestellungen wird FDG-PET im klinischen Alltag traditionell visuell mit gutem Erfolg beurteilt (z.B. Zervixkarzinom, *Miller et al., 2003*; Lungenkarzinom, *Stevens et al., 2003*). Zum Vergleich der visuellen und der semiquantitativen Analyse von FDG-PET-Bildern führten *Meyer et al., 2001*, eine Untersuchung bei Patienten mit Hirntumor durch. Es zeigte sich, dass die visuelle Auswertung durch Untersucher eine vernünftige und geeignete Methode zur Beurteilung der Lokalisation eines Hirntumors ist. Die visuelle Analyse der PET-Bilder durch Untersucher ist ohne großen Aufwand durchführbar, jedoch ergab sich in mehreren Studien, dass die Untersucher für die korrekte Lokalisation erfahren sein sollten. Die vorliegende Arbeit befasste sich deshalb speziell mit der Analyse von erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern in der visuellen Auswertung. Es erwies sich auch hier, dass die Anwendung der visuellen Analyse hauptsächlich dann aussagekräftige Ergebnisse liefert, wenn die Untersucher erfahren sind. Für diesen Fall ist die visuelle Auswertung der PET-Daten eine etablierte und aussagekräftige Methode. Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse scheint jedoch die automatisierte der visuellen Auswertung überlegen zu sein.

---

Die visuelle Analyse hat aber auch ihre Grenzen hinsichtlich der korrekten Beurteilung der Daten in der bildgebenden Lokalisationsdiagnostik. Dies konnte in der FDG-PET-MRT-Studie von *Wong et al., 1997*, in welcher zerebrale PET-Bilder untersucht wurden, gezeigt werden.

### 5.1.2 Automatisierte Auswertungsroutine

In mehreren Studien (*Drzezga et al., 1999; Meyer et al., 2001; Woods et al., 2001*) wurden verschiedene Auswertungsverfahren von zerebralen FDG-PET-Daten verglichen. Bei den automatisierten Routinen stehen mehrere Programme zur Verfügung. In der FDG-PET-Studie von *Siessmeier et al., 2003*, die sich mit Veränderungen des zerebralen Glucosemetabolismus bei Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom befasst, wurde mit dem automatisierten Programm 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projections) gearbeitet. Dabei zeigte sich, dass das Programm wertvolle Informationen zur Einteilung in Untergruppen bei Patienten mit pathologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem und ohne solche liefert.

*Ishii et al., 1992*, verglichen die beiden Programme SPM und NEUROSTAT hinsichtlich der Auswertung der FDG-PET-Bilder von Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Die Studie wurde unter Zuhilfenahme eines gesunden Kontrollkollektivs durchgeführt. In den Vergleichen zwischen den Alzheimer-Patienten und der Kontrollgruppe zeigten sich in beiden Programmen an ähnlichen Stellen auffällige hypometabole Areale bei den Alzheimer-Patienten. Trotzdem waren in beiden Programmen die Größe, die jeweilige Hauptlokalisierung dieser Areale und die statistische Signifikanz der metabolischen Veränderungen unterschiedlich.

Auch im Bereich der SPECT-Studien gelangen automatisierte Programme zur Anwendung. Einen Vergleich von drei Programmen und visueller Analyse führten *van Laere et al., 2002*, in ihrer SPECT-Studie bei zwei Gruppen mit kognitiven Beeinträchtigungen und traumatischen Verletzungen des Gehirns durch. Es wurden die Verfahren SPM (SPM 99), BRASS (brain registration and analysis of SPECT studies) und die VOI-basierte Analyse (volume of interest) angewendet. Die visuelle Analyse wurde von drei erfahrenen Nuklearmedizinern durchgeführt.

Die genaueste Lokalisation erreichte BRASS, die VOI-basierte Analyse zeigte ein besseres Ergebnis als die visuelle Beurteilung. SPM sollte jedoch mangels hinreichender Ergebnisse nach dieser Studie weiter geprüft werden, bevor es im klinischen Alltag zur Bewertung von SPECT-Bildern verwendet wird.

Für die vorliegende Untersuchung wurde SPM 99 (statistical parametric mapping) als automatisierte Auswertung gewählt. Hinsichtlich der Lokalisation des epileptogenen Fokus bei Kindern konnten gute Resultate erzielt werden. Wie *Ishii et al., 1992*, in ihrer Studie mit Alzheimer-Patienten zeigten, ist das Ergebnis hinsichtlich der richtigen Lokalisation bei den verschiedenen automatisierten Programmen jedoch auch unterschiedlich.

## **5.2 Bildgebende Lokalisationsdiagnostik bei Epilepsie**

### 5.2.1 Visuelle Analyse

Die PET wird allgemein in der Epilepsiediagnostik bei erwachsenen Patienten angewendet und liefert insoweit gute Resultate (*Henry et al., 1990; Swartz et al., 1995; Breier et al., 1997*). Für die Epilepsiediagnostik speziell bei Kindern sind die Erkenntnisse auf dem Gebiet der Epilepsiediagnostik bei Erwachsenen von Nutzen, auch wenn bei der Epilepsiediagnostik bei Kindern unterschiedliche Gegebenheiten, wie ein anderer zerebraler Glucosestoffwechsel besonders in Ruhe, zu beachten sind.

Insbesondere im Bereich der Temporallappenepilepsie ist die visuelle Analyse geeignet, die regionalen biochemischen Veränderungen, welche für die Lokalisation der Epilepsie wegweisend sind, exakt zu identifizieren (*Sadzot et al., 1994*).

Bei anderen Verfahren, welche in der Epilepsiediagnostik zur Anwendung kommen, gelangen ebenfalls die visuelle Analyse oder automatisierte Methoden zum Einsatz. Neben der interiktalen PET hat sich bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zur genauen Fokuslokalisierung für einen eventuellen epilepsiechirurgischen Eingriff die iktale SPECT bewährt. Auch die Auswertung

von iktalen SPECT-Daten erfolgt im klinischen Alltag und in wissenschaftlichen Studien mittels der visuellen Analyse (*Sojkova et al., 2003*).

Ferner können EEG-Befunde zum einen durch Experten (*Chee et al., 1993; Wilson et al., 2003*) oder mittels automatisierter Auswertungsprogramme beurteilt werden. *Spatt et al., 1997*, verglichen in ihrer Studie bei zehn Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie die visuelle Auswertung und die automatisierte Analyse von Video-EEG-Befunden sowie die Kombination aus visueller und automatisierter Auswertung. Die kombinierte visuell-automatisierte Analyse ist danach eine sinnvolle Methode zur Erkennung interiktaler epileptogener Aktivitäten für die Lokalisation des Epilepsiefokus im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Die Ergebnisse dieser Studien belegen, dass die visuelle Auswertung in der allgemeinen Epilepsiediagnostik auch bei nichtnuklearmedizinischen Verfahren angewendet wird und hierbei auch brauchbare Ergebnisse liefert. Trotz ihrer hohen Sensitivität nimmt die visuelle Analyse jedoch verhältnismäßig viel Zeit in Anspruch und erfordert einen erfahrenen Untersucher (*Drzezga et al., 1999*). Wie stark sich die visuelle Analyse bei der Beurteilung von PET-Bildern in der allgemeinen Epilepsiediagnostik weiter etablieren wird oder inwiefern sie mehr und mehr von semiquantitativen und quantitativen Analysen abgelöst werden wird, bleibt abzuwarten.

### 5.2.2 Automatisierte Auswertungsroutine

In vielen Studien wurde nach einer Methode gesucht, welche PET-Bilder in der Epilepsiediagnostik möglichst untersucherunabhängig zutreffend zu beurteilen erlaubt. *Muzik et al., 1998*, entwickelten eine semiautomatisierte Methode zur objektiven Beurteilung von kortikalen Asymmetrien bei Patienten mit unilateraler Epilepsie, bei welchen eine FDG-PET für einen eventuellen chirurgischen Eingriff durchgeführt wurde. Diese Methode vergleicht Aktivitätskonzentrationen in kortikalen Bereichen und führt sie einer automatisierten Auswertung zu. Diese objektive Methode ermöglicht die korrekte Darstellung von kortikalen Asymmetrien und ist somit wegweisend für die Epilepsiechirurgie. *Drzezga et al., 1999*, beschäftigten sich in ihrer FDG-PET-Studie mit dem Vergleich von visueller

---

Beurteilung durch erfahrene und weniger erfahrene Untersucher und von automatisierter Auswertung durch die Software 3D-SSP bei Patienten mit extratemporaler und temporaler Epilepsie. Es zeigte sich, dass bei temporaler Epilepsie die Sensitivität von visueller und untersucherunabhängiger Auswertung vergleichbar ist. Bei extratemporaler Epilepsie jedoch fand sich bei 3D-SSP eine signifikant höhere Sensitivität in der Lokalisation des epileptogenen Fokus als bei der visuellen Analyse. Bei temporaler Epilepsie war die Übereinstimmung in der Beurteilung zwischen 3D-SSP und verschiedenen Untersuchern gut. Die extratemporale Epilepsie wurde dagegen von den Untersuchern in ihrer Lokalisation unterschiedlich beurteilt und die Ergebnisse stimmten überwiegend nicht mit denen in 3D-SSP überein. 3D-SSP deckte multiple Läsionen häufiger auf als dies durch die visuelle Analyse geschah. Besonders bei Patienten mit extratemporaler Epilepsie steigert nach Ansicht der Autoren die Anwendung von 3D-SSP bei der Auswertung von PET-Bildern in der Epilepsiediagnostik die Sensitivität und reduziert untersucherabhängige Varianten.

Für die Durchführung der vorliegenden Studie bildeten die Ergebnisse der Studie von *Drzezga et al., 1999*, die Basis. Die wesentlichen Unterschiede der beiden Arbeiten liegen zum einen im Alter der Patienten, zum anderen in der Wahl der automatisierten Auswertungsroutine. In der vorliegenden Studie wurden Untersuchungen bei jungen Patienten durchgeführt. Es gelangte SPM 99 zur Anwendung. Zudem wurden hier Patienten mit partieller therapierefraktärer Epilepsie eingeschlossen, es wurde jedoch nicht wie bei *Drzezga et al., 1999*, zwischen extratemporaler und temporaler Epilepsie unterschieden. Es kommen deshalb weitere Studien auf dem Gebiet der Epilepsiediagnostik bei Kindern in Betracht, welche die unterschiedlichen automatisierten Auswertungsprogramme sowie die verschiedenen Epilepsieformen zum Gegenstand haben.

In der Untersuchung von *Kim et al., 2002*, wurde die Sensitivität der PET in der Lokalisation des epileptogenen Herdes bei erwachsenen Patienten mit Frontallappenepilepsie sowohl mit visueller Bewertung als auch mit automatisierter Auswertung durch SPM 99 beurteilt. Es wurden 29 Patienten mit Frontallappenepilepsie mit der PET untersucht und anschließend operiert. Alle zeigten ein gutes postchirurgisches Ergebnis (Engel I oder II). Mit Hilfe der FDG-PET in visueller Bewertung konnten epileptogene Zonen bei 55 Prozent der

Patienten zutreffend lokalisiert werden. SPM zeigte bei 66 Prozent die epileptogene Zone richtig an. Damit bestand statistisch kein wesentlicher Unterschied zwischen visueller und automatisierter Auswertung. SPM wies eine vergleichbare Sensitivität mit der visuellen Bewertung auf und ist für die Beurteilung epileptogener Zonen bei Frontallappenepilepsie hinsichtlich eines operativen Eingriffs somit ein nützliches Verfahren.

Auch bei Temporallappenepilepsie sind automatisierte Auswertungsroutinen wie SPM sinnvolle Verfahren zur Bestimmung des Epilepsiefokus in der PET. Die Studie von *van Bogaert et al., 2000*, konnte multiple temporale hypometabole Regionen als Zeichen einer Epilepsie aufzeigen, gleichzeitig offenbarten sich aber kontralateral dazu hypermetabole Regionen, möglicherweise als kompensatorische Mechanismen bei Vorkommen einer unilateralen epileptogenen Läsion.

Auch für die Anwendung des nuklearmedizinischen Verfahrens SPECT werden automatisierte Verfahren verwendet. *Lee et al., 2000*, folgerten in ihrer SPECT-Studie, dass SPM eine sinnvolle Methode zur Diagnostik bei der Fokuslokalisierung von Patienten mit Temporallappenepilepsie ist.

Im Rahmen der Positronenemissionstomographie zur Epilepsiediagnostik werden jedoch nicht nur bei der FDG-PET automatisierte Verfahren zur Bewertung der PET-Daten eingesetzt, auch bei den Rezeptorstudien spielen automatisierte Auswertungsroutinen eine wesentliche Rolle. *Richardson et al., 1996*, und *Koeppe et al., 1997*, haben in ihren Studien belegt, dass die Anwendung von Flumazenil-PET unter Verwendung der automatisierten Auswertung SPM erfolgreich zur Lokalisation des Epilepsieherdes beiträgt.

Ein Ansatz für die zuverlässige Fokuslokalisierung in der PET könnte die Kombination von automatisierten und visuellen Verfahren sein oder auch die Einbeziehung anderer bildgebender Verfahren wie z.B. der Kernspintomographie. *Richardson et al., 1997*, verwendeten bei zehn Patienten mit Epilepsie und Fehlentwicklungen des Gehirns die automatisierte Auswertungsmethode SPM im Rahmen einer Flumazenil-PET zusammen mit einer hochauflösenden MRT und lieferten durch diese Art der Auswertung verwertbare Ergebnisse hinsichtlich der Fokuslokalisierung.

