

Universität Ulm

Neurologische Universitätsklinik

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

Elektroenzephalographische Befunde bei Patienten mit
umschriebenen Thalamusläsionen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen

Fakultät der Universität Ulm

Elene Tsoures

Geboren in Augsburg

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Jan Lewerenz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg Lindemann

Tag der Promotion: 11.01.2019

Teile dieser Dissertation sind erschienen in *Epilepsy Research* 135: 115-122 (2017). Als Autor liegen die Rechte vor, die Inhalte dieses Artikels in der Dissertation zu verwenden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	1
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.2 Die Rolle des Thalamus bei idiopathischen generalisierten Epilepsien	1
1.3 Die Rolle des Thalamus bei symptomatischen Epilepsien	2
1.4 Thalamusatrophie im Rahmen einer Epilepsie	3
1.5 Erhöhte Glutamat- und Glutaminkonzentrationen im Thalamus durch epileptische Anfälle	4
1.6 Tiefe Hirnstimulation im Thalamus kann epileptische Hirnaktivität modulieren	5
1.7 Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes	5
1.8 Zielsetzung.....	6
2 Material und Methoden	8
2.1 Patientenrekrutierung.....	8
2.2 Auswahl der Patienten anhand ihrer MRT-Befunde und Klassifizierung der Thalamusläsionen	8
2.3 Auswertung und Klassifizierung der EEG-Befunde	11
2.4 Auswertung der Arztbriefe.....	12
2.5 Erstellung einer hinsichtlich Alter, Geschlecht und Grad der SVE vergleichbaren Kontrollgruppe	12
2.6 Statistische Auswertung	13
3 Ergebnisse.....	14
3.1 Identifizierung von Patienten mit möglichst isolierten Thalamusläsionen	14
3.2 Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs mit möglichst isolierten Thalamusläsionen.....	15
3.3 Lokalisation der Thalamusläsionen	15
3.4 Ätiologie der Thalamusläsionen	16
3.5 Nebenbefunde in der MRT-Bildgebung der Patienten mit Thalamusläsionen im Hinblick auf die Kontrollgruppe.....	17
3.6 Charakterisierung der Diagnosen und Symptome der Patienten mit Thalamusläsionen im Vergleich zur Lokalisation der Thalamusläsionen und zum Kontrollkollektiv	19
3.7 Charakterisierung der EEG-Befunde bei Patienten mit Thalamusläsionen im Vergleich zum Kontrollkollektiv und zur Lokalisation der Läsion	20

3.8	Vergleich des klinischen Befundes und der MRT-Befunde in Gruppen mit unterschiedlicher EEG-Pathologie und Thalamusläsion	25
3.8.1	Gruppe 1: Patienten mit Normalbefund im EEG	25
3.8.2	Gruppe 2: Patienten mit unspezifisch pathologischem EEG.....	29
3.8.3	Gruppe 3: Patienten mit epilepsietypischen Potenzialen im EEG.....	40
3.8.4	Ergebnisse aus dem Vergleich der drei Gruppen	52
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
4	Diskussion	58
4.1	Diskussion der Fragestellung.....	58
4.2	Diskussion der Methoden.....	59
4.2.1	Studienmodell	59
4.2.2	Patientenrekrutierung	60
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	62
4.3.1	Thalamusläsionen sind signifikant mit EEG-Veränderungen assoziiert 62	
4.3.2	Thalamusläsionen sind nicht signifikant mit epileptischen Anfällen assoziiert.....	66
4.3.3	Thalamusläsion ist in Einzelfällen Folge eines epileptischen Anfalls	67
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	69
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis.....	73
7	Danksagung.....	80
8	Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis:

A.: Arteria

ADC: apparenter Diffusionskoeffizient

BOLD: blood-oxygen level dependent

DNA: deoxyribonucleic acid

DWI: diffusion-weighted imaging

EEG: Elektroenzephalogramm

ESES: electrical status epilepticus during slow-wave sleep

ETP: epilepsietypisches Potenzial

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery

fMRI: functional magnetic resonance imaging

GABA: γ -Aminobuttersäure

GRE: Gradient-Echo-Sequenz

MRT: Magnetresonanztomographie

Ncl.: Nucleus

Ncll.: Nuclei

NREM-Schlaf: non-rapid eye movement-Schlaf

SE: Spin-Echo-Sequenz

SVE: subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

TIA: transitorische ischämische Attacke

TSE: Turbo-Spin-Echo-Sequenz

ZNS: zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Der Thalamus, der sich aus einer Vielzahl von Kernen zusammensetzt, ist ein hochkomplexer Teil des Dienzephalons. Auch bekannt als das „Tor zum Bewusstsein“, müssen alle sensorischen und sensiblen Informationen, mit Ausnahme der Riechempfindung, erst den Thalamus passieren. Dort werden sie umgeschaltet und nur selektiv an die Großhirnrinde weitergeleitet, wodurch eine gerichtete Aufmerksamkeit gewährleistet und eine Reizüberflutung vermieden wird. Auch an der Ausführung motorischer Aktivitäten ist der Thalamus beteiligt, da er die Informationen aus den Basalganglien zum Motorkortex weiterleitet (Trepel 2012).

Aus einer Vielzahl von Thalamuskernen, deren Funktionen hochkomplex und häufig noch unbekannt sind, sind einige Kerne mit spezifischen kortikalen Verbindungen hervorzuheben. Darunter die Nuclei anteriores (Ncl.) mit Verbindungen zum limbischen System, der Nucleus ventralis anterolateralis (Ncl.) mit Projektionen zum Motorkortex, der Ncl. ventralis posterior für die Sensibilität, der Ncl. mediodorsalis mit Verbindung zum präfrontalen Kortex, das Pulvinar mit Beziehung zum visuellen System sowie die Corpora geniculata mediale und laterale, die jeweils Stationen der Hör- beziehungsweise Sehbahn darstellen (Trepel 2012).

Für die gerichtete Aufmerksamkeit sind vor allem die unspezifischen Thalamuskernere verantwortlich. Darunter zum Beispiel der Ncl. reticularis, dessen besondere Beteiligung bei der Entstehung von Absencenepilepsie bereits Einzug in die Lehrbücher gefunden hat (Trepel 2012). Der Thalamus spielt bei der Vigilanz und der Entstehung des Schlafes eine wichtige Rolle. Dabei sind rhythmische Oszillationen der Thalamusneurone über ihre Verbindung zum Kortex vermutlich im Elektroenzephalogramm (EEG) als Schlafspindeln und andere EEG-Phänomene während des Schlafes sichtbar. Hierbei hat der Ncl. reticularis eine besondere Bedeutung als Rhythmusgenerator (Zschocke und Hansen 2012 b).

1.2 Die Rolle des Thalamus bei idiopathischen generalisierten Epilepsien

In der Vergangenheit wurde die Theorie aufgestellt, dass fehlgeleitete übermäßige Synchronisationen während des Wachzustandes, die eigentlich nur für den NREM (= non-rapid eye movement) -Schlaf physiologisch sind, zu Absencenepilepsien

führen können - ein thalamokortikaler Ansatz, der postuliert, dass die Ursache für einige Formen von generalisierten Epilepsien im Thalamus selbst liegt (Budde et al. 2006, Pape et al. 2005). Als Erstbeschreiber dieser zentrenzephalen Hypothese gelten Penfield und Jasper in ihrem 1954 erschienenen Buch „Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain“. Sie sahen das aufsteigende retikuläre System des Hirnstamms und die damit assoziierten intralaminären und medialen Thalamuskern als Ursprungsort der Epilepsie (Gloor 1968, Gloor und Fariello 1988, Meeren et al. 2005, Zschocke und Hansen 2012 c). Dagegen gibt es auch andere Theorien, die den Kortex in den Vordergrund rücken, wie die kortikoretikuläre Theorie von Gloor (Gloor 1968, Gloor und Fariello 1988, Meeren et al. 2005, Zschocke und Hansen 2012 c). Diesem kortikothalamischen Ansatz zufolge liegt der Ursprung epileptischer Aktivität im Kortex, der Thalamus ist nichtsdestotrotz unerlässlich für die Generalisierung und Aufrechterhaltung des epileptischen Anfalls. Dabei wird betont, dass sowohl eine kortikale als auch eine thalamische Beteiligung für die Entstehung generalisierter Anfälle notwendig ist. Jedoch gibt es je nach Tiermodell und Form der Epilepsie auch Abweichungen hiervon (Gloor und Fariello 1988, Budde et al. 2006, Pape et al. 2005, Blumenfeld 2005, Meeren et al. 2005). Schließlich gibt es noch den Ansatz einer kortikokortikalen Hypothese, die davon ausgeht, dass ohne thalamische Beteiligung generalisierte Anfälle möglich sind, wobei das Corpus callosum eine Schlüsselfunktion bei der Generalisierung spielt und dadurch die Zielstruktur der Epilepsiechirurgie im Rahmen einer Callosotomie darstellt (Budde et al. 2006). Als erste erkannten Marcus und Watson, dass sofern bilaterale epileptische Foci über das Corpus callosum verbunden sind, Spike and Wave-ähnliche Aktivitäten ohne thalamische Beteiligung entstehen können (Marcus und Watson 1968, Zschocke und Hansen 2012 c). Insgesamt handelt es sich größtenteils um Erkenntnisse aus unterschiedlichen Tiermodellen für Absencenepilepsien (Budde et al. 2006, Blumenfeld 2005).

1.3 Die Rolle des Thalamus bei symptomatischen Epilepsien

Nur wenige Daten liegen zu der Frage vor, inwiefern Läsionen des Thalamus epilepsietypische Potenziale (ETPs) im EEG oder gar epileptische Anfälle verursachen können. Eine kleine Anzahl von Fallstudien lieferte bereits in der Vergangenheit Hinweise für einen solchen Zusammenhang, wobei hauptsächlich bei Patienten mit meist früh erworbenen unilateralen Thalamusläsionen Epilepsien mit

generalisierten (Kelemen et al. 2006, Nguyen et al. 2006) bzw. generalisierten oder lateralisierten ETPs (Tezer und Saygi 2009) im EEG beschrieben wurden.

Zum Status epilepticus während des Slow-Wave-Schlafs (= electrical status epilepticus during slow-wave sleep, ESES) gibt es Arbeiten, die zeigten, dass früh erworbene Thalamusläsionen während der Kindheit die prominenten schlaf-potenziierten epileptiformen Aktivitäten steigern können (Losito et al. 2015, Sanchez et al. 2012, Guzzetta et al. 2005).

Eine umfangreichere Studie an 5.500 Magnetresonanztomographien (MRTs) von Patienten mit Epilepsie zeigte, dass Läsionen des Thalamus bei Epilepsiepatienten ein seltener Befund sind, da nur 43 in diesem Kollektiv identifiziert werden konnten. Diese wurden hauptsächlich als Folge der Epilepsie eingestuft. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um teils reversible Veränderungen im Bereich des Pulvinars nach einem Status epilepticus. In einigen selteneren Fällen wurden streifenförmige Läsionen des anterioren und medialen Thalamus mit gleichzeitig bestehender Atrophie des limbischen Systems gefunden. Auch hier wurde die Epilepsie selbst als deren Ursache betrachtet, da die betroffenen Gebiete aus unterschiedlichen Hirnarterien gespeist werden und somit ein Infarkt als Ursache sehr unwahrscheinlich erschien. Schließlich wurden in einer dritten Gruppe Thalamusveränderungen als Folge einer angeborenen Mutation der mitochondrialen DNA (= deoxyribonucleic acid) -Polymerase γ beschrieben, wobei spekuliert wurde, dass der Thalamus durch seinen vergleichsweise höheren Bedarf an aerobem Stoffwechsel bereits früh Veränderungen aufweist. Bei diesen Patienten sind die Thalamusveränderungen und die Epilepsie als zwei voneinander unabhängige Folgen der gleichen zugrundeliegenden Erkrankung zu interpretieren (Tschampa et al. 2011).

1.4 Thalamusatrophie im Rahmen einer Epilepsie

Alles in allem zeigt sich, dass es schwierig ist zu unterscheiden, ob die Veränderungen im Thalamus Folgen oder Ursachen einer Epilepsie sind. Eine Reihe von Studien wiesen in größeren Gruppen von Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien Atrophien in unterschiedlichen Bereichen des Thalamus nach. Bei juveniler myoklonischer Epilepsie zum Beispiel, einer Sonderform der idiopathischen generalisierten Epilepsie, scheinen anteriore und inferiore Teile des Thalamus von einer Atrophie betroffen zu sein (Barreto et al. 2011). In einer anderen Studie an Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie wurden Atrophien bilateral

anteriomedial und posterodorsal im Bereich des Pulvinars beobachtet. Auch wurde erkannt, dass diese Veränderungen abhängig von der Krankheitsdauer stärker ausgeprägt sind (Kim et al. 2013). All dies könnte dafür sprechen, dass die Epilepsie ursächlich für die Thalamusatrophie ist. Bei Kindern mit unterschiedlichen Epilepsieformen scheint der linke Thalamus verkleinert zu sein. Insgesamt ist dieser Effekt umso deutlicher zu beobachten, je jünger die Patienten sind, unabhängig vom Alter bei Epilepsiebeginn (Lin et al. 2013). Möglicherweise spielen früh erworbene Veränderungen des Thalamus eine bedeutendere Rolle für die Epileptogenese oder der Thalamus ist im jungen Alter empfindlicher für sekundäre Schädigung infolge einer chronischen Epilepsie.

1.5 Erhöhte Glutamat- und Glutaminkonzentrationen im Thalamus durch epileptische Anfälle

Mithilfe der Magnetresonanz-Spektroskopie und der Voxel-basierten Morphometrie gelang es, nicht nur die Morphologie, sondern auch den Metabolismus und die strukturelle Integrität des Thalamus von Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie mit gesunden Probanden zu vergleichen. Es zeigte sich, dass bei diesen Patienten abhängig von der Häufigkeit der Anfälle die Glutamat- und Glutaminkonzentration im Bereich des Thalamus signifikant erhöht ist, wohingegen sich die Konzentration an N-Acetylaspartat, einem neuronalen Marker, im Thalamus als erniedrigt erweist. Außerdem wurde nachgewiesen, dass das Volumen der grauen Substanz im Bereich des Thalamus erniedrigt ist, im Gegensatz zum Volumen der weißen Substanz, das besonders dorsomedial erhöht ist. Insgesamt ist das Volumen des Thalamus verringert, jedoch auch des gesamten Cerebrums, wodurch die Relation normal bleibt (Helms et al. 2006). Laut Helms et al. 2006 wird die „neuronale Exzitotoxizität“ als mögliche Ursache für die Veränderungen im Bereich des Thalamus angenommen (Helms et al. 2006). Darunter ist folgendes zu verstehen: Thalamus und Kortex bilden ein eng verknüpftes Netzwerk, wobei im Thalamus Glutamat als exzitatorischer Transmitter aus kortikalen Afferenzen freigesetzt wird. In hohen Konzentrationen wirkt Glutamat neurotoxisch (Choi 1992). Durch Schädigung der Neurone mit folgendem Zelltod nimmt nicht nur die graue Substanz intrathalamisch ab, es geht auch vermehrt N-Acetylaspartat verloren.

Es gibt Hypothesen, die hierfür ein centrencephalisches Problem annehmen, nämlich dass die Hemmung des Kortex durch die inhibitorischen Signale über den

Neurotransmitter GABA (= γ -Aminobuttersäure) des Thalamus zu gering ausfällt. Alternativ könnte es sich um ein kortikoretikuläres Problem handeln, dass normale Signale des Thalamus auf einen krankhaft übererregbaren Kortex treffen, der von selbst zu viel Glutamat freisetzt (Helms et al. 2006, Gloor und Fariello 1988).

1.6 Tiefe Hirnstimulation im Thalamus kann epileptische Hirnaktivität modulieren

Aufgrund der Tatsache, dass die thalamische Aktivität Epilepsien zumindest beeinflussen kann, wird die tiefe Hirnstimulation als Therapie für fokale Epilepsien eingesetzt. Am effektivsten erwies sich bislang die Stimulation des Ncl. anterior bei Temporal- (Fisher et al. 2010, Salanova et al. 2015) und Frontallappenepilepsien (Salanova et al. 2015).

Auch andere Kerngebiete wurden in unterschiedlichen Studien untersucht, wobei die Effekte insgesamt geringer ausfielen. Durch tiefe Hirnstimulation des Ncl. centromedianus konnte man beispielsweise zwar die Anfallshäufigkeit um 50% reduzieren, die Anfallsschwere nahm jedoch zu. Außerdem war der Effekt teilweise auch unabhängig von der Stimulation, da allein die Implantation des Stimulators ähnlich gute Ergebnisse erzielte (Valentin et al. 2013). Der Vergleich zwischen der Stimulation des Ncl. subthalamicus mit der des Ncl. anterior zeigte ebenfalls eine geringere Anfallsreduktion mit nur 49% statt 75% (Lee et al. 2006). Abhängig vom thalamischen Kern kommt es zur Stimulierung unterschiedlicher kortikaler Bereiche, beispielsweise erfolgt bei tiefer Hirnstimulation des Ncl. anterior eine Antwort im ipsilateralen mesialen Temporallappen, wohingegen eine Stimulation des Ncl. mediodorsalis eine Antwort im ipsilateralen orbitofrontalen Kortex hervorruft (Zumsteg et al. 2006).

Die Therapie mittels tiefer Hirnstimulation des Thalamus scheint alles in allem eine vielversprechende Therapieoption zu sein, die weiterer Forschung bedarf.

1.7 Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Thalamus bei der Entstehung idiopathischer generalisierter Epilepsien eine Rolle spielt. Bei fokalen Epilepsien scheint er zumindest einen modulierenden Einfluss zu haben, der im Rahmen der tiefen Hirnstimulation ausgenutzt werden kann. Es wurden bereits morphologische Veränderungen im Bereich des Thalamus wie Atrophien und Läsionen beobachtet, die

teilweise als Ursache und teilweise als Folge epileptischer Anfälle eingestuft wurden. Eine systematische Untersuchung dieser Läsionen und resultierender EEG-Veränderungen liegt bislang nicht vor.

1.8 Zielsetzung

Da es beim Menschen bislang sehr wenige Daten darüber gibt, ob insbesondere spät erworbene Thalamusläsionen zu Änderungen der zerebralen Erregungsbildung führen und ob dadurch sogar epileptische Anfälle ausgelöst oder begünstigt werden können, sollte dies im Rahmen dieser Doktorarbeit mittels einer retrospektiven Studie genauer analysiert werden. Eine solche Untersuchung ist einerseits zum Verständnis neuronaler Netzwerke von Bedeutung, andererseits erleichtert eine bessere Kenntnis und systematische Zusammenstellung möglicher EEG-Veränderungen bei erworbenen Thalamusläsionen deren Interpretation, insbesondere wenn es darum geht, ob Symptome im Zusammenhang mit Thalamusläsionen als epileptisch zu werten sind.

- In dieser Arbeit sollte bei Patienten mit möglichst isolierten Läsionen im Thalamus (durch einen Infarkt, eine Blutung oder eine andere Ursache bedingt) untersucht werden, ob diese Patienten pathologische Befunde im EEG aufweisen.
- Anschließend sollte die Art der EEG-Veränderung beschrieben werden, d.h. ob ETPs oder unspezifische Verlangsamungen vorliegen.
- Darüber hinaus sollte die Lokalisation der EEG-Veränderung bestimmt werden. Hierbei sollte zwischen unilateralen/regionalen einerseits und generalisierten/bilateralen Veränderungen andererseits unterschieden werden.
- Die anatomische Lokalisation der Läsionen innerhalb des Thalamus sollte analysiert werden, um mögliche Hinweise auf Beteiligung einzelner Kerngebiete aufzudecken.
- Schließlich sollte die Lokalisation der EEG-Veränderung mit der Lokalisation der Thalamusläsion in Zusammenhang gesetzt werden. Hierbei interessierte insbesondere die Frage, ob es bei einer einseitigen Thalamusläsion zu ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen/generalisierten Veränderungen im EEG kommt und ob umgekehrt bilaterale Thalamusläsionen einseitige oder beidseitige EEG-Veränderungen hervorrufen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die EEG-Veränderungen bei bilateralen Thalamusläsionen

stärker ausgeprägt sind als bei unilateralen Schädigungen. Darüber hinaus war von Interesse, ob Läsionen in einem bestimmten Areal des Thalamus mit bestimmten EEG-Mustern assoziiert sind, wie zum Beispiel mit generalisierten EEG-Veränderungen, regionalen Verlangsamungen, ETPs oder periodischen Mustern.

- Darüber hinaus sollte verglichen werden, ob die Art der Läsion einen Einfluss auf das EEG hat. Möglicherweise könnten Einblutungen häufiger EEG-Veränderungen verursachen als ischämische Infarkte oder akute Läsionen häufiger als ältere.
- Ebenfalls stellte sich die Frage, ob nicht auch andere Nebenfunde in der MRT, wie beispielsweise die bei älteren Personen sehr häufig nachweisbare subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE), einen Einfluss auf das EEG haben könnten.
- Zuletzt war von Interesse, mit welcher Symptomatik die Patienten stationär aufgenommen wurden, insbesondere ob eine Epilepsie oder ein epileptischer Anfall vorlag. Die Anfallsform und Lokalisation der Läsion innerhalb des Thalamus beziehungsweise der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten der Epilepsie und der Thalamuspathologie sollten ebenfalls miteinander in Relation gesetzt werden. Beim Vorliegen von epileptischen Anfällen sollte differenziert werden, ob die Thalamusläsion Folge oder Ursache des Anfalls ist.

2 Material und Methoden

In der durchgeführten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fallkontrollstudie mit Fallbericht einiger interessanter ausgewählter Patienten mit Thalamusläsionen und EEG-Pathologien. Die Patientendaten wurden nach Zusammenstellung der Befunde anonymisiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission Ulm genehmigt (Aktenzeichen 232/16).

2.1 Patientenrekrutierung

Das Patientenkollektiv wurde über die Datenbank der MRT-Befunde (PACS-System) der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) retrospektiv rekrutiert. Im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 18.08.2014 wurde nach allen MRT-Befunden gesucht, in denen die Suchbegriffe „Thalamus“, „Thalamusischämie“, „thalamische Ischämie“, „Diffusionsrestriktion im Thalamus“ und „Thalamusblutung“ vorkamen. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die während desselben stationären Aufenthaltes ein EEG erhalten hatten. Zu diesem Zweck wurde die Liste der Patienten mit der Datenbank für Langzeit- und Routine-EEGs abgeglichen. Anschließend wurden die MRT-Befunde, EEG-Befunde und Arztbriefe der Patienten in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

2.2 Auswahl der Patienten anhand ihrer MRT-Befunde und Klassifizierung der Thalamusläsionen

Zur Erstellung der MRTs wurde ein 1,5 Tesla Tomograph (TIM Symphony, Siemens Erlangen, Deutschland) verwendet. Die meisten Patienten erhielten ein Routine-MRT-Protokoll mit Standardsequenzen wie z.B. T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE), T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz (SE), T2*-gewichtete Gradient-Echo-Sequenz (GRE), FLAIR (= fluid-attenuated inversion recovery) -Sequenz und diffusionsgewichtete Sequenz (diffusion-weighted imaging = DWI) mit apparentem Diffusionskoeffizienten (ADC). Je nach Sequenz lag eine transversale, sagittale oder koronare Schnittbildebene vor.

Die MRT-Befunde der Patienten wurden anschließend nach folgenden Fragen untersucht:

- Ist der Thalamus tatsächlich geschädigt oder nur beispielsweise als randbildende Struktur erwähnt?

- Steht die Thalamusveränderung im Vordergrund oder dominieren andere große Infarkte, Blutungen, etc., wobei der Thalamus bei diesen vorliegenden weitreichenden Defekten in Mitleidenschaft gezogen worden ist?
- Ist der Thalamus nur im Rahmen einer SVE in den FLAIR-Sequenzen mitbetroffen, ohne eine eigenständige Pathologie aufzuweisen?
- Sind zu viele Nebenergebnisse in der MRT, die eine Auswertung erschweren?
- Sind andere wahrscheinliche epileptogene Läsionen beispielsweise Hippocampussklerosen und kortikale Malformationen beschrieben?

Außerdem wurden Patienten mit kortikaler Diffusionsrestriktion mit oder ohne Diffusionsrestriktion im dorsomedialen Thalamus als Anfallskorrelat ausgeschlossen, da es zu diesem Thema bereits viele Studien gibt und hier Patienten mit möglichst isolierter Thalamusläsion von Interesse waren. Aus Tabelle 1 können die jeweiligen Hauptbefunde der MRT der Patienten entnommen werden, die unter anderem zum Ausschluss derselben aus der Studie führten.

Anschließend wurden die MRT-Befunde der Patienten mit isolierter Thalamusläsion mit nur wenig Nebenergebnissen erneut in einem zweiten Durchgang genauer untersucht und die Auswertung zusätzlich um folgende Informationen erweitert: Beschreibung der Thalamusläsion, Lokalisation rechts, links oder bilateral, Ätiologie

Tabelle 1: Hauptbefunde der Patienten, die zu ihrem Ausschluss aus der Studie führten

Aufgelistet werden die Art des Befundes in der Magnetresonanztomographie (MRT) und die jeweilige Anzahl von Patienten mit diesem Befund.

MRT-Befund	Anzahl der Patienten
ausgedehnte/multiple Ischämien	124
große intrazerebrale Blutungen	8
Thalamus nur im Rahmen der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie mitbetroffen	16
neoplastische Raumforderungen des zentralen Nervensystems (ZNS)	9
Subarachnoidalblutung mit ZNS-Defekten	3
Enzephalitiden und Enzephalopathien	6
Defekte nach Schädelhirntrauma	2
entzündliche Veränderungen, Kontrastmittel-aufnehmende Herde	4
kortikale Diffusionsrestriktionen als Anfallskorrelat	7
Hippocampussklerose	2
Sonstiges (kein schriftlicher Befund trotz MRT vorhanden, Artefakte, keine Thalamuspathologie, etc.)	8

der Schädigung mit Unterteilung hauptsächlich in Ischämie oder Blutung und Nebenbefunde in der MRT.

Die Thalamusläsionen wurden nach ihrer Ätiologie in folgende Kategorien eingeteilt:

- akute/subakute Ischämien: in den ersten drei Wochen nach ischämischem Infarkt (Allen et al. 2014)
- postischämische Läsionen: ischämische Infarkte älter als drei Wochen (Allen et al. 2014)
- lakunäre Infarkte: im Rahmen einer Mikroangiopathie (Boiten und Lodder 1991)
- akute/subakute intrazerebrale Blutungen: im ersten Monat nach Blutung (Kidwell und Wintermark 2008)
- posthämorrhagische Defekte: Blutungen älter als ein Monat (Kidwell und Wintermark 2008)
- Mikroblutungen: Blutungen kleiner als 10 mm im Rahmen einer Mikroangiopathie (Greenberg et al. 2009)
- weitere nicht eindeutig klassifizierbare chronische Läsionen (Defekte, Gliosen, etc.)

Außerdem wurde von allen diesen Patienten mindestens eine MRT in Zusammenarbeit mit dem Neurologen Prof. Dr. Elmar Pinkhardt genauer nachbefundet und dabei besondere Aufmerksamkeit auf die anatomische Lokalisation der Läsion innerhalb des Thalamus gerichtet. Hierbei haben wir uns auf folgende Angaben beschränkt: dorsal, ventral, anterior, posterior, medial, lateral sowie Mischbilder (z.B. dorsomedial). Diesen anatomischen Regionen können generell folgende in der Tabelle 2 aufgeführte spezifische Thalamuskern zugeordnet werden.

Tabelle 2 Zuordnung der spezifischen Thalamuskern zur jeweiligen anatomischen Region

Die einzelnen Thalamuskern (Nucleus Ncl., Nuclei Ncll.) werden den anatomischen Regionen (dorsal, ventral, anterior, posterior, medial und lateral) zugeteilt. Hierbei kommen auch Mehrfachnennungen vor.

(Einteilung orientiert an: Benninghoff und Drenkhahn 2004, Trepel 2012)

Anatomische Region	Spezifische Thalamuskern
dorsal	Ncl. mediodorsalis, Pulvinar, Ncl. lateralis posterior, Ncl. dorsalis lateralis
ventral	Ncl. ventralis anterior, Ncl. ventralis lateralis, Ncll. ventralis posterolateralis und posteromedialis
anterior	Ncl. anterodorsalis, Ncl. anteromedialis, Ncl. anteroventralis, Ncl. ventralis anterior, vorderer Teil des Ncl. mediodorsalis
posterior	Pulvinar, Corpus geniculatum mediale und laterale, Ncll. ventralis posterolateralis und posteromedialis
medial	Ncl. mediodorsalis, Ncl. ventralis posteromedialis
lateral	Ncl. ventralis lateralis, Ncl. ventralis posterolateralis, Ncl. lateralis posterior, Ncl. dorsalis lateralis

2.3 Auswertung und Klassifizierung der EEG-Befunde

Die EEGs wurden mit dem Standard 10-20-System mit 21 Elektroden über 20 min mittels eines digitalen EEG-Aufnahme- und -Analyseprogramms (Natus, Deutschland) durchgeführt.

