

Michael Schwarz, Elisabeth Pauli, Hermann Stefan,  
Neurologische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

## Zusammenfassung

Epilepsiechirurgische Eingriffe im sprachdominanten Temporallappen sind mit einem erhöhten Risiko postoperativer Benennstörungen verbunden. 25% der untersuchten Patienten wiesen eine deutliche postoperative Verschlechterung der Benennleistung (70% gegenüber Ausgangswert) im „Boston Naming Test“ auf. Am Beispiel eines multivariaten Datensatzes mit den Prädiktoren Beginn der Epilepsie, Operationsalter, präoperatives Leistungsniveau und grösste neokortikale Resektionsstrecke wurde gezeigt, dass die Identifikation von Risikopatienten im Vorfeld einer Operation gut möglich ist. Mittels des verwendeten Diskriminanzmodells liessen sich 90% der Patienten mit späterer Benennstörung präoperativ identifizieren. Die Ergebnisse werden im Kontext intrahemisphärischer Reorganisationen diskutiert, und es wird dargestellt, welche Patienten besonders von einer differenzierten neurochirurgischen Vorgehensweise profitieren.

## Naming Deficits After Epilepsy Surgery in the Speechdominant Temporal Lobe

Epilepsy surgery in the speechdominant temporal lobe is associated with an increased risk of postoperative naming decline. In the examined patient sample 25% demonstrated a postoperative decrement in naming ability (70% compared to baseline results) in the Boston Naming Test. Multivariate data analysis with the predictors age at onset of epilepsy, age at operation, preoperative baseline performance and extent of neocortical resection showed that the identification of risk patients before the surgical treatment is possible. On the basis of the employed discriminant model 90% of the patients with a postoperative naming deficit could be identified preoperatively. In relation to processes of intrahemispheric reorganization different postoperative results are demonstrated with respect to the possible benefits from tailored neurosurgical approaches.

Epileptologie 2004; 21: 77 – 81

## Einleitung

Läsionen neokortikaler lateraler und basaler Strukturen des Temporallappens der sprachdominanten Hemisphäre führen häufig zu Wortfindungsproblemen und Defiziten in der visuellen Objektbenennung [1-3].

Oftmals treten diese Störungen, die im Schweregrad weit über vorbestehende Defizite hinaus gehen, auch nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im sprachdominanten Temporallappen auf [4-6]. Aus neuropsychologischer Sicht ist deshalb die Ermittlung valider Prädiktoren wünschenswert, die eine individuelle Prognose postoperativer Veränderungen ermöglichen.

Variable Effekte links temporaler Operationen auf kognitive Funktionen basieren auf einem dynamischen Zusammenwirken läsioneller, funktioneller und altersspezifischer Komponenten. Günstige postoperative Leistungsentwicklungen können häufig bei Patienten mit einem frühen Auftreten epileptischer Anfälle (zum Beispiel <12 Jahre) [5] und einem frühen Operationsalter (zum Beispiel <20 Jahre) [7] beobachtet werden. Hohe Risiken postoperativer Funktionsminderungen lassen sich indessen bei Patienten mit einem späteren Erkrankungsalter [4,5] und insbesondere einer guten präoperativen Leistungsfähigkeit finden [8].

Ursachen hierfür liegen in einer prinzipiell altersabhängigen Wirksamkeit zerebraler Plastizitätsmechanismen. Speziell bei Schädigungen des linken Temporallappens ist neben der Möglichkeit eines kompletten oder partiellen Transfers von Sprachfunktionen in die kontralaterale Hemisphäre [9, 10] auch das kompensatorische Potential ipsilateraler Areale [5, 11] gut bekannt. Während interhemisphärische Reorganisationen häufig mit sehr frühen [12] und umfangreichen [13] Läsionen assoziiert sind, werden im Ausmass variierende intrahemisphärische Reorganisationen durch residuale funktionelle Kapazitäten anliegender temporaler bzw. extratemporaler Areale [14, 15] begünstigt. Zudem kann, abgesehen von ätiologischen Faktoren, wahrscheinlich bereits die epileptische Aktivität allein eine Entstehung atypischer Sprachrepräsentationen fördern [16].

Die Effizienz funktioneller Reorganisationen ist nicht unter allen Umständen optimal, da Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen frühem Erkrankungsalter und kognitiven Leistungsminderungen belegen [17-19]. Hermann et al. [20] fanden bei Patienten mit frühem Anfallsbeginn (Mittelwert 7,8 Jahre) ipsilateral und kontralateral zum temporalen Fokus weitreichend reduzierte Gewebsvolumina, die nur eine geringe Substitution von Sprachfunktionen ermöglichten. Eine Verbindung zwischen atypischer Sprachorganisation und begleitender Benennstörung zeichnet sich speziell für die intrahemisphärische Reorganisation ab. Dafür sprechen Ergebnisse von Schwarz et al. [15], die bei Patienten mit frühem Anfallsbeginn (<6 Jahre) im linken temporalen Neokortex eine hohe Inzidenz anteriorer bzw. diffuser Sprachrepräsentationen

fanden, während Patienten mit späterem Anfallsbeginn eine zunehmende Konzentration von Spracharealen zum posterioren Temporallappen hin aufwiesen.