Dass die Anwendung automatisierter Verfahren auch bei nicht-nuklearmedizinischen Verfahren wie der MRT in Frage kommt, wurde bereits in mehreren Studien dargestellt (*Woermann et al., 1999; Vikhoff-Baaz et al., 2001*). Bei der Epilepsiediagnostik angefertigte MRT-Bilder sind, insbesondere wenn die Ursache eine fokale kortikale Dysplasie ist, durch visuelle Analyse oft schwer zu beurteilen (*Kassubek et al., 2002*). Fokale kortikale Dysplasie ist jedoch eine häufige Ursache für eine fokale Epilepsie. Zweck der Studie von *Kassubek et al., 2002*, war es, eine neue automatisierte und untersucherunabhängige voxel-basierte Technik für die Analyse von 3D-MRT-Bildern zu finden und so die fokale kortikale Dysplasie zu lokalisieren. Bei der Software handelte es sich um SPM 99. Für die Aufdeckung von fokalen kortikalen Dysplasien scheint nach dieser Studie die automatisierte Auswertung von 3D-MRT-Bildern eine sinnvolle Methode zu sein.

Viele Studien zeigen, dass automatisierte Auswertungsmethoden für die routinemäßige Anwendung bildgebender Verfahren, insbesondere der Positronenemissionstomographie, im klinischen Alltag geeignet sind.

Im nächsten Abschnitt werden die visuelle Analyse und die automatisierte Auswertung speziell in der Epilepsiediagnostik bei Kindern gegenübergestellt werden.

### **5.3 Lokalisationsdiagnostik speziell durch Positronenemissionstomographie bei Epilepsie bei Kindern**

#### **5.3.1 Visuelle Analyse**

Besonders bei Kindern mit schwerer Epilepsie ist die genaue Fokuslokalisierung für eine eventuelle Operation von großer Bedeutung. Für die prächirurgische Lokalisationsdiagnostik wird oft eine PET durchgeführt. Die PET-Bilder können visuell analysiert werden. Bei der vorliegenden Studie wurden PET-Daten von Kindern und jungen Erwachsenen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik durch visuelle Analyse beurteilt. Es zeigte sich, dass diese Form der Auswertung durch erfahrene Untersucher eine sinnvolle Methode ist. Dies trifft jedoch nicht für die visuelle Analyse durch weniger erfahrene Untersucher zu. Bei der

vorliegenden Studie konnten diese Untersucher den Epilepsiefokus nur schlechter lokalisieren als die erfahrenen Untersucher oder als dies durch die automatisierte Auswertung mit SPM 99 erfolgte. Durch erfahrene Untersucher und die automatisierte Methode konnte in etwa 50 Prozent der Fälle der Epilepsiefokus nach dem Goldstandard korrekt festgestellt werden.

Der Goldstandard der Fokuslokalisierung wurde aus der Kongruenz von klinischem Befund, Anfallssemiologie, interiktalem und iktalem EEG und MRT präoperativ gebildet und ggf. postoperativ bestätigt. Er ist jedoch auch kritisch zu betrachten. Bei 13 der 35 in die Bewertung eingegangenen Patientendaten (Hypothese eins) konnte der Fokus durch diagnostische Maßnahmen genau bestimmt werden. Bei diesen Patienten wurde ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit postoperativem Outcome nach Engel von I oder II vorgenommen. Die übrigen 22 Patienten hatten entweder nach der Operation ein schlechtes Outcome nach Engel ( $n = 6$ ) oder wurden aufgrund der nicht eindeutigen Fokuslokalisierung nicht operiert ( $n = 16$ ). Ob es sich also bei diesen Lokalisationen tatsächlich um den exakten Epilepsiefokus handelte, bleibt letztlich offen. Dies ist bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zu berücksichtigen.

Beim Wilcoxon-Test stimmten die Gruppen der erfahrenen und der weniger erfahrenen Untersucher hinsichtlich ihrer Epilepsielokalisation nicht miteinander überein. Untereinander zeigten jedoch die erfahrenen Untersucher im Kappa-Test und im Mc Nemar-Test eine hohe Übereinstimmung. Die weniger erfahrenen Untersucher stimmten untereinander in geringerem Maße als die erfahrenen Untersucher überein.

Analog zur Evaluation von PET-Daten ist bereits in früheren Studien die Wertigkeit der visuellen Analyse und der automatisierten Auswertung auch bei iktalen SPECT-Daten gegenübergestellt worden. Iktale SPECT-Untersuchungen werden zunehmend verwendet, um Anfallsherde bei Kindern mit refraktärer Epilepsie zu lokalisieren. Üblicherweise werden die SPECT-Daten visuell analysiert. In ihrer Studie konnten *Véra et al., 1999*, belegen, dass die visuelle Beurteilung bei einer gleichzeitigen Durchführung von iktal-interiktalem Substraktions-SPECT zusammen mit der MRT eine nützliche Methode in der Lokalisation der Anfallsursprungs ist. Bei der Studie von *Harvey et al., 1993*, war

die iktale SPECT bei Kindern mit Temporallappenepilepsie in über 90 Prozent der Fälle hinsichtlich der Fokuslokalisation nützlich.

In der Literatur wird die visuelle Auswertung der PET-Bilder bei Kindern mit Epilepsie als sinnvolles Verfahren angesehen. Es gibt jedoch fast keine Beiträge, welche, wie in der vorliegenden Studie, zwischen erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern unterscheiden. Dies ist aber für die Beurteilung des Verfahrens der visuellen Auswertung von essentieller Bedeutung, da - wie die vorliegende Studie nahelegt - ein signifikanter Unterschied zwischen der Beurteilung der erfahrenen und der weniger erfahrenen Untersucher besteht. Dies wurde bereits durch Studien im Bereich der Epilepsiediagnostik bei Erwachsenen aufgedeckt (*Drzezga et al., 1999*).

Vergleicht man die automatisierte Auswertung mit der visuellen durch weniger erfahrene Untersucher - dies geschah in der vorliegenden Arbeit - , dann zeigt sich, dass die automatisierte Auswertung für die Epilepsiediagnostik bei Kindern besser geeignet ist.

### 5.3.2 Automatisierte Auswertungsroutine

Automatisierte Auswertungsverfahren arbeiten meist mit dem Datensatz eines gesunden Kontrollkollektivs. Da bei der PET-Untersuchung eine radioaktive Substanz verwendet wird, ist es aus strahlenschutzrechtlichen Überlegungen schwierig, ein derartiges Kollektiv von Kindern zu rekrutieren. Dies ist auch ein Grund für fehlende Untersuchungen auf diesem Gebiet. In der vorliegenden Arbeit konnte ein Kontrollkollektiv relativ jungen Alters herangezogen werden. Da das durchschnittliche Alter dieses Kollektivs jedoch etwas höher lag als das des Patientenkollektivs (siehe 4.1), ist dies bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Studien belegen, dass sich hinsichtlich des zerebralen Glucosestoffwechsels erhebliche Unterschiede zwischen jungen und alten Patienten finden (*Azari et al., 1992; Eberling et al., 1995*). Für die Verwendung von Daten eines etwa altersentsprechenden Kontrollkollektivs in der vorliegenden Analyse spricht die Studie von *Azari et al., 1992*. In dieser wurde der unterschiedliche Glucosemetabolismus bei jungen und älteren Frauen in Ruhe mit der FDG-PET untersucht. Es zeigte sich bei den älteren Frauen ein reduzierter

---

Glucosestoffwechsel frontal und parietal in Ruhe. Diese Analyse bestätigt ähnliche Ergebnisse bei jungen und älteren Männern. Nach der Interpretation der Autoren ist bei einem älteren Kontrollkollektiv der zerebrale Glucosestoffwechsel in Ruhe im Vergleich zu jungen Patienten deutlich reduzierter. Viele Untersuchungen, welche sich mit der Fragestellung der richtigen Auswertungsmethode von PET-Befunden in der Epilepsiediagnostik bei Kindern beschäftigen, führten ihre Analysen nicht mit einem altersentsprechenden Kontrollkollektiv durch.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe des Kontrollkollektivs die Patientendaten mittels der automatisierten Auswertung SPM 99 verglichen und beurteilt. Es zeigte sich, dass SPM eine sinnvolle Methode zur Auswertung von PET-Daten bei Kindern mit Epilepsie ist. Die automatisierte Auswertung durch SPM und die visuelle Auswertung durch erfahrene Untersucher weisen ähnliche Ergebnisse in der Beurteilung des Epilepsieherdes der PET-Daten auf. Die Übereinstimmung der automatisierten Auswertung SPM und der visuell-qualitativen durch erfahrene Untersucher von ca. 50 Prozent mit dem Goldstandard hängt auch mit der Bildung des Goldstandards an sich zusammen (siehe 5.3.1). Interessant wären weitere Studien, welche die Bedeutung des Alters der Personen eines Kontrollkollektivs zum Gegenstand haben. Es wäre etwa sinnvoll, ähnliche Untersuchungen mit einem Kontrollkollektiv aus Erwachsenen und mit einem Kontrollkollektiv aus Kindern durchzuführen. Ebenfalls könnte in Erwägung gezogen werden, die Patienten in unterschiedliche Altersgruppen aufzuteilen um festzustellen ob bezüglich einzelner Altersabschnitte auffallende Unterschiede insbesondere im zerebralen Glucosemetabolismus bestehen. So könnten altersspezifische Effekte bei der automatisierten Auswertung aufgezeigt werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann jedoch auch angesichts ethischer Limitationen nicht zwingend verlangt werden, ein exakt altersentsprechendes Kontrollkollektiv auszuwählen. Die Ergebnisse der automatisierten Analyse mit einem nicht exakt altersentsprechenden, jedoch jungen Kollektiv waren sogar besser als die visuelle Analyse insgesamt. Potentiell wären die vorliegenden Ergebnisse mit einem exakt „gematchten“ Kollektiv jedoch noch aussagekräftiger. Fraglich bleibt auch die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf andere Populationen. Da die

Patienten der vorliegenden Studie zum Teil unterschiedlicher ethnischer Herkunft waren, liegt es nicht fern, dass ähnliche Ergebnisse in anderen Populationen ermittelt werden könnten.

Die Studie von *Signorini et al., 1999*, beschäftigte sich mit der klinischen Bedeutung der Auswertung von FDG-PET-Daten mit Hilfe von SPM. Bei Patienten mit degenerativen Störungen oder Entwicklungsdefiziten, wie Alzheimer-Krankheit, progressiver Aphasie, Multipler Sklerose und Epilepsie ist die automatisierte Form der Auswertung sinnvoll. Die Studie zeigt, dass die Anwendung von SPM bei der PET weiter verbreitet sein sollte. Die genaue anatomische Identifizierung der regionalen metabolischen Veränderungen ist wegen der direkten Beziehung zu einem stereotaktischen Raum ein Vorteil der Voxel-zu-Voxel-Analysen (*Talairach und Tournoux, 1988*). SPM ist eine wertvolle Methode für den Vergleich funktioneller Bildgebung zwischen verschiedenen Patientengruppen und wird häufig bei Untersuchungen von Erwachsenen angewendet, seltener bei Kindern. Die Studie von *Muzik et al., 2000*, untersuchte die FDG-PET-Daten von 13 Kindern mit Epilepsie mit Hilfe von SPM. Hierfür wurden MRT-Aufnahmen und FDG-PET-Bilder von 17 erwachsenen Kontrollpersonen angefertigt. Die Ergebnisse der PET-Bilder zeigten bei Kindern unter sechs Jahren eine große Anzahl von Artefakten. Das ist nach Meinung der Autoren auf die nur aus Erwachsenen zusammengesetzte Kontrollgruppe zurückzuführen. Danach erscheint es also nicht sinnvoll, PET-Daten von Kindern bis zu sechs Jahren mit Hilfe von SPM mit einer Kontrollgruppe aus Erwachsenen auszuwerten. Es wäre daher von Bedeutung, bei dieser Altersklasse ein gleichaltriges Kontrollkollektiv zu rekrutieren, da Unterschiede hinsichtlich des Glucosemetabolismus bestehen könnten. Ab einem Alter von sechs Jahren scheint nach Interpretation der Autoren dieser Metabolismus ähnlich dem von erwachsenen Personen zu sein.

In der vorliegenden Studie wurden die 35 Kinder der Hypothese eins nicht in verschiedene Altersklassen eingeteilt. Das heißt, es wurden von Säuglingen bis hin zu jungen Erwachsenen hinsichtlich der Aufnahme und Aufteilung keine Unterschiede gemacht. Das ist insoweit ein Vorteil, als sich die Ergebnisse in allen Altersgruppen bestätigen lassen. Nach *Muzik et al., 2000*, wäre es sinnvoll, zumindest Kinder unter sechs Jahren und Kinder, die älter als sechs Jahre sind,

getrennt hinsichtlich der Beurteilbarkeit von PET-Bildern durch SPM zu betrachten. Es wären auch weitere Untersuchungen bezüglich unterschiedlicher automatisierter Auswertungsverfahren sinnvoll. So erscheinen Unterschiede der verschiedenen Programme - z.B. SPM 99 und 3D-SSP - hinsichtlich der korrekten Fokuslokalisierung möglich.