Die vorliegenden EEG-Befunde wurden danach untersucht, ob eine Pathologie vorhanden war oder ob es sich um einen Normalbefund handelte und welcher Art die EEG-Veränderung war. Bei pathologischem Befund wurde zwischen generalisierten und regionalen EEG-Veränderungen unterschieden und zusätzlich die genaue Lokalisation beschrieben. Außerdem wurden die Pathologien weiterhin in ETPs und unspezifische Veränderungen unterteilt. Bei den unspezifischen Veränderungen handelte es sich um Theta- oder Delta-Verlangsamungen, triphasische Wellen oder periodische Muster und Amplitudenabflachungen. Die Verlangsamungen wurden weiter unterteilt in kontinuierlich oder intermittierend, rhythmisch oder irregulär, sowie nach ihrer Frequenz (Zschocke und Hansen 2012 a).

Zur übersichtlicheren Gruppenbildung wurden alle generalisierten Verlangsamungen zusammengefasst, gleiches wurde für regionale Verlangsamungen vorgenommen. Ferner wurden die selten auftretenden generalisierten periodischen Muster

und ebenfalls seltenen, diesen im Prinzip ähnlichen, triphasischen Wellen insgesamt als „periodische Muster“ zusammengefasst.

Somit ergaben sich abhängig vom EEG-Befund drei Patientengruppen:

- Gruppe 1: Patienten mit Normalbefund im EEG
- Gruppe 2: Patienten mit unspezifischen Veränderungen
- Gruppe 3: Patienten mit ETPs (unabhängig davon, ob zusätzlich unspezifische Veränderungen im EEG vorlagen)

In einem weiteren Schritt wurden die Lokalisation der Thalamusläsion und die der EEG-Veränderungen zueinander in Relation gesetzt.

2.4 Auswertung der Arztbriefe

Zuletzt fand eine Analyse der Arztbriefe des jeweils relevanten Krankenhausaufenthaltes statt. Dabei waren die Symptome, die zur Krankenhausaufnahme führten, und die Krankheitsdiagnosen, die gestellt wurden, von besonderem Interesse. Es stellte sich die Frage, ob Anfälle ursächlich für den stationären Aufenthalt waren und ob eine Epilepsie festgestellt werden konnte.

Abschließend wurde dann bei jedem einzelnen Patienten individuell abgeschätzt, ob ein Kausalzusammenhang zwischen Symptomatik und Thalamusläsion möglich ist und wie wahrscheinlich dies erscheint.

2.5 Erstellung einer hinsichtlich Alter, Geschlecht und Grad der SVE vergleichbaren Kontrollgruppe

Da die meisten Patienten mit Thalamusläsion zusätzlich eine mehr oder minder stark ausgeprägte SVE in ihrer MRT-Bildgebung aufwiesen, wurde nachträglich zur genaueren Untersuchung des Zusammenhangs eine Kontrollgruppe zusammengestellt.

Hierfür wurden ebenfalls über die Datenbank der MRT-Befunde (PACS-System) der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) retrospektiv alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 14.12.2015 eine SVE diagnostiziert bekommen hatten. Als Suchbegriffe wurden „subkortikale vaskuläre Enzephalopathie“, „SVE“ und „Mikroangiopathie“ verwendet.

Die Liste wurde ebenfalls mit der Datenbank für EEG-Befunde abgeglichen und Patienten ohne EEG während desselben stationären Aufenthaltes wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Es wurden Kontrollpersonen ausgewählt, die vom Geschlecht, Alter und im MRT-Befund beschriebenen Schweregrad der SVE zu jeweils einem der Patienten mit Thalamusläsion und SVE passten. Dabei wurde beim Alter eine Variabilität von höchstens einem Jahr toleriert. Der MRT-Befund der Kontrollpersonen musste zudem bestimmte Kriterien erfüllen. Patienten mit epileptogenen Foci (z.B. Hippocampusklerosen), großen Defekten oder vielen Nebenfunden wurden nach denselben Kriterien ausgeschlossen wie in der Fallgruppe. Zudem durften keine Pathologien im Bereich des Thalamus vorhanden sein.

Zuletzt wurden die Arztbriefe und die EEGs der Kontrollgruppe ausgewertet und hinsichtlich des Vorhandenseins von Anfällen, Epilepsien und ETPs untersucht.

2.6 Statistische Auswertung

Mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 24 wurden Kreuztabellen erstellt, um die Verteilung zweier binärer Merkmale zu beschreiben. Eine unterschiedliche Verteilung eines dieser Merkmale wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson auf deren statistische Signifikanz untersucht. Um ordinalskalierte Daten wie z.B. die Altersverteilung oder die Verteilung der Schweregrade der SVE (keine, leicht-, mittel- oder hochgradige SVE) miteinander zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Untersuchung von dichotomen Merkmalen (beispielsweise Lokalisation der Thalamusläsion ipsilateral oder kontralateral zum EEG-Befund) wurde ein Binomialtest durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner als 0,05 angenommen. Dabei wurde stets der p-Wert für zweiseitige Tests angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Identifizierung von Patienten mit möglichst isolierten Thalamusläsionen

Die Suche nach MRT-Befunden mit Thalamusläsionen ergab 1329 Treffer für die oben genannten Suchbegriffe. Ein Patient wurde zudem nachträglich am 28.12.2014 der Studie hinzugefügt, weil er durch eine akute Thalamusblutung und gleichzeitig aufgetretenen ETPs auffiel.

Insgesamt lagen viele Mehrfachnennungen durch Patienten vor, die mehr als eine MRT im gesuchten Zeitraum erhalten hatten. Somit ergaben sich 597 Personen mit Thalamusläsionen.

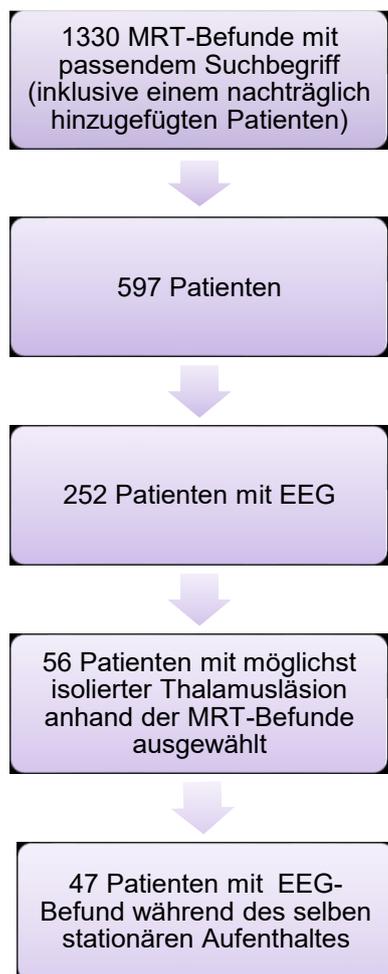


Abbildung 1: retrospektive Patientenrekrutierung der Fallgruppe

Dargestellt wird die Anzahl der Patienten die nach jedem Ausleseschritt die passenden Suchkriterien erfüllten.

MRT: Magnetresonanztomographie;
EEG: Elektroenzephalogramm

Für diese 597 Patienten erzielte die Suche in der Datenbank für Langzeit-EEGs 11 und für Routine-EEGs 250 Treffer. Darunter waren neun Doppelnennungen. Hierdurch ergab sich eine Gesamtzahl von 252 von 597 (42,2%) Patienten, die sowohl eine MRT als auch ein EEG erhalten hatten, wobei zu diesem Zeitpunkt noch nicht untersucht wurde, in welchem zeitlichen Zusammenhang die beiden Untersuchungen standen.

Die in Absatz 2.2 aufgeführten Ausschlusskriterien für die MRT-Befunde berücksichtigend war es möglich, unter den 252 Patienten 56 (22,2%) mit weitgehend isolierten oder dominierenden Thalamusläsionen auffindig zu machen. Dabei wiesen jedoch nur drei der 56 (5,4%) Patienten keinerlei Nebenbefunde in der MRT auf.

Neun Patienten mussten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden: Eine Patientin wurde zwar in der EEG-Datenbank unserer Klinik erwähnt, es wurde jedoch kein EEG geschrieben. Von acht weiteren Patienten wurden die EEGs lange vor dem Auftreten der Thalamusläsion durchgeführt und

danach nicht mehr wiederholt. Es handelte sich dabei ausnahmslos um Normalbefunde. Schlussendlich ergaben sich 47 Patienten, deren MRTs und EEGs während des gleichen stationären Aufenthaltes durchgeführt wurden.

Zusammenfassend ist in Abbildung 1 die Patientenrekrutierung anschaulich dargestellt.

3.2 Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs mit möglichst isolierten Thalamusläsionen

Unter den 47 Patienten mit den vornehmlich auf den Thalamus begrenzten Läsionen mit vorliegendem EEG aus dem gleichen stationären Aufenthalt waren 29 (61,7%) Frauen und 18 (38,3%) Männer. Das Alter erstreckte sich über einen weiten Bereich von 17 bis 93 Jahren. Der Median betrug 76 Jahre. Dabei waren die weiblichen Patienten mit 76 Jahren im Mittel zwei Jahre älter als die männlichen mit 74 Jahren.

3.3 Lokalisation der Thalamusläsionen

Die Thalamusläsionen waren bei 21 der insgesamt 47 (44,6%) Patienten links, bei 18 (38,3%) Patienten rechts und bei acht (17,0%) Patienten beidseits lokalisiert. Die genaue intrathalamische Lokalisation der Thalamusläsionen bei den unilateral betroffenen Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt. Die bilateralen Thalamusläsionen waren bei zwei Patienten beidseits ventromedial und bei einem Patienten beidseits lateral lokalisiert. Die restlichen fünf Patienten zeigten unterschiedliche Lokalisationen auf beiden Seiten auf. In Tabelle 4 sind die genauen örtlichen Angaben aller bithalamischer Läsionen aufgelistet.

Tabelle 3: Genaue intrathalamische Lokalisation der 39 unilateralen Thalamusläsionen

Es werden die jeweiligen anatomischen Regionen und die Anzahl der entsprechenden Patienten mit unilateraler Thalamusläsion in der genannten Region aufgelistet.

Lokalisation der Thalamusläsion	Anzahl der Patienten
ventral/anterior	5
ventromedial/anteromedial	4
medial	8
ventrolateral	1
lateral	5
dorsal	3
dorsomedial	9
dorsomedial und lateral (zwei Läsionen)	1
dorsolateral	2
gesamter Thalamus	1

Tabelle 4: Genaue intrathalamische Lokalisation der acht bilateralen Thalamusläsionen

Es werden die jeweiligen anatomischen Regionen und die Anzahl der entsprechenden Patienten mit bilateraler Thalamusläsion in den genannten Regionen aufgelistet.

linker Thalamus	rechter Thalamus	Anzahl der Patienten
ventromedial	ventromedial	2
lateral	lateral	1
medial	dorsomedial	1
dorsal	mehrere	1
dorsomedial	lateral	1
dorsolateral	mehrere	1
dorsomedial	ventromedial	1

3.4 Ätiologie der Thalamusläsionen

Bei den unilateralen Läsionen wurden 26 von 39 (66,7%) als Ischämien, neun (23,1%) als Blutungen und die restlichen

vier (10,3%) im MRT-Befund jeweils als Anfallskorrelat, unspezifische Gliose, Läsion und als alter „Defekt“ beschrieben. Bei den bilateralen Thalamusläsionen handelte es sich nur in einem von acht (12,5%) Fällen um einen akuten Infarkt beidseits ventromedial im Rahmen eines thrombembolischen Verschlusses einer selten vorkommenden Percheron-Arterie, die beide Thalami gemeinsam versorgt. In zwei (25,0%) Fällen kamen beidseits lakunäre Defekte vor. In den übrigen fünf (62,5%) Fällen gingen die beidseitigen Thalamusläsionen auf nicht zeitgleich stattgehabte Ereignisse zurück und wurden teils als Blutungen, teils als Ischämien oder lakunäre Infarkte beschrieben, die sich jeweils rechts und links ohne einen erkennbaren Zusammenhang manifestierten. Von allen Ischämien waren 19 von 34 (55,9%) akut/subakut und 15 (44,1%) alt. Bei den Blutungen dagegen überwogen ältere Blutungen mit sieben von 10 (70,0%) im Vergleich zu nur drei (30,0%) akuten Blutungen.

3.5 Nebenbefunde in der MRT-Bildgebung der Patienten mit Thalamusläsionen im Hinblick auf die Kontrollgruppe

Drei der 47 (6,4%) Patienten wiesen neben der Thalamusauffälligkeit keine weiteren Nebendiagnosen in der MRT-Bildgebung auf.

Am häufigsten wurde eine SVE diagnostiziert mit 40 von 47 (85,1%) betroffenen Personen, wobei es sich hierbei ausnahmslos um die älteren Patienten handelte. Das Alter der Patienten mit und ohne SVE wird in der Abbildung 2 genauer dargestellt. Von den 40 Patienten wurden in den MRT-Befunden 10 (25,0%) als mild, 12 (30,0%) als mäßig und 18 (45,0%) als hochgradig eingestuft.

Als weitere Nebenbefunde wiesen die 47 Patienten mit Thalamusläsionen in neun (19,1%) Fällen eine Ischämie im Kleinhirn, in zwei (4,3%) Fällen in der Capsula interna, in drei (6,4%) Fällen im Pons und in einem (2,1%) Fall im Putamen auf. Weitere neun (19,1%) kleine Ischämien wurden noch im Marklager oder kortikal beschrieben. Zudem waren bei 11 (23,4%) Patienten meist multiple Mikroblutungen vorhanden. Drei (6,4%) Patienten hatten etwas größere Blutungen im Bereich der Stammganglien, des Crus cerebri und links im parietalen Marklager. Schließlich wurden noch vier (8,5%) kleine, nicht raumfordernde Meningeome diagnostiziert.

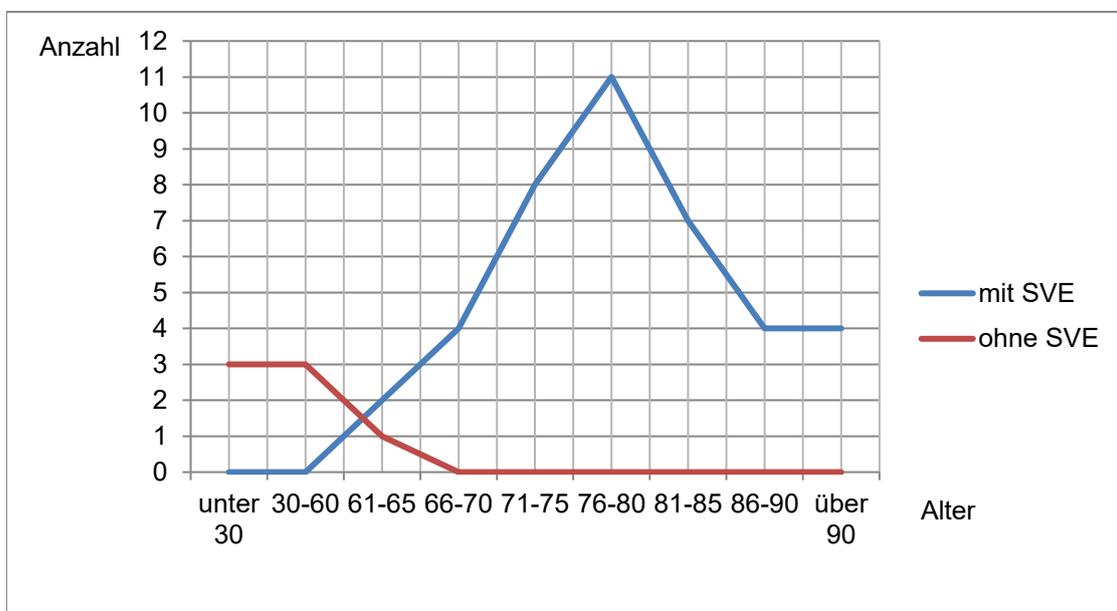


Abbildung 2: Anzahl der 47 Patienten mit Thalamusläsion mit und ohne subkortikaler vasculärer Enzephalopathie (SVE) in den unterschiedlichen Altersgruppen

Auf der x-Achse wird das Alter in Altersgruppen zusammengefasst aufgetragen. Die y-Achse beschreibt die Anzahl der jeweiligen Patienten.

blau: Altersverteilung der Patienten mit Thalamusläsion und SVE; rot: Altersverteilung der Patienten mit Thalamusläsion ohne SVE

Um den Einfluss der Thalamusläsionen auf die Diagnose epileptischer Anfälle bei zusätzlich vorliegender SVE näher zu charakterisieren wurde aus einer Liste mit 3408 Treffern für „SVE“ und weiteren 1436 Treffern für „Mikroangiopathie“ eine Kontrollgruppe mit ebenfalls 40 Kontrollpersonen rekrutiert, die vom Alter, Geschlecht und im MRT-Befund beschriebenen Schweregrad der SVE jeweils einem der Patienten mit Thalamusläsion und SVE entsprachen.

Zunächst wurde untersucht ob das Kontrollkollektiv auch im Hinblick auf die Nebenbefunde in der MRT mit dem Kollektiv mit Thalamusläsionen und SVE vergleichbar war. Es stellte sich heraus, dass 17 der 40 (42,5%) Kontrollpersonen außer der SVE keine relevanten pathologischen Befunde in ihrer MRT aufwiesen, während dies in der Gruppe der 40 Personen mit Thalamusläsion und SVE nur bei acht (20,0%) Personen der Fall war. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,030$).

Als nächstes wurde untersucht, ob sich die Art der Nebenbefunde in der Kontrollgruppe und denen in der Fallgruppe unterschieden. Als Nebenbefunde wurden bei 13 der insgesamt 40 (32,5%) Kontrollpersonen kleinere postischämische Defekte, bei vier (10,0%) akute Ischämien, bei zwei (5,0%) posttraumatische Gliosen, bei drei (7,5%) posthämorrhagische Veränderungen und bei einem (2,5%) weiteren Patienten Mikroblutungen im Rahmen der SVE diagnostiziert. Zusammenfassend hatten 17 von 40 (42,5%) Kontrollpersonen in der MRT eine ischämische Läsion und vier von 40 (23,0%) eine (Mikro-)Blutung. Im Vergleich dazu hatten unter den 40

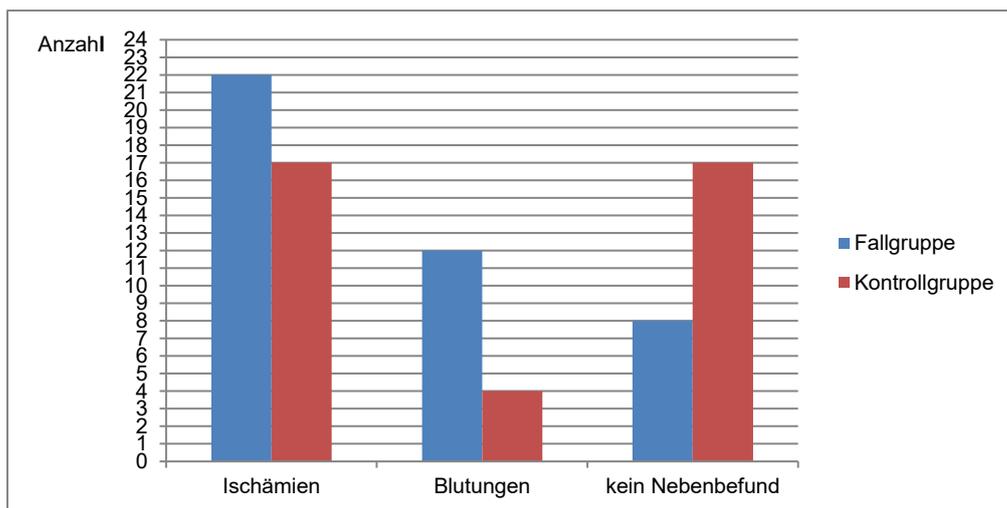


Abbildung 3: Anzahl der Patienten in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe mit jeweiligem Nebenbefund in der Magnetresonanztomographie (MRT)

Zusammengefasst wurden die Anzahl der Patienten mit Ischämien beziehungsweise Blutungen außerhalb des Thalamus sowie die Anzahl der Patienten ohne weitere Nebenbefunde in der MRT.

blau: Fallgruppe mit 40 Patienten mit Thalamusläsion und subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE); rot: Kontrollgruppe mit 40 Kontrollpersonen mit jeweils passendem Alter, Geschlecht und Schweregrad der SVE

Patienten mit Thalamusläsion und SVE 22 (55,0%) ischämische Läsionen und 12 (30,0%) (Mikro-)Blutungen. Diese Zahlen werden zur besseren Übersicht in der Abbildung 3 dargestellt. Damit waren hämorrhagische Läsionen in der Fallgruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (12 Fall- vs. 4 Kontrollgruppe, $p=0,025$). Die Häufigkeit von ischämischen Läsionen unterschied sich nicht signifikant (22 Fall- vs. 17 Kontrollgruppe, $p=0,263$).

Unter den solitären Läsionen unabhängig von der Ätiologie kamen infratentorielle Läsionen in der Gruppe der 40 Patienten mit Thalamusläsion und zusätzlicher SVE bei 12 von 40 (30,0%) Patienten häufiger vor als in der Kontrollgruppe mit 9 von 40 (22,5%) Patienten ($p=0,446$). Umgekehrt kamen supratentorielle Läsionen in der Fallgruppe mit 11 (27,5%) Fällen seltener vor als in der Kontrollgruppe mit 19 (47,5%) Fällen ($p=0,065$). Diese Unterschiede in der Verteilung der Lokalisation der Nebenbefunde waren jedoch nicht signifikant.

3.6 Charakterisierung der Diagnosen und Symptome der Patienten mit Thalamusläsionen im Vergleich zur Lokalisation der Thalamusläsionen und zum Kontrollkollektiv

Den Arztbriefen war zu entnehmen, dass bei 23 von 47 (48,9%) Patienten mit Thalamusläsion in der MRT die aktuelle Krankenhausaufnahme aufgrund einer Symptomatik stattfand, die als epileptischer Anfall oder Status epilepticus interpretiert wurde. Davon wurden 15 von 23 (65,2%), und damit die meisten, als komplex-fokale Anfälle eingestuft, wobei nicht bei allen Patienten die Differentialdiagnose einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) sicher ausgeschlossen werden konnte. Bei den restlichen 24 von 47 (51,1%) Patienten lagen Symptome vor, die laut Arztbrief in Zusammenschau aller Befunde nicht epileptischen Anfällen entsprachen. Zwölf (25,5%) der Patienten waren wegen einer Halbseitensymptomatik in Behandlung. Fünf (10,6%) Patienten wurden aufgrund eines plötzlich aufgetretenen unklaren Verwirrheitszustands oder einer Bewusstseinsstrübung aufgenommen, die jedoch nicht als epileptischer Anfall aufgefasst wurden. Zudem kamen zwei (4,3%) Patienten wegen einer progredienten Stand- und Gangverschlechterung ins Krankenhaus. Die restlichen Patienten (je 2,1%) wurden aufgrund einer amnestischen Episode, eines Hemiballismus rechts, einer hyperglykämischen Entgleisung, einer Leitungsaphasie sowie wegen Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen aufgenommen. Vergleicht man die Häufigkeit der Diagnose eines epileptischen Anfalls als Aufnahmegrund in den Gruppen mit vornehmlicher Thalamusläsion mit der Kontrollgruppe,

so war die Häufigkeit dieser Diagnose nicht unterschiedlich (Fallgruppe: 20/40, 50%; Kontrollgruppe: 23/40, 57,5%; $p=0,501$).

Die übrigen 17 von 40 (42,5%) Kontrollpersonen wiesen sehr unterschiedliche Diagnosen auf wie Spannungskopfschmerz, TIA, Schlaganfall, opiatinduziertes Delir, Intoxikation mit Schlaftabletten in suizidaler Absicht, Enzephalitis durch Varizella-zoster-Virus, urämische Enzephalopathie, Synkope, sensible Ataxie und vieles mehr auf.

Es wurde der Einfluss des Schweregrades der SVE auf die führende Symptomatik überprüft. Dabei zeigte sich, dass epileptische Anfälle in der Kontrollgruppe bei 14 von 18 (77,8%) Patienten mit hochgradiger SVE diagnostiziert wurden und im Vergleich dazu nur bei 10 von 18 (55,6%) Patienten in der Gruppe mit zusätzlicher Thalamusläsion. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,157$).

Außerdem wurde untersucht, ob die genaue Lokalisation der Thalamusläsionen einen Einfluss auf die Diagnose eines epileptischen Anfalls hatte. Von 23 Patienten, bei denen ein epileptischer Anfall diagnostiziert wurde, lag bei 13 Patienten die Läsion im dorsomedialen Bereich des Thalamus lokalisiert (56,5%), bei sechs Patienten ventral (26,1%) und bei weiteren fünf Patienten lateral (21,7%). Von den 24 Patienten ohne epileptischen Anfall hatten 10 eine Thalamusläsion dorsomedial (41,7%), sechs ventral (25,5%) und weitere sieben lateral (29,7%). Bei einer weiteren Patientin war der komplette Thalamus involviert (4,2%). Vergleicht man die Häufigkeit dorsomedialer Läsionen mit Läsionen anderer Lokalisation im Thalamus bei den Patienten mit und ohne epileptischen Anfall ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,308$).

3.7 Charakterisierung der EEG-Befunde bei Patienten mit Thalamusläsionen im Vergleich zum Kontrollkollektiv und zur Lokalisation der Läsion

Von den EEG-Befunden der 47 Patienten mit Thalamusläsion wurden 15 (31,9%) als normal und 32 (68,1%) als pathologisch beschrieben. Acht (17,0%) der 47 Patienten wiesen laut EEG-Befund ETPs auf. Insgesamt wurde bei 17 der 47 (36,2%) Patienten regionale Verlangsamungen und bei 20 der 47 (42,6%) Patienten generalisierte Verlangsamungen registriert, wobei einige Patienten beides innerhalb

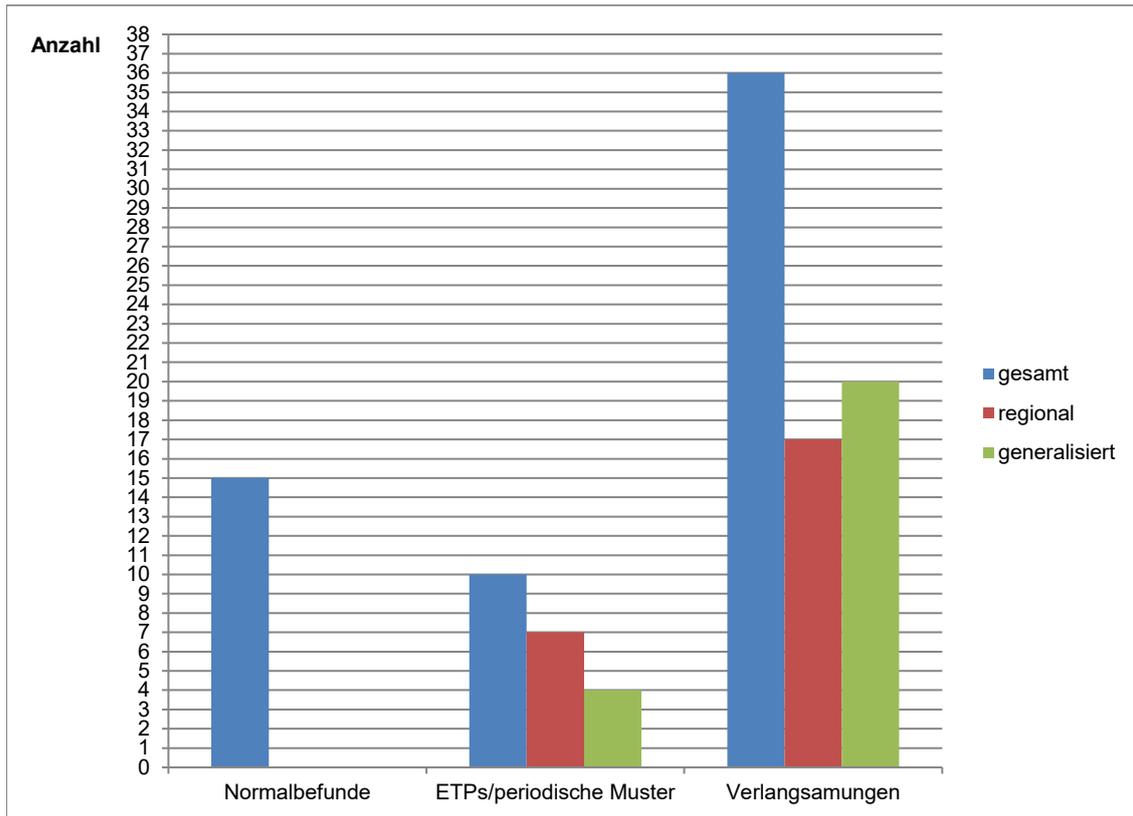


Abbildung 4: Anzahl der jeweiligen Auffälligkeit im Elektroenzephalogramm (EEG) der 47 Patienten mit Thalamusläsion

Zusammengefasst wurde die Gesamtzahl (blau) der Patienten mit einem Normalbefund, epilepsietypischen Potenzialen (ETPs) bzw. periodischen Mustern und Verlangsamungen im EEG. In letzteren beiden Gruppen wurde zudem unterteilt, ob die Befunde regional (rot) oder generalisiert (grün) auftraten.