Werden diese Befunde auf die operative Epilepsiebehandlung übertragen, wird deutlich, dass eine sprachliche Leistungsprognose nicht ohne Kenntnis der Indikatoren für eine durch Plastizitätsprozesse veränderte Sprachrepräsentation möglich ist. Obwohl Untersuchungen die Validität einzelner Prädiktoren (Beginn der Epilepsie, Operationsalter, Ausgangsniveau) durch univariate Methoden hinreichend belegen, ist eine Evaluation des gemeinsamen Einflusses bislang ausgeblieben. Deshalb wurde in dieser Studie im Rahmen eines prospektiv ausgerichteten, multivariaten Ansatzes die Hypothese geprüft, dass die kombinierte und gewichtete Einbeziehung der Prädiktoren eine zuverlässige Identifikation von Risikopatienten erlaubt. In Anlehnung an thematisch ähnliche Studien wurde als Indikator für das sprachliche Funktionsniveau die allgemeine Benennleistung gewählt.

## Methode

Als Studienteilnehmer wurden 40 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie im linken Temporallappen einbezogen. Entsprechend den Zielsetzungen wurden die Einschlusskriterien angewandt: (a) Sprachdominanz der linken Hemisphäre ohne anteilige rechts-hemisphärische Sprachrepräsentation gemäss Wada-Test, (b) unifokale Epilepsie gemäss EEG-, MRT- und SPECT-Untersuchungen, (c) erstmalige Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs und (d) keine andere neurologische Erkrankung.

Jeder Patient wurde zu zwei Messzeitpunkten erfasst, im Zuge der präoperativen Diagnostik zur Epilepsiechirurgie bzw. eines postoperativen Kontrolltermins 6 Monate nach der Operation. Die Bestimmung

der allgemeinen Benennleistung erfolgte mit dem „Boston Naming Test“<sup>[21]</sup>. Als Prädiktoren wurden untersucht:

- (1) Beginn der Epilepsie (in Jahren)
- (2) Operationsalter (in Jahren)
- (3) Präoperative Benennleistung (Fehleranteil %)
- (4) Grösste neokortikale Resektionsstrecke (mm)

Die Wertigkeit der Prädiktoren wurde durch ein diskriminanzanalytisches Modell geprüft. Hierzu erfolgte eine Dichotomisierung des Patientenkollektivs in eine Gruppe mit postoperativer Verschlechterung (positive Klassifikation) und eine Gruppe mit postoperativer Stabilität (negative Klassifikation) der Benennleistung. Als Kriterium für eine Verschlechterung wurde eine Erhöhung des präoperativen Fehleranteils um mindestens 70% festgelegt. Ausgehend von den mittels der Diskriminanzfunktion berechneten Funktionswerten wurde über geeignete Testmasse derjenige Trennwert bestimmt, der eine optimale Differenzierung der Patientengruppen ermöglicht. Gemäss der Hypothese sollte sich bei hoher Einflusskraft der Prädiktoren eine hohe Korrelation zwischen den individuellen Funktionswerten und der vorgegebenen Gruppe ergeben. Für alle statistischen Prüfverfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## Ergebnisse

Demographische und klinische Merkmale der klassifizierten Patientengruppen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten 10 Patienten (25%) eine relative postoperative Fehlerzunahme um mindestens 70%, bei 30 Patienten (75%) bestanden Veränderungen unterhalb dieses Kriteriums. **Abbildung 1** zeigt die individuellen

**Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der untersuchten Patienten**

	Patientengruppe	
	Negative Klassifikation	Positive Klassifikation
Anzahl der Patienten	30	10
Geschlecht (m/w)	15/15	5/5
Beginn der Epilepsie in Jahren	12,3 (8,8)	27,4 (15,3)
Operationsalter in Jahren	34,1 (9,1)	44,9 (8,6)
BNT präoperativ Fehler-%	28,6 (14,5)	15,5 (8,4)
BNT postoperativ Fehler-%	29,3 (14,3)	39,5 (16,5)
BNT Fehlerzunahme-%	5,3 (20,6)	195,1 (130,7)
Grösste neokortikale Resektion* (mm)	30,8 (19,2)	31,0 (22,4)

BNT: Boston Naming Test; Werte: Mittelwert und Standardabweichung (in Klammern)