In der Studie von *Ferrie et al., 1997*, wurde die visuelle und die semiquantitative Analyse von FDG-PET hinsichtlich der Aufdeckung von kortikalen Defekten bei 32 Kindern mit kryptogener Epilepsie gegenübergestellt. Verglichen mit der semiquantitativen Analyse wies die visuelle Analyse eine geringere Sensitivität, aber eine höhere Spezifität bei der Aufdeckung eines bilateralen oder diffusen Hypometabolismus auf. Die Studie von *Votaw, 2000*, beschäftigte sich ebenfalls mit den unterschiedlichen Analysemöglichkeiten der PET-Daten. Sollen bei der Epilepsie hypometabole Regionen in der PET lokalisiert werden, dann wäre es demnach eine sinnvolle Methode, die hypometabolen Abschnitte mit den entsprechenden Regionen der kontralateralen Seite und mit einer Referenzregion zu vergleichen. Nach *Theodore, 2002*, ist die PET-Untersuchung für die Epilepsiediagnostik eine teure und komplexe Technik, welche ein hohes Maß an Erfahrung von Seiten der Benutzer erfordert. Durch die Anwendung von zumindest semiquantitativen Analysen, anstelle der reinen visuellen Analyse, könnte die Aussagekraft der PET im Rahmen der Epilepsiediagnostik verbessert werden. Diese Aussage wurde auch in der vorliegenden Studie bestätigt. Sofern die Untersucher in der visuellen Analyse nicht ausreichend versiert sind, sollte der automatisierten Auswertung durch SPM Vorrang gewährt werden. Durch diese könnte der epileptogene Fokus bei Kindern mit Epilepsie exakter und reproduzierbarer beurteilt werden.

#### **5.4 Identifizierung von narkosespezifischen Effekten auf den zerebralen Glucosemetabolismus**

Bei der Frage nach narkosespezifischen Effekten der PET auf den zerebralen Glucosemetabolismus bei Kindern mit Epilepsie ergaben sich folgende Resultate:

- Bei nahezu allen Kindern, welche zur Durchführung der PET eine Narkose erhielten (n = 40), fand sich in den SPM-Analysen ein umschriebener bilateraler Hypometabolismus im okzipitalen Kortex. Am ausgeprägtesten war der Hypometabolismus im Bereich des Sulcus calcarinus (Brodmann 17). Bei keinem der 71 Kinder lag als Verdachtsdiagnose eine rein okzipitale Epilepsieform vor. Allerdings konnte eine Beteiligung des okzipitalen Kortex aufgrund der zum Teil sehr ausgedehnten pathologischen Veränderungen in der Epilepsiediagnostik (zum Teil hemisphärisch) nicht ausgeschlossen werden. So lag bei etwa 20 Prozent der Patienten in beiden Gruppen (Narkosegruppe/ Nichtnarkosegruppe) eine Epilepsieform vor, die auf ausgedehnten pathologischen Veränderungen beruhte, welche sich zum Teil bis auf den okzipitalen Kortex erstreckten. Es bleibt nicht gänzlich auszuschließen, dass der Unterschied zwischen Narkosegruppe und Nichtnarkosegruppe in den SPM-Analysen zum Teil nicht nur auf die Narkose, sondern auch auf tatsächliches epileptogenes Gewebe zurückzuführen ist. Diese Veränderungen reichen allerdings nicht aus, um den deutlichen, beidseitig okzipital gefundenen symmetrischen Unterschied in den Gruppenanalysen zwischen Narkose und Nichtnarkose zu erklären, insbesondere da der Anteil der Patienten, die in der PET ausgedehnte Veränderungen mit Beteiligung des okzipitalen Kortex aufweisen, in beiden Gruppen etwa gleich ist, so dass von einem narkosespezifischen Effekt ausgegangen werden kann. Der Anteil an Patienten mit pathologischen (einseitigen) Veränderungen, die auf den okzipitalen Kortex übergreifen, war in beiden Gruppen etwa gleich groß. Der bilaterale okzipitale Hypometabolismus, der

sich nur in der Narkosegruppe fand, dürfte demnach tatsächlich auf die Narkose zurückzuführen sein. Bei 35 Kindern, welche aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth zugewiesen wurden und bei welchen ein Goldstandard der genauen Lokalisation des Epilepsieherdes vorlag, fand sich bei der Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard bis auf eine Ausnahme weder bei narkotisierten noch bei nichtnarkotisierten Patienten ein bilateraler okzipitaler Fokus. Es zeigte sich hier bei beiden Patientengruppen zu etwa gleichen Teilen in einigen Fällen eine unilaterale Beteiligung des okzipitalen Kortex, d.h. es waren zusätzlich noch andere Hirnregionen betroffen, so dass sich auch in diesem besonders klar definierten Patientenkollektiv kein Anhalt für eine betonte okzipitale Beteiligung der Epilepsie bei narkotisierten Patienten ergab.

- Es war kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Lokalisation des okzipitalen Hypometabolismus bei Verwendung von Sevofluran (n = 21) oder von Propofol (n = 15) zu ersehen. Die Unterschiede beider Inhalationsnarkotika sind marginal. Deshalb scheint es für die Richtigkeit der Beurteilung der PET-Daten nicht von Bedeutung zu sein, das eine Narkotikum dem anderen vorzuziehen.

*Metsahonkala et al., 2002*, untersuchten das Auftreten und die prognostische Relevanz von fokalen Defekten betreffend den zerebralen Glucosemetabolismus bei Säuglingen mit symptomatischen und kryptogenen Anfällen. Bei sieben Kindern mit kryptogenen und bei zehn Kindern mit symptomatischen Anfällen wurden eine MRT, ein Video-EEG und eine FDG-PET durchgeführt. Die Untersuchung zeigte, dass infantile Anfälle häufig mit einem vorübergehenden Hypometabolismus speziell okzipital assoziiert sein können. Dieser Hypometabolismus ist meist nicht mit tatsächlichen strukturellen Läsionen verbunden und deutet auch nicht auf eine schlechtere Prognose hin.

Da in der vorliegenden Studie keine Altersdifferenzierung vorgenommen wurde und somit die Gruppe der Säuglinge (5 von 40 Narkose-Patienten < 1 Jahr, keiner der 31 Nichtnarkose-Patienten < 1 Jahr) bezüglich des okzipitalen Hypometabolismus nicht separat betrachtet wurde, wäre es möglich, dass es sich

bei diesen Patienten um einen vorübergehenden verminderten zerebralen Stoffwechsel okzipital handelt, der nicht mit der Narkose im Zusammenhang steht (*Metsahonkala et al., 2002*).

In der Studie von *Maeda et al., 1993*, wurden fünf Kinder mit idiopathischem West-Syndrom mittels der FDG-PET untersucht. Während die tonischen Anfälle anhielten, trat bei zwei Kindern in temporo-parieto-okzipitalen Regionen beidseits ein Hypometabolismus auf, der nach dem Aufhören der Anfälle nicht mehr zu sehen war. Diese Studie zeigte, dass speziell beim idiopathischen West-Syndrom PET-Abnormalitäten vorübergehend lokalisiert auftreten können, die keine organischen fokalen Läsionen darstellen. Das West-Syndrom ist eine vergleichsweise seltene und schwer erfolgreich zu behandelnde Form von Epilepsie, die bei Säuglingen in der Regel in der Zeit zwischen dem dritten und zwölften Monat nach der Geburt auftritt. In der vorliegenden Studie wurde nicht zwischen den einzelnen fokalen Epilepsien oder Epilepsiesyndromen unterschieden. Es wurden alle Kinder und Jugendlichen in die Studie eingeschlossen, die an einer therapierefraktären fokalen Epilepsie litten. So könnte es sein, dass bei speziellen Epilepsieformen – nach *Maeda et al., 1993*, beim idiopathischen West-Syndrom – ein vorübergehender Hypometabolismus während der PET auftritt, der für das eigentliche Epilepsiesyndrom nicht von Bedeutung ist. Die Studien von *Maeda et al., 1993*, und *Metsahonkala et al., 2002*, lassen den Schluss zu, dass ein okzipitaler Hypometabolismus bei Säuglingen und Kleinkindern mit Anfallsleiden oft ein vorübergehendes Phänomen zu sein scheint, das nicht notwendigerweise mit tatsächlichen strukturellen Läsionen verknüpft sein muss.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erhärten zu können, wären weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven zur genauen Aufdeckung der Mechanismen sinnvoll, welche hinsichtlich Alter und Epilepsieform konkreter differenzieren. Da aber der okzipitale Hypometabolismus, welcher bei der Narkosegruppe gefunden wurde, nicht bei der Nichtnarkose-Gruppe darzustellen war, ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um einen narkosespezifischen Effekt handelt.

In der Studie von *Wong et al., 2004*, wurde der okzipitale Metabolismus durch die PET nach temporaler Lappenresektion bei therapierefraktärer Epilepsie bei elf

---

Patienten im Alter von 19 bis 37 Jahren (Durchschnitt 29,8 Jahre) analysiert. Ein okzipitaler Hypometabolismus in Abwesenheit von strukturellen Läsionen fand sich bei sieben Patienten mit kontralateralen visuellen Ausfällen und bei einem der vier Patienten ohne visuelle Ausfälle. Die Autoren folgerten, dass dieser Hypometabolismus auf eine Unterbrechung der optischen Bahnen zurückzuführen ist und persistierend zu sein scheint. Es ist demnach zu vermuten, dass der okzipitale Kortex für zerebrale Interventionen wie eine Lappenresektion anfällig ist. Da die PET für die vorliegende Studie präoperativ durchgeführt wurde, kommt somit der Einfluss einer Lappenresektion als Ursache für den okzipitalen Hypometabolismus nicht in Frage. Das Ergebnis der Studie von *Wong et al., 2004*, ist für diese Arbeit jedoch von Bedeutung, da demnach besonders der okzipitale Kortex anfällig für zerebrale Störungen und Einflüsse zu sein scheint. Interessant wäre auch eine Wiederholung der PET nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff, dies ist jedoch zu rein wissenschaftlichen Zwecken aufgrund der Strahlenbelastung aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

*Kim et al., 2001*, beschäftigten sich mit dem Thema, ob eine interiktale FDG-PET oder eine <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SPECT nützlich ist, epileptogene Zonen vom okzipitalen Kortex ausgehend zu finden. Die Studie zeigte, dass bei dieser Epilepsieform die iktale SPECT hilfreich ist bei der Hemisphärenzuordnung, aber weniger hilfreich bei der eigentlichen Lokalisation. Die interiktale FDG-PET ist nach Interpretation der Autoren jedoch nützlich sowohl bei der Hemisphärenbestimmung als auch bei der tatsächlichen Lokalisation von epileptogenen Zonen im okzipitalen Kortex.

Auch in der Untersuchung von *Sturm et al., 2000*, wurde die iktale SPECT und die interiktale FDG-PET bei therapieresistanter okzipitaler Epilepsie hinsichtlich der Genauigkeit der Lokalisationen epileptogener Zonen verglichen. Besonders bei extratemporaler Epilepsie, die in der MRT keine Auffälligkeiten zeigt, scheint die iktale SPECT wertvoll zu sein.

Für verschiedene pharmakologische Substanzen, die zum Teil auch nicht primär auf neurologische oder psychiatrische Therapien bzw. zerebrale Wirkung ausgerichtet sind, hat sich ein Einfluss auf den zerebralen Metabolismus nachweisen lassen. *Juengling et al., 2000*, untersuchten den Einfluss einer Interferon alpha-Therapie auf den zerebralen Glucosemetabolismus und deren

---

Korrelation mit neuropsychiatrischen Symptomen. Elf Patienten, behandelt mit Interferon alpha wegen einer chronischen Hepatitis C, wurden mit Hilfe neuropsychiatrischer Tests und einer zerebralen FDG-PET vor und in der zwölften Woche der Behandlung untersucht. In der zwölften Woche der Interferon alpha-Therapie fand sich bei allen Patienten ein signifikanter Hypometabolismus im präfrontalen Kortex. Die Studie zeigte, dass peripher gegebenes Interferon alpha einen signifikanten Einfluss auf den zerebralen Glucosemetabolismus hat. Relevant für die vorliegende Studie ist diese Aussage, da sie einen Hinweis darauf gibt, dass bestimmte Medikamente einen Einfluss auf den zerebralen Glucosestoffwechsel haben.

*Alkire et al., 1995*, zeigten mit Hilfe der FDG-PET die zerebralen metabolischen Veränderungen auf, welche während einer Narkose mit Propofol auftreten können. Propofol bewirkt eine globale Herabsetzung des Stoffwechsels des menschlichen zentralen Nervensystems. Dieser Einfluss auf den zerebralen Stoffwechsel war nach Ansicht der Autoren reproduzierbar.

Ähnliche Untersuchungen wie die vorliegende Studie führten *Juengling et al., 2002*, durch. Die Untersucher beschäftigten sich mit dem Einfluss der Narkose unter Propofol auf den zerebralen Metabolismus während der FDG-PET bei 30 Kindern mit schwerer myokloner Epilepsie. 24 Kinder erhielten vor der FDG-PET-Untersuchung eine intravenöse Narkose mit Propofol. Bei der Aufnahme der Fluorodeoxyglucose waren alle Patienten mit Propofol stark sediert und nicht bei Bewusstsein. Auch hier wurde zuerst die Narkose durchgeführt und anschließend die Fluorodeoxyglucose verabreicht. Dies hat zur Folge, dass zum Zeitpunkt der Aufnahme der Glucose der Patient bereits nicht mehr bei Bewusstsein ist und sich in Ruhe befindet. Inwieweit die Eignung der PET für die Epilepsiediagnostik bei Kindern noch besser wäre, wenn die Fluorodeoxyglucose vor der Narkose verabreicht würde, muss in weiteren Studien noch evaluiert werden.