Erstveröffentlichung in: Tsoures et al. 2017

eines EEGs und teilweise dabei zusätzlich ETPs aufzeigten. Vier von 47 (8,5%) Patienten hatten ein generalisiertes periodisches Muster, wobei bei zwei von ihnen auch ETPs im EEG-Befund beschrieben wurden und ein Status epilepticus nicht sicher anhand des EEGs ausgeschlossen werden konnte. In der Abbildung 4 sind die EEG-Befunde dargestellt.

Von besonderem Interesse war, ob die Thalamusläsionen und die regionalen EEG-Veränderungen in einer Beziehung zueinanderstehen. Dafür wurde die Lateralisation beider miteinander verglichen, sofern regionale EEG-Befunde wie Verlangsamungen oder ETPs auf einer Seite vorlagen und nicht beispielsweise bifrontal. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 genauer dargestellt. Bei einem Patienten traten rechts- und linksseitig wechselnde Verlangsamungen auf.

Tabelle 5: Lagebeziehung zwischen Thalamusläsionen und regionalen Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG)

Aufgelistet wurde die Lokalisation der Thalamusläsionen (rechts, links oder bilateral), die Lokalisation der auf eine Hemisphäre begrenzten regionalen EEG-Veränderungen (rechts, links oder seitenwechselnd) und die jeweilige Anzahl von Patienten mit entsprechendem Befund.

Thalamusläsion	regionale EEG-Veränderung	Anzahl der Patienten
links	links	6
rechts	rechts	4
links	rechts	1
bilateral	seitenwechselnd	1
bilateral	links	2
bilateral	rechts	2

Es zeigt sich, dass die unilateralen Thalamusläsionen statistisch signifikant häufiger mit ipsilateralen (10/11=90,1%) als mit kontralateralen Veränderungen (1/11=9,1%) im EEG einhergingen ($p=0,012$). Die 11 Patienten hatten in zwei (18,2%) Fällen regionale ETPs, in sechs (54,5%) Fällen regionale Verlangsamungen und in weiteren drei (9,1%) Fällen auf derselben Seite lateralisierte regionale ETPs und Verlangsamungen. Dabei hatten sieben der 10 (70%) Patienten mit ipsilateralem EEG-Befund eine akute und drei (30%) eine ältere Thalamusläsion. Bei drei der Patienten mit akuter Thalamus-

läsion wurde diese in Zusammenschau aller Ergebnisse am ehesten als mögliches Anfallskorrelat gewertet. Nur bei einem Patienten war eine kontralaterale Veränderungen zu beobachten. Dabei handelte es sich um eine ältere Mikroblutung. Schließt man die drei Patienten mit möglichem Anfallskorrelat aus dieser Berechnung aus, so ergeben sich 7/8 (87,5%) ipsilaterale und 1/8 (12,5%) kontralaterale EEG-Veränderungen im Vergleich zur Lokalisation der unilateralen Thalamusläsion. In diesem Fall ergibt sich keine Signifikanz im zweiseitigen Test ($p=0,070$).

Bei den Patienten mit bilateraler Thalamusläsion kamen bei vier von acht (50%) Patienten nur auf einer Seite lateralisierte Veränderungen vor. Darunter waren drei von vier (75%) Patienten mit regionaler Verlangsamung bei akuter Ischämie im ipsilateralen Thalamus und kleineren postischämischen Defekten im kontralateralen Thalamus, möglicherweise nur im Rahmen der SVE mitbedingt. Somit könnte in diesen Fällen die Lateralisation des EEGs durch die größere oder akutere Pathologie bedingt sein. Eine (25%) Patientin mit regionalen ETPs und Verlangsamung links wies links eine subakute Ischämie und rechts eine akute Ischämie auf.

Bilaterale periodische Muster wiesen insgesamt vier (8,5%) Patientinnen auf. Ihre Thalamusläsionen waren jeweils links ventral, beidseits ventromedial, rechts antero-medial und beidseits lateral lokalisiert gewesen, davon lagen die

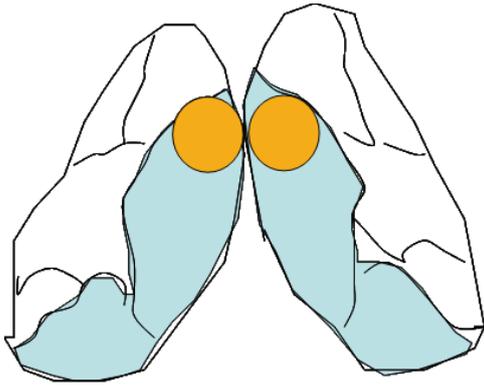


Abbildung 5: Schematische Darstellung der am häufigsten betroffenen Thalamusregionen abhängig vom Befund im Elektroenzephalogramm

blau: bei Patienten mit regionalen epileptischen Potenzialen war am häufigsten die Thalamusläsion ventro-/anteromedial, medial, dorsomedial oder dorsal lokalisiert; gelb: bei Patienten mit generalisierten periodischen Mustern war die Thalamusläsion am häufigsten ventro-/anteromedial lokalisiert

Erstveröffentlichung in: Tsoures et al. 2017

und drei antero- bzw. ventromediale Thalamusläsionen hatten. In Abbildung 5 sind die betroffenen Areale als blaue Fläche dargestellt. Dorsomediale Thalamusläsionen waren nicht häufiger mit regionalen ETPs assoziiert ($4/23=17,4\%$) als Läsionen anderer Lokalisation ($3/24=12,5\%$) ($p=0,638$).

Bezüglich regionaler und generalisierter Verlangsamungen zeigte sich kein klarer Bezug zu unterschiedlichen Thalamusarealen. Die EEG-Befunde abhängig vom betroffenen thalamischen Bereich sind in der Abbildung 6 zusammengefasst.

Um den Einfluss der Thalamusläsionen bei gleichzeitig bestehender SVE als häufigsten Nebenbefund auf das EEG zu charakterisieren, wurden die EEG-Befunde der 40 Patienten mit Thalamusläsionen und SVE mit dem Kontrollkollektiv verglichen. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit Thalamusläsionen und SVE mit $31/40$ ($77,5\%$) signifikant häufiger ein pathologisches EEG abgeleitet wurde, als in der Kontrollgruppe mit $22/40$ (55%) pathologischen EEGs ($p=0,033$).

Vergleicht man die Verteilung der EEG-Veränderungen unter den 40 Patienten mit Thalamusläsion und den entsprechenden 40 Kontrollpersonen stellt man fest, dass

Thalamusläsionen der ersten drei Patientinnen in der in Abbildung 5 markierten gelben Region. Bei der vierten Patientin standen die triphasischen Wellen mit großer Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit einer viralen Enzephalitis. Im Gegensatz zu den übrigen drei Patienten, die eine akute Ischämie hatten, wies diese Patientin im lateralen Thalamus ältere Defekte auf. Damit traten Thalamusläsionen im ventromedialen Bereich signifikant häufiger zusammen mit periodischen Mustern auf ($3/11=27,3\%$) als Läsionen anderer Lokalisation ($1/36=2,8\%$) ($p=0,018$).

Regionale ETPs wurden bei sieben Patienten nachgewiesen, von denen vier eine Beteiligung medialer, dorsomedialer oder dorsaler Bereiche des Thalamus aufwiesen

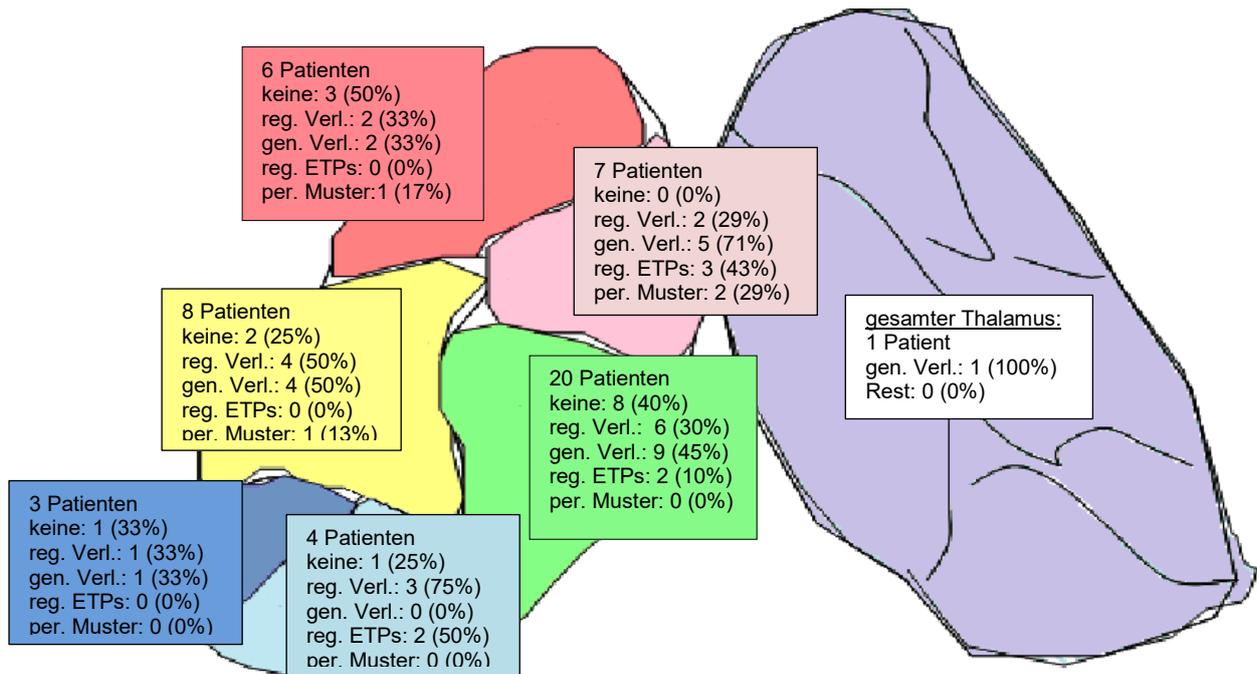


Abbildung 6: Schematische Darstellungen der Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) in Abhängigkeit des betroffenen thalamischen Bereichs

Der rote Bereich stellt Patienten mit Läsionen im anterioren, ventralen und ventrolateralen Thalamus dar, der rosa Bereich ventro- und anteromediale Läsionen, der gelbe Bereich laterale Läsionen, der dunkelblaue Bereich dorsolaterale Läsionen, der grüne Bereich mediale und dorsomediale Läsionen, der hellblaue Bereich dorsale Läsionen und der graue Bereich Läsionen die den gesamten Thalamus betreffen. Es sind jeweils die Anzahl der entsprechenden Patienten und die absolute Anzahl ihrer EEG-Befunde sowie deren prozentualer Anteil in Klammern angegeben.

keine: keine Pathologie im EEG; reg. Verl.: regionale Verlangsamungen; gen. Verl.: generalisierte Verlangsamungen; reg. ETPs: regionale epilepsietypische Potenziale; per. Muster: periodische Muster

ETPs (Fallgruppe: 6/40, 15%; Kontrollgruppe: 10/40, 17,5%; $p=0,762$) und periodische Muster (Fallgruppe: 4/40, 10%; Kontrollgruppe: 2/40, 5%; $p=0,396$) nicht relevant unterschiedlich vorkamen. Regionalen Verlangsamungen traten tendenziell häufiger in der Gruppe der Patienten mit Thalamusläsion und SVE auf (Fallgruppe: 17/40, 42,5%; Kontrollgruppe: 10/40, 25%; $p=0,098$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Generalisierte Verlangsamungen traten im Gegensatz dazu signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Thalamusläsion und SVE auf (Fallgruppe: 19/40, 47,5%; Kontrollgruppe: 9/40, 22,5%; $p=0,019$). In Abbildung 7 wird die Anzahl der jeweiligen EEG-Befunde zusammengefasst.

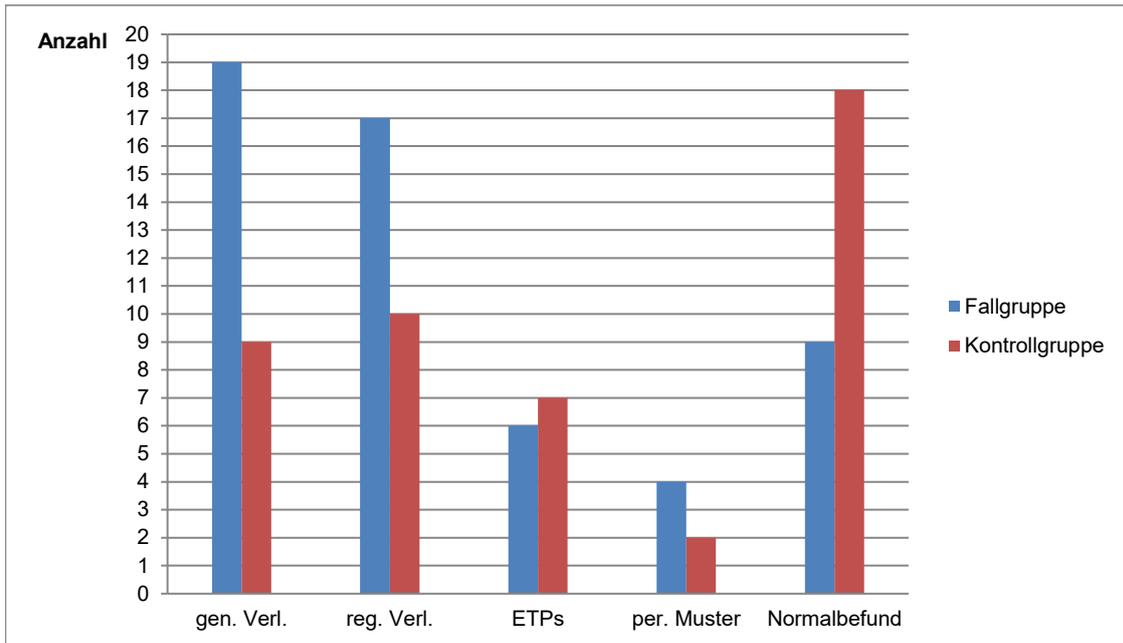


Abbildung 7: Anzahl der Patienten in der Fallgruppe und in der Kontrollgruppe mit jeweiligem Befund im Elektroenzephalogramm (EEG)

Zusammengefasst wurde die Anzahl der Patienten mit generalisierten Verlangsamungen (gen. Verl.), regionalen Verlangsamungen (reg. Verl.), epilepsietypischen Potenzialen (ETPs), periodischen Mustern (per. Muster) und Normalbefund im EEG.

blau: Fallgruppe mit 40 Patienten mit Thalamusläsion und subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE); rot: Kontrollgruppe mit 40 Kontrollpersonen mit jeweils passendem Alter, Geschlecht und Schweregrad der SVE

3.8 Vergleich des klinischen Befundes und der MRT-Befunde in Gruppen mit unterschiedlicher EEG-Pathologie und Thalamusläsion

Die 47 Patienten mit Thalamusläsion wurden in drei Gruppen unterteilt: 15 Patienten mit Normalbefund im EEG (Gruppe 1), 24 mit unspezifischen Veränderungen (Gruppe 2) und acht mit ETPs (Gruppe 3). Diese werden nun in den nächsten Abschnitten getrennt voneinander ausgewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen, um herauszufinden, ob sich die Gruppen bezüglich ihrer klinischen Präsentation und der MRT-Befunde wesentlich voneinander unterscheiden und was die mögliche Ursache für die unterschiedlichen EEG-Befunde zu sein scheint. Im Anschluss folgt jeweils eine Fallvorstellung interessanter Patienten.

3.8.1 Gruppe 1: Patienten mit Normalbefund im EEG

In der Gruppe der 15 Patienten mit Normalbefund im EEG war die Geschlechterverteilung ausgeglichen mit sieben (46,7%) Frauen und acht (53,3%) Männern. Die

Altersverteilung reichte in Gruppe 1 von 20 bis 93 Jahren, wobei der Median 67 Jahre betrug.

Die Thalamusläsionen waren bei 14 (93,3%) Patienten unilateral und bei einem (6,7%) Patienten beidseits lokalisiert, wobei bei letzterem die größere, symptomatische linke Thalamusläsion die bedeutendere zu sein schien. Bezüglich der Ätiologie lagen bei 14 der 15 (93,3%) Patienten Ischämien vor. Darunter hatten neun von 14 (64,3%) Patienten eine akute Thalamusischämie und fünf (35,7%) chronische postischämische Läsionen. Nur bei einem (6,7%) Patienten war eine alte Blutung im dorsalen Bereich des linken Thalamus vorhanden. Zur genauen intrathalamischen Lokalisation lässt sich sagen, dass vier der 15 (26,7%) Läsionen im medialen Thalamus lokalisiert waren, vier (26,7%) im dorsomedialen, zwei (13,3%) im lateralen, zwei (13,3%) im ventralen und jeweils eine (je 6,7%) im dorsolateralen, ventrolateralen und im dorsalen Thalamus.

Bezüglich der Nebenbefunde in der MRT zeigte sich, dass alle drei Patienten ohne Nebenbefund in der MRT einen Normalbefund im EEG aufwiesen und damit der Gruppe 1 zugeordnet werden konnten. Dabei handelte es sich um vergleichsweise junge Patienten im Alter von 20, 29 und 43 Jahren. Unter den restlichen Patienten von Gruppe 1 befanden sich weitere vier Personen, die bis auf eine leichte bis mäßige SVE keine weiteren MRT-Befunde aufwiesen. Somit hatten 46,7% (7/15) Patienten keine Nebenbefunde oder nur eine SVE. Die restlichen acht (53,3%) Patienten hatten größere Nebenbefunde. Dabei handelte es sich um Mikroblutungen, kleine Ischämien im Marklager, kortikal, im Kleinhirn und Putamen, ein Subduralhämatom und eine Patientin mit Zustand nach Teilexstirpation einer arteriovenösen Malformation im Kleinhirn. In Abbildung 8 ist der prozentuale Anteil der Patienten aus den drei Gruppen dargestellt, mit ihren jeweiligen Nebenbefunden in der MRT.

Im Folgenden wurde bei jedem Patienten einzeln geschlussfolgert, ob die Symptome einem epileptischen Anfall entsprachen oder nicht und ob sie in einem wahrscheinlichen Zusammenhang zur Thalamusläsion standen. Sofern die Fälle ähnlich waren wurden sie wenn möglich zusammengefasst. Interessante Einzelfälle wurden detailliert beschrieben, um dem Leser zu ermöglichen, die Einteilung nachzuvollziehen.

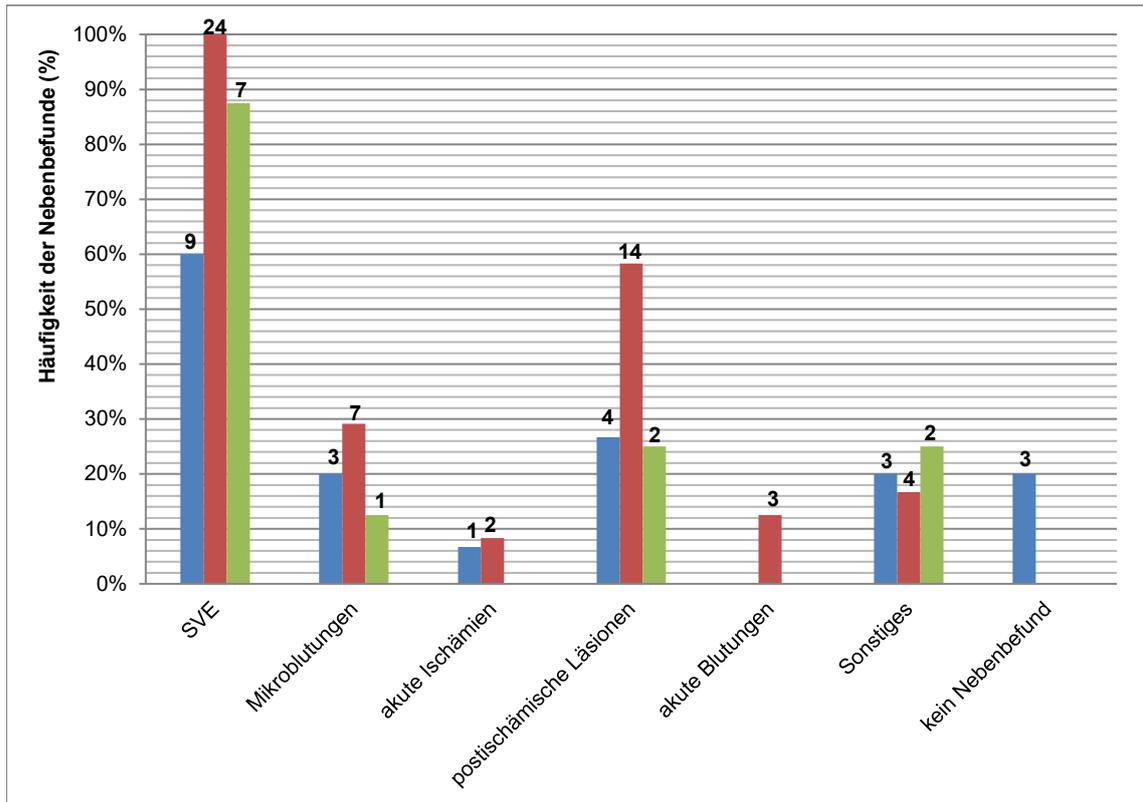


Abbildung 8: Prozentualer Anteil der Patienten aus den drei Gruppen mit jeweiliger Neben-diagnose in der Magnetresonanztomographie

blau: Gruppe 1 (15 Patienten mit Normalbefund im Elektroenzephalogramm (EEG)); rot: Gruppe 2 (24 Patienten mit unspezifischen Veränderungen im EEG); grün: Gruppe 3 (acht Patienten mit epilepsietypischen Potenzialen)

Die absolute Anzahl der entsprechenden Patienten ist über jedem Balken separat abgebildet.

Unter „Sonstiges“ wurden vier Meningeome, ein Kavernom, ein Hygrom, eine Teilextirpation einer arteriovenösen Malformation, ein Subduralhämatom und eine fragliche Hyperintensität des Hippocampus zusammengefasst.

Drei der 15 (20,0%) Patienten erlitten epileptische Anfälle ohne direkten Zusammenhang zur Thalamusläsion

Ein 43-jähriger männlicher Patient litt an einer idiopathischen generalisierten Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal-Anfällen seit dem 16. Lebensjahr. Nachdem es plötzlich nach Jahren erneut zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall gekommen war, wurde er zur stationären Behandlung aufgenommen. In der MRT-Bildgebung wurde bis auf eine kleine postischämische Läsion im Bereich des medialen Thalamus rechts keine weitere Veränderung nachgewiesen. Da die Semiologie der Anfälle sich nach der fraglichen Thalamusischämie nicht verändert hatte, wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Thalamusläsion und der Epilepsie erkannt.

Ein 73-jähriger Patient wurde aufgrund eines erstmaligen generalisierten tonisch-klonischen Anfalls stationär aufgenommen. Bei diesem Patienten zeigte sich eine kleine postischämische Läsion im medialen Thalamus links. Insgesamt wurde die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges dieser älteren Läsion mit dem neu aufgetretenen epileptischen Anfall als gering eingeschätzt.

Eine 42-jährige Patientin wurde wegen eines erstmaligen epileptischen Anfalls aufgenommen. Als wahrscheinlichste Ursache dafür wurde eine zeitgleich aufgetretene periinterventionelle Ischämie des Gyrus postcentralis nach Teilexstirpation einer arterio-venösen Malformation im Bereich des Kleinhirns angenommen. Zudem lagen beidseits dorsomedial ältere Thalamusläsionen vor mit links wesentlich größerer Ausdehnung als rechts, wobei diese sehr wahrscheinlich keinen Zusammenhang zum epileptischen Anfall hatten.

Vier von 15 (26,7%) Patienten hatten Symptome, die keinem epileptischen Anfall entsprachen und unabhängig von der Thalamusläsion waren

Eine 20-jährige Patientin kam aufgrund einer einmaligen amnestischen Episode zur Aufnahme. Ihr EEG wies zwar intermittierende generalisierte Theta-Verlangsamungen auf, die jedoch als physiologisches Zeichen von Müdigkeit gewertet wurden. In der MRT zeigte sich eine unspezifische Gliose im rechten Thalamus. Zusammenfassend ging man nicht von einem Krankheitswert aus.

Zwei Patienten stellten sich mit einer akut aufgetretenen passageren sensiblen Hemisymptomatik links bei bestehenden postischämischen Läsionen jeweils im rechten Thalamus vor. Die Symptome wurden als Folge einer TIA im Bereich der Arteria cerebri media (A.) rechts aufgefasst.

Ein weiterer Patient wurde in unserer Klinik wegen einer Dysarthrie und einer Hyperglykämie aufgenommen. Er wies zudem eine punktförmige Diffusionsrestriktion im dorsomedialen Thalamus links auf. Eine eindeutige Erklärung für die Dysarthrie konnte nicht gefunden werden.

Sieben von 15 (46,7%) Patienten hatten Symptome, die keinem epileptischen Anfall entsprachen und durch eine Thalamusläsion bedingt waren

Die MRT von fünf Patienten zeigte eine akute Thalamusischämie unterschiedlicher Lokalisation (medial, lateral, dorsomedial, dorsolateral). Sie litten alle an einer andauernden Hemihypästhesie auf der kontralateralen Körperhälfte. Als Ursache

hierfür wurde bei diesen Patienten die Thalamusläsion angenommen. Ein epileptischer Anfall erschien unwahrscheinlich.

Eine Patientin hatte zentrale Schmerzen seit einer Thalamusblutung links dorsal im Jahr 2001. Bei einer weiteren Patientin wurde als Ursache für eine neu aufgetretene Verwirrtheit eine akute Ischämie im ventralen Thalamus rechts angenommen.

Einer von 15 (6,7%) Patienten erlitt eine Thalamusläsion als Folge eines epileptischen Anfalls

Eine 83-jährige Patientin erlitt einen komplex-fokalen Anfall. Interessanterweise wurde zu Beginn der stationären Aufnahme eine akute Diffusionsrestriktion im linken ventralen Thalamus festgestellt. Im Verlauf war diese jedoch reversibel und wurde deswegen als Anfallskorrelat und der Anfall als Ausdruck einer symptomatischen Epilepsie bei SVE eingestuft. Somit wurde die Thalamusläsion trotz unüblicher Lokalisation als Folge des epileptischen Anfalls gewertet.

3.8.2 Gruppe 2: Patienten mit unspezifisch pathologischem EEG

Diese Gruppe umfasste 24 Patienten mit unspezifischen Veränderungen im EEG. Unter den Patienten waren 16 (66,7%) Frauen und nur acht (33,3%) Männer. Das Alter reichte von 64 bis 91 Jahren. Der Altersmedian lag bei 79 Jahren.

Die Thalamusläsionen waren bei 19 von 24 (79,2%) Patienten unilateral und bei fünf (20,8%) Patienten bilateral lokalisiert. Unter den unilateralen Läsionen waren 11 (57,9%) durch eine Ischämie und acht (42,1%) durch eine Blutung bedingt. In 10 (52,6%) Fällen wurden sie als chronisch und in sieben (36,8%) Fällen als akut beschrieben. Die genaue Lokalisation war bei fünf (26,3%) Patienten ventral bis ventromedial, vier (21,1%) Patienten dorsomedial und bei jeweils drei (je 15,8%) Patienten medial oder lateral. Ein (je 5,3%) Patient hatte eine Läsion im dorsalen Thalamus, ein Patient im dorsolateralen, ein weiterer Patient im dorsomedialen sowie gleichzeitig eine zweite Läsion im lateralen Thalamus und bei einem letzten Patienten war der gesamte Thalamus betroffen. Bei den bilateralen Läsionen handelte es sich bei drei der fünf (60,0%) Patienten um die Folgen mehrzeitiger Ereignisse beidseits mit jeweils unterschiedlicher Ätiologie und Lokalisation. In diesen Fällen waren in jeweils einem der beiden Thalami kleine postischämische Läsionen lokalisiert. Bei den restlichen zwei der fünf (40,0%) Patienten mit bilateralen Thalamusläsionen kamen beidseits kleine postischämische Läsionen vor. Alle 24

(100%) Patienten dieser Gruppe wiesen neben den oben bereits beschriebenen Thalamusläsionen weitere Pathologien in der MRT auf. Eine SVE wurde bei allen nachgewiesen, wobei drei (12,5%) als mild, acht (33,3%) als mäßig und 13 (54,2%) als hochgradig ausgeprägt beschrieben wurden. Nur ein (4,2%) Patient hatte außer einer hochgradigen SVE keine weiteren Nebenbefunde in der MRT. Alle anderen (95,8%) wiesen noch zusätzliche Pathologien auf, die in Abbildung 8 zusammengefasst sind.

Auch in Gruppe 2 wurde bei jedem Patienten individuell geschlussfolgert, ob die Symptome einem epileptischen Anfall entsprachen oder nicht und ob sie in einem wahrscheinlichen Zusammenhang zur Thalamusläsion standen. Sofern die Fälle ähnlich waren wurden sie wenn möglich zusammengefasst. Interessante Einzelfälle wurden detailliert beschrieben.

Elf von 24 (45,8%) Patienten erlitten epileptische Anfälle ohne direkten Zusammenhang zur Thalamusläsion

Acht der 11 (72,7%) Patienten zeigten eine Symptomatik, die laut Arztbrief vereinbar wäre mit einem komplex-fokalen Anfall, wobei als Ursache die ausgeprägte SVE diskutiert wurde. Bei weiteren zwei (18,2%) Patienten wurde ebenfalls ein komplex-fokaler Anfall diagnostiziert, auf dessen Ätiologie im Arztbrief nicht näher eingegangen wurde. Ein (9,1%) weiterer Patient erlitt einen generalisierten epileptischen Anfall, der ebenfalls mit einer hochgradigen SVE in Verbindung gebracht wurde. Insgesamt wurden nahezu alle (90,1%) Thalamusläsionen als alt und nur eine (9,1%) als subakut gewertet. Bei 4 der 11 (36,4%) Patienten wurde eine einseitige regionale Verlangsamung und bei acht (72,7%) Patienten eine generalisierte oder bilaterale unspezifische Veränderung im EEG registriert. Nur bei zwei der vier (50,0%) Patienten mit einseitiger regionaler Verlangsamung lag die Thalamusläsion ipsilateral zum EEG-Befund. Ein (25,0%) Patient mit beidseitiger Thalamusläsion wies nur rechts eine regionale Verlangsamung auf. Ein (25,0%) Patient mit unilateraler Thalamusläsion wies auf der kontralateralen Seite eine Verlangsamung im EEG auf. Unter den acht Patienten mit generalisierter EEG-Veränderung hatten alle (100%) Patienten eine unilaterale Thalamusläsionen.

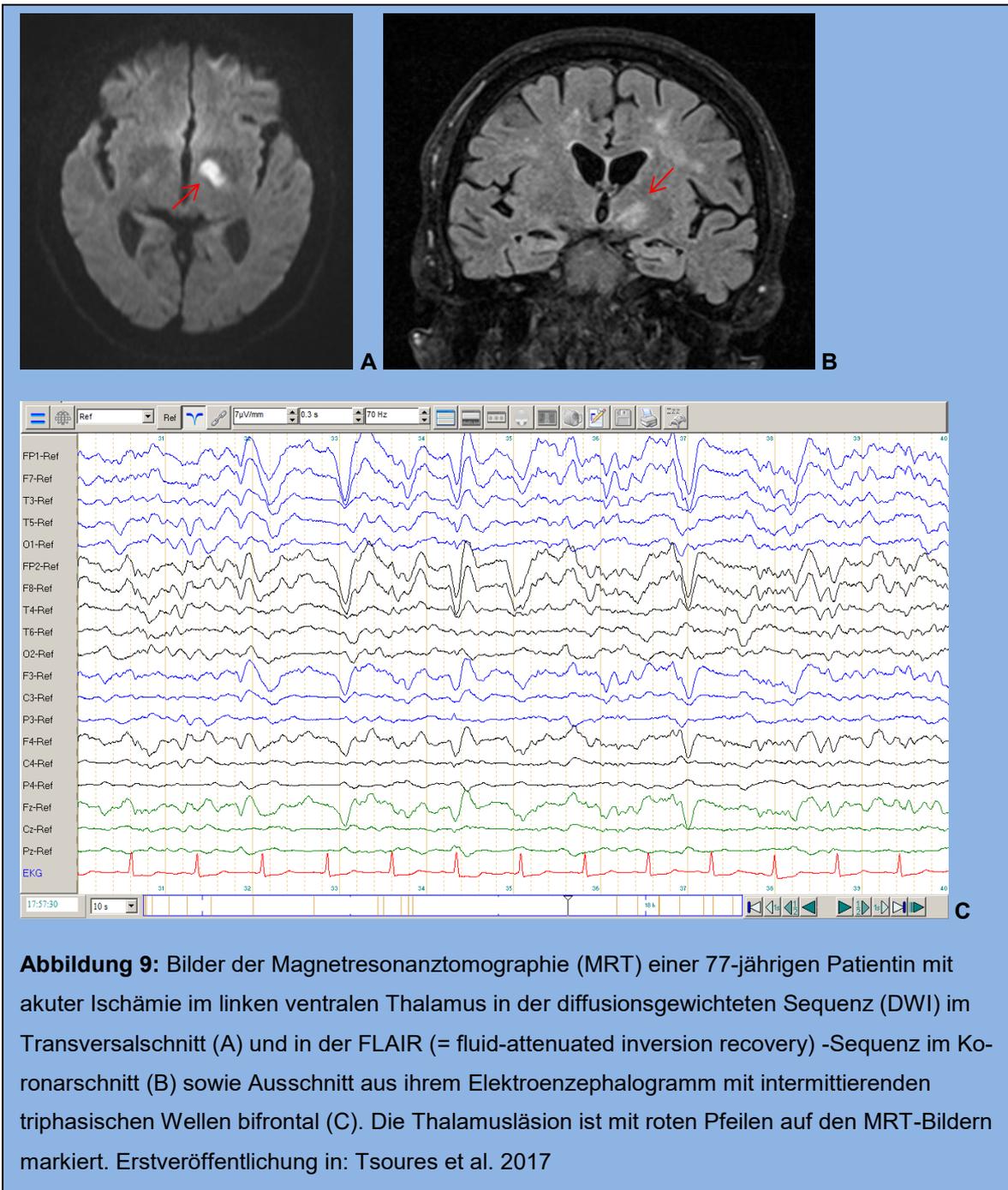
Fünf von 24 (20,8%) Patienten hatten Symptome, die keinem epileptischen Anfall entsprachen und unabhängig von der Thalamusläsion waren

Darunter waren ein (20%) Patient mit Zoster-Enzephalitis, zwei (40%) Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und ein (20%) Patient mit einer Leitungsaphasie bei akuter Ischämie im Bereich der Capsula interna. Eine (20%) 91-jährige Patientin kam mit unspezifischen Symptomen, wie Verlangsamung, Mutismus und Verlust der Gehfähigkeit, die sich innerhalb der nächsten Tage nicht zurückbildeten. In der MRT zeigten sich ein alter postischämischer Defekt im rechten Thalamus und eine ausgeprägte SVE. Im aktuellen EEG wurde eine generalisierte Verlangsamung registriert. Die Symptomatik sprach aufgrund der langen Dauer nicht für einen epileptischen Anfall.

Sechs von 24 (25,0%) Patienten hatten Symptome, die keinem epileptischen Anfall entsprachen und durch eine Thalamusläsion bedingt waren

Zwei der sechs (33,3%) Patienten zeigten nach einer akuten Blutung beziehungsweise nach einer akuten Ischämie im linken Thalamus eine Hemiparese rechts, vereinbar mit der Thalamusschädigung. Einmal war das EEG mit Verlangsamungen bifrontal und einmal links frontotemporal verbunden. Bei letzterem Patienten wurde zudem eine akute Ischämie in der Capsula interna links nachgewiesen.

Eine 77-jährige Patientin wies einen Hemiballismus rechts auf nach einer akuten Ischämie des Nucleus subthalamicus links, die sich bis in den ventralen Thalamus erstreckte. Im EEG zeigten sich neben einer generalisierten Verlangsamung intermittierende triphasische Wellen bifrontal. Ausschnitte aus ihrer MRT und ihrem EEG sind in Abbildung 9 dargestellt.



Ein 64-jähriger männlicher Patient entwickelte zusätzlich zu Kopfschmerzen und Übelkeit akut eine Dysarthrie und sensomotorische Hemisymptomatik links. In seiner MRT zeigte sich eine akute Einblutung in den kompletten rechten Thalamus eher dorsal betont mit Ausbreitung bis in die Inselregion und die rechten Stammganglien. Als weitere MRT-Nebenbefunde wies er einen postischämischen Defekt rechts parieto-okzipital und eine mäßige SVE auf. Im EEG zeigten sich ipsilateral zur Thalamusblutung intermittierende Theta/Delta-Verlangsamungen rechts fronto-temporal. Zusammenfassend wurde hier ein Zusammenhang vermutet zwischen

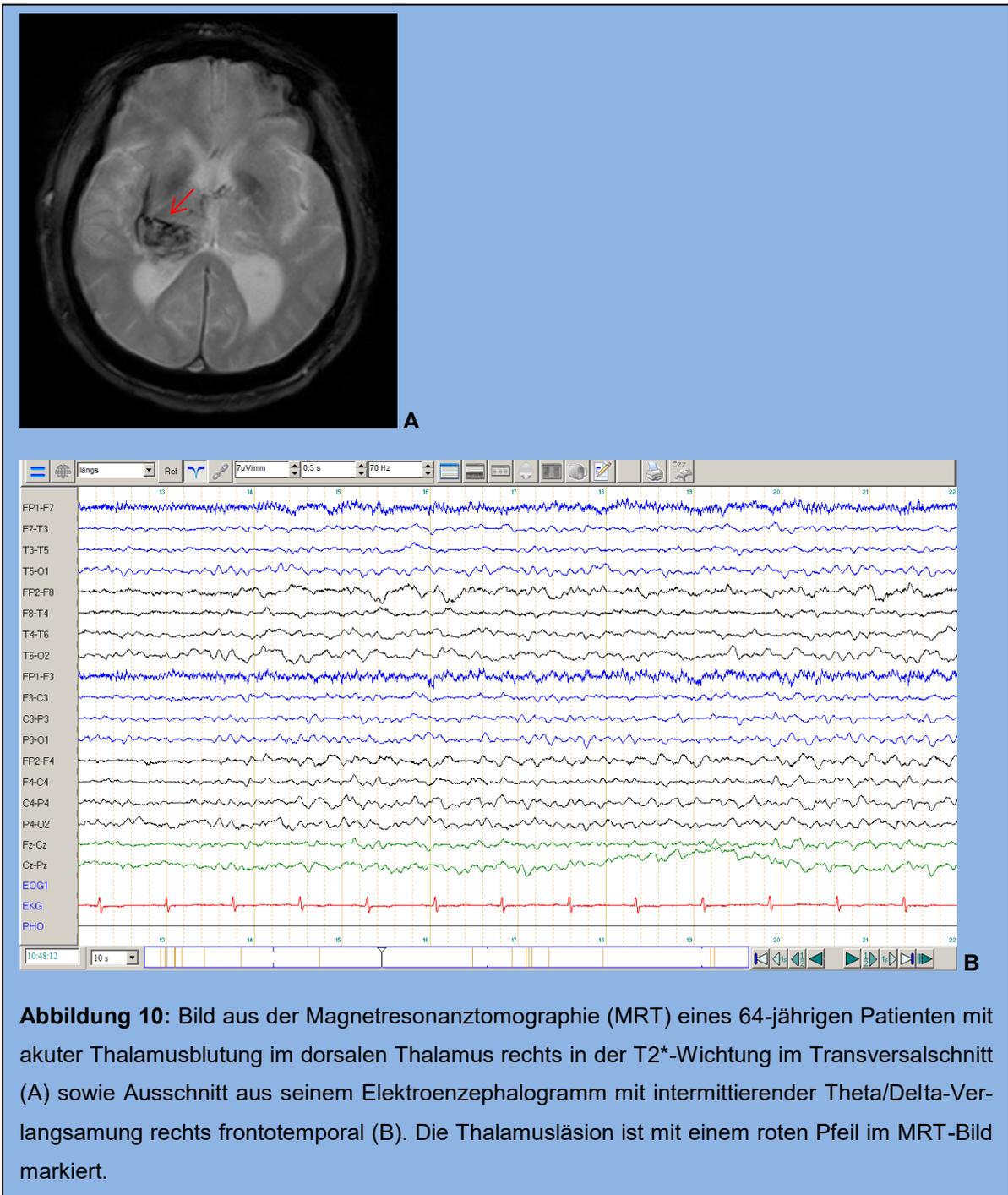
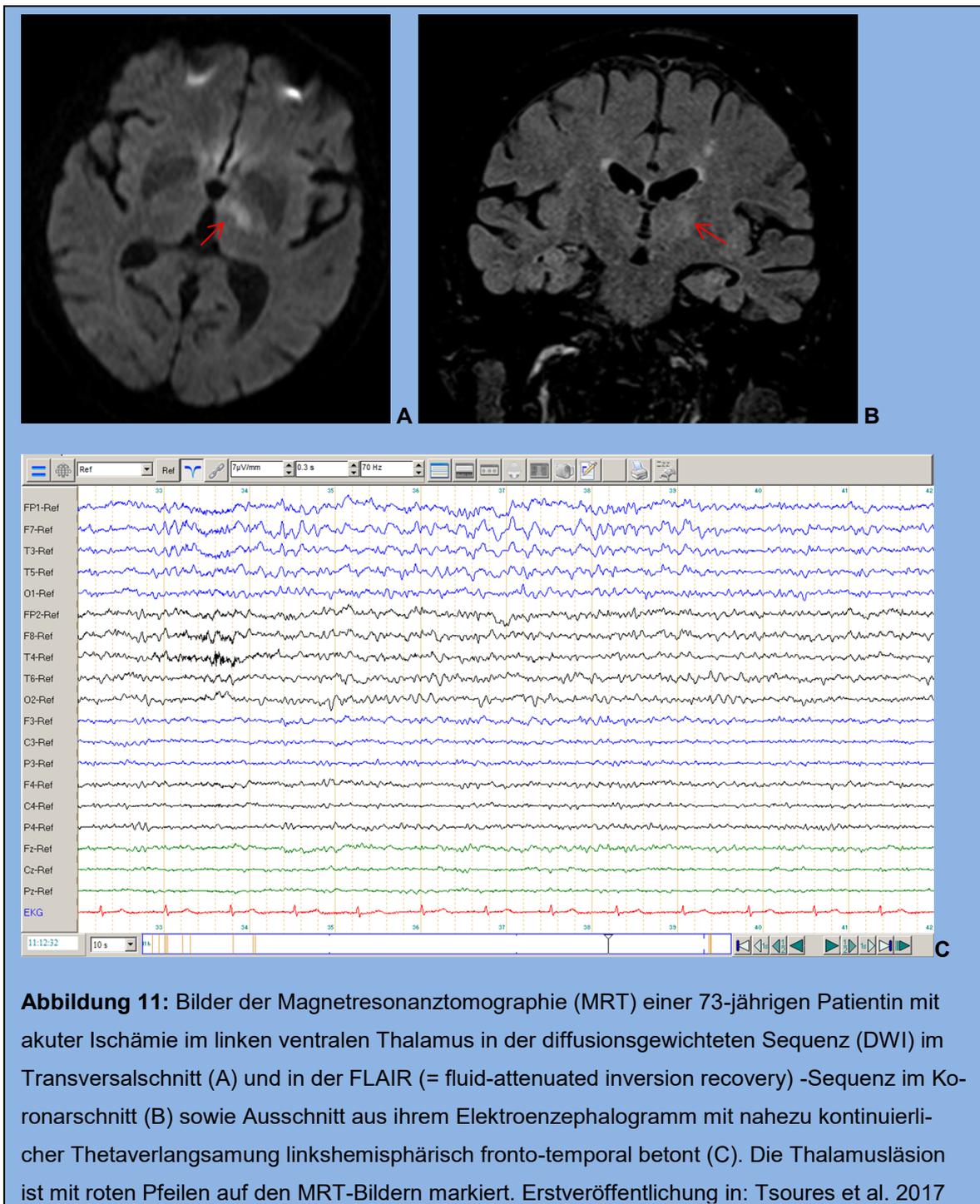


Abbildung 10: Bild aus der Magnetresonanztomographie (MRT) eines 64-jährigen Patienten mit akuter Thalamusblutung im dorsalen Thalamus rechts in der T2*-Wichtung im Transversalschnitt (A) sowie Ausschnitt aus seinem Elektroenzephalogramm mit intermittierender Theta/Delta-Verlangsamung rechts frontotemporal (B). Die Thalamusläsion ist mit einem roten Pfeil im MRT-Bild markiert.

der Thalamusblutung und der gleichzeitig nachweisbaren ipsilateralen EEG-Verlangsamung. Eine Epilepsie lag nicht vor. Sein MRT-Bild und sein EEG sind in Abbildung 10 dargestellt.

Eine 73-jährige Patientin erlitt eine Aphasie, eine faziale Parese rechts und eine passagere psychomotorische Verlangsamung. Die Symptome waren jedoch bei Krankenhausaufnahme nicht mehr nachweisbar. In der MRT zeigten sich zu diesem frühen Zeitpunkt noch keine akuten Veränderungen. Im EEG wurde eine intermittierende rhythmische Thetaverlangsamung linkshemisphärisch frontotemporal

betont nachgewiesen, sodass zunächst an einen epileptischen Anfall gedacht wurde. Nach zwei Tagen kam es erneut zur gleichen Symptomatik, die dann nicht mehr rückläufig war, woraufhin eine MRT wiederholt wurde. In der MRT zeigte sich nun eine akute demarkierte Ischämie im ventralen Thalamus links im Mediastromgebiet. Neben einer mäßigen SVE wies sie außerdem einen kleinen postischämischen Defekt rechts im Versorgungsgebiet der A. cerebri media und ein Meningeom rechts parietal auf. Erst jetzt konnte die Thalamusläsion diagnostiziert werden, wodurch als Ursache für ihre Symptomatik ein „stotternder“ Thalamusinfarkt



vermutet wurde. Dieser Fall zeigt, dass auch umschriebene zunächst transitorische Ischämien im Thalamus zu ausgeprägten rhythmischen ipsilateralen Verlangsamungen im EEG führen können. Abbildung 11 zeigt ihre MRT mit bereits sichtbarer Diffusionsrestriktion im Thalamus links und ihr EEG.

Eine 79-jährige Patientin wurde aufgrund von einer akut akzentuierten Verwirrtheit und im Verlauf einer reversiblen Dysarthrie bei bekannter Demenz in das Krankenhaus eingewiesen. In ihrer MRT fielen eine akute Ischämie und eine chronische Mikroblutung im ventromedialen Thalamus rechts sowie eine kleine postischämische Läsion im linken Thalamus dorsomedial auf. Als Nebenbefunde zeigten sich

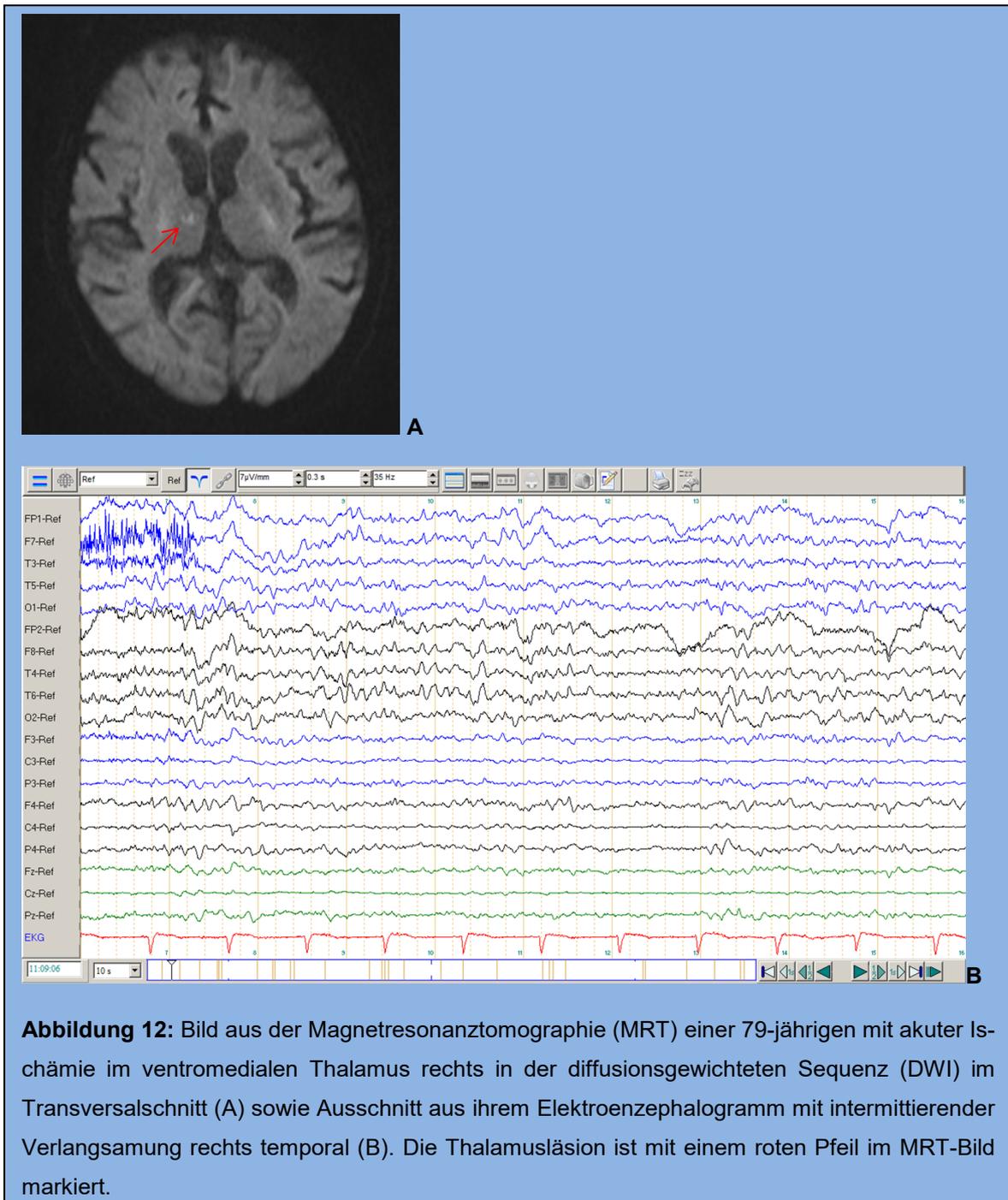
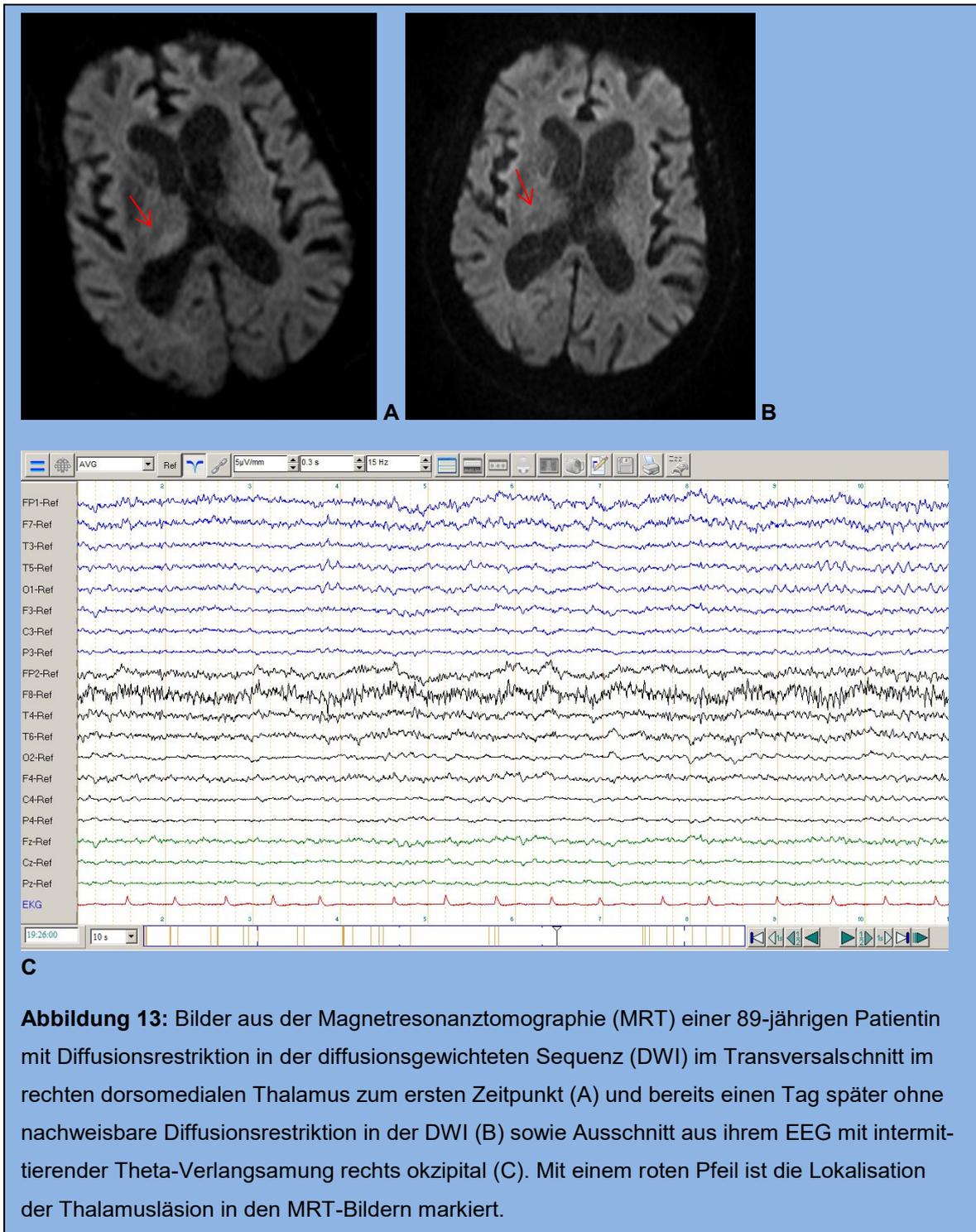


Abbildung 12: Bild aus der Magnetresonanztomographie (MRT) einer 79-jährigen mit akuter Ischämie im ventromedialen Thalamus rechts in der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) im Transversalschnitt (A) sowie Ausschnitt aus ihrem Elektroenzephalogramm mit intermittierender Verlangsamung rechts temporal (B). Die Thalamusläsion ist mit einem roten Pfeil im MRT-Bild markiert.

eine leichte SVE und zusätzlich ein postischämischer Defekt im Kleinhirn. Im EEG stellte sich eine intermittierende Verlangsamung rechtshemisphärisch dar. Als Ursache der EEG-Veränderung wurde die akute Thalamusischämie rechts angenommen. Ihre MRT und ihr EEG sind in Abbildung 12 zu sehen.