Für die Vergleiche der PET-Daten der Patienten wurden in der Studie von *Juengling et al., 2002*, zwei unterschiedliche Kontrollgruppen verwendet. Der erste Vergleich wurde mit einer Kontrollgruppe, die sich aus gesunden erwachsenen Personen zusammensetzte, durchgeführt. Für den zweiten Vergleich dienten die Daten einer dem Alter der Patienten entsprechenden Kontrollgruppe. Bei diesen Kindern handelte es sich jedoch um

---

Epilepsiepatienten, die keine Narkose für die FDG-PET bekamen. Das bedeutet, dass eine altersentsprechende Kontrollgruppe ohne das Gehirn betreffende Störungen nicht vorhanden war. Es wurde mit SPM 99 gearbeitet. Die Ergebnisse beider Vergleiche stellten signifikante hypometabole Areale im medialen parieto-okzipitalen Kortex beidseits bei allen narkotisierten Kindern dar. Es konnte gezeigt werden, dass der bilaterale parieto-okzipitale Hypometabolismus ein Narkoseeffekt ist.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden die Ergebnisse von *Juengling et al., 2002*, bestätigt. Beide Studien sind jedoch differenziert zu werten. Für die vorliegende Arbeit wurden zwei verschiedene Narkosemittel (Sevofluran und Propofol) verwendet. Es wurde gezeigt, dass bezüglich der Anwendung von Sevofluran und von Propofol hinsichtlich der Lokalisation des okzipitalen Hypometabolismus als narkosespezifischer Effekt keine signifikanten Unterschiede bestehen. *Juengling et al., 2002*, untersuchten Kinder mit myokloner Epilepsie. Die vorliegende Studie schloss generell Kinder mit fokaler therapierefraktärer Epilepsie ein. Somit sind die vorliegenden Ergebnisse aussagekräftig für Kinder mit therapierefraktärer Epilepsie. Weiter war die Wahl der Kontrollgruppen unterschiedlich. So wurden hier die Vergleiche mit SPM 99 mit einer jugendlichen Kontrollgruppe durchgeführt. Wesentlich war es, dass es sich dabei um junge Personen handelte, welche keine das Gehirn betreffenden Erkrankungen hatten. Bei ihnen wurde eine Ganzkörper-PET aufgrund anderer Störungen vorgenommen. Studien belegen, dass Unterschiede hinsichtlich des zerebralen Glucosestoffwechsels in Ruhe bei jungen und älteren Patienten bestehen (*Azari et al., 1992; Eberling et al., 1995*). Bei älteren Personen findet sich meist ein verminderter zerebraler Glucosestoffwechsel in Ruhe. Die Studie von *Eberling et al., 1995*, untersuchte den zerebralen Glucosemetabolismus bei acht gesunden älteren und neun gesunden jungen Personen mit der FDG-PET. Die älteren Personen zeigten deutlich einen reduzierten Metabolismus im Bereich des Temporallappens. Daher ist anzunehmen, dass es für korrekte Ergebnisse hinsichtlich narkosespezifischer Effekte während der PET bei Kindern mit Epilepsie sinnvoll ist, ein altersentsprechendes Kontrollkollektiv zu verwenden. Die vorliegende Studie arbeitete im Gegensatz zu bisherigen Untersuchungen mit

einer Kontrollgruppe, die sich zumindest aus jungen Personen, die keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen, zusammensetzte.

## 6 Zusammenfassung

Es ergeben sich im Wesentlichen zwei Aussagen:

- Zum einen wurden die visuelle Analyse durch erfahrene und durch weniger erfahrene Untersucher und die automatisierte Auswertung durch SPM 99 (statistical parametric mapping) verglichen. Es wurden die PET-Daten von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit fokaler pharmakoresistenter Epilepsie verwendet. Es zeigte sich, dass die automatisierte Auswertung durch SPM und die visuelle Analyse durch erfahrene Untersucher bei der PET-Untersuchung in etwa gleichermaßen zur genauen Fokuslokalisierung einer Epilepsie im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik bei Kindern geeignet sind. Die PET-Untersuchung stellt mit diesen Auswertungsmethoden somit für die prächirurgische Epilepsiediagnostik zusammen mit der EEG- und MRT-Untersuchung ein sinnvolles und ergänzendes Verfahren dar. Die weniger erfahrenen Untersucher erbrachten ein weitaus schlechteres Ergebnis bei der Beurteilung der PET-Bilder. Die visuelle Analyse erfordert folglich eine große Erfahrung der Untersucher. Somit sollte die automatisierte Auswertung der PET-Daten durch SPM routinemäßig als Verfahren in der Epilepsiediagnostik bei Kindern eingesetzt werden. Allerdings ist für die Analyse der PET-Bilder durch SPM ein Kontrollkollektiv notwendig. Aus ethischen Gründen ist es schwierig, für Kinder eine geeignetes altersentsprechendes Normkollektiv zu rekrutieren. Es ist bisher zu wenig untersucht, inwieweit die Ergebnisse durch ein Kontrollkollektiv von Erwachsenen verfälscht werden. In der vorliegenden Studie wurde ein Kontrollkollektiv von zwölf jungen Personen herangezogen, welche keine das Gehirn betreffenden Erkrankungen hatten.
- Zum anderen zeigte sich bei Kindern mit fokaler therapierefraktärer Epilepsie, bei welchen zur Durchführung der PET eine Narkose mit Propofol oder Sevofluran erfolgte, ein Hypometabolismus im Bereich des

okzipitalen Kortex in den SPM-Analysen. Dieser verminderte Stoffwechsel war nicht mit dem tatsächlichen epileptogenen Fokus assoziiert. Bei keinem der Kinder lag als Verdachtsdiagnose eine rein okzipitale Epilepsieform vor. Allerdings konnte eine Beteiligung des okzipitalen Kortex durch die zum Teil sehr ausgedehnten pathologischen Veränderungen in der Epilepsiediagnostik nicht ausgeschlossen werden. Der Unterschied zwischen Narkosegruppe und Nichtnarkosegruppe in den SPM-Analysen könnte somit zum Teil nicht nur auf Narkoseeffekte, sondern auch auf tatsächliches epileptogenes Gewebe zurückzuführen sein. Diese pathologischen Veränderungen reichen allerdings nicht aus, um den deutlichen Unterschied, welcher in den Analysen zwischen Narkosegruppe und Nichtnarkosegruppe festgestellt wurde, zu erklären. Der Anteil von Patienten mit pathologischen (einseitigen) Veränderungen, die auf den okzipitalen Kortex übergreifen, war in beiden Gruppen etwa gleich groß, so dass der bilaterale okzipitale Hypometabolismus, der sich nur in der Narkosegruppe fand, tatsächlich auf die Narkose zurückzuführen sein dürfte. Bei 35 Kindern, welche aus dem Behandlungszentrum Vogtareuth zugewiesen wurden und bei welchen ein Goldstandard der genauen Lokalisation des Epilepsieherdes vorlag, fand sich bei der Fokuslokalisierung nach dem Goldstandard bis auf eine Ausnahme weder bei narkotisierten Patienten noch bei nichtnarkotisierten Patienten ein bilateraler okzipitaler Fokus. Es zeigte sich hier bei beiden Patientengruppen zu etwa gleichen Teilen in einigen Fällen eine unilaterale Beteiligung des okzipitalen Kortex, d.h. es waren zusätzlich noch andere Hirnregionen betroffen, so dass sich auch in diesem besonders klar definierten Patientenkollektiv kein Anhalt für eine betonte okzipitale Beteiligung der Epilepsie bei narkotisierten Patienten ergab. Hinsichtlich des Einflusses auf den zerebralen Hypometabolismus im Bereich des okzipitalen Kortex bestand bei der Narkose mit Sevofluran und mit Propofol in Bezug auf die Fokuslokalisierung kein signifikanter Unterschied. Es ist somit davon auszugehen, dass es sich bei dem bilateralen okzipitalen Hypometabolismus der Narkosegruppe in den SPM-Analysen um einen Narkoseeffekt handelt, was bei der Beurteilung der PET-Daten zu

beachten ist. Um die genauen Mechanismen dieses Hypometabolismus aufzudecken, sind jedoch weitere Studien erforderlich.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

Anzahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Patienten Initialen	A.M.	B.R.	B.J.	B.M.	B.Jo.	B.I.	E.Ö.	F.G.	F.Ge.	G.M.	H.P.	H.J.
Geschlecht	m	m	m	m	m	w	m	w	m	m	m	w
Alter PET Jahre	15	13	17	16	5	14	10	1	11	11	8	3
Alter PET Monate	3	6	11	6	7	11	3	6	6		1	4
Narkose	X				X		X	X		X	X	X
Art Narkose	Pr				Th		S	S		S	S	S
OP				X			X	X	X	X		
Klassifikation nach Engel				II			Ia	Ia	Ia	op		
Gruppe2	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Goldstandard	T Li	F Re	Z P Re	T Li	Hem Re	T P O Re	Hem Li	T P O Li	F Re	Hem Re	T O Li	T Li
E1	T F Li2		T Re4	T F Li4	Z Li4	T Li1	F bis P Li4	P T Li4	F Re2	gesamte Hem hpsl O nicht Basalganglien Re 2	Z bis O Thalamus Li4	T Li4
E2	T F Li4	T Li1	T Re2	T Li4	Z Li4		Hem Li4	T Li3		T O Re3	T Z O Li4	T > Z Li3
E3	T F Li2	gering T Re1	T Re2	F T Li3	T Li4	T Li1	Hem hpsl F T P Li4	T P Li2/3	F T Re1/2	T F O gering P Re2/3	T P O Li4	T Li2
WE1	T Li2	T Li1	T Li1	T Li/Re3	Z T Li>Re4	Z Re>Li2	Hem Li4	Z Li>Re2	T Re>Li3	T Z Re>Li3	O P T Li1	T Li O Re>Li 3
WE2	T Li/Re P Li2	T P Li/Re3	T Li/Re1	T Li/Re1	T P Li/Re3	T Li/Re2	Hem Li4	T Li>Re2	T Li/Re2	T > O Re>Li2	T P O Z Li>Re4	T O P Li>Re3
SPM	F T Li	Ho-F Li	F Li	T Li diskret F Li/Re	Praemot T Li gering T F Re	Praemot Li gering F Re	F T P Li	F T Li	Ho-F Re diskret F-bas Li/Re	T F Li/Re Praemot Li	Z T P F Li	F T Li

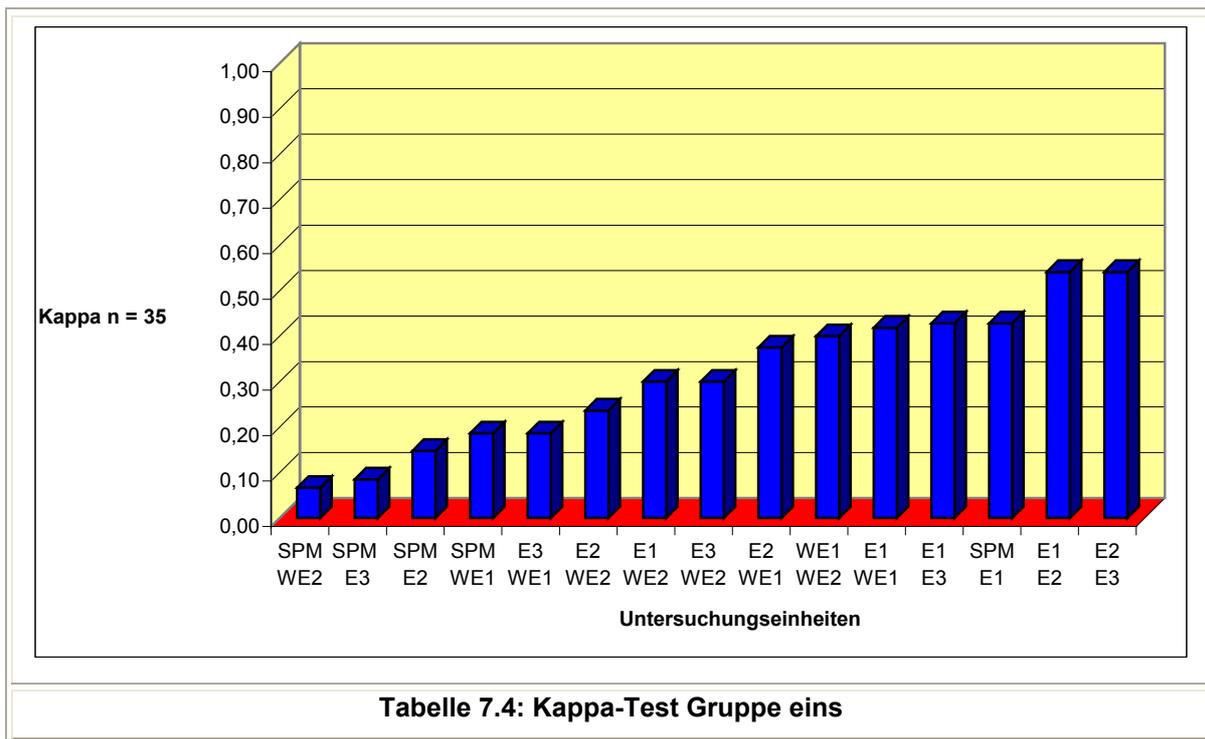
Tabelle 7.1: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 1 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6)