Einer von 24 (4,2%) Patienten erlitt eine Thalamusläsion als Folge eines epileptischen Anfalls

Dabei handelt es sich um eine 89-jährige Patientin, die aufgrund einer anhaltenden Hemiparese links, Dysarthrie, Blickpräferenz nach rechts und einer psychomotorischen Verlangsamung zur Aufnahme kam. Die Symptome wurden als passend sowohl zu einer Thalamusischämie als auch zu einem epileptischen Anfall bzw. Status epilepticus eingeschätzt. Die MRT zeigte eine in der T2-Wichtung nicht demarkierte und im weiteren Verlauf regrediente Diffusionsrestriktion im dorsomedialen Thalamus rechts im Versorgungsbereich der A. cerebri posterior. Die Nebenfunde in der MRT waren vergleichsweise milde mit nur einem kleinen postischämischen Defekt rechts okzipital im Posteriorstromgebiet und einer mäßigen SVE. Das EEG zeigte intermittierende Thetaverlangsamungen rechts okzipital als mögliche Folge der kleinen postischämischen Läsion die sich neben der Diffusionsrestriktion im ipsilateralen Thalamus befand. Da die Thalamusläsion im weiteren Verlauf nicht mehr nachweisbar war, wurde diese als Anfallskorrelat gewertet. Zusammenfassend war somit die Thalamusläsion wahrscheinlich Folge eines Anfalls, sodass die EEG-Auffälligkeit nicht sicher als Ausdruck der Thalamusschädigung zu interpretieren war.

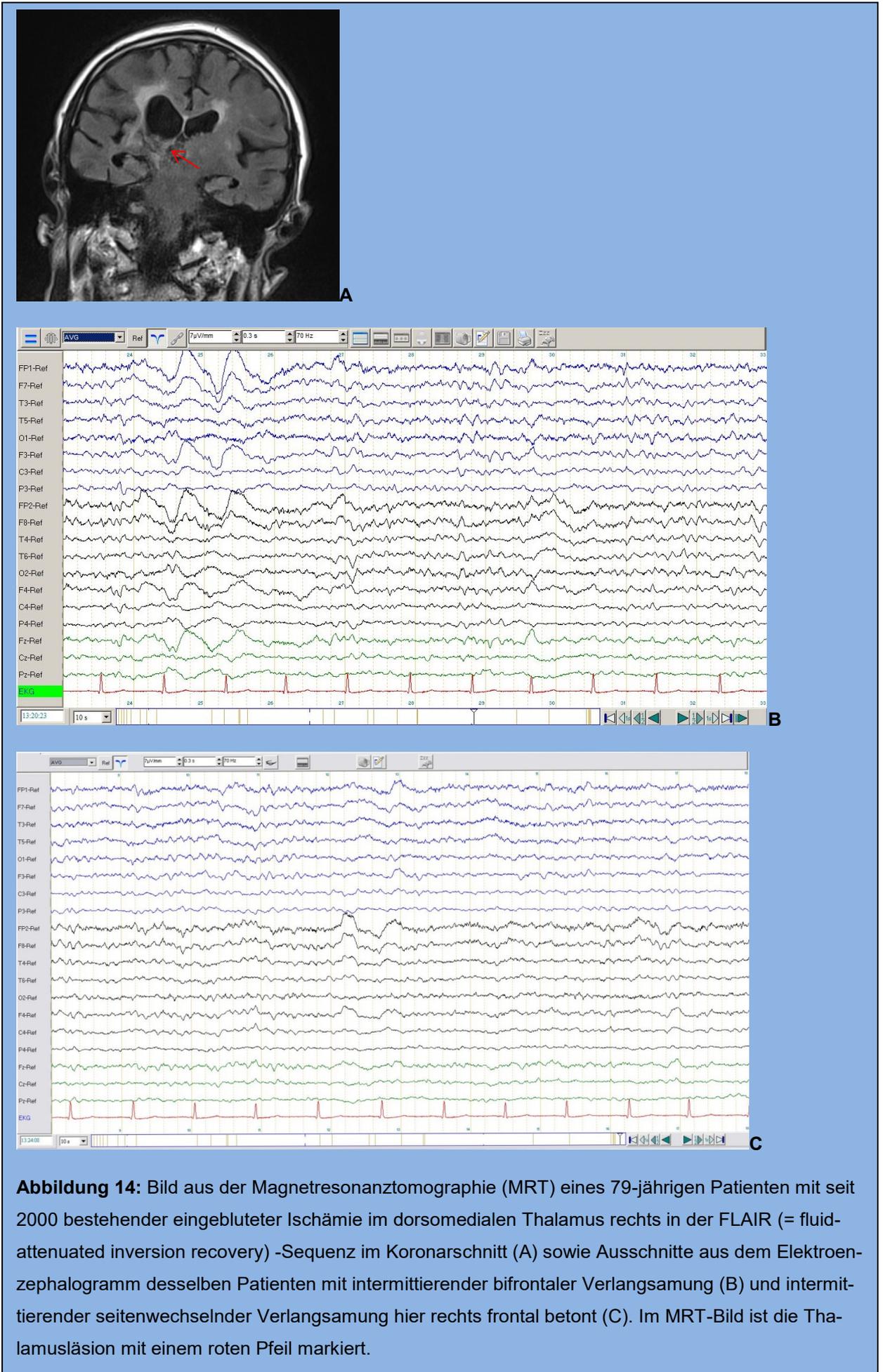


Ihre MRT-Bilder vor und nach Rückbildung der Diffusionsrestriktion als auch ihr EEG sind in Abbildung 13 zu sehen.

Einer von 24 (4,2%) Patienten erlitt eine Epilepsie bedingt durch eine Thalamusläsion

Ein 79-jähriger Patient erlitt bereits im Jahr 2000 eine Ischämie mit sekundärer Einblutung im dorsomedialen Thalamus rechts bis nach lateral reichend mit

Ausdehnung bis in das rechte Crus cerebri. Diese konnte dem Posteriorstromgebiet zugeordnet werden. Zudem war im linken Thalamus medial ein kleiner postischämischer Defekt lokalisiert, der jedoch für die Symptomatik unbedeutend zu sein schien. Außer einer ausgeprägten SVE waren keine Nebenbefunde der aktuellen MRT zu entnehmen. Seit dem Jahr 2000 bestanden beim Patienten eine fokale Epilepsie und eine hochgradige brachiofazial betonte Hemiparese links sowie eine kognitive Beeinträchtigung. Die aktuelle Aufnahme fand aufgrund eines erneuten komplex-fokalen Anfalls statt. Die EEGs wiesen teils regionale bifrontale, beidseits frontotemporale oder seitenwechselnde Verlangsamungen und teils generalisierte Verlangsamungen auf, ohne dass ETPs vorlagen. Ein MRT-Bild der eingebluteten Thalamusischämie ist in Abbildung 14 gemeinsam mit Ausschnitten aus seinem EEG zu sehen.



3.8.3 Gruppe 3: Patienten mit epilepsietypischen Potenzialen im EEG

In dieser Gruppe befanden sich acht Patienten. Es handelte sich hierbei um sechs (75,0%) Frauen und zwei (25,0%) Männer im Alter von 17 bis 82 Jahren, wobei der Altersmedian 74 Jahre betrug.

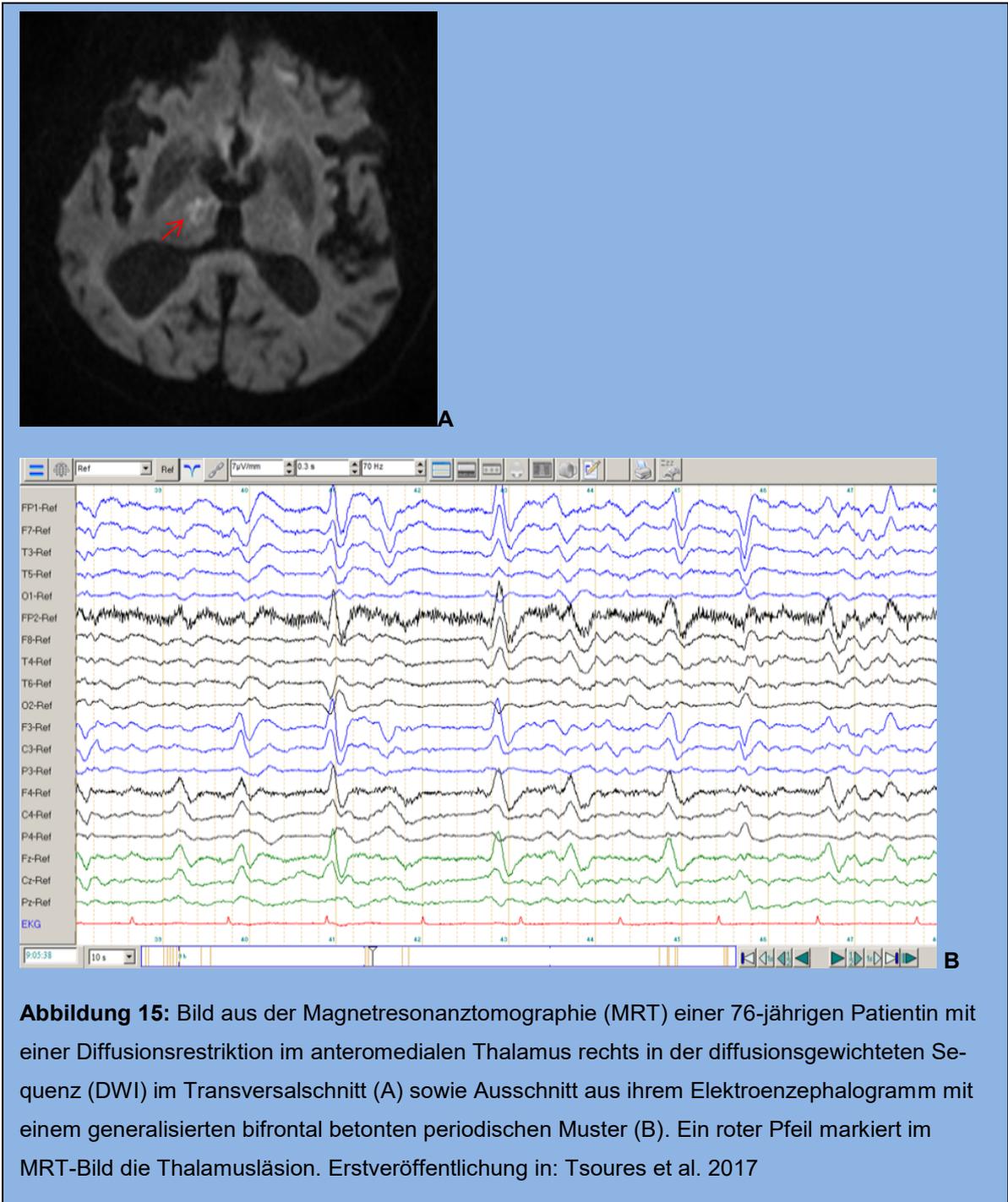
Die Thalamusläsionen waren bei sechs von acht (75,0%) Patienten unilateral und bei zwei (25,0%) bilateral lokalisiert. Unter den sechs Patienten mit unilateralen Läsionen hatten drei (50,0%) Patienten akute Ischämien und je ein (je 12,5%) Patient eine akute Thalamusblutung, eine akute Diffusionsrestriktion des Thalamus als Anfallskorrelat sowie eine chronische längliche Gliose unklarer Ätiologie. Unter den beiden Patienten mit bilateralen Thalamusläsionen hatte eine Patientin einen beidseitigen Infarkt ventromedial bedingt durch einen Verschluss einer bestehenden Percheron-Arterie, eine seltene Normvariante, bei der beide Thalami durch dasselbe Gefäß arteriell versorgt werden. Bei der zweiten bilateralen Thalamusläsion handelte es sich um eine akute Ischämie rechts und einen subakuten Infarkt links, die ebenfalls beidseits ventromedial lokalisiert waren. Die genaue intrathalamische Lokalisation der sechs unilateralen Läsionen war bei je einem Patienten medial, anteromedial, dorsomedial, ventromedial und einmal ausgedehnt im dorsalen Thalamus. Insgesamt waren bei allen acht (100%) Patienten mediale und/oder dorsale Anteile des Thalamus betroffen.

Als Nebentbefunde in der MRT hatten zwei der acht (25,0%) Patienten eine postischämische Läsion, zwei (25,0%) Patienten ein Meningeom und ein (12,5%) Patient Mikroblutungen. Sieben der acht (87,5%) Patienten hatten eine SVE darunter vier (57,1%) Patienten mit leichter, ein (14,3%) Patient mit mittelgradiger und zwei (28,6%) Patienten mit hochgradiger SVE.

Wie in den vorherigen Gruppen wurde auch hier bei jedem Patienten geschlussfolgert, ob die Symptome einem epileptischen Anfall entsprachen oder nicht und ob sie in einem wahrscheinlichen Zusammenhang zur Thalamusläsion standen. Die einzelnen Fälle wurden ausführlich beschrieben.

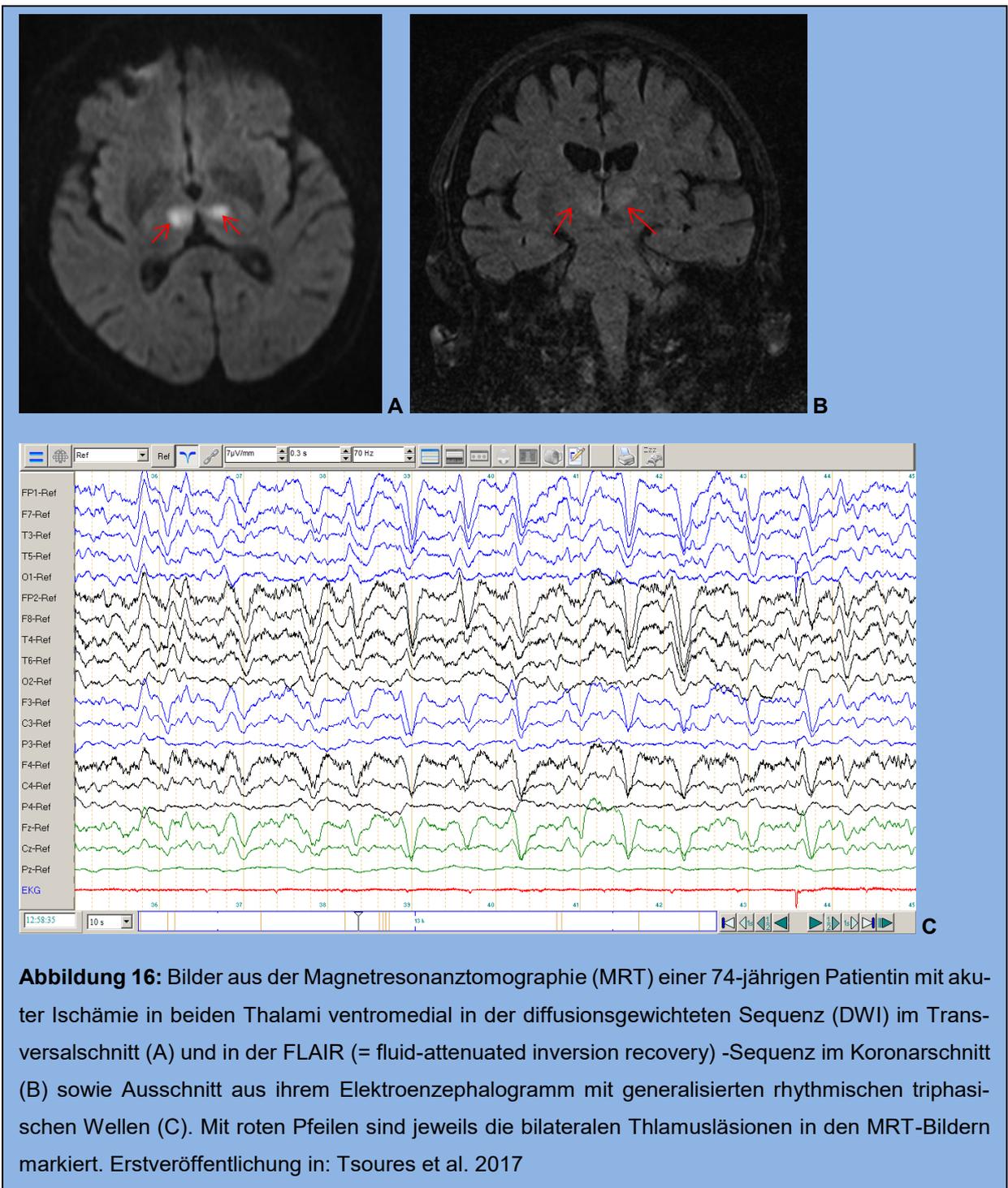
Vier von acht (50%) Patienten erlitten Symptome, die keinem epileptischen Anfall entsprachen und durch eine Thalamusläsion bedingt waren

Eine 76-jährige Patientin wurde ins Krankenhaus aufgenommen, nachdem sie mit einer transienten Hemiparese links zusammengesackt war. Sie berichtete, dass seit dem Vortag eine faziale Mundastschwäche auf der gleichen Seite bestehe. In



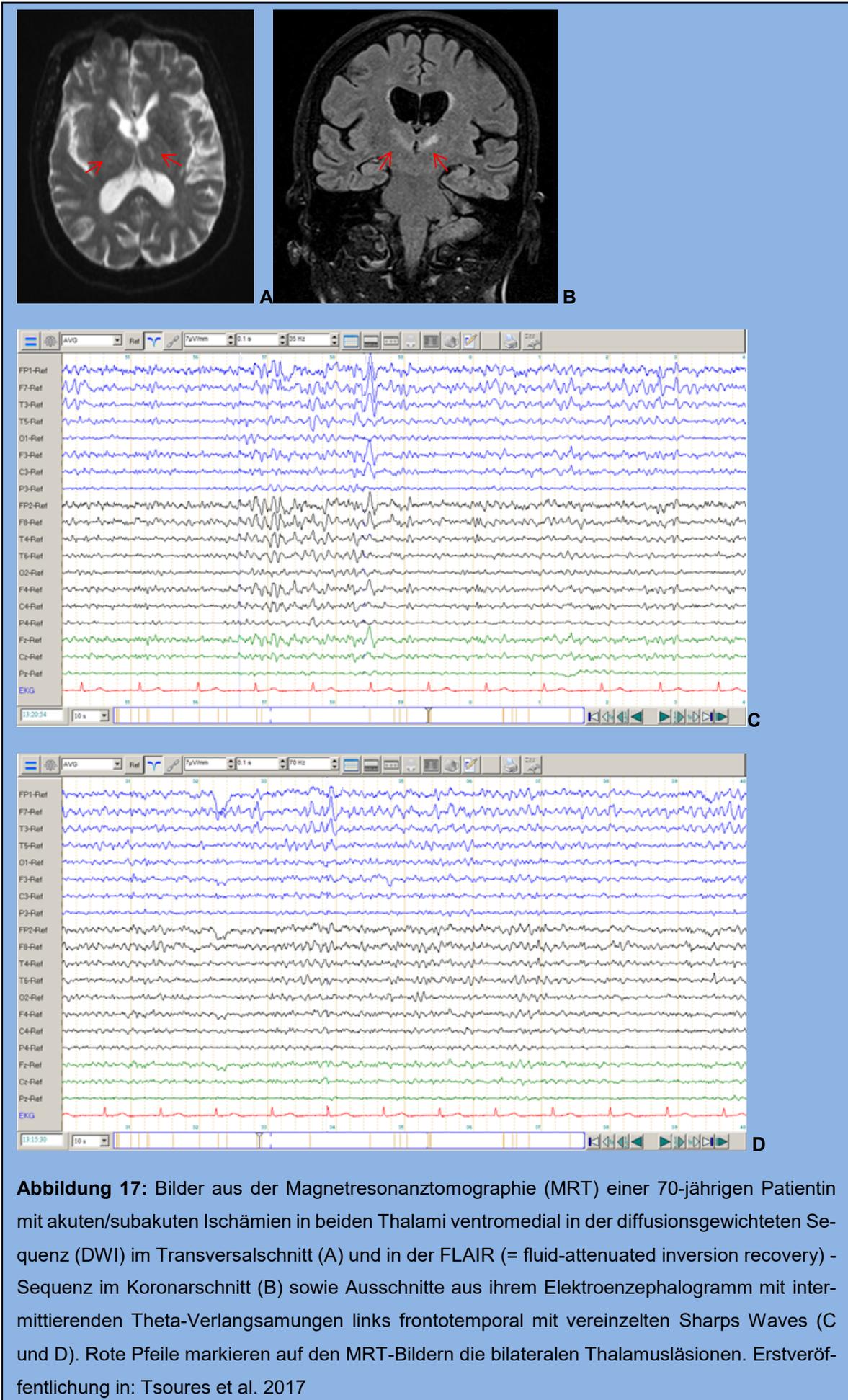
der MRT zeigte sich eine kleine demarkierte Thalamusischämie rechts anteromedial. Außer der Thalamusläsion wies die MRT eine leicht- bis mäßiggradige SVE und eine hochgradige globale Hirnatrophie mit mesiotemporaler Betonung auf. Im EEG waren ein periodisches Muster mit rhythmischen bifrontocentralen triphasischen Wellen und eine generalisierte Delta-/Thetaverlangsamung zu sehen, die als Ausdruck einer mittelschweren bis schweren diffusen Hirnfunktionsstörung gewertet wurden. Ein Statusmuster ließ sich nicht sicher ausschließen. Ihr MRT-Bild und ihr EEG sind in Abbildung 15 dargestellt.

Eine zweite Patientin, 74-jährig, wies nach einer größeren Operation eine persistierende Somnolenz und Mutismus auf. In der MRT zeigte sich eine symmetrische akute Diffusionsrestriktion in den ventromedialen Thalami beidseits durch Verschluss einer selten vorkommenden Arteria von Percheron. Als Nebenbefund hatte sie bis auf eine leichte SVE keine weiteren Auffälligkeiten. Im EEG wurden rhythmische generalisierte Sharp Waves/Slow Waves teils bifrontal betont, intermittierende irreguläre generalisierte Delta-/Thetaverlangsamungen sowie intermittierende, teilweise rhythmische triphasische Wellen nachgewiesen. Insgesamt wurden laut



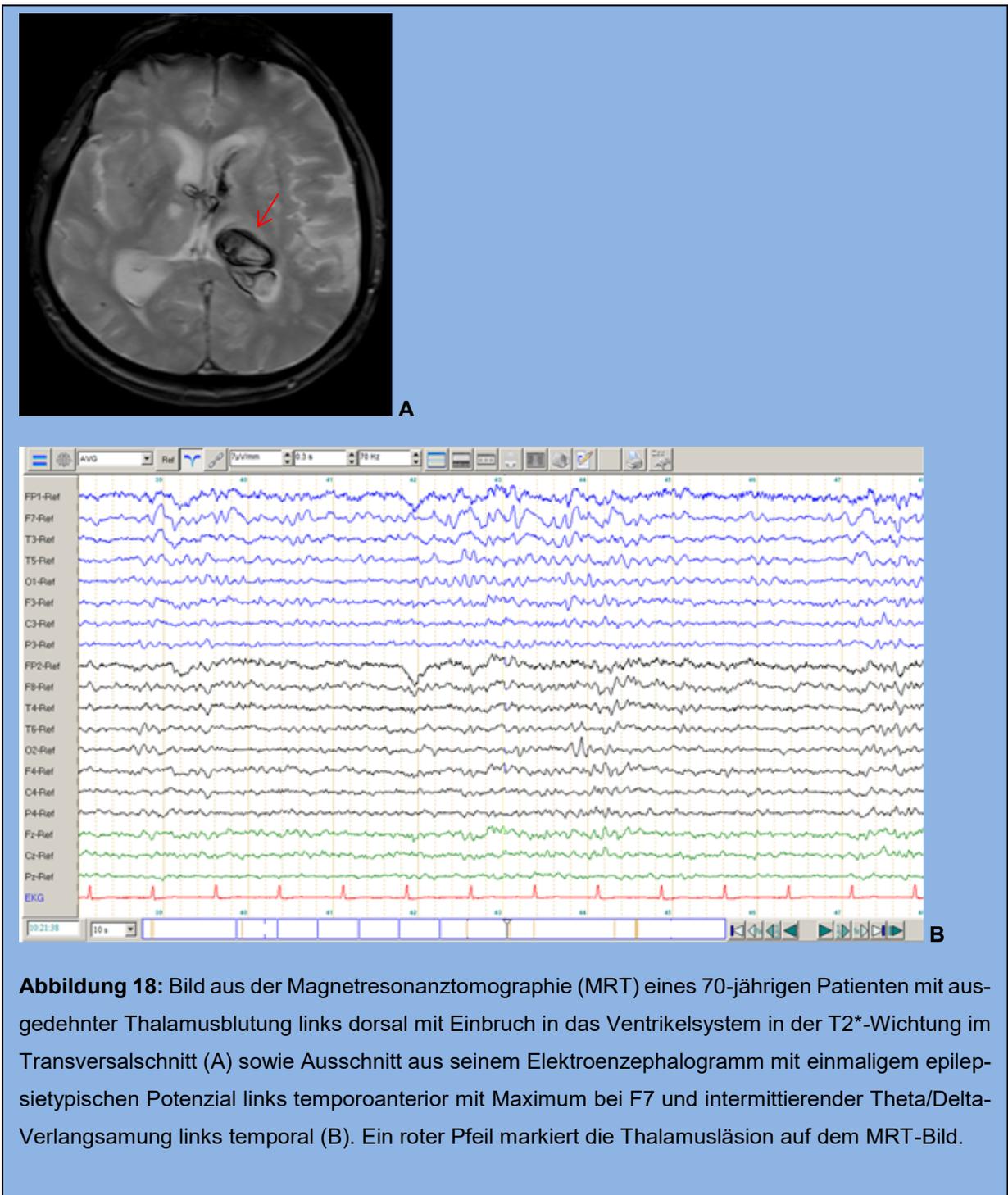
Arztbrief die EEG-Veränderungen als thalamisch generierte Graphoelemente interpretiert, da nach Ausbleiben einer Besserung durch Antikonvulsiva ein Status epilepticus als zunehmend unwahrscheinlich erachtet wurde, wenngleich eine Unterscheidung von Enzephalopathie und generalisiertem Statusmuster im EEG nicht sicher möglich war. Abbildung 16 zeigt ihren MRT- und EEG-Befund.

Eine weitere 70-jährige Patientin wurde mit seit zwei Wochen bestehender und im Verlauf progredienter Wortfindungs- und Gedächtnisstörungen und psychomotorischer Verlangsamung stationär aufgenommen. Das MRT-Bild zeigte eine bilaterale Thalamusläsion ventromedial. Die rechte Thalamusläsion wurde dabei als akut, aber bereits demarkiert, gewertet, wohingegen die linke Thalamusläsion aufgrund einer bereits bestehenden Schrankenstörung als etwas älter und damit als subakut eingeschätzt wurde. Außerdem lag eine leichte SVE vor. Das EEG zeigte intermittierende Theta-Verlangsamungen links frontotemporal mit vereinzelt Sharp Waves. Trotz des EEG-Befundes war aufgrund der Symptomatik nicht von einer Epilepsie auszugehen. In Abbildung 17 sind ihr MRT-Befund und ihr EEG



dargestellt.

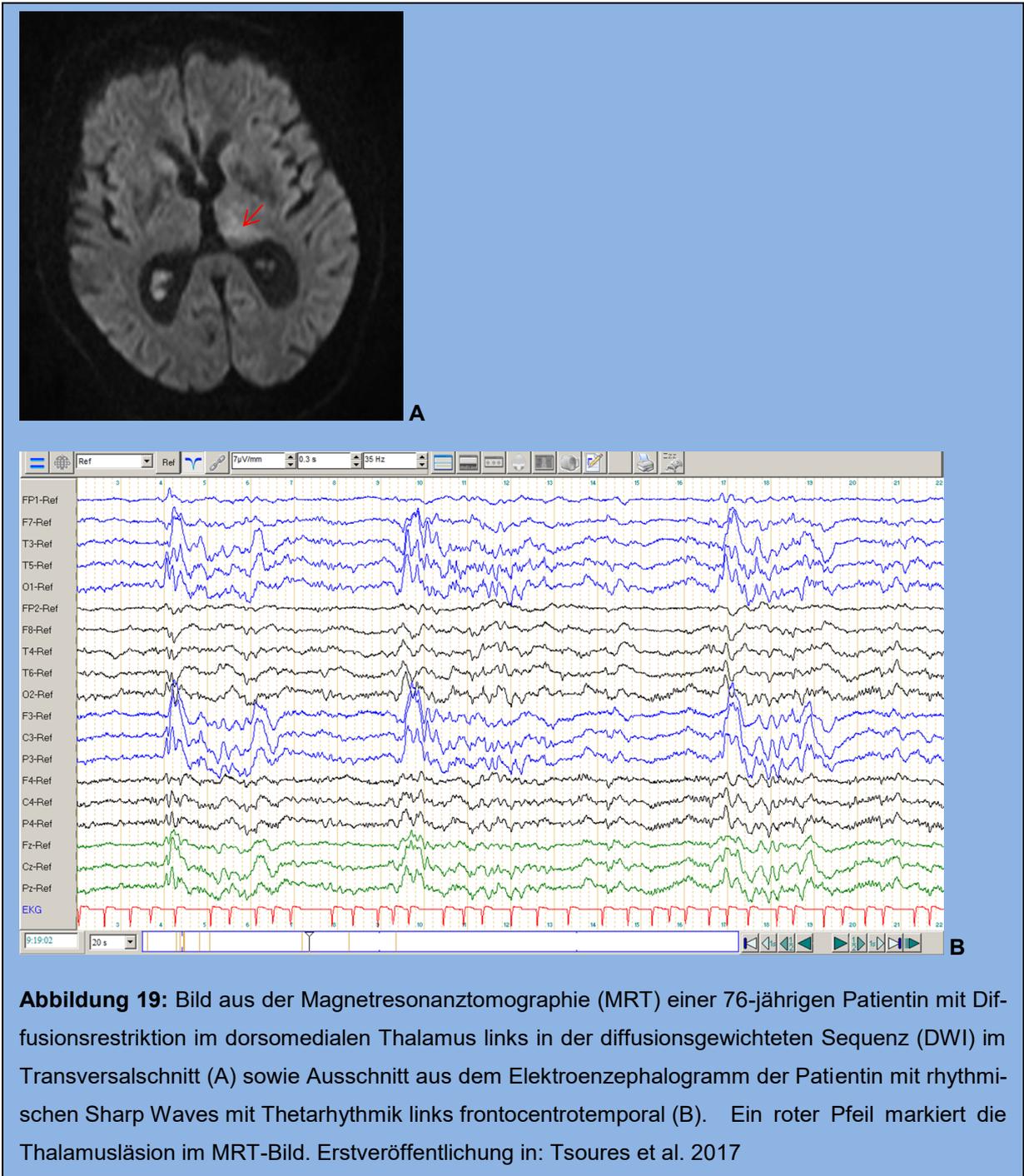
Ein 70-jähriger Patient wurde stationär aufgenommen, nachdem er reaktionslos zusammengesackt war, einen starren Blick aufgewiesen und dabei eingenässt hatte. Im Anschluss war er verwirrt gewesen. Kurz zuvor hatte er über Schwindel und Übelkeit geklagt. In der MRT zeigte sich eine akute intrazerebrale Blutung im Bereich des gesamten Thalamus links, eher dorsal betont, deren Ursache vermutlich die ausgeprägte Hypertonie des Patienten war. Nebenbefundlich waren zudem eine hochgradige SVE und multiple Mikroblutungen zu sehen. Im EEG wurde eine



intermittierende Theta/Delta-Verlangsamung links temporal und einmalig ein ETP links temporoanterior nachgewiesen. Zusammenfassend wurden die Symptome als Folge des raumfordernden Effektes der Blutung eingestuft. Ein komplex-fokaler Anfall konnte jedoch differentialdiagnostisch nicht sicher ausgeschlossen werden. In Abbildung 18 sind die MRT und das EEG des Patienten zu sehen.

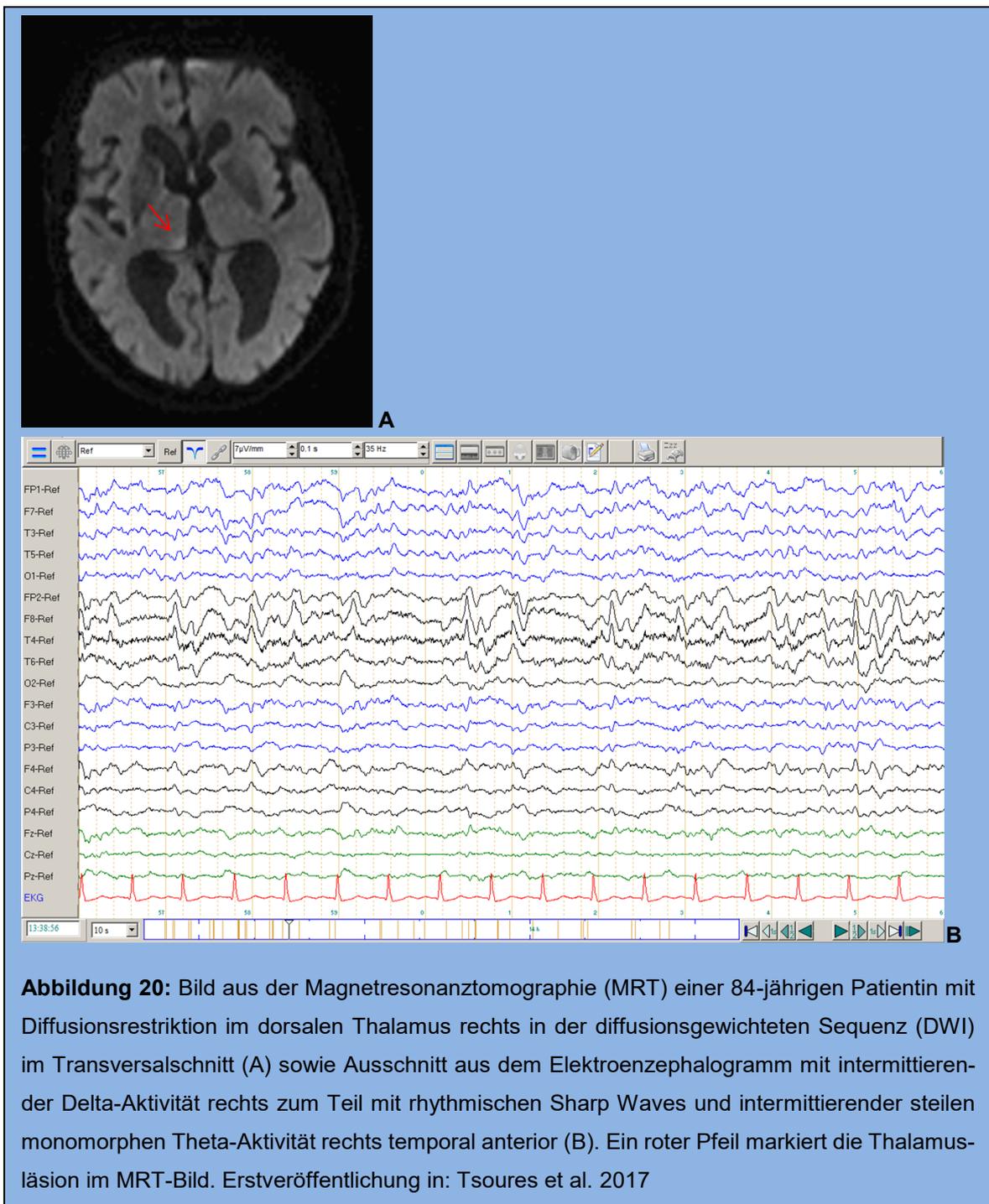
Vier von acht (50%) Patienten erlitten eine Thalamusläsion als Folge eines epileptischen Anfalls

Darunter war eine 76-jährige Frau, die mit Vigilanzminderung und Myoklonien der rechten Körperhälfte nach erstmaligem generalisiertem epileptischem Anfall stationär aufgenommen wurde. Zuvor war keine Epilepsie bekannt gewesen. In der MRT wurde eine nicht in der T2-Wichtung demarkierte Diffusionsrestriktion im linken Thalamus dorsomedial bis nach lateral reichend festgestellt. Kortikale Diffusionsrestriktionen lagen nicht vor. Als MRT-Nebendiagnosen hatte sie neben einer SVE einen postischämischen Defekt im linken Medialstromgebiet frontal sowie einen zweiten im rechten Medialstromgebiet. Im EEG wurden rhythmische Sharp Waves mit Übergang in eine lokalisierte Thetarhythmik links centrotemporal und Ausbreitung nach frontal und parietooccipital registriert, die als einem kontinuierlichen Statusmuster entsprechend eingestuft wurden. Wegen des im Verlauf rückläufigen Befundes im Thalamus bei fehlendem Anfallsäquivalent wurde die Läsion als Folge des Status epilepticus und somit als Anfallskorrelat eingestuft. Trotz Nachweis eines Statusmusters im EEG bestand keine kortikale sondern nur eine thalamische Diffusionsrestriktion. Es folgen ein MRT-Bild der Diffusionsrestriktion im linken dorsomedialen Thalamus in Abbildung 19 sowie ein Ausschnitt des pathologischen EEGs der Patientin.



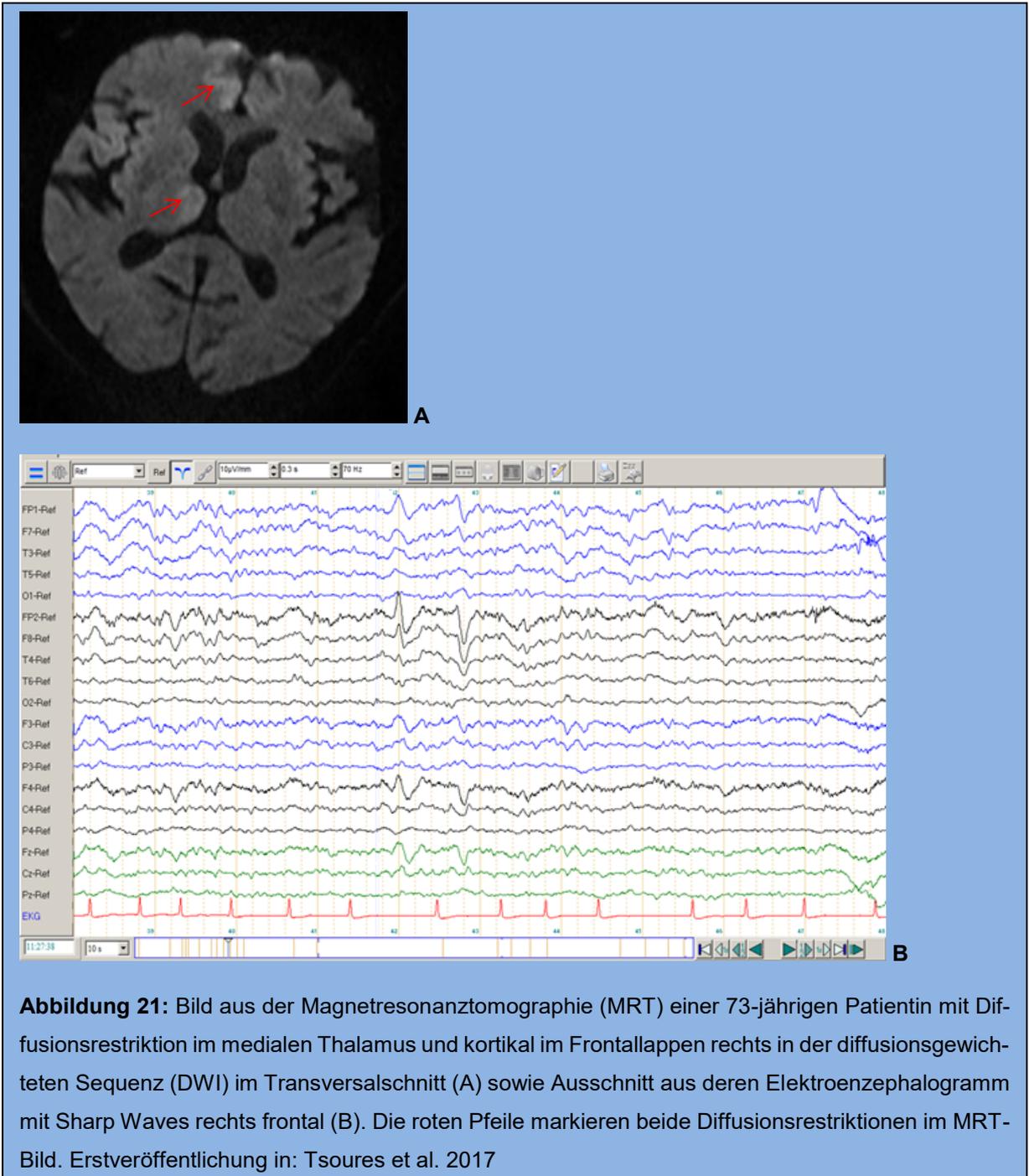
Eine weitere Patientin hatte zwei Aufenthalte im untersuchten Zeitraum in der Neurologie, einen im Jahr 2012 und einen weiteren im Jahr 2014. Die erste Krankenhauseinweisung der damals 82-jährigen erfolgte aufgrund eines erstmaligen generalisierten tonisch-klonischen-Anfalls mit anschließender Hemiparese links und Neglect. Damals wurde in der MRT eine teilweise in der T2-Wichtung demarkierte subakute Ischämie rechts im Thalamus im Stromgebiet der A. cerebri posterior und eine ausgeprägte SVE diagnostiziert. Die Thalamusläsion wurde im Verlauf nicht kontrolliert. Im EEG zeigten sich kontinuierliche Theta/Delta-Verlangsamungen

rechtshemisphärisch ohne ETPs. Ein zweiter Aufenthalt war zwei Jahre später aufgrund eines Bewusstseinsverlustes mit Einnässen und Erbrechen. Anschließend fiel die Patientin als „nestelig“ auf, reagierte nicht auf Schmerzreize und wies einen Herdblick nach rechts auf. In der MRT zeigte sich erneut eine akute demarkierte Diffusionsrestriktion im rechten Thalamus dorsal an derselben Stelle wie zwei Jahre zuvor und zudem ein postischämischer Substanzdefekt hochfrontal rechts neben der bereits früher vorhanden gewesenen hochgradigen SVE. Im aktuellen EEG waren nun, neben den bereits vorbestehenden Verlangsamungen, rhythmische Spikes-



Wave-Komplexe rechts mit monomorphen Theta-Abläufen rechts temporal anterior zu sehen, die als iktales Muster aufgefasst wurden. Zusammenfassend wurden laut Arztbrief die ausgeprägte SVE, der postischämische Substanzdefekt hochfrontal rechts oder die Thalamusläsion rechts als mögliche Ursache der symptomatischen Epilepsie in Betracht gezogen. Jedoch erscheint wahrscheinlicher, dass die jeweils wiederkehrenden akuten Diffusionsrestriktionen des dorsalen Thalamus nach den Anfällen ein Anfallskorrelat darstellen. Abbildung 20 zeigt die MRT und das EEG aus dem Jahr 2014.

Bei einer 73-jährigen Patientin, die mutistisch, mit Herdblick nach rechts, transienter Anisokorie und Myoklonien im Gesicht in die Klinik aufgenommen wurde, wurde in der MRT eine akute Ischämie im medialen rechten Thalamus diagnostiziert. Zudem fiel ein Keilbeinmeningeom rechts mit angrenzender kortikaler Diffusionsrestriktion basal im Frontallappen auf. Das EEG wies Sharp Waves rechts frontopolar bis frontotemporal auf. Außerdem wurden intermittierende Verlangsamungen rechts und generalisierte Verlangsamungen registriert. Die EEG-Veränderungen waren vereinbar mit einer symptomatischen Epilepsie aufgrund des Keilbeinmeningeoms mit Anfallskorrelat in den benachbarten kortikalen Arealen. Durch das kortikothalamische Netzwerk zeigte sich höchstwahrscheinlich als Folge dessen eine Diffusionsrestriktion im Thalamus, die somit ebenfalls als Anfallskorrelat gewertet wurde. In Abbildung 21 sind jeweils die MRT und das EEG der Patientin dargestellt.



Ein 17-jähriger männlicher Patient kam bei seit dem 14. Lebensjahr bestehender Temporallappenepilepsie links zum prächirurgischen Video-EEG-Monitoring in die neurologische Klinik. Schon bei Auftreten der Epilepsie war eine als postentzündlich eingestufte Läsion des Thalamus links in der MRT beschrieben worden. Bereits im 4. Lebensjahr hatte ein EEG, das wegen Sprachstörung und Lernbehinderung durchgeführt worden war, Sharp Waves links temporal aufgezeigt. Auch war die Thalamusläsion bereits damals im MRT-Befund beschrieben worden. In der aktuellen Aufnahme zeigten sich eine ältere längliche T2-hyperintense Läsion im medialen

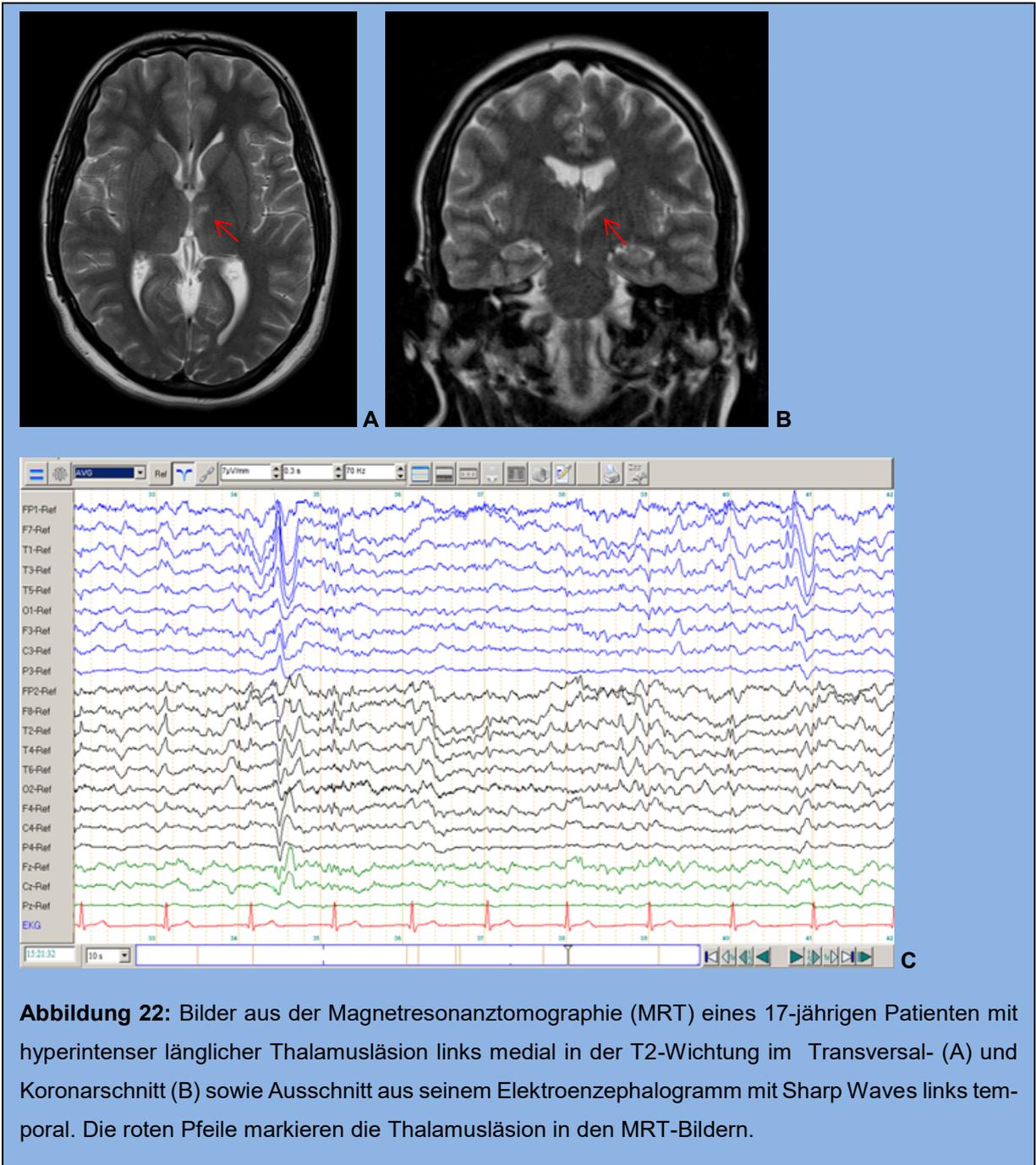


Abbildung 22: Bilder aus der Magnetresonanztomographie (MRT) eines 17-jährigen Patienten mit hyperintenser länglicher Thalamusläsion links medial in der T2-Wichtung im Transversal- (A) und Koronarschnitt (B) sowie Ausschnitt aus seinem Elektroenzephalogramm mit Sharp Waves links temporal. Die roten Pfeile markieren die Thalamusläsion in den MRT-Bildern.

Thalamus links sowie eine kortikale Asymmetrie mit unscharfer Rinden-Mark-Grenze im Gyrus postcentralis links parietal. Beide Veränderungen wurden als mögliche epileptogene Foci in Betracht gezogen. Da im Bereich des medialen Thalamus der Ncl. ventralis posteromedialis lokalisiert ist mit Verbindungen zum somatosensiblen Kortex, könnte die Thalamusläsion jedoch auch infolge der fraglichen kortikalen Malformation aufgetreten sein. In Abbildung 22 ist die längliche hyperintense Thalamusläsion links im Transversalschnitt und Koronarschnitt zu sehen. Das EEG

zeigte erneut Sharp Waves links temporal, die in Abbildung 22 ebenfalls dargestellt sind.

3.8.4 Ergebnisse aus dem Vergleich der drei Gruppen

Im Folgenden wurden die Patienten mit Thalamusläsion jeweils einer der drei oben genannten Gruppen mit den restlichen Patienten aus den beiden übrigen Gruppen zusammengenommen verglichen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 zusammengefasst.

Vergleich von Geschlecht und Patientenalter

Bezüglich der Geschlechtsverteilung unterschied sich keine der Gruppen signifikant von den jeweils anderen beiden Gruppen gemeinsam. Die genauen p-Werte können aus Tabelle 6 entnommen werden.

In der Gruppe der Patienten mit Normalbefund im EEG (Gruppe 1) kamen signifikant jüngere Patienten vor, als unter allen Patienten mit einem pathologischem EEG-Befund ($p=0,013$). Dabei kamen signifikant ältere Patienten unter den Patienten mit nur unspezifischen EEG-Veränderungen (Gruppe 2) vor als im Vergleich zu den restlichen Patienten aus Gruppe 1 und 3 zusammengenommen ($p=0,001$). In der Gruppe der Patienten mit ETPs (Gruppe 3) unterschied sich dagegen das Patientenalter nicht signifikant von den restlichen Patienten ($p=0,164$).

Vergleich der Thalamusläsionen

Unilaterale Thalamusläsionen kamen in keiner der Gruppen signifikant häufiger vor als bilaterale Thalamusläsionen im Vergleich zu den jeweils anderen beiden Gruppen gemeinsam. Die genauen p-Werte werden in Tabelle 6 aufgelistet.

Die intrathalamische Lokalisation der Läsionen wurde dadurch untersucht, dass die Anzahl dorsomedialer Läsionen (dorsale, mediale und dorsomediale Läsionen zusammengefasst) mit der Anzahl der Thalamusläsionen anderer Lokalisation verglichen wurde. Auch hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, wie aus Tabelle 6 entnommen werden kann.

Was das Alter der Thalamusläsionen anbelangt, so kamen unter den Patienten aus Gruppe 3 signifikant häufiger akute Thalamusläsionen vor als unter den Patienten

Tabelle 6: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse aus dem Vergleich der drei Patientengruppen der insgesamt 47 Patienten mit Thalamusläsionen

Verglichen wurden jeweils die Patienten einer Gruppe mit den Patienten der beiden anderen Gruppen zusammengenommen. Gelb hervorgehoben sind hierbei die statistisch signifikanten Ergebnisse. Gruppe 1: 15 Patienten mit Thalamusläsion und Normalbefund im Elektroenzephalogramm (EEG); Gruppe 2: 24 Patienten mit Thalamusläsion und unspezifischer EEG-Veränderung; Gruppe 3: acht Patienten mit Thalamusläsion und epilepsietypischen Potenzialen. In Klammern steht hinter jeder Gruppe die absolute Anzahl der Personen mit dem jeweiligen binären Merkmal. MRT: Magnetresonanztomographie; SVE: subkortikale vaskuläre Enzephalopathie

zu vergleichendes Merkmal	Ergebnisse
Geschlecht	Gruppe 1 (7 Frauen; 8 Männer) vs. Gruppe 2+3: $p=0,147$
	Gruppe 2 (16 Frauen; 8 Männer) vs. Gruppe 1+3: $p=0,474$
	Gruppe 3 (6 Frauen; 2 Männer) vs. Gruppe 1+2: $p=0,396$
Patientenalter	Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3: $p=0,013$
	Gruppe 2 vs. Gruppe 1+3: $p=0,001$
	Gruppe 3 vs. Gruppe 1+2: $p=0,164$
unilaterale vs. bilaterale Thalamusläsionen	Gruppe 1 (14 uni-; 1 bilateral) vs. Gruppe 2+3: $p=0,196$
	Gruppe 2 (19 uni-; 5 bilateral) vs. Gruppe 1+3: $p=0,477$
	Gruppe 3 (6 uni-; 2 bilateral) vs. Gruppe 1+2: $p=0,510$
dorsomediale vs. andere Lokalisation der Thalamusläsion	Gruppe 1 (9 dorsomedial; 6 Rest) vs. Gruppe 2+3: $p=0,299$
	Gruppe 2 (10 dorsomedial; 14 Rest) vs. Gruppe 1+3: $p=0,308$
	Gruppe 3 (4 dorsomedial; 4 Rest) vs. Gruppe 1+2: $p=0,947$
akute vs. chronische Thalamusläsion	Gruppe 1 (8 akut; 7 chronisch) vs. Gruppe 2+3: $p=0,831$
	Gruppe 2 (9 akut; 15 chronisch) vs. Gruppe 1+3: $p=0,057$
	Gruppe 3 (7 akut; 1 chronisch) vs. Gruppe 1+2: $p=0,024$
hämorrhagisch vs. andere Ätiologie der Thalamusläsion	Gruppe 1 (1 Blutung; 14 Rest) vs. Gruppe 2+3: $p=0,042$
	Gruppe 2 (10 Blutungen; 14 Rest) vs. Gruppe 1+3: $p=0,010$
	Gruppe 3 (1 Blutung; 7 Rest) vs. Gruppe 1+2: $p=0,353$
Kein MRT-Nebenbefund/nur SVE vs. zusätzliche MRT-Nebenbefunde	Gruppe 1 (7 keine/nur SVE; 8 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 2+3: $p=0,010$
	Gruppe 2 (1 keine/nur SVE; 23 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 1+3: $p=0,001$
	Gruppe 3 (3 keine/nur SVE; 5 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 1+2: $p=0,301$
Schweregrad der SVE	Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3: $p=0,007$
	Gruppe 2 vs. Gruppe 1+3: $p=0,001$
	Gruppe 3 vs. Gruppe 1+2: $p=0,295$
epileptischer Anfall vs. kein epileptischer Anfall	Gruppe 1 (4 Anfall; 11 kein Anfall) vs. Gruppe 2+3: $p=0,037$
	Gruppe 2 (14 Anfall; 10 kein Anfall) vs. Gruppe 1+3: $p=0,188$
	Gruppe 3 (5 Anfall; 3 kein Anfall) vs. Gruppe 1+2: $p=0,400$

aus Gruppe 1 und 2 zusammengenommen ($p=0,024$). In den beiden anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den restlichen Patienten.

Dabei wurden alle Patienten als akut gewertet, die zumindest in einem der beiden Thalami eine akute oder subakute Läsion hatten.

Bezüglich der Ätiologie der Thalamusläsion wurde die Häufigkeit hämorrhagischer Läsionen mit Läsionen anderer Ätiologie (darunter hauptsächlich Ischämien) verglichen. Es kamen signifikant häufiger Thalamusblutungen bei den Patienten mit unspezifischen EEG-Befunden vor im Vergleich zu den restlichen Patienten ($p=0,010$). Patienten mit Normalbefund hatten signifikant weniger hämorrhagischen Läsionen als Patienten mit pathologischem EEG ($p=0,042$). Dagegen unterschieden sich Patienten mit ETPs nicht signifikant von den restlichen Patienten ($p=0,353$).

Vergleich der MRT-Nebenbefunde:

Es wurde in den drei Gruppen untersucht, wie viele Patienten keinen Nebenbefund oder nur eine SVE als einzige Diagnose in ihrer MRT hatten im Vergleich zu den Patienten mit zusätzlichen Pathologien in ihrer MRT-Bildgebung. Hierbei zeigte sich, dass in Gruppe 1 statistisch signifikant weniger Patienten weitere Nebenbefunde in ihrer MRT hatten als in den anderen beiden Gruppen gemeinsam ($p=0,010$). In Gruppe 2 hatten signifikant mehr Patienten weitere Pathologien in ihrem MRT-Befund als in den zwei anderen Gruppen zusammengenommen ($p=0,001$).

Auch der Schweregrad der SVE wurde in den jeweiligen Gruppen im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen zusammen untersucht. Dabei kamen in Gruppe 1 signifikant weniger Patienten mit höhergradiger SVE vor als in Gruppe 2 und 3 gemeinsam ($p=0,007$). Entsprechend waren in Gruppe 2 mehr Patienten mit höhergradiger SVE ($p=0,001$).