Anzahl	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Patienten Initialen	K.A.	K.M.	K.T.	L.M.	L.Mi.	L.J.	L.S.	L.A.	M.K.	M.F.	M.L.	M.K.
Geschlecht	m	m	m	m	m	w	m	m	w	m	m	m
Alter PET Jahre	4	6	2	1	8	8	12	6	16	4	3	13
Alter PET Monate	10	2	10	5	5	4	6	8	8	9	3	11
Narkose	X	X	X	X	X	X		X		X	X	
Art Narkose	S	Pr	Pr	Pr	Pr	Pr		Pr		S	Pr	
OP	X		X	X				X	X	X	X	
Klassifikation nach Engel	I b		op III	Ia				I a	I b	op IV	op III	
Gruppe 2	X	X		X	X	X	X	X	X			X
Goldstandard	T P O Li	T P O Li	Hem Li	T P O Re	P O Li	Z P O Re	F Re	T Li	T Re	T P O F Li	T P O Re	O Li
E1	P Re > P-O Li 2	P O T Li 3	P bis O Re 3	T Li/Re 2	F T Z Li 3			T > F Z Li 4 weniger: gesamte Hem Li 4	T Re 4	O Li 2	F bis P Re 2	T Li 2
E2	T Li/Re 1/2	Hem Li bes. T P Li 4	O Re 2	T Li/Re 2	Z Basalganglien F Li 2	T Li/Re 2		T > F Z Li 4	T Re > Z Li 3	F > T > Ho-P Li 1	Re T > Re Z > Re F 3	T Li 2
E3	P bis O Li 1/2	T P O F Li 2	P bis O Re 2/3	O Li 1	Hem Li 3			Hem hpsl P Li 4	T Re 1/2	F O gering P Li 1/2	Hem hpsl O P F Re 3	T Li/Re 1
WE1	Z Li/Re 2	T Li 2	O Li 3	T Li/Re 3	T Li > Re 4	Z Li > Re 2	T Li/Re 3	T F Li 4	T Re > Li 4	T Li/Re 3	T Z Re > Li 3	T Z Li/Re 3
WE2	T Li/Re 1	T O Li > Re 3	T Li/Re 2	T > O Li/Re 1	T > O Li > Re 3	T Li/Re 1	T > P Li/Re 2	Hem Li T Li/Re 4	T O Li/Re 3		T Li/Re 1	T Li/Re 2
SPM	F T Li	Praemot Li F T Z Li	Praemot Li F T Li	Ho F Li	F bis T Li	F T Li	F-bas Re weniger P Re	F T Li		F T Li	Praemot F T Li F T Z Re	

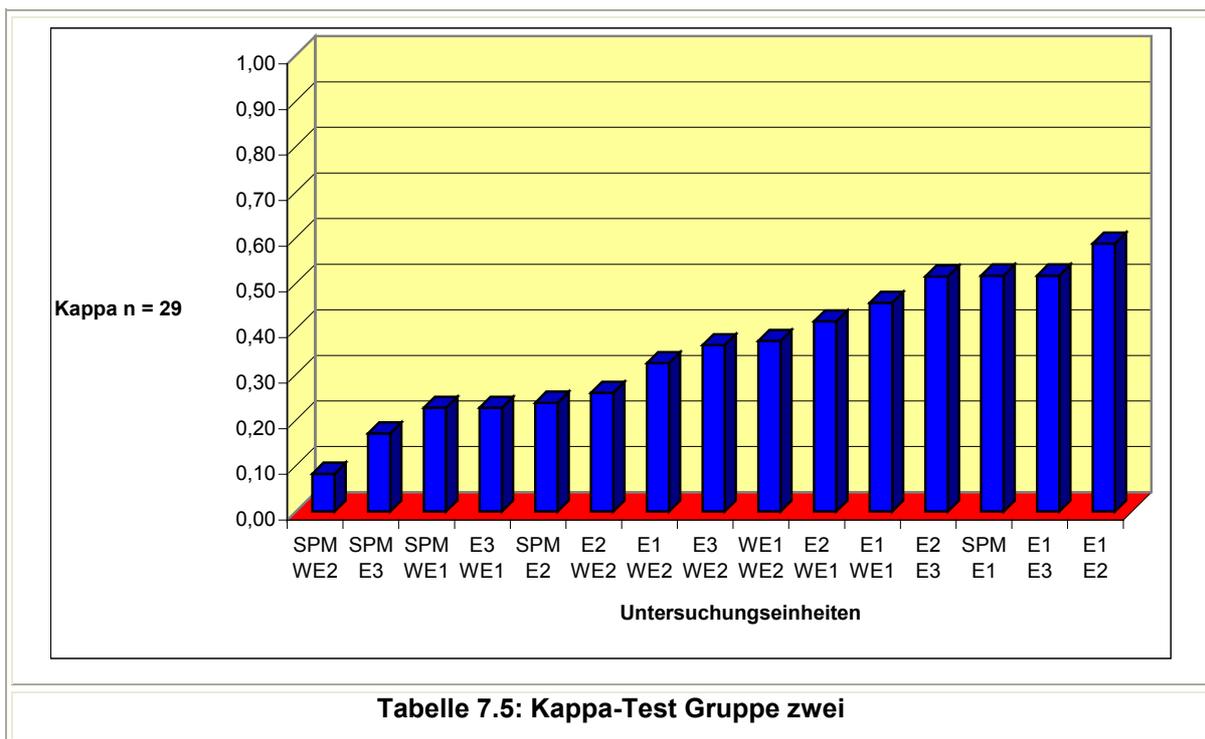
Tabelle 7.2: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 2 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6)

Anzahl	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Patienten Initialen	O.E.	Ö.A.	P.L.	R.H.	R.M.	Sch.F.	Sch.M.	Sh.B.	W.C.	W.F.	W.M.
Geschlecht	w	w	w	w	m	m	m	m	w	m	w
Alter PET Jahre	19	18	11		13	16	7	21	15		13
Alter PET Monate	6	2	10	9	11	2	4	7	8	10	13
Narkose				X	X		X			X	X
Art Narkose				NB	S		Pr			S	NB
OP		X	X	X		X	X	X			X
Klassifikation nach Engel		I a	I b	III a		I b	I b	I a			op IV
Gruppe 2	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
Goldstandard	T Li	P O Li	O Re	Hem Li	F T Li	T Li	T Li	T Li	F Li/Re	T P O Li/Re	F Li
E1	T Z Li 1	T O Li 3/4	O Re 4	diskret gesamt Hem hpsl T Li 2	Z bis O T Li > Re 1	T Li 4		T Re 1		P bis O Li 3	
E2	Z Li 2	T > Ho-P Li 3	T Li > Re 2	T Li 1	T Li Z Li F Li / > T Re Z Re 3	T Li 4	T > Z Li/Re 2	T Li 1/2	T Li/Re 1	Z Re 1	
E3	T Li 1	T Li > Re 1/2	P bis O Re P Li 1/2		T P O Li/Re 2/3	T F Li 2/3	T P Li/Re 1/2	T Li 1/2	F Li 1	O Li 1/2	T Li 1/2
NE1	T Z Li/Re	T Li > Re 4	Z Re 2	T Li 2	T Re > Li 2	T Re > Li Z Li > Re 4	T Z O Li/Re 3	T Li > Re O Li/Re 3	T P Li/Re 3	T Re > Li P O Li > Re Z Li/Re 2	O Li > Re T Re > Li 4
NE2	T O Li > Re 2	T Li/Re 2	T Li/Re 2		T P O Z Li/Re 3	T Li/Re 3	T Z O Li/Re 4	T Z Li/Re 3	T Li/Re 4	T Li/Re 2	T Li/Re 3
SPM	Praemot Li	Praemot Li	O Re	F T Li	P bis O Li	T Li	T Li	Kleinhim	Praemot Li F Re	T Z F O Li	T Li/Re

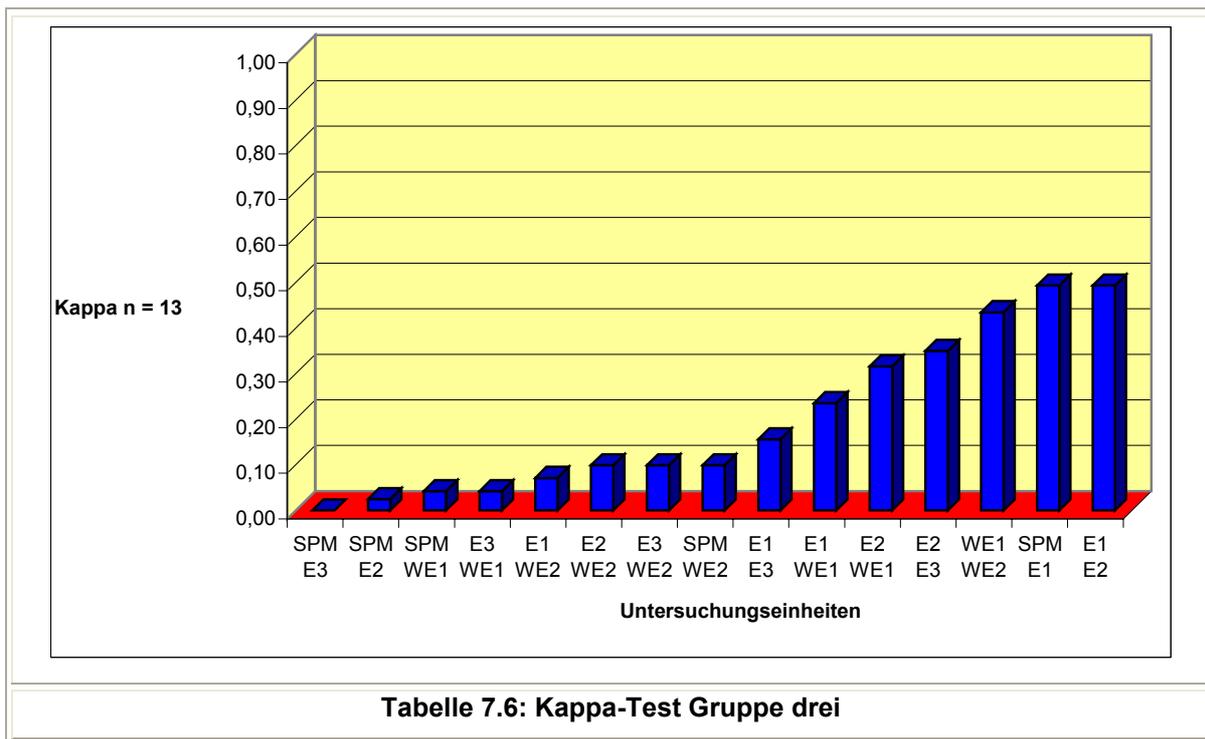
Tabelle 7.3: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 3 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6)