Die Patienten aus Gruppe 3 unterschieden sich von den restlichen Patienten weder was die weiteren Nebenbefunde in der MRT-Bildgebung angeht ($p=0,301$) noch was den Schweregrad der SVE betrifft ($p=0,295$).

Vergleich der Häufigkeit epileptischer Anfälle

Hierbei wurde die Diagnose aus den Arztbriefen entnommen. Unter den Patienten mit Normalbefund im EEG wurden signifikant weniger Patienten stationär aufgenommen aufgrund einer Symptomatik, die am ehesten als epileptischer Anfall gewertet wurde, als unter den restlichen Patienten mit pathologischen EEG-Befunden ($p=0,037$). In den anderen beiden Gruppen konnten jedoch epileptische Anfälle

nicht statistisch signifikant häufiger diagnostiziert werden. Die entsprechenden Werte können aus Tabelle 6 entnommen werden.

Korrespondierender Vergleich in der Kontrollgruppe

Anschließend wurde die Kontrollgruppe analog den oben angewandten Kriterien untersucht. Dabei ergaben sich die folgenden drei Gruppen: 18 Kontrollpersonen mit Normalbefund im EEG (Gruppe 4), 15 Kontrollpersonen mit unspezifischer Veränderung im EEG (Gruppe 5) und sieben Kontrollpersonen mit ETPs (Gruppe 6). Auch hier wurde jeweils eine dieser drei Gruppen mit den anderen beiden Gruppen zusammengenommen verglichen. Die Ergebnisse können aus Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse aus dem Vergleich der drei Patientengruppen der insgesamt 40 Kontrollpersonen mit subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE) ohne Thalamusläsion

Verglichen wurden jeweils die Patienten einer Gruppe mit den Patienten der beiden anderen Gruppen zusammengenommen. Gelb hervorgehoben sind hierbei die statistisch signifikanten Ergebnisse. Gruppe 4: 18 Kontrollpersonen mit Normalbefund im Elektroenzephalogramm (EEG); Gruppe 5: 15 Kontrollpersonen mit unspezifischer EEG-Veränderung; Gruppe 6: sieben Kontrollpersonen mit epilepsietypischen Potenzialen. In Klammern steht hinter jeder Gruppe die absolute Anzahl der Personen mit dem jeweiligen binären Merkmal. MRT: Magnetresonanztomographie

zu vergleichendes Merkmal	Ergebnisse
Geschlecht	Gruppe 4 (13 Frauen; 5 Männer) vs. Gruppe 5+6: p=0,386
	Gruppe 5 (9 Frauen; 6 Männer) vs. Gruppe 4+6: p=0,608
	Gruppe 6 (4 Frauen; 3 Männer) vs. Gruppe 4+5: p=0,631
Patientenalter	Gruppe 4 vs. Gruppe 5+6: p=0,663
	Gruppe 5 vs. Gruppe 4+6: p=0,955
	Gruppe 6 vs. Gruppe 4+5: p=0,618
kein MRT-Nebenbefund/nur SVE vs. zusätzliche MRT-Nebenbefunde	Gruppe 4 (10 keine/nur SVE; 8 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 5+6: p=0,131
	Gruppe 5 (5 keine/nur SVE; 10 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 4+6: p=0,364
	Gruppe 6 (2 keine/nur SVE; 5 weitere Nebenbefunde) vs. Gruppe 4+5: p=0,412
Schweregrad der SVE	Gruppe 4 vs. Gruppe 5+6: p=0,148
	Gruppe 5 vs. Gruppe 4+6: p=0,568
	Gruppe 6 vs. Gruppe 4+5: p=0,243
epileptischer Anfall vs. kein epileptischer Anfall	Gruppe 4 (6 Anfall; 12 kein Anfall) vs. Gruppe 5+6: p=0,005
	Gruppe 5 (10 Anfall; 5 kein Anfall) vs. Gruppe 4+6: p=0,364
	Gruppe 6 (7 Anfall; 0 kein Anfall) vs. Gruppe 4+5: p=0,012

Interessanterweise zeigte sich in der Kontrollgruppe im Gegensatz zu den Patienten mit Thalamusläsion kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen was das Patientenalter, den Schweregrad der SVE und die MRT-Nebenfunde anbelangt. Die genauen Werte können aus Tabelle 7 entnommen werden. Epileptische Anfälle kamen unter den Kontrollpersonen mit Normalbefunden im EEG signifikant seltener vor als unter den Kontrollpersonen mit pathologischen EEG-Befunden ($p=0,005$). Die Kontrollpersonen mit ETPs wiesen entsprechend signifikant häufiger epileptische Anfälle auf als die restlichen Kontrollpersonen ($p=0,012$). Die Kontrollpersonen mit nur unspezifischen EEG-Veränderungen unterschieden sich nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen gemeinsam, was die Häufigkeit von epileptischen Anfällen anbelangt ($p=0,364$).

3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Grundlage der Doktorarbeit war die Hypothese, dass erworbene Thalamusläsionen zu Änderungen der zerebralen Erregungsbildung führen und dadurch epileptische Anfälle auslösen oder begünstigen können.

Die Ergebnisse sprechen zusammenfassend dafür, dass Thalamusläsionen tatsächlich einen Einfluss auf das EEG haben können. Der Vergleich zur Kontrollgruppe bestätigte, dass generalisierte Verlangsamungen bei Patienten mit Thalamusläsionen und SVE signifikant häufiger vorkamen als in der bezüglich Alter, Geschlecht und Schweregrad der SVE passenden Kontrollgruppe ($p=0,019$). Außerdem kamen bei unilateralen Thalamusläsionen signifikant häufiger ipsilaterale als kontralaterale EEG-Veränderungen vor ($p=0,012$), wobei hierunter auch Patienten waren, bei denen die Thalamusläsion in Zusammenschau aller Ergebnisse am ehesten als Folge eines epileptischen Anfalls eingestuft wurde. Zudem waren ventromediale Thalamusläsionen signifikant häufiger mit periodischen Mustern im EEG assoziiert im Vergleich zu Läsionen anderer Lokalisation ($p=0,018$).

Bezüglich des Einflusses des Thalamus auf das Vorkommen epileptischer Anfälle ließen sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge feststellen. Ein epileptischer Anfall als Aufnahmediagnose ($p=0,501$) sowie ETPs im EEG ($p=0,762$) wurden in der Fallgruppe genauso häufig diagnostiziert wie in der Kontrollgruppe. Auch die Lokalisation der Thalamusläsionen dorsomedial war unter den Patienten mit epileptischem Anfall ($p=0,308$) und unter den Patienten mit ETPs ($p=0,638$) nicht signifikant häufiger als die Lokalisation in anderen anatomischen Bereichen. Es ließ

sich nur feststellen, dass unter den Patienten mit ETPs stets mediale und/oder dorsale Bereiche des Thalamus betroffen waren.

Insgesamt konnten sechs Patienten mit Thalamusläsionen am ehesten infolge eines epileptischen Anfalls identifiziert werden. Dieser kausale Zusammenhang lässt sich jedoch nicht im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie beweisen. Darunter waren fünf Patienten mit reversiblen Anfallskorrelaten (zweimal ventromedial und dreimal dorsomedial im Thalamus lokalisiert) und ein Patient mit einer chronischen strichförmigen medialen Thalamusläsion bei langjähriger Temporallappenepilepsie. Nur bei einem Patienten kann postuliert werden, dass die Thalamusblutung Ursache einer fokalen Epilepsie darstellen könnte, da diese zeitgleich im Jahr 2000 auftraten. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die ausgeprägte SVE des Patienten auch eine Rolle bei der Genese der Epilepsie spielen könnte.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Fragestellung

Im Vordergrund der vorliegenden Studie steht die Frage, ob erworbene Thalamusläsionen eine Ursache für EEG-Veränderungen und gegebenenfalls auch für epileptische Anfälle und letztlich Epilepsien darstellen können und welche EEG-Veränderungen bei Thalamusläsionen zu beobachten sind.

Im Zusammenhang mit idiopathischen generalisierten Epilepsien wurden verschiedene Entstehungstheorien beschrieben (Budde et al. 2006, Pape et al. 2005, Zschocke und Hansen 2012 c). Nach aktuellem Kenntnisstand konnten zunehmend im Rahmen von Tierversuchen Beweise dafür gefunden werden, dass der Ursprung epileptischer Aktivität im Kortex selbst liegt und dass der Thalamus hierbei eine entscheidende Rolle bei der Generalisierung und Aufrechterhaltung von Anfällen spielt (Meeren et al. 2002, Meeren et al. 2005, Polack et al. 2009, Lüttjohann et al. 2011). Auch fokale Epilepsien werden zunehmend als Netzwerkerkrankungen interpretiert. Durch tiefe Hirnstimulation des Ncl. anterior des Thalamus kann zum Beispiel bei fokalen Anfällen die Anfallsfrequenz vermindert werden (Fisher et al. 2010, Salanova et al. 2015). Dies zeigt, dass dem Thalamus zumindest eine modulierende Rolle bei epileptischen Anfällen zugeschrieben werden kann.

Veränderungen des Thalamus in der MRT treten passager als Folge epileptischer Anfälle vor allem im Rahmen eines Status epilepticus auf (Szabo et al. 2005, Toledo et al. 2008, Katramados et al. 2009, Milligan et al. 2009, Goyal et al. 2009, Tschampa et al. 2011, Chatzikonstantinou et al. 2011, Ohe et al. 2014, Aellen et al. 2014, Rennebaum et al. 2016).

Bei Temporallappenepilepsie mit ipsilateraler Hippocampusklerose konnte festgestellt werden, dass Patienten, die nach einer operativen Amygdalohippocampektomie nicht anfallsfrei geworden sind, bilaterale Atrophien im Bereich des Pulvinars und des dorsomedialen Thalamus aufzeigten (Keller et al. 2015). Daraus wurde gefolgert, dass die Temporallappenepilepsie aufgrund einer Schädigung des thalamotemporalen Netzwerkes therapieresistent wurde und das Risiko für eine sekundäre Generalisierung dadurch höher sei (Keller et al. 2015). Somit wurde spekuliert, dass Thalamusveränderungen möglicherweise als prognostischer Faktor für den Erfolg eines epilepsiechirurgischen Eingriffs bei therapieresistenten Epilepsien herangezogen werden können.

Zu den EEG-Befunden von Patienten mit Thalamusläsionen gibt es bisher kaum Arbeiten. In einer Studie an 19 Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie zeigte sich, dass der Glukosemetabolismus des Thalamus während der Spike-and-Wave-Aktivitäten im EEG gesteigert ist (Kim et al. 2005). Eine andere Studie an 10 Kindern mit neu diagnostizierter Absencenepilepsie zeigte, dass generalisierte Spike-and-Wave-Aktivitäten im EEG mit einem bilateralen Anstieg der BOLD-Signale (= blood oxygen level-dependent) im Bereich des medialen Thalamus in der fMRI (= functional magnetic resonance imaging) assoziiert sind (Moeller et al. 2008). Somit ist der Thalamus im Rahmen von ETPs besonders aktiv, was zu der Frage führt, ob der Thalamus bei der Entstehung dieser EEG-Veränderungen eine ursächliche Rolle spielt.

In einer weiteren Studie an 40 Patienten mit fokalen Epilepsien, die während einer fMRI-Untersuchung im EEG fokale oder sekundär generalisierte Spikes aufwiesen, wurde anhand der BOLD-Signale die Aktivierung des Kortex und des Thalamus während des Auftretens der ETPs gemessen. Der Thalamus war in der Gruppe der Patienten ohne Generalisierung nur bei 12,5% aktiviert, wohingegen in der Gruppe mit Generalisierung in 50% eine Aktivierung vorlag (Aghakhani et al. 2006). Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass dem Thalamus bei der Generalisierung von ETPs eine wichtige Bedeutung zukommt.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Assoziation von Thalamusläsionen und EEG-Veränderungen zu untersuchen und deren klinische Relevanz zu eruieren.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Studienmodell

Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an Patienten mit möglichst isolierten Thalamusläsionen, die während desselben stationären Aufenthaltes ein EEG erhielten, mit zusätzlicher Fallbeschreibung. Die Kontrollen zu den Patienten sind balanciert hinsichtlich des Alters, Geschlechts und Schweregrades der SVE gewesen. Durch dieses Vorgehen ist eine bessere Vergleichbarkeit zwischen beiden Gruppen hergestellt. Dabei sollte die Frage geklärt werden, ob deren EEG-Befunde und Symptomatik sich von Patienten mit zusätzlichen Thalamusläsionen unterscheiden.

Eine aktuelle Datenerhebung für die Studie fand nicht statt. Stattdessen wurde auf bereits vorhandene Befunde aus dem Klinikarchiv der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) zurückgegriffen. Dadurch kann es vorkommen, dass Daten ungenau oder unvollständig vorliegen. Auch wurden die MRT- und EEG-Befunde durch verschiedene Ärzte erhoben, wodurch möglicherweise Unterschiede in der Interpretation von einzelnen Befunden vorliegen, z.B. was den Schweregrad der SVE anbelangt. Die Fall- und Kontrollpersonen wurden nicht bezüglich des Zeitpunktes des Klinikaufenthaltes aufeinander abgestimmt, wodurch diese Diskrepanz noch ausgeprägter sein könnte. Ursache dafür ist, dass SVEs sehr viel häufiger diagnostiziert werden als Thalamusläsionen und dadurch die Liste der Kontrollpersonen für einen kürzeren Zeitraum gewählt wurde, da diese sonst zu umfangreich geworden wäre.

Eine Fall-Kontroll-Studie hat zwar gravierende Nachteile, wie die Tatsache, dass keine Aussage über die Kausalität getroffen werden kann, jedoch ist sie bei seltenen Krankheiten, wie isolierten Thalamusläsionen, das Studienmodell der Wahl. Die Studie lässt sich kostengünstig und schnell durchführen.

4.2.2 Patientenrekrutierung

Da zum Thema „Thalamusläsionen bei epileptischen Anfällen des Menschen“ hauptsächlich nur kleine Fallbeschreibungen mit teilweise nur zwei bis vier Patienten publiziert wurden (Kelemen et al. 2006, Nguyen et al. 2006, Tezer und Saygi 2009), handelt es sich hier um eine vergleichbar größere Studie mit 47 untersuchten Patienten mit Thalamusläsionen, darunter 23 mit epileptischen Anfällen.

Es wurde anhand der MRT-Befunde aus einem Zeitraum von vier Jahren eine Anzahl von 1330 MRTs mit Auffälligkeiten im Bereich des Thalamus identifiziert, die schließlich zu einer Kohorte von 47 Patienten führten, die möglichst isolierte Thalamusläsionen aufwiesen und bei denen ein EEG während desselben stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde. Anschließend wurden die EEG-Befunde dieser 47 Patienten daraufhin untersucht, ob Veränderungen vorhanden sind.

Eine vergleichbare Studie mit umgekehrtem Ansatz wurde bereits in der Vergangenheit durchgeführt. Dort wurden 5500 MRTs von Epilepsiepatienten in einem Zeitraum von neun Jahren auf Thalamusläsionen hin retrospektiv nachbefundet, was zu einem Ergebnis von 43 Patienten mit Pathologien im Bereich des Thalamus

führte (Tschampa et al. 2011). In dieser Arbeit wurden jedoch, im Gegensatz zu unserer Arbeit, keine EEG-Pathologien beschrieben.

Es handelt sich bei unserem Patientenkollektiv hauptsächlich um ältere Patienten mit einem Altersmedian von 76 Jahren. Im Vergleich dazu sind die Epilepsiepatienten mit Thalamusläsionen aus der oben zitierten Studie von Tschampa et al. 2011 deutlich jünger mit einem Altersmedian von 30 Jahren. Die Geschlechtsverteilung ist mit 29 Frauen und 18 Männern ähnlich wie in dieser Vergleichsstudie mit 28 Frauen und 15 Männern. Da in unserer Studie im Vergleich zur Studie von Tschampa et al. 2011 unabhängig vom Vorliegen einer Epilepsie Patienten mit Thalamusläsionen ermittelt wurden, wurden vor allem Patienten mit spät erworbenen Pathologien im Bereich des Thalamus erfasst.

Eine Schwierigkeit zeigte sich darin, wie streng die Einschlusskriterien bezüglich der Nebenbefunde in der MRT zu setzen sind. Je weniger Patienten eingeschlossen werden, desto besser ist ihre Vergleichbarkeit. Jedoch war es von Interesse, so viele Patienten wie möglich zu untersuchen, damit neue Zusammenhänge entdeckt werden können.

Es zeigte sich, dass es in der klinischen Realität kaum einen Patienten gibt, der keine zusätzlichen Auffälligkeiten zur Thalamuspathologie in der MRT aufweist. Fast alle Patienten zeigten zumindest eine SVE in ihrer MRT neben der diagnostizierten Thalamusläsion. Eine Ursache dafür könnte sein, dass sich die Risikofaktoren für eine SVE mit der für Blutungen oder Ischämien im Bereich des Thalamus überschneiden. Zu den Hauptrisikofaktoren für Thalamusblutungen und –ischämien zählen Atherosklerose (bedingt durch Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus) sowie arterielle Hypertonie (Del Mar Saez de Ocariz et al. 1996). Die SVE wird ebenfalls durch vaskuläre Risikofaktoren insbesondere arterielle Hypertonie verursacht (Bäzner et al. 2003).

Außerdem wurde auch eine Vielzahl anderer ZNS-Pathologien erkannt. Nur drei Patienten zeigten keine weitere Veränderung in ihrer MRT. Auch in der Studie von Tschampa et al. 2011 wiesen nur zwei Patienten keine Nebenbefunde in ihrer Bildgebung auf. Eine reine Thalamuspathologie ist somit ein sehr seltenes Ereignis und schließt nicht aus, dass möglicherweise auch funktionelle Störungen in anderen Gebieten vorliegen könnten, die bildmorphologisch nicht fassbar sind.

Dieses Problem machte die Erstellung einer Kontrollgruppe erforderlich, jedoch war es nicht möglich, Kontrollen zu den jeweiligen Patienten zu finden mit identischer

Ausprägung der Nebenbefunde in der MRT. Letztendlich kamen hämorrhagische Läsionen signifikant seltener in der Kontrollgruppe vor als in der Fallgruppe ($p=0,025$). Auch waren keine oder nur milde Nebenbefunde in der MRT, wie asymptotische Aneurysmen oder leichte Hirnatrophien, in der Kontrollgruppe signifikant häufiger als bei den Patienten mit Thalamusläsion ($p=0,030$). Somit lässt sich nicht sicher schlussfolgern, ob Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe ausschließlich durch die Thalamusläsion verursacht sind.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Thalamusläsionen sind signifikant mit EEG-Veränderungen assoziiert

Regionale Verlangsamungen

Die regionalen EEG-Veränderungen, darunter ETPs und Verlangsamungen, waren in 10 von 11 Fällen ipsilateral zur einseitigen Thalamusläsion lokalisiert ($p=0,012$), was einen Hinweis darauf gibt, dass sie in einem Kausalzusammenhang mit der Thalamuspathologie stehen könnten. Eine Übersichtsarbeit zeigte, dass einseitige Thalamusläsionen neben anderen subkortikalen Läsionen zu unilateralen Theta-/Deltaverlangsamungen und zu einem einseitigen abgeschwächten oder fehlenden Alpha-Grundrhythmus führen können (Schaul 1990). Sofern keine anderen Läsionen ipsilateral zur Verlangsamung vorliegen, ist diese somit sehr wahrscheinlich durch die Thalamusläsion bedingt.

Jedoch waren hierunter auch drei Patienten, bei denen in Zusammenschau aller Ergebnisse die Thalamusläsion am ehesten als Anfallskorrelat gewertet wurde. Ohne diese drei Patienten wäre der zweiseitige Binomialtest nicht signifikant gewesen ($p=0,070$). Bei diesen Patienten ist zu vermuten, dass die Thalamusläsion und die EEG-Veränderungen Folge eines epileptischen Anfalls darstellen und somit die Thalamusläsion nicht die Ursache für das pathologische EEG ist.

Eine kontralaterale Lokalisation der EEG-Veränderung kam nur bei einem Patienten vor und wurde nicht in einem Zusammenhang mit der Thalamuspathologie gesehen. Zudem wiesen drei von vier Patienten mit bilateralen Thalamusläsionen ipsilateral zur größeren und akuterer Läsion die EEG-Veränderung auf.

Insgesamt kamen regionale Verlangsamungen ($p=0,098$) nicht signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit Thalamusläsion vor als in der Kontrollgruppe.

Bezüglich der Lokalisation regionaler Verlangsamungen konnte weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe eine einheitliche Verteilung beobachtet werden. Dagegen wiesen 10 der 18 Patienten mit SVE und symptomatischer Epilepsie in der Studie von Schreiner et al. 1994 eine kontinuierliche regionale Theta- oder Deltaverlangsamung temporal auf (Schreiner et al. 1994).

Generalisierte Verlangsamungen

Der Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte, dass Normalbefunde bei Patienten mit Thalamusläsion signifikant seltener vorkamen als bei den entsprechenden Patienten ohne zusätzliche Pathologie im Bereich des Thalamus ($p=0,033$). Dabei kamen in der Fallgruppe signifikant mehr generalisierte Verlangsamungen im EEG vor als bei den entsprechenden Kontrollen ($p=0,019$). Insgesamt scheinen somit Thalamusläsionen zu generalisierten Verlangsamungen zu prädisponieren.

Laut der Übersichtsarbeit von Schaul 1990 gibt es zwei Formen von generalisierten Deltaaktivitäten, die sich in ihrer Ursache unterscheiden. Polymorphe Deltaaktivitäten haben einen kortikalen Ursprung und werden durch eine Störung in kortikokortikalen und thalamokortikalen Bahnen verursacht, wohingegen monomorphe Slow-Wave-Komplexe einen subkortikalen Ursprung haben (Schaul 1990). In unserer Studie haben wir jedoch diese beiden Typen von generalisierten Verlangsamungen nicht getrennt voneinander untersucht.

Im Vergleich zwischen den drei Gruppen der Patienten mit Thalamusläsion und Normalbefund (Gruppe 1), unspezifischer Veränderung (Gruppe 2) und ETPs (Gruppe 3) im EEG kam heraus, dass Patienten aus Gruppe 2 signifikant häufiger Thalamusblutungen aufwiesen als die Patienten aus den beiden anderen Gruppen gemeinsam ($p=0,010$). Möglicherweise stellen Blutungen im Bereich des Thalamus im Gegensatz zu Läsionen anderer Ätiologie (darunter hauptsächlich Ischämien) ein höheres Risiko für die Entstehung von Verlangsamungen im EEG dar. Jedoch kamen in Gruppe 2 auch signifikant ältere Patienten ($p=0,001$) mit mehr Nebenfunden in der MRT ($p=0,001$) und vergleichsweise stärkerer Ausprägung der SVE ($p=0,001$) vor als in den beiden anderen Gruppen gemeinsam. Somit könnten die unspezifischen Verlangsamungen auch durch die Nebenfunde in der MRT und die ausgeprägten SVE bedingt sein. Jedoch scheint dies unwahrscheinlich zu sein, da in der Kontrollgruppe unspezifische EEG-Befunde nicht abhängig vom Patientenalter

($p=0,955$), von den Nebenbefunden in der MRT ($p=0,364$) oder vom Schweregrad der SVE ($p=0,568$) waren.

Thalamusblutungen führen im Gegensatz zu Ischämien häufiger zu einer Vigilanzminderung (Del Mar Saez de Ocariz et al. 1996). Die unspezifischen Veränderungen im EEG könnten eine Folge davon sein. Dabei spielt vermutlich die Größe der Läsion die entscheidende Rolle, wobei dies in unserer Studie nicht untersucht wurde. Patienten mit Blutungen, die einen Durchmesser <2 cm haben, haben die gleichen Symptome wie Patienten mit Ischämien des Thalamus. Dagegen sind bei Blutungen >2 cm Überlappungen der Symptomatik aus unterschiedlichen Bereichen des Thalamus zu beobachten (Amici 2012).

ETPs

ETPs kamen bei Patienten mit Thalamusläsionen nicht signifikant häufiger vor als bei den entsprechenden Kontrollpersonen ($p=0,762$). Jedoch traten ETPs ausschließlich bei Läsionen auf, die den medialen oder dorsalen Thalamus erfassten. Dieser Befund war aber nicht signifikant ($p=0,638$). Dabei könnte es sich am ehesten um das Pulvinar oder den Ncl. mediodorsalis handeln, wobei die genaue Zuteilung zu einzelnen thalamischen Kernen anhand der MRT-Bilder nicht möglich ist. Außerdem kamen ETPs signifikant häufiger bei akuten als bei chronischen Thalamusläsionen vor ($p=0,024$). Dabei sind aber auch Patienten mitinbegriffen, bei denen sehr wahrscheinlich die Thalamusläsion Folge des epileptischen Anfalls war. Eine Studie an Patienten mit fokaler Epilepsie zeigte eine Beteiligung des Thalamus an der Generalisierung von ETPs (Aghakhani et al. 2006). Eine sekundäre Generalisierung lag jedoch in unserer Studie bei keinem Patienten vor.

Periodische Muster und triphasische Wellen

Periodische Muster und einzelne triphasische Wellen traten bei drei von vier Patientinnen nach Schädigung des ventromedialen Abschnitts des Thalamus auf. Dieses Ergebnis war signifikant ($p=0,018$). Dabei könnte es sich möglicherweise um anteriore Teile des Ncl. mediodorsalis handeln, wobei auch hier eine genaue Zuteilung zu einzelnen Kerngebieten anhand der MRT-Bilder nicht sicher möglich ist. Insgesamt jedoch kamen auch periodische Muster nicht signifikant häufiger bei Patienten mit Thalamusläsion vor als bei den Patienten gleichen Alters und identischer Ausprägung der SVE ($p=0,396$).

Triphasische Wellen, z.B. im Rahmen von hepatischen Enzephalopathien, und deren Vorstufen im EEG (bilaterale paroxysmale langsame Aktivitäten) scheinen ihren Ursprung im Bereich des medianen, dorsomedialen und rostralen Teils des Thalamus zu haben (Schaul 1990).

Eine Patientin mit bilateraler paramedianer Thalamusschädigung aufgrund einer Ischämie im Versorgungsgebiet der Percheronarterie, einer seltenen Normvariante, wies im EEG rhythmische generalisierte Sharp Waves/Slow Waves teils bifrontal betont, intermittierende irreguläre generalisierte Delta-/Theta-Verlangsamungen sowie intermittierende, teilweise rhythmische triphasische Wellen auf. Es wurde als enzephalopathisches Muster interpretiert, wobei letztendlich ein non-convulsiver Status epilepticus nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

In der Literatur wurden nur wenige ähnliche Fälle bisher beschrieben. In einer Einzelfallbeschreibung wurden bei einer Patientin mit bilateralem paramedianem Thalamusinfarkt als Folge einer Ischämie einer Percheronarterie im EEG kontinuierliche generalisierte epileptiforme Entladungen und Polyspike-Komplexe diagnostiziert. Klinisch imponierte diese Patientin mit intermittierenden paroxysmalen tonischen Krämpfen in den linken Extremitäten. Es wurde ein Status epilepticus diagnostiziert, der nach antikonvulsiver Therapie nach acht Tagen fast vollständig regredient war (Lin et al. 2015). Unsere Patientin sprach im Gegensatz dazu nicht auf eine medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva an, weshalb ein non-convulsiver Status epilepticus als zunehmend unwahrscheinlich angesehen wurde.

Eine andere Studie berichtet von einer Patientin, die nach Verschluss einer Percheronarterie ausgedehnte Theta-Verlangsamungen im EEG aufwies, welche hier durch Delta-Aktivitäten im anterioren Bereich vorübergehend unterbrochen wurden. Diese wurden als unspezifischer Ausdruck einer gestörten thalamokortikalen Synchronisation gewertet. Ein periodisches Muster oder ein Status epilepticus zeigte sich bei dieser Patientin nicht (Morotti et al. 2014). In welchen Fällen ein Verschluss einer Percheronarterie zu welchen EEG-Befunden oder Symptomen führt bleibt somit offen.

Interessanterweise konnte umgekehrt bei Patienten mit periodischem Muster im EEG, beispielsweise bei einigen Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder bei Patienten mit subakuter sklerosierender Panenzephalitis, ein Ursprung dieser Potenziale im Thalamus beziehungsweise parathalamisch gefunden werden (Jung et al. 2007, Yagi et al. 1992). Somit ist es möglich, dass auch bei unserer Patientin

mit bilateralem paramedianem Thalamusinfarkt der Ursprung ihrer periodischen Muster im EEG aus derselben Region stammt.