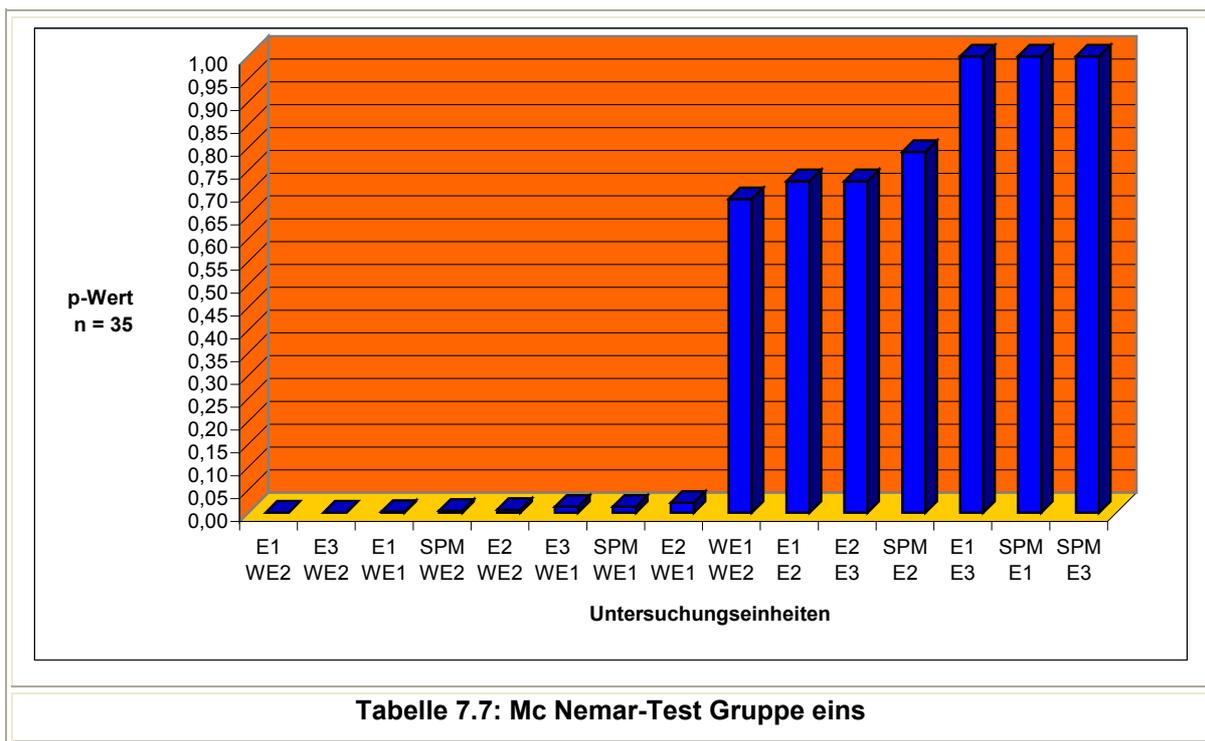
**Tabelle 7.4: Kappa-Test Gruppe eins**



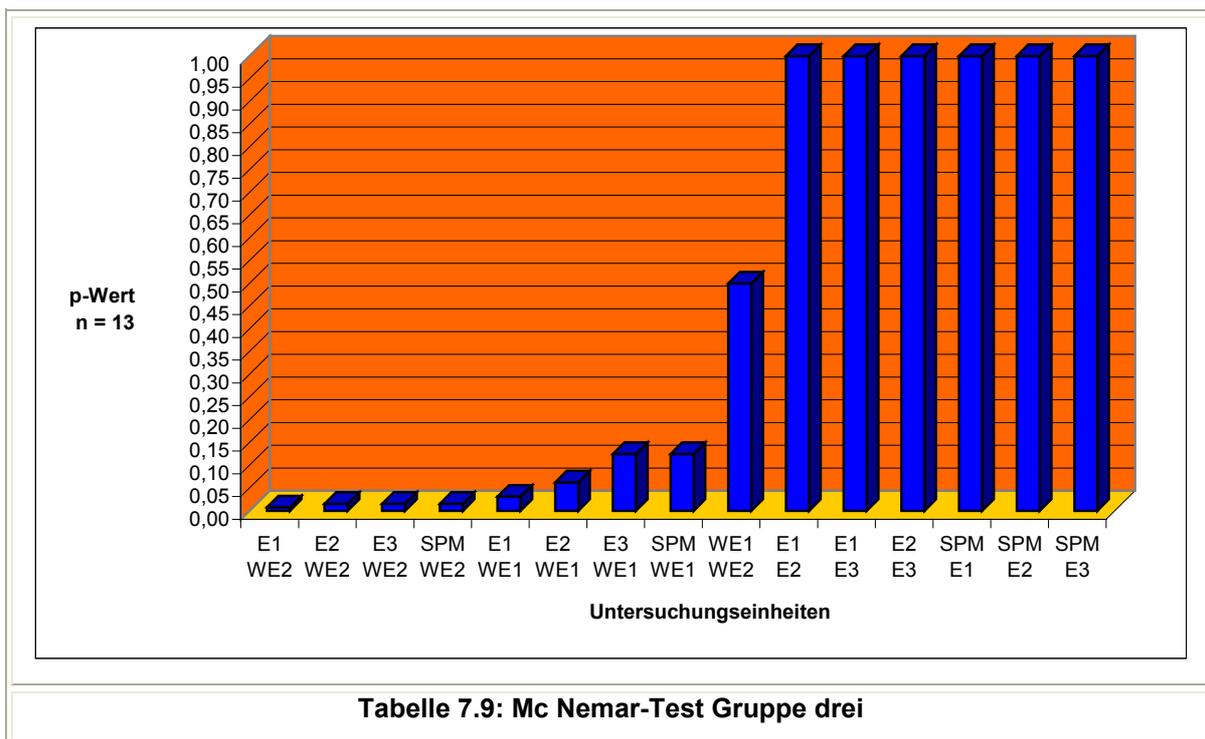
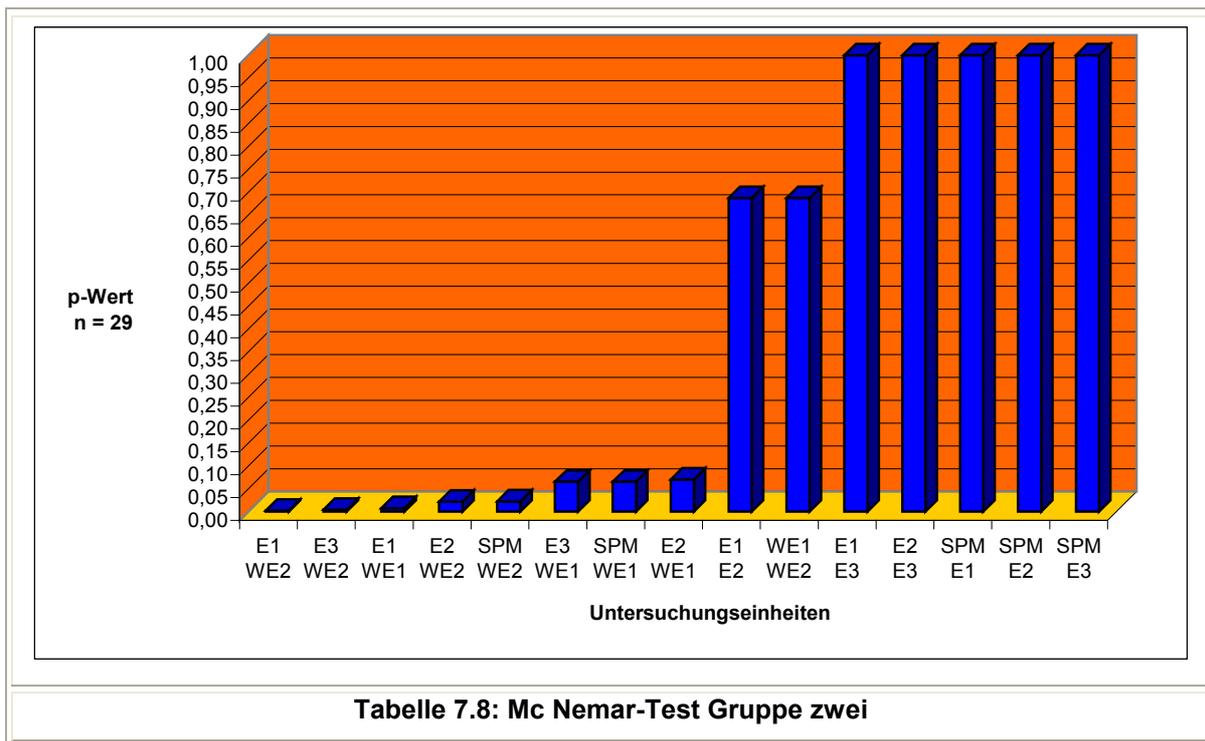
**Tabelle 7.5: Kappa-Test Gruppe zwei**



**Tabelle 7.6: Kappa-Test Gruppe drei**



**Tabelle 7.7: Mc Nemar-Test Gruppe eins**



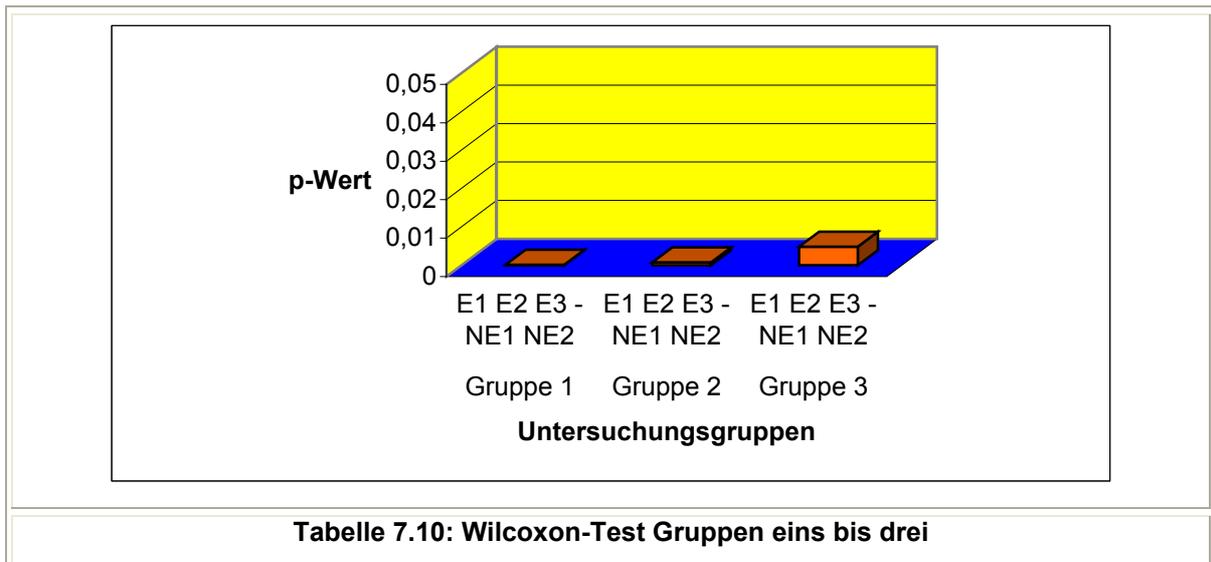


Tabelle 7.10: Wilcoxon-Test Gruppen eins bis drei

Gruppenvergleiche	Talairach- koordination x,y,z	z- score	Areal Brodmann	Anatomisches Areal
<b><u>Narkosegruppe/</u></b> <b>Kontrollgruppe</b>	14, -63, 9	>5	17/17	G.lingualis Re S.calcarinus Re
	-7, -63, 23	>5	23/23	Präcuneus Li Cuneus Li S.calcarinus Li
<b><u>Narkosegruppe/</u></b> <b>Nichtnarkosegruppe</b>	0, -79, 0	>5	17/17	G.lingualis Re/Li S. calcarinus Re/Li
	-5, -63, 9	>5	17/17	S.calcarinus Li G.lingualis Re/Li Präcuneus Li
<b><u>Nichtnarkosegruppe/</u></b> <b>Kontrollgruppe</b>	16, 45, -20	4,78	11 / 11	Frontal superior orbitalis Re Frontal medial orbitalis Re
	34, 29, -23	4,03	11/11, 38/38, 47/47	Frontal inferior orbitalis Re Temporalpol superior Re
	14, 23, -25	3,98	11/ 11	Frontal superior orbitalis Re Frontal inferior orbitalis Re
	-11, 41, -20	3,84	11/11	Frontal superior orbitalis Li
<b><u>Sevoflurangruppe/</u></b> <b>Kontrollgruppe</b>	0, -63, 11	>5	17/17	S.calcarinus Re/Li
<b><u>Propofolgruppe/</u></b> <b>Kontrollgruppe</b>	-7, -77, 7	>5	17/17 (18/18)	S.calcarinus Re/Li
	14, -65, 7	>5	17/17 (18/18)	S. calcarinus Re G. lingualis Re
	-9, -63, 27	>5	23/23 (0/0)	Cuneus Li Präcuneus Li

**Tabelle 7.11: Lokalisation des Hypometabolismus im Bereich des okzipitalen Kortex, FDR-  
korrigiert  $p < 0,05$**

**Re: Rechts; Li: Links; S.: Sulcus; G.: Gyrus**

---

Tabelle 3.1: Patientenübersicht .....	33
Tabelle 3.2: Definition k-Koeffizient, <i>Weiß, 2002, S. 96</i> .....	49
Tabelle 3.3: Gruppenvergleiche zur Identifizierung narkosespezifischer Effekte mit SPM 99 .....	53
Tabelle 4.1: Überblick Patientenkollektiv.....	56
Tabelle 4.2: Angaben Normkollektiv.....	57
Tabelle 4.3: Epilepsielokalisation bei 16 nichtoperierten Kindern.....	58
Tabelle 4.4: Operationslokalisierung Gruppe drei: T: Temporal; P: Parietal; O: Okzipital; F: Frontal; Hem: Hemisphäre; Re: Rechts; Li: Links .....	59
Tabelle 4.5: Histologischer Befund des Operationsareals Gruppe drei.....	60
Tabelle 4.6: Postoperative Verlaufseinteilung nach Engel Gruppe drei.....	60
Tabelle 4.7: Ergebnisse Vergleich Untersuchungseinheit mit Goldstandard: E1 bis E3 (erfahrene Untersucher eins bis drei); WE1/ WE2 (weniger erfahrene Untersucher eins/zwei); SPM (statistical parametric mapping).....	61
Tabelle 4.8: Narkosespezifische Effekte, Patientenverteilung .....	67
Tabelle 7.1: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 1 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6) .....	95
Tabelle 7.2: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 2 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6) .....	96
Tabelle 7.3: Übersicht Patienten Hypothese eins, Teil 3 (siehe Abkürzungen, Seite 5/6) .....	97
Tabelle 7.4: Kappa-Test Gruppe eins .....	98
Tabelle 7.5: Kappa-Test Gruppe zwei.....	98
Tabelle 7.6: Kappa-Test Gruppe drei.....	99
Tabelle 7.7: Mc Nemar-Test Gruppe eins .....	99
Tabelle 7.8: Mc Nemar-Test Gruppe zwei .....	100
Tabelle 7.9: Mc Nemar-Test Gruppe drei .....	100
Tabelle 7.10: Wilcoxon-Test Gruppen eins bis drei.....	101
Tabelle 7.11: Lokalisation des Hypometabolismus im Bereich des okzipitalen Kortex, FDR- korrigiert $p < 0,05$ .....	102

## 7.2 Abbildungen

Abbildung 2.1: Schema eines Zyklotronbeschleunigers, <i>Wienhard et al., 1989</i> .....	23
Abbildung 2.2: Schema der Positronenvernichtung ( <i>Ziegler S., Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der TU München</i> ). Bei $e^+$ liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei $e^-$ liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.....	24
Abbildung 2.3: Schema des Koinzidenzdetektors ( <i>Ziegler S., Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der TU München</i> ). Der empfindliche Bereich liegt zwischen den gestrichelten Linien. (1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streueignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem schraffierten Bereich zugeordnet. (3) und (4) zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlich registriert. (5) Streueignis wird nicht fälschlich registriert. ....	25
Abbildung 2.4: Drei-Kompartiment-Modell nach <i>Sokoloff et al., 1977</i> , zur Berechnung des regionalen Glucosestoffwechsels. Die Transportkonstante $k_4$ entspricht der Rückreaktion zu FDG und kann innerhalb der ersten 60 Minuten vernachlässigt werden. ....	27
Abbildung 3.1: Axiale FLAIR-Sequenz. Etwa 1 cm große Signalanhebung rechts frontal bei einem siebenjährigen Jungen, <i>Sassen et al., 2001, S. 1182</i> .....	36
Abbildung 3.2: Oberflächenbilder FDG-PET. Mäßige Minderung des Glucosestoffwechsels im vorderen rechten Temporalpol .....	42
Abbildung 3.3: Oberflächenbilder FDG-PET. Deutliche Minderung des Glucosestoffwechsels im linken Temporallappen mit Betonung des vorderen Pols .....	42
Abbildung 3.4: Schnittbilder FDG-PET. Mäßige Minderung des Glucosestoffwechsels im vorderen rechten Temporalpol .....	43
Abbildung 3.5: Schnittbilder FDG-PET. Deutliche Minderung des Glucosestoffwechsels im linken Temporallappen mit Betonung des vorderen Temporalpols .....	43
Abbildung 3.6: SPM-Analyse $p < 0,001$ unkorrigiert, Auffälligkeiten fronto-temporo-zentral betont links, Vergleich mit Normkollektiv.....	47
Abbildung 3.7: SPM-Analyse $p < 0,001$ unkorrigiert, Auffälligkeiten fronto-temporo-zentral betont links, Vergleich mit Normkollektiv.....	47
Abbildung 3.8: Häufigkeitsverteilung der antikonvulsiven Medikation der Narkosegruppe mit Sevofluran.....	52
Abbildung 3.9: Häufigkeitsverteilung der antikonvulsiven Medikation der Narkosegruppe mit Propofol .....	52
Abbildung 3.10: SPM-Analyse bei Epilepsielokalisation zentro-parieto-okzipital rechts nach Goldstandard, Auffälligkeiten im okzipitalen Kortex bei Propofolnarkose, $p < 0,001$ unkorrigiert, Vergleich mit Normkollektiv.....	54

---

<b>Abbildung 3.11: SPM-Analyse bei Epilepsielokalisation temporo-parieto-okzipital rechts und links nach Goldstandard, Auffälligkeiten im okzipitalen Kortex bei Sevoflurannarkose, <math>p &lt; 0,001</math> unkorrigiert, Vergleich mit Normkollektiv .....</b>	<b>55</b>
<b>Abbildung 4.1: SPM-Analysen: Darstellung eines zerebralen Hypometabolismus unter Narkose, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math> .....</b>	<b>67</b>
<b>Abbildung 4.2: SPM-Analyse, Narkosegruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math>.....</b>	<b>68</b>
<b>Abbildung 4.3: SPM-Analyse, Nichtnarkosegruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math> .....</b>	<b>68</b>
<b>Abbildung 4.4: SPM-Analyse, Narkosegruppe/ Nichtnarkosegruppe, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math> .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildung 4.5: SPM-Analyse, Propofolgruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math> .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildung 4.6: SPM-Analyse, Sevoflurangruppe/ Kontrollgruppe, FDR-korrigiert <math>p &lt; 0,05</math> .</b>	<b>70</b>

## 8 Literaturverzeichnis

Alkire M.T., Haier R.J., Barker S.J., Shah N.K., Wu J.C., Kao Y.J.

Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography.

Anesthesiology 82 (1995) 393-403

Alkire M.T., Haier R.J., Shah N.K., Anderson C.T.

Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia.

Anesthesiology 86 (1997) 549-557

Asano E., Muzik O., Shah A., Juhasz C., Chugani D.C., Sood S., Janisse J., Ergun E.L., Ahn-Ewing J., Shen C., Gotman J., Chugani H.T.

Quantitative interictal subdural EEG analyses in children with neocortical epilepsy.

Epilepsia 44 (2003) 425-434

Azari N.P., Rapoport S.I., Salerno J.A., Grady C.L., Gonzalez-Aviles A., Schapiro M.B., Horwitz B.

Interregional correlations of resting cerebral glucose metabolism in old and young women.

Brain Research 589 (2) (1992) 279-290

Bajorek J.G., Lee R.J., Lomax P. Neuropeptides: Anticonvulsant and convulsant mechanisms in epileptic model system and in humans.

Adv Neurol 44 (1986) 489-500

Baumgartner C., Czech T., Serles W. Aktueller Stand der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

J Neurol Neurochir Psychiatr 2 (2001) 21-35

Breier J.I., Mullani N.A., Thomas A.B., Wheless J.W., Plenger P.M., Gould K.L., Papanicolaou A., Willmore L.J.

Effects of duration of epilepsy on uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures.

Neurology 48 (1997) 1047-1053

Büning H., Trenkler G.

Nichtparametrische statistische Methoden.

Walter de Gruyter, New York, 1978, 186-190

Chang D.J., Zubal I.G., Gottschalk C., Necochea A., Stokking R., Studholme C., Corsi M., Slawski J., Spencer S.S., Blumenfeld H.

Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy.

Epilepsia 43 (2002) 68-74

Chee M.W.L., Kotagal P., Van Ness P.C., Gragg L., Murphy D., Lüders H.O.

Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: Blinded multiple-observer analysis.

Neurology 43 (1993) 2519-2525

Chugani H.T., Shewmon D.A., Peacock W.J., Shields W.D., Mazziotta J.C., Phelps M.E.

Surgical treatment of intractable neonatal-onset seizures: The role of positron emission tomography.

Neurology 38 (1988) 1178-1188

Chugani H.T. The role of PET in childhood epilepsy.

J Child Neurol 9 (1994) Suppl 1 82-88

Chugani H.T., Chugani D.C. Basic mechanisms of childhood epilepsies:

Studies with positron emission tomography.

Adv Neurol 79 (1999) 883-891

Cross J.H. Epilepsy surgery in childhood.

Epilepsia 43 (2002) Suppl 3 65-70

Czochanska J., Langner-Tyszka B., Losiowski Z., Schmidt-Sidor B.

Children who develop epilepsy in the first year of life: A prospective study.

Dev Med Child Neurol 36 (1994) 345-350

Da Silva E.A., Chugani D.C., Muzik O., Chugani H.T.

Identification of frontal epileptic lobe foci in children using positron emission tomography.

Epilepsia 38 (1997) 1198-1208

Davidson S., Falconer M.A. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy.

Lancet 1 (1975) 1260-1263

Dodrill C.B. Epilepsy surgery: Non-invasive versus invasive focus localization.

What is needed from a neuropsychological point of view.

Acta Neurol Scand Suppl 152 (1994) 198-203

Drzezga A., Arnold S., Minoshima S., Noachtar S., Szecsi J., Winkler P., Römer W., Tatsch K., Weber W., Bartenstein P.

<sup>18</sup>F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: Evaluation of an observer-independent analysis.

J Nucl Med 40 (1999) 737-746

Duncan J.S. Positron emission tomography receptor studies in epilepsy.

Rev Neurol (Paris) 155 (1999) 482-488

Eberling J.L., Nordahl T.E., Kusubov N., Reed B.R., Budinger T.F., Jagust W.J.

Reduced temporal lobe glucose metabolism in aging.

J Neuroimaging 5 (3) (1995) 178-182

Engel J. Jr, Kuhl D.E., Phelps M.E., Crandall P.H.

Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG.

Ann Neurol 12 (1982) 529-537

Engel J.Jr. Clinical neurophysiology, neuroimaging, and the surgical treatment of epilepsy.

Curr Opin Neurol Neurosurg 6 (1993a) 240-249

Engel J.Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies.

Summary of the second international palm desert conference on the surgical treatment of epilepsies (1992).

Neurology 43 (1993b) 1612-1617

Engel J.Jr. Epilepsy surgery. Curr Opin Neurol 7 (1994) 140-147

Engel J.Jr. Overview of functional neuroimaging in epilepsy.

Adv Neurol 83 (2000) 1-9

Everitt B.S.

The analysis of contingency tables.

Chapman and Hall, London, 1992, 2. Auflage, 19-22.

Feichtinger M., Holl A., Korner E., Schrottner O., Eder H., Unger F., Pendl G., Wurst L., Golaszewski S., Payer F., Fazekas F., Ott E.

Future aspects of presurgical evaluation in epilepsy.

Acta Neurochir Suppl 84 (2002) 17-26

- Ferrie C.D., Marsden P.K., Maisey M.N., Robinson R.O.  
Visual and semiquantitative analysis of cortical FDG-PET scans in childhood epileptic encephalopathies.  
J Nucl Med 38 (1997) 1891-1894
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.  
Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change.  
J Cereb Blood Flow Metab 11 (1991a) 690-699
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.  
Plastic transformation of PET images.  
J Comp Assist Tomogr 15 (1991b) 634-639
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsely K.J., Poline J-P., Frith C.D., Frackowiak R.S.J.  
Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach.  
Hum Brain Mapp 2 (1995) 189-210
- Gaillard W.D.  
Structural and functional imaging in children with partial epilepsy.  
Ment Retard Dev Disabil Res Rev 6 (2000) 220-226
- Goethals I., Van de Wiele C., Boon P., Dierckx R.  
Is central benzodiazepine receptor imaging useful  
for the identification of epileptogenic foci in localization-related epilepsies?  
Eur J of Nucl Med Mol Imaging 30 (2003) 325-328
- Hajek M., Leenders K.L., Wieser H.G.  
Präoperative Lokalisationsdiagnostik bei fokaler Epilepsie durch PET.  
Radiologe 32 (1992) 276-281
- Hamacher K., Coenen H.H., Stocklin G.  
Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-  
(<sup>18</sup>F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using amniopolyether supported nucleophilic substitution.  
J Nucl Med 27 (1986) 235-238
- Hammers A., Koepp M.J., Hurlmann R., Thom M., Richardson M.P., Brooks D.J., Duncan J.S.  
Abnormalities of grey and white matter (<sup>11</sup>C) flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI.  
Brain 125 (2002) 2257-2271

Harvey A.S., Bowe J.M., Hopkins I.J., Shield L.K., Cook D.J., Berbovic S.F.  
Ictal 99m Tc-HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy.

Epilepsia 34 (1993) 869- 877

Harvey A.S., Berkovic S.F.

Functional neuroimaging with SPECT in children with partial epilepsy.

J Child Neurol 9 (1994) Suppl 1 71-81

Heiss W. D., Pawlik G., Herholz K., Wagner R., Goldner H., Wienhard K.

Regional kinetic constants and cerebral metabolic rate for glucose in normal human volunteers determined by dynamic positron emission tomography of (<sup>18</sup>F)-2-fluoro 2-deoxy-D-glucose.

J Cereb Blood Flow Metab 4 (1984) 212-223

Henry T.R., Mazziotta J.C., Engel J. Jr, Christenson P.D., Zhang J.X., Phelps M.E., Kuhl D.E.

Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy.

J Cereb Blood Flow Metab 10 (1990) 748-757

Henry T.R.

PET: Cerebral blood flow and glucose metabolism-presurgical localization.

Adv Neurol 83 (2000) 105-120

Herscovitch P., Markham J., Raichle M.E.

Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(<sup>15</sup>O).I.

Theory and error analysis.

J Nucl Med 24 (1983) 782-789

Holthausen H. Epileptische Anfälle im Kindesalter. Übersicht, Terminologie und Klassifikation.

Monatsschr Kinderheilkd 149 (2001) 1154-1161

Hong S.B., Han H.J., Roh S.Y., Seo D.W., Kim S.E., Kim M.H.

Hypometabolism and interictal spikes during positron emission tomography scanning in temporal lobe epilepsy.

Eur Neurol 48 (2002) 65-70

Horsley V. Brain-surgery.

Br Med J 2 (1886) 670-675

Ishii K., Willoch F., Minoshima S., Drzezga A., Ficaró E.P., Cross D.J., Kuhl D.E., Schwaiger M.  
Statistical brain mapping of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Alzheimer's disease: Validation of anatomic  
standardization for atrophied brains.

Adv Neurol 57 (1992) 449-463

Juengling F.D., Ebert D., Gut O., Engelbrecht M.A., Rasenack J., Nitzsche E.U., Bauer J., Lieb K.  
Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment.

Psychopharmacology 152 (2000) 383-389

Juengling F.D., Kassubek J., Martens-Le Bouar H., Reinhardt M.J., Krause T., Nitzsche E.U.,  
Moser E., Korinthenberg R.

Cerebral regional hypometabolism caused by propofol-induced sedation in children with severe  
myoclonic epilepsy: A study using fluorodeoxyglucose positron emission tomography and  
statistical parametric mapping.

Neurosci Lett 25 (2002) 79-82

Juhász C., Chugani D.C., Muzik O., Watson C., Shah J., Shah A., Chugani H.T.

Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography?

Ann Neurol 48 (2000) 88-96

Kaminska A., Chiron C., Ville D., Dellatolas G., Hollo A., Cieuta C., Jalin C., Delalande O., Fohlen  
M., Vera P., Soufflet C., Dulac O.

Ictal SPECT in children with epilepsy: Comparison with intracranial EEG and relation to  
postsurgical outcome.

Brain 126 (2003) 248-260

Kassubek J., Huppertz H.-J., Spreer J., Schulze-Bonhage A.

Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis.

Epilepsia 43 (2002) 596-602

Kim S.K., Wang K.C., Hwang Y.S., Kim K.J., Kim I.O., Lee D.S., Yi Y., Cho B.K.

Pediatric intractable epilepsy: The role of presurgical evaluation and seizure outcome.

Childs Nev Syst 16 (2000) 278-286

Kim S.-K., Lee D.S., Lee S.K., Kim Y.K., Kang K.W., Chung C.K., Chung J.-K., Lee M.C.

Diagnostic performance of ( $^{18}\text{F}$ ) FDG-PET and ictal ( $^{99\text{mTc}}$ )-HMPAO SPECT in occipital lobe  
epilepsy.

Epilepsia 42 (2001) 1531-1540

Kim Y.K., Lee D.S., Lee S.K., Chung C.K., Chung J.K., Lee M.C.