4.3.2 Thalamusläsionen sind nicht signifikant mit epileptischen Anfällen assoziiert

Patienten mit epileptischen Anfällen als Aufnahmediagnose hatten zwar häufig Schädigungen des medialen und dorsomedialen Thalamusabschnittes, jedoch kamen epileptische Anfälle nicht signifikant häufiger bei Läsionen in diesem Bereich vor ($p=0,308$).

Es muss einschränkend diskutiert werden, dass Symptome einer Thalamusschädigung denen eines epileptischen Anfalls sehr ähnlich sein können, zumindest wenn sie passager auftreten. Aufgrund der Gliederung des Thalamus könnte postuliert werden, dass Schädigungen des lateralen Thalamus wegen seiner Faserprojektion in den Motorkortex und den somatosensiblen Kortex eher mit einer Hemiparese und einer halbseitigen Sensibilitätsstörung einhergehen, und deshalb klarer dem Bild einer Ischämie entsprechen, als Schädigungen des medialen Thalamus, die unspezifischere klinische Bilder mit stärkeren Vigilanzstörungen hervorrufen durch Projektion in den präfrontalen Kortex. Somit ist die Folge, dass möglicherweise die Symptome vor allem beim Vorliegen einer medialen Thalamusischämie häufig als epileptischer Anfall missinterpretiert wurden. Tatsächlich äußern sich laterale Infarkte oder Blutungen häufig als schwere motorische Störung mit Verlust der Sensibilität und nur selten verbunden mit vorübergehend reduziertem Bewusstsein, wohingegen medial lokalisierte Läsionen hauptsächlich mit einer Vigilanzminderung einhergehen (Amici 2012, del Mar Saez de Ocariz et al. 1996).

Auch die Unterscheidung zwischen epileptischen Anfall und TIA stellt bei älteren Patienten ein häufiges Problem dar aufgrund der ähnlichen Symptomatik (Cloyd et al. 2006, Gibson et al. 2014).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor, was die Häufigkeit von epileptischen Anfällen angeht ($p=0,501$). Somit stellen Thalamusläsionen per se kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von epileptischen Anfällen dar.

Bei 17 von 23 Kontrollpersonen (73,9%) mit epileptischem Anfall als Grund der stationären Aufnahme wurde die SVE als wahrscheinlichste Ursache angenommen. Dabei erlitten 12 Patienten einen einfach- oder komplex-fokalen Anfall, drei einen

Status epilepticus nonconvulsivus und nur zwei einen generalisierten tonisch klonischen Anfall. In einer Studie von Schreiner et al. 1994 wurden symptomatische Epilepsien bei 18 Patienten mit SVE beschrieben. Im Gegensatz zu unserer Studie handelte es sich jedoch hierbei hauptsächlich um generalisierte Anfälle. Nur wenige erlitten einen fokalen Anfall, der aber bei allen sekundär generalisierte. Ein Status epilepticus kam nicht vor (Schreiner et al. 1994).

Generell scheinen nicht nur kortikale Ischämien sondern auch SVEs mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle mit Beginn im höheren Lebensalter assoziiert zu sein, wobei die Studienlage zu diesem Thema derzeit noch schlecht ist (Gibson et al. 2014). Einigen Fallschilderungen zufolge handelt es sich dabei durchaus auch um fokale Anfälle, so wie beim Großteil unserer Patienten (Gibson et al. 2014). Die Assoziation zwischen klinischer Symptomatik und Hyperintensitäten der weißen Substanz in der T2-Wichtung und der FLAIR-Sequenz in der MRT ist nur gering ausgeprägt (Gibson et al. 2014).

4.3.3 Thalamusläsion ist in Einzelfällen Folge eines epileptischen Anfalls

Eine Patientin hatte eine reversible Diffusionsrestriktion des rechten Thalamus dorsomedial, die bereits nach einem Tag nicht mehr nachweisbar war. Dies wurde als Folge des komplex-fokalen Anfalls betrachtet. Ein Status epilepticus wurde zwar nicht diagnostiziert, jedoch stimmte die Lokalisation mit dem Pulvinar überein. Eine andere Patientin mit Status epilepticus hatte ebenfalls eine reversible Diffusionsrestriktion im dorsomedialen Thalamus, die als Folge des Anfallsleidens eingestuft wurde. Eine dritte Patientin hatte im Abstand von zwei Jahren zwei Krankenhausaufenthalte aufgrund von epileptischen Anfällen. Beide Male zeigte sich eine akute Diffusionsrestriktion im dorsomedialen Thalamus rechts.

Diffusionsrestriktionen im Pulvinar bei Patienten mit Status epilepticus, die teilweise oder vollständig reversibel sind und bei fokalen Epilepsien ipsilateral zur EEG-Veränderung lokalisiert sind, sind bereits in einer Vielzahl von Studien als Anfallskorrelat beschrieben worden (Szabo et al. 2005, Toledo et al. 2008, Katramados et al. 2009, Milligan et al. 2009, Goyal et al. 2009, Tschampa et al. 2011, Chatzikonstantinou et al. 2011, Ohe et al. 2014, Aellen et al. 2014, Rennebaum et al. 2016).

Interessanterweise lagen bei allen drei Patientinnen keine zusätzlichen akuten Diffusionsrestriktionen im Hippocampus oder kortikal vor. Alle Patientinnen hatten kleine postischämische Defekte ipsilateral zur Thalamusläsion einmal okzipital im

Posteriorstromgebiet und zweimal frontal im Mediastromgebiet. Laut Ohe et al. 2014 handelt es sich bei Diffusionsrestriktionen des Pulvinars bei Status epilepticus um ein relativ häufiges Ereignis, wobei 7,6% der untersuchten Patienten mit Epilepsie eine solche aufwiesen. Jedoch hatten von den 17 Patienten mit thalamischer Diffusionsrestriktion sieben zusätzlich eine Hyperintensität im Kortex ipsilateral. Die restlichen 10 Patienten hatten eine ältere kortikale Läsion ebenfalls auf derselben Seite zur Diffusionsrestriktion des Thalamus lokalisiert. Tabellarisch werden in der Studie von Ohe et al. 2014 zudem fünf Studien aufgelistet mit insgesamt 40 Patienten mit Diffusionsrestriktion im Pulvinar, worunter nur acht Patienten keine Hyperintensität des ipsilateralen Kortex in der DWI hatten (Ohe et al. 2014).

Bei einer anderen Patientin wurde eine kleine, reversible Thalamusläsion links ventral im MRT-Befund beschrieben, die im Laufe von drei Tagen nicht mehr nachweisbar war. Als Ursache dieser Diffusionsrestriktion wurde ein epileptischer Anfall bei SVE vermutet. Da jedoch kein Status epilepticus vorlag und die Lokalisation nicht mit dem Pulvinar übereinstimmte, passt die Patientin nicht zu den Patienten in den oben beschriebenen Studien.

Eine zweite Patientin mit ähnlichem Befund wies im Rahmen eines epileptischen Anfalls eine Diffusionsrestriktion im ventromedialen Thalamus auf mit einem zusätzlichen Keilbeinmeningeom mit Umgebungsödem. Sie litt an einer fokalen Epilepsie, sodass die Diffusionsrestriktion im ipsilateralen ventromedialen Thalamus auch als Anfallsfolge interpretiert werden könnte. Dabei könnte es sich um anteriore Anteile des Ncl. mediodorsalis handeln. Denkbar wäre auch, dass die Diffusionsrestriktion im Frontallappen ebenfalls ein Anfallskorrelat darstellt, zumal der Ncl. mediodorsalis über thalamokortikale-Bahnen mit dem Frontallappen in Verbindung steht. Diese Verbindung ist bei Epilepsiepatienten stärker ausgeprägt als bei gesunden Kontrollen und soll an der Generalisierung und Aufrechterhaltung von Anfällen beteiligt sein (Zhang et al. 2015). Dagegen befinden sich die kortikalen Diffusionsrestriktionen bei Patienten mit dorsomedialen thalamischen Diffusionsrestriktionen im „posterioren Quadranten“ des Gehirns (temporolaterale, occipitale und parietale kortikale Regionen) (Rennebaum et al. 2016).

An dieser Stelle soll betont werden, dass nicht immer das Pulvinar betroffen sein muss, sondern abhängig vom übererregten kortikalen Bereich der damit vernetzte Thalamuskern eine Diffusionsrestriktion aufweisen kann (Rennebaum et al. 2016). In der Studie von Rennebaum et al. 2016 ist erstmals ein Patient mit Status

epilepticus und Diffusionsrestriktion im Frontallappen und im ventromedialen Thalamus beschrieben worden. Jedoch handelt es sich bei unseren beiden Fällen um Patientinnen mit fokalen Anfällen ohne Generalisierung und ohne dass ein Status epilepticus vorlag.

Bei einem 17-jährigen Patienten wurde die seit dem vierten Lebensjahr diagnostizierte mediale Thalamusläsion neben einer unscharfen Rinden-Mark-Grenze im Gyrus postcentralis links parietal als möglicher epileptogener Fokus für seine seit Jahren bestehende Temporallappenepilepsie betrachtet. Diese Art von Läsion (linearer Defekt) wurde bereits bei Tschampa et al. 2011 beschrieben bei fünf Patienten mit komplex-fokalen Anfällen. Im Gegensatz zu den Patienten aus dieser Studie wies unser Patient jedoch keine zusätzliche Atrophie der Corpora mamillaria und des Fornix auf. Tschampa et al. 2011 interpretierten diese strichförmigen Veränderungen des Thalamus als Folge einer langjährigen Epilepsie (Tschampa et al. 2011). In unserem Fall ging die Thalamusläsion jedoch der Epilepsie um Jahre voraus, da die Läsion bereits im vierten Lebensjahr vorlag und die symptomatische Epilepsie erst 10 Jahre später diagnostiziert wurde. Jedoch lagen temporale ETPs schon im vierten Lebensjahr vor, wodurch die Vermutung entsteht, dass womöglich schon zu diesem frühen Zeitpunkt Anfälle vorgelegen haben könnten. Da der Gyrus postcentralis mit dem Ncl. ventralis posteromedialis in Verbindung steht, könnte die Thalamusläsion theoretisch auch eine Folge der kortikalen Malformation sein.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich aus der vorliegenden Arbeit schlussfolgern, dass Thalamusläsionen am ehesten unspezifische EEG-Veränderungen verursachen können. Epileptische Anfälle kommen bei Patienten mit Thalamusläsion nicht häufiger vor, als in der altersgleichen Kontrollgruppe mit SVE. Nur in seltenen Einzelfällen können isolierte Thalamusläsionen epileptische Anfälle verursachen. Jedoch können Diffusionsrestriktionen des Thalamus unterschiedlicher Lokalisation auch als Folge von epileptischen Anfällen auftreten.

Insgesamt bleibt die Frage zu klären, wann eine Thalamusläsion zu einer ipsilateralen regionalen Verlangsamung im EEG führt und unter welchen Umständen es durch Störung thalamokortikaler Netzwerke zu einer generalisierten Verlangsamung kommt. Möglicherweise spielt es eine Rolle, welcher Thalamuskern betroffen ist. Jedoch überschreiten die Pathologien meist ein Kerngebiet. Außerdem sind die

im klinischen Alltag eingesetzten bildgebenden Verfahren nicht ausreichend genau, um einzelne Thalamuskernere identifizieren zu können.

Auch der Einfluss anderer Nebenbefunde in der MRT, insbesondere einer SVE, auf das EEG und die Entstehung epileptischer Anfälle ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht. Es ist nicht möglich anhand der MRT zu unterscheiden, ob es sich bei Hyperintensitäten der weißen Substanz in der T2-Wichtung und der FLAIR-Sequenz um physiologische Alterungsprozesse des Gehirns oder um eine manifeste SVE handelt (Bäzner et al. 2003). Außerdem könnten auch bildmorphologisch nicht fassbare Veränderungen eine Rolle spielen.

Interessant wäre es, eine Studie an einem jüngeren Patientenkollektiv durchzuführen und die Ergebnisse mit älteren Patienten mit Thalamusläsionen zu vergleichen. Möglicherweise gibt es Unterschiede zwischen früh erworbenen Thalamusläsionen in der Ätiologie und Symptomatik im Vergleich zu spät erworbenen Thalamusläsionen. Auch wären die Nebenbefunde in der MRT und die Komorbiditäten von jüngeren Patienten geringer, wodurch eine bessere Aussagekraft über die Folgen einer Thalamusläsion erreicht werden könnte. Da vermutlich nur in seltenen Einzelfällen Thalamusläsionen tatsächlich Epilepsien verursachen können, wäre eine multizentrische Studie über einen längeren Zeitraum hilfreich, eine größere Gruppe solcher Patienten zu identifizieren.

5 Zusammenfassung

Eine Thalamusläsion im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen wurde bislang vor allem im Bereich des Pulvinars als Folge eines Status epilepticus beobachtet. Bei Absencenepilepsien wird vermutet, dass der Thalamus entweder direkt oder indirekt an der Anfallsentstehung ursächlich beteiligt ist. Untersuchungen zu elektroenzephalographischen Veränderungen beim Menschen mit isolierter Thalamusläsion gibt es bislang sehr wenige. Diese Studie soll Aufschluss darüber geben, welche Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) bei Thalamusläsionen zu erwarten sind.

Unter 1330 Befunden in der Magnetresonanztomographie (MRT), in denen das Suchwort „Thalamus“ auftauchte, wurden 47 Patienten mit auf den Thalamus begrenzter Läsion identifiziert, die während desselben Aufenthaltes ein EEG erhielten. Die MRT- und EEG-Befunde wurden retrospektiv analysiert und ihr Zusammenhang zur klinischen Symptomatik ermittelt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe verglichen.

- Lateralisation zwischen Thalamusläsion und EEG-Veränderung: Auf einer Hemisphäre lokalisierte, regionale EEG-Veränderungen (spezifische und unspezifische) waren bei 10/11 (90,9%) Patienten mit unilateraler Thalamusläsion ipsilateral und bei 1/11 (9,1%) kontralateral lokalisiert ($p=0,012$). 3/4 (75%) Patienten mit bilateraler Thalamusläsion und auf einer Hemisphäre begrenzter EEG-Veränderung wiesen diesen ipsilateral zur akuterer und größeren Thalamusläsion auf.
- periodische Muster und triphasische Wellen: Diese wurden bei 4 Patienten diagnostiziert (3x ventromediale, 1x laterale Thalamusläsion). Somit kamen periodische Muster signifikant häufiger bei ventromedialen Thalamusläsionen vor als bei Läsionen anderer Lokalisation ($p=0,018$).
- Thalamusläsion als Folge eines Anfalls: Bei 5 Patienten wurde eine reversible Diffusionsstörung im ipsilateralen Thalamus als Anfallskorrelat eingestuft (2x ventromedial, 3x dorsomedial). Bei einem Patienten mit seit der Kindheit bestehender Temporallappenepilepsie und im EEG links temporären epilepsietypische Potenziale (ETPs) zeigte sich bei einer fraglichen

Malformation im Gyrus postcentralis eine streifenförmige Gliose im linken medialen Thalamus am ehesten als Folge der langjährigen Epilepsie.

- Vergleich zur Kontrollgruppe: Einschränkend handelte es sich überwiegend um ältere Patienten (Median 76 Jahre) mit entsprechend mehreren Komorbiditäten. Nur 3/47 Patienten (6,3%) hatten keine Nebenbefunde in der MRT. Häufigster Nebenbefund war eine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE) bei 40/47 (85,1%). Zu diesem Zweck wurde eine Kontrollgruppe mit 40 Patienten mit SVE retrospektiv ermittelt. Es wurden gleich häufig epileptische Anfälle ($p=0,501$) und ETPs ($p=0,762$) in beiden Gruppen diagnostiziert. Bezüglich der Häufigkeit von Normalbefunden im EEG zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,033$). Patienten mit Thalamusläsion wiesen häufiger pathologische EEGs auf, darunter überwogen signifikant die generalisierten Verlangsamungen ($p=0,019$).

Thalamusläsionen können zu unspezifischen, sowohl regionalen als auch generalisierten EEG-Auffälligkeiten führen. Der Läsionsort innerhalb des Thalamus hat offensichtlich einen Einfluss auf die Art der EEG-Veränderung. Regionale ETPs sind zwar nur bei Schädigungen des medialen und dorsomedialen Thalamus vorgekommen, jedoch ist dieses Ergebnis nicht signifikant gewesen ($p=0,638$). Generalisierte periodische Muster sind signifikant mit Schädigungen des ventromedialen Thalamus assoziiert gewesen ($p=0,018$). Epileptische Anfälle können umgekehrt zu thalamischen Diffusionsstörungen im Pulvinar aber auch im Ncl. mediodorsalis führen. Nur in seltenen Einzelfällen können Thalamusläsionen möglicherweise zu Epilepsien führen. Eine Thalamusläsion per se stellt jedoch kein erhöhtes Risiko für die Entstehung epileptischer Anfälle dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Aghakhani Y, Kobayashi E, Bagshaw AP, Hawco C, Benar CG, Dubeau F, Gotman J: Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clinical Neurophysiology* 117: 177–191 (2006)
2. Aellen J, Abela E, Buerki SE, Kottke R, Springer E, Schindler K, Weisstanner C, El-Koussy M, Schroth G, Wiest R, Gralla J, Verma RK: Focal hemodynamic patterns of status epilepticus detected by susceptibility weighted imaging (SWI). *European Radiology* 24: 2980-2988 (2014)
3. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H: Sequenzspezifische MR-Bildgebungsbefunde als Hilfsmittel zur Datierung des ischämischen Schlaganfalls. *Neuroradiologie Scan* 1: 45-57 (2014)
4. Amici S: Thalamic infarcts and hemorrhages. In: Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J (Hrsg.) *Manifestations of Stroke*, Band 30, Karger, Basel Freiburg Paris, S. 132-136 (2012)
5. Bänzner H, Daffertshofer M, Hennerici M: Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie. *Aktuelle Neurologie* 30: 266-280 (2003)
6. Barreto Mory S, Betting LE, Fernandes PT, Lopes-Cendes I, Guerreiro M M, Guerreiro CAM, Cendes F: Structural abnormalities of the thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 21: 407–411 (2011)
7. Benninghoff A, Drenkhahn D: *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Band 2, 16. Aufl, Elsevier, München Wien, S. 443-453 (2004)
8. Blumenfeld H: Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia* 46: 21-33 (2005)
9. Boiten J, Lodder J: Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of clinical syndromes. *Stroke* 22: 1374-1378 (1991)
10. Budde T, Pape HC, Kumar SS, Huguenard JR: Thalamic, thalamocortical, and corticocortical models of epilepsy with an emphasis on absence

- seizures. In: Pitkänen A, Schwartzkroin P A, Moshé S (Hrsg.) Models of seizures and epilepsy, Elsevier, Oxford, S. 73-88 (2006)
11. Chatzikonstantinou A, Gass A, Förster A, Hennerici MG, Szabo K: Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Research* 97: 45-51 (2011)
 12. Choi DW: Excitotoxic cell death. *Journal of neurobiology* 23: 1261-1276 (1992)
 13. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walczak T: Epidemiological and medial aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Research. Supplement* 68: 39-48 (2006)
 14. Del Mar Saez de Ocariz M, Nader JA, Santos JA, Bautista M: Thalamic vascular lesions: risk factors and clinical course for infarcts and hemorrhages. *Stroke* 27: 1530-1536 (1996)
 15. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Krishnamurthy KB, Papanavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51: 899-908 (2010)
 16. Gibson LM, Hanby MF, Al-Bachari SM, Parkes LM, Allan SM, Emsley HCA: Late-onset epilepsy and occult cerebrovascular disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 34: 564-570 (2014)
 17. Gloor P: Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 9: 249-263 (1968)
 18. Gloor P, Fariello RG: Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends in Neurosciences* 11: 63-68 (1988)
 19. Goyal MK, Sinha S, Ravishankar S, Shivshankar JJ: Peri-ictal signal changes in seven patients with status epilepticus: interesting MRI observations. *Neuroradiology* 51: 151-161 (2009)
 20. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman RA, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MMB: Cerebral

- microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet. Neurology* 8: 165-174 (2009)
21. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, Donvito V, Pane M, Lettori D, Chiricozzi F, Chieffo D, Tartaglione T, Dravet C: Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia* 46: 889-900 (2005)
 22. Helms G, Ciomas C, Kyaga S, Savic I: Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalised epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 77: 489–494 (2006)
 23. Jung KY, Seo DW, Na DL, Chung CS, Lee IK, Oh K, Im CH, Jung HK: Source localization of periodic sharp wave complexes using independent component analysis in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Research* 1143: 228-237 (2007)
 24. Katramados AM, Burdette D, Patel SC, Schultz LR, Gaddam S, Mitsias PD: Periictal diffusion abnormalities of the thalamus in partial status epilepticus. *Epilepsia* 50: 265-275 (2009)
 25. Kelemen A, Barsi P, Gyorsok Z, Sarac J, Szucs A, Halasz P: Thalamic lesion and epilepsy with generalized seizures, ESES and spike-wave paroxysms — Report of three cases. *Seizure* 15: 454-458 (2006)
 26. Keller SS, Richardson MP, Schoene-Bake JC, O'Muircheartaigh J, Elkommos S, Kreilkamp B, Goh YY, Marson AG, Elger C, Weber B:

- Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 77: 760-774 (2015)
27. Kidwell CS, Wintermark M: Imaging of intracranial haemorrhage. *The Lancet. Neurology* 7: 256-67 (2008)
 28. Kim JH, Im KC, Kim JS, Lee SA, Kang JK: Correlation of interictal spike-wave with thalamic glucose metabolism in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuroreport* 16: 1151-1155 (2005)
 29. Kim JH, Kim JB, Seo WK, Suh SI, Koh SB: Volumetric and shape analysis of thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Journal of Neurology* 260: 1846–1854 (2013)
 30. Lee KJ, Jang KS, Shon YM: Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta neurochirurgica. Supplement* 99: 87-91 (2006)
 31. Lin JJ, Siddarth P, Riley JD, Gurbani SG, Ly R, Yee VW, Levitt JG, Toga AW, Caplan R: Neurobehavioral comorbidities of pediatric epilepsies are linked to thalamic structural abnormalities. *Epilepsia* 54: 2116–2124 (2013)
 32. Lin SF, Lin TC, Hu HH, Chen CI: Bilateral paramedian thalamic infarction presenting as status epilepticus: a case report and review of the literatures. *Acta neurologica taiwanica* 24: 125-130 (2015)
 33. Lüttjohann A, Zhang S, De Peijper R, Van Luijtelaar G: Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: assessment of local and network excitability. *Neuroscience* 188: 125-134 (2011)
 34. Marcus EM, Watson CW: Symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex: Mechanisms of interaction and regional variations in capacity for synchronous discharges. *Archives of neurology* 19: 99-116 (1968)
 35. Meeren HKM, Pijn JPM, Van Luijtelaar ELJM, Coenen AML, Lopes da Silva FH: Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during

- spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience* 22: 1480–1495 (2002)
36. Meeren H, van Luijckelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A: Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: The cortical focus theory. *Archives of neurology* 62: 371-376 (2005)
 37. Milligan TA, Zamani A, Bromfield E: Frequency and pattern of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure* 18: 104-108 (2009)
 38. Moeller F, Siebner HR, Wolff S, Muhle H, Granert O, Jansen O, Stephani U, Siniatchkin M: Simultaneous EEG-fMRI in drug-naïve children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 49: 1510-1519 (2008)
 39. Morotti A, Gamba M, De Maria G, Costa P, Poli L, De Giuli V, Gilberti N, Lodoli G, Gasparotti R, Padovani A, Pezzini A: Percheron artery occlusion: an uncommon cause of decreased arousal. *International journal of stroke* 9: 42-43 (2014)
 40. Nguyen DK, Podubnaia AB, Carmant L, Guilbert F, Cossette P: Generalized epilepsy and classic spike-wave discharges with unilateral thalamic lesions. *Archives of Neurology* 63: 1321-1323 (2006)
 41. Ohe Y, Hayashi T, Deguchi I, Fukuoka T, Horiuchi Y, Maruyama H, Kato Y, Nagoya H, Uchino A, Tanahashi N: MRI abnormality of the pulvinar in patients with status epilepticus. *Journal of neuroradiology* 41: 220-226 (2014)
 42. Pape HC, Meuth SG, Seidenbecher T, Munsch T, Budde T: Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn. *Neuroforum* 2/05: 44-54 (2005)
 43. Polack PO, Mahon S, Chavez M, Charpier S: Inactivation of the somatosensory cortex prevents paroxysmal oscillations in cortical and related thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy. *Cerebral Cortex* 19: 2078-2091 (2009)
 44. Rennebaum F, Kassubek J, Pinkhardt E, Hübers A, Ludolph AC, Schocke M, Fauser S: Status epilepticus: clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients. *Epilepsy Research* 120: 55–64 (2016)
 45. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM,

- Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Tröster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84: 1017-1025 (2015)
46. Schaul N: Pathogenesis and significance of abnormal nonepileptiform rhythms in the EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* 7: 229-248 (1990)
47. Schreiner A, Pohlmann-Eden B, Schwartz A, Hennerici M: Epileptic seizures in subcortical vascular encephalopathy. *Journal of Neurological Sciences* 130: 171-177 (1995)
48. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, Hennerici M, Gass A: Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 128: 1369–1376 (2005)
49. Tezer FI, Saygi S: Unilateral thalamic lesions and generalized or lateralized spike wave discharges. *Epilepsy Research* 86: 228-231 (2009)
50. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, Rovira R, Alvarez-Sabin J, Rovira A: MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia* 49: 1465-1469 (2008)
51. Trepel M: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5. Aufl, Elsevier, München, S. 181-186 (2012)
52. Tschampa HJ, Greschus S, Sassen R, Bien CG, Urbach H: Thalamus lesions in chronic and acute seizure disorders. *Neuroradiology* 53: 245–254 (2011)
53. Tsoures E, Lewerenz J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Fauser S: Electroencephalographic findings in patients with circumscribed thalamic lesions. *Epilepsy Research* 135: 115- 122 (2017)
54. Valentin A, Navarrete EG, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, Torres N, Pastor J, Selway R, Sola RG, Alarcon G: Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 54: 1823–1833 (2013)
55. Yagi S, Miura Y, Kataoka N, Mizuta S, Wakunami A, Morita T: The origin of myoclonus and periodic synchronous discharges in subacute sclerosing

- panencephalitis. *Acta paediatrica Japonica: Overseas edition* 34: 310-315 (1992)
56. Zhang CH, Sha Z, Mundahl J, Liu S, Lu Y, Henry TR, He B: Thalamocortical relationship in epileptic patients with generalized spike and wave discharges – A multimodal neuroimaging study. *Neuroimage Clinical* 9: 117-127 (2015)
57. Zschocke S, Hansen HC: über Auswertung und Beschreibung des EEG. In: Zschocke S, Hansen HC (Hrsg.) *Klinische Elektroenzephalographie*, 3. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 99-117 (2012 a)
58. Zschocke S, Hansen HC: über Entstehungsmechanismen des EEG. In: Zschocke S, Hansen HC (Hrsg.) *Klinische Elektroenzephalographie*, 3. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 17-24 (2012 b)
59. Zschocke S, Hansen HC: über epileptische Erregungssteigerungen. In: Zschocke S, Hansen HC (Hrsg.) *Klinische Elektroenzephalographie*, 3. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 177-179 (2012 c)
60. Zumsteg D, Lozano AM, Wennberg RA: Depth electrode recorded cerebral responses with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 117: 1602–1609 (2006)

7 Danksagung

Einen besonderen Dank widme ich an meinen Doktorvater PD Dr. Jan Lewerenz für die Übernahme meiner Betreuung und die wissenschaftliche Unterstützung bei meiner Dissertation bis zur Fertigstellung mit seinen fachlichen Ratschlägen und Anmerkungen.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. Susanne Fauser für die Übergabe des Themas, sowie für die Betreuung in der Anfangszeit und auch für die Zeit nachdem sie bereits die Uniklinik Ulm verlassen hat. Ebenso möchte ich mich bei ihr bedanken für ihre besondere Unterstützung im Rahmen einer Posterpräsentation auf der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) in Jena und der erfolgreichen Erstellung und Veröffentlichung der Publikation in der Fachzeitschrift „Epilepsy Research“.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Elmar Pinkhardt für seine Hilfe bei der Einteilung der Lokalisationen der Thalamusläsionen in anatomische Regionen.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Albert Christian Ludolph für die Vermittlung an Frau PD Dr. Fauser im Rahmen seines Doktorandentreffens bedanken.

Zuletzt danke ich meiner Familie, die mich während des kompletten Studiums stets motiviert und unterstützt hat.

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.