<sup>18</sup>F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: Comparison of visual and SPM analysis  
J Nucl Med 43 (2002) 1167-1174

Klingelhöfer J., Spranger M. Klinikleitfaden Neurologie und Psychiatrie.

Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 2001, 2. Auflage, 343-380

Kloss S., Pieper T., Pannek H., Holthausen H., Tuxhorn I.

Epilepsy surgery in children

with focal cortical dysplasia (FCD): Results of long-term seizure outcome.

Neuropediatrics 33 (2002) 21-26

Koepp M.J., Labbe C., Richardson M.P., Brooks D.J., Van Paesschen W., Cunningham V.J.,  
Duncan J.S.

Regional hippocampal (<sup>11</sup>C) flumazenil PET in temporal lobe epilepsy with unilateral and bilateral  
hippocampal sclerosis.

Brain 120 (1997) 1865-1876

Kuhl D.E., Engel J.Jr, Phelps M.E., Selin C.

Epileptic patterns of local cerebral metabolism

and perfusion in humans determined by emission computed tomography of <sup>18</sup>FDG and <sup>13</sup>NH<sub>3</sub>.

Ann Neurol 8 (1980) 348-360

Lee J.D., Kim H-J., Lee B.I., Kim O.J., Jeon T.J., Kim M.J.

Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy.

Eur J Nucl Med 27 (2000) 1658-1665

Maeda N., Watanabe K., Negoro T., Aso K., Haga Y., Kito M., Ohki T., Ito K., Kato T. Transient  
focal cortical hypometabolism in idiopathic West syndrome.

Pediatr Neurol 9 (1993) 430-434

Masuhr K.F., Neumann M. Duale Reihe Neurologie.

Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1996, 3. Auflage, 458-489

Metsahonkala L., Gaily E., Rantala H., Salmi E., Valanne L., Aarimaa T., Liukkonen E.,  
Holopainen I., Granstrom M. L., Erkinjuntti M., Gronroos T., Sillanpaa M.

Focal and global cortical hypometabolism in patients with newly diagnosed infantile spasms.

Neurology 58 (2002) 1646-1651

Meyer P.T., Schreckenberger M., Spetzger U., Meyer G.F., Sabri O., Setani K.S., Zeggel T. und Buell U.

Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET: ROC analyses.  
Eur J Nucl Med 28 (2001) 165-174

Miller T.R., Pinkus E., Dehadshti F., Grigsby P.W.

Improved prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics in patients with cervical cancer.  
J Nucl Med 44 (2003) 192-197

Minoshima S., Koeppe R.A., Frey K.A., Kuhl D.E. Anatomic standardization:

Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.  
J Nucl Med 35 (1994) 1528-1537

Mukahira K., Oguni H., Awaya Y., Tanaka T., Saito K., Shimizu H., Oda M., Arai N., Suzuki I., Osawa M.

Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy  
Brain Dev 20 (1998) 154-164

Muzik O., Chugani D.C., Shen C., Da Silva E.A., Shah J., Shah A., Canady A., Watson C., Chugani H.T.

Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci.  
Comput Aided Surg 3 (1998) 74-82

Muzik O., Chugani D.C., Juhasz C., Shen C., Chugani H.T.

Statistical parametric mapping: Assessment of application in children.  
Neuroimage 12 (2000) 538-549

Ostertag, H.J.

Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern.  
Phys Bl 48 (1992) 77-83

Phelps M.E., Huang S.C., Hoffman E.J., Selin C., Sokoloff L., Kuhl D.E.

Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of Method.  
Ann Neurol 6 (1979) 371-388

- Phelps M.E., Mazziotta J.C., Kuhl D.E., Nuwer M., Packwood J., Metter J., Engel J.Jr.  
Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation.  
Neurology 31 (1981) 517-529
- Plotkin M., Amthauer H., Merschhemke M., Lüdemann L., Hartkop E., Ruf J., Gutberlet M.,  
Bertram H., Meencke H-J., Felix R., Venz St.  
Use of statistical parametric mapping of <sup>18</sup>F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy.  
Nuklearmedizin 42 (2003) 190-196
- Richardson M.P., Koepp M.J., Brooks D.J., Fish D.R., Duncan J.S.  
Benzodiazepine receptors in focal epilepsy with cortical dysgenesis: An <sup>11</sup>C-flumazenil PET study.  
Ann Neurol 40 (1996) 188-198
- Richardson M.P., Friston K.J., Sisodiya S.M., Koepp M.J., Ashburner J., Free S.L., Brooks D.J.,  
Duncan J.S.  
Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development.  
A voxel-based comparison of structural and functional imaging data.  
Brain 120 (1997) 1961-1973
- Richardson M.P. Functional imaging in epilepsy.  
Seizure 11 (2002) Suppl A 139-156
- Ryvlin P., Bouvard S., Le Bars D., De Lamerie G., Gregoire M.C., Kahane P., Froment J.C.,  
Mauguiere F.  
Clinical utility of flumazenil-PET versus (<sup>18</sup>F) fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial  
epilepsy. A prospective study in 100 patients.  
Brain 121 (1998) 2067-2081
- Sassen R., Kuczaty S., Lendt M., Van Roost D., Elger C.E.  
Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter.  
Monatsschr Kinderheilkd 149 (2001) 1180-1189
- Sazdot B., Debets R., Maquet P., Comar C., Franck G.  
PET studies of patients with partial epilepsy: Visual interpretation vs. semi-quantification/  
quantification.  
Acta Neurol Scand Suppl 152 (1994) 175-178

- Siessmeier T., Nix W.A., Hardt J., Schreckenberger M., Egle U.T., Bartenstein P.  
Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 (2003) 922-928
- Signorini M., Paulesu E., Friston K., Perani D., Colleluori A., Lucignani G., Grassi F., Bettinardi V., Frackowiak R.S.J., Fazio F.  
Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative ( $^{18}\text{F}$ ) FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping.  
Neuroimage 9 (1999) 63-80
- Snead O.C. 3rd, Chen L.S., Mitchell W.G., Kongelbeck S.R., Raffel C., Gilles F.H., Nelson M.D. Jr.  
Usefulness of ( $^{18}\text{F}$ ) fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery.  
Pediatr Neurol 14 (1996) 98-107
- Sojkova J., Lewis P.J., Siegel A.H., Siegel A.M., Roberts D.W., Thadani V.M., Williamson P.D.  
Does asymmetric basal ganglia or thalamic activation aid in seizure foci lateralization on ictal SPECT studies?  
J Nucl Med 44 (2003) 1379-138
- Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers M.H., Patlak C.S., Pettigrew K.D., Sakurada O., Shinohara M.  
The ( $^{14}\text{C}$ ) deoxyglucose method for measurement of the local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat.  
J Neurochem 28 (1977) 897-916
- Sokoloff L. The F.O. Schmitt Lecture in Neuroscience 1980.  
The relationship between function and energy metabolism: Its use in the localization of functional activity in the nervous system.  
Neurosci Res Program Bull 19 (1981) 159-210
- Spatt J., Pelzl G., Mamoli B.  
Reliability of automatic and visual analysis of interictal spikes in lateralising an epileptic focus during video-EEG monitoring.  
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 103 (1997) 421-425
- Spencer S.S., Theodore W.H., Berkovic S.F.  
Clinical applications: MRI, SPECT, and PET.  
Magn Reson Imaging 13 (1995) 1119-1124

- Stevens H., Bakker P.F.A., Schlösser N.J.J., Van Rijk P.P., De Klerk J.M.H.  
Use of a Dual-Head coincidence camera and  $^{18}\text{F}$ -FDG for detection and nodal staging of non-small cell lung cancer: Accuracy as determined by 2 independent observers.  
J Nucl Med 44 (2003) 336-340
- Sturm J.W., Newton M.R., Chinvarun Y., Berlangieri S.U., Berkovic S.F.  
Ictal SPECT and interictal PET in localization of occipital lobe epilepsy.  
Epilepsia 41 (2000) 463-466
- Swartz B.E., Khonsari A., Vrown C., Mandelkern M., Simpkins F., Krisdakumtorn T.  
Improved Sensitivity of  $^{18}\text{F}$ FDG-positron emission tomography scans in frontal and "frontal plus" epilepsy.  
Epilepsia 36 (1995) 388-395
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of human brain.  
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1988
- Theodore W.H., Sato S., Kufta C.V., Gaillard W.D., Kelley K.  
FDG-positron emission tomography and invasive EEG: Seizure focus detection and surgical outcome.  
Epilepsia 38 (1997) 81-86
- Theodore W.H. When is positron tomography really necessary in epilepsy diagnosis?  
Curr Opin Neurol 15 (2002) 191-195
- Toczek M.T., Theodore W.H. Cortical dysplasia and epilepsy:  
Functional imaging using single photon emission computed tomography and positron emission tomography.  
Neurosurg Clin N Am 37 (2002) 71-86
- Van Bogaert P., Massager N., Tugendhaft P., Wikler D., Damhaut P., Levivier M., Brotschi J., Goldman S.  
Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy.  
Neuroimage 12 (2000) 129-138
- Van Laere K.J., Warwick J., Versijpt J., Goethals I., Audenaert K., Van Heerden B., Dierckx R.  
Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data:  
An ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods.  
J Nucl Med 43 (2002) 458-469

Véra P., Kaminska A., Cieuta C., Hollo A., Stiévenart J.L., Gardin J., Ville D., Mangin J.F., Plouin P., Dulac O., Chiron C.

Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimizing the localization of seizure foci in children.

J Nucl Med 40 (1999) 786-792

Vikhoff-Baaz B., Malmgren K., Jönsson L., Starck G., Ljungberg M., Forssell-Aronsson E., Uvebrant P., Ekholm S.

Lateralisation with magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: An evaluation of visual and region-of-interest analysis of metabolite concentration images.

Neuroradiology 43 (2001) 721-727

Votaw J.R. PET image acquisition and analysis.

Adv Neurol 83 (2000) 69-86

Weis M., Feistel H., Stefan H.

Utility of ictal SPECT: Peri-ictal, post-ictal.

Acta Neurol Scand Suppl 152 (1994) 145-147

Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik.

Springer Verlag, Heidelberg, 2002, 2. Auflage, 93-97

Wienhard K., Wagner R., Heiss, W.D.

PET, Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Therapie.

Springer-Verlag, Berlin, 1989

Wilson S.B., Scheuer M.L., Plummer C., Young B., Pacia S.

Seizure detection: Correlation of human experts.

Clin Neurophysiol, 114 (2003) 2156-2164

Woermann F.G., Free L.S., Koepp M.J., Ashburner J., Duncan J.S.

Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter-A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy.

Neuroimage 10 (1999) 373-384

Won H.J., Chang K.H., Cheon J.E., Kim H.D., Lee D.S., Han M.H., Kim I.O., Lee S.K., Chung C.K.

Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 Patients with intractable epilepsy.

Am J Neuroradiol 20 (1999) 593-599

Wong J.C.H., Studholme C., Hawkes D.J., Maisey M.N.

Evaluation of the limits of visual detection of image misregistration in brain fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-MRI study.

Eur J Nucl Med 24 (1997) 642-650

Wong F.C.L., Swartz B.E., Gee M., Mandelkern M.

Occipital hypometabolism demonstrated by positron emission tomography after temporal lobectomy for refractory epilepsy.

J Neuro-Ophthalmol 24 (2004) 19-23

Woods R.P., Mazziotta J.C., Cherry S.R.

MRI-PET registration with automated algorithm.

J Nucl Med 42 (2001) 548-557

Worsley K.J., Evans A.C., Marrett S., Neelin P.

A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain.

J Cereb Blood flow Metab 12 (1992) 900-918

Wyllie E., Luders H., Morris H.H. 3rd, Lesser R.P., Dinner D.S., Rothner A.D., Erenberg G., Cruse R., Friedman D.

Subdural electrodes in the evaluation for epilepsy surgery in children and adults.

Neuropediatrics 19 (1988) 80-86

Wyllie E., Comair Y.F., Kotagal P., Bulacio J., Bingaman W., Ruggieri P.

Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents.

Ann Neurol 44 (1998a) 740-748

Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children.

Pediatr Neurol 19 (1998b) 179-188

## 9 Danksagung

Zunächst danke ich den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar sehr herzlich für Ihre Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. M. Schwaiger, der die Durchführung der Studie erst ermöglichte.

Frau Kruschke und Frau Dzewas danke ich für ihre tatkräftige Hilfe bei der Datensammlung speziell am Anfang der Arbeit.

Wichtige Unterstützung wurde mir durch das EDV-Team bei Fragen bezüglich der Informatik und der damit verbundenen Anforderungen zuteil.

Herrn Dr. Hennig vom IMSE Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie bin ich verpflichtet bei der Hilfestellung hinsichtlich der statistischen Berechnungen des Ergebnisteils.

Die Zusammenarbeit mit den Ärzten des Behandlungszentrums Vogtareuth bildete eine maßgebliche Voraussetzung für die Durchführung der Studie. Sie lieferten die wesentlichen Daten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Diese waren für die statistische Auswertung grundlegend. Chefarzt Herr Dr. Holthausen, Herr Dr. Pieper und Herr Dr. Koch seien ausdrücklich erwähnt.

Hinsichtlich der Beurteilung narkosespezifischer Effekte während der PET unterstützte mich Herr Dr. K. Wagner von der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums Rechts der Isar.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. A. Drzezga, welcher mich als Betreuer in allen Phasen dieser Arbeit kontinuierlich unterstützte und ermutigte. Jederzeit hatte er für meine Fragen ein offenes Ohr. Mit seiner Hilfe ist es mir gelungen, die Dissertation zielführend abzuschließen.