\*Identisch mit Resektionsstrecke im Gyrus temporalis inferior

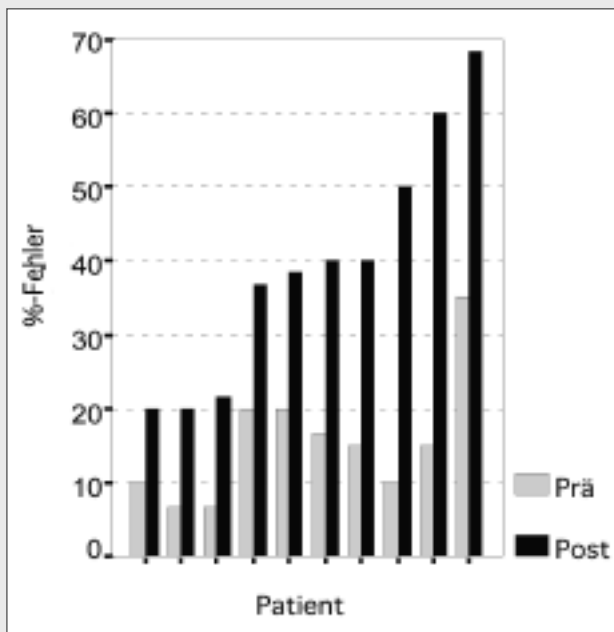


Abbildung 1. Prä- und postoperativer prozentualer Fehleranteil der Patienten mit positiver Klassifikation.

Leistungsentwicklungen der positiv klassifizierten Patienten. Bei insgesamt 6 Patienten lagen besonders massive Verschlechterungen um mehr als 100% vor, davon verschlechterten sich 4 Patienten um mehr als 200%.

Gruppenvergleiche zeigten spezifisch für die Prädiktoren 1 ( $t_{37}=-4,0$ ,  $p<0,01$ ), 2 ( $t_{37}=-3,30$ ,  $p<0,01$ ) und 3 ( $t_{37}=2,53$ ,  $p=0,01$ ) signifikante Unterschiede. Das heisst Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung wiesen im Durchschnitt einen späteren Beginn der Epilepsie, ein höheres Operationsalter und ein höheres präoperatives Leistungsniveau auf. Kein signifikantes Ergebnis ergab sich für den Prädiktor 4.

Die Prüfung der simultanen Klassifikationsleistung der Prädiktoren erfolgte über ein diskriminanzanalytisches Modell. Die Entscheidung für eine positive oder negative Patientenklassifikation gründete sich nicht auf einzelne Merkmalswerte, sondern der gewichteten Linearkombination der Basisdaten. In den Ergebnissen wurde eine hohe Güte des Gesamtmodells daran erkennbar, dass sich für Patienten mit positiver Klassifikation ausschliesslich positive Funktionswerte, für Patienten mit negativer Klassifikation grösstenteils negative Funktionswerte ergaben. Entsprechend bestand zwischen den gemittelten Funktionswerten der Patientengruppen ein signifikanter Unterschied (Wilks- $\lambda=0,83$ ,  $\chi^2=13,6$ ,  $p<0,01$ ). Der Erklärungsbeitrag der im Modell geschätzten Funktionskoeffizienten ist in **Tabelle 2** angegeben. Es zeigt sich ein besonders starker Einfluss der Prädiktoren Operationsalter und Beginn der Epilepsie. Beispielsweise führt eine Zunahme des Erkrankungsalters um 1 Jahr zu einer Erhöhung des Funktionswertes um den Faktor 0,062, dies weist tendenziell auf eine drohende Verschlechterung hin.

**Tabelle 2:**  
Gewichtung der Prädiktoren im Diskriminanzmodell\*

Prädiktor	GW
Operationsalter	0,064
Beginn der Epilepsie	0,062
Ausgangsniveau	-0,031
Grösste neokortikale Resektion	0,024

GW: Gewichtungsfaktor; \*Konstante: -3,289

Die Bestimmung des Trennwertes zur optimalen Gruppendifferenzierung erfolgte durch relevante Kennziffern der Testgüte. **Tabelle 3** listet eine Auswahl der Funktionswerte zusammen mit Sensitivitäts- und Spezifitätsmassen sowie „Likelihood Ratios“ auf. Eine besonders hohe Trennschärfe wurde für den Funktionswert 0,37 ersichtlich. Bei Anwendung dieses Wertes auf das gesamte Patientenkollektiv konnten 9 (90%) Patienten mit positiver Klassifikation und 27 (90%) Patienten mit negativer Klassifikation korrekt identifiziert werden. Die Gesamttrefferquote betrug somit 90%. In den **Abbildungen 2a und 2b** sind die individuellen Ausprägungen der Funktionswerte dargestellt. Ausgehend von der Referenzlinie besteht nur eine relativ geringe Überlappung der Patientengruppen. Wird das Diskriminanzmodell bei zukünftigen Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien angewendet, führt ein berechneter Funktionswert 0,37 mindestens zur Prognose eines um das 9-fache höheren Risikos einer postoperativen Benennstörung.

**Tabelle 3:**  
Diagnostische Präzision ausgewählter Funktionswerte

D	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	GT (%)	LR
-1,284	100,0	20,0	40,0	1,25
-0,259	100,0	66,7	75,0	3,00
0,027	100,0	80,0	85,0	5,00
0,371	90,0	90,0	90,0	9,00
1,328	40,0	93,3	80,0	6,00

D: Funktionswert; GT: Gesamttrefferquote;

LR: „Likelihood Ratio“ (Verwendeter Trennwert fett gedruckt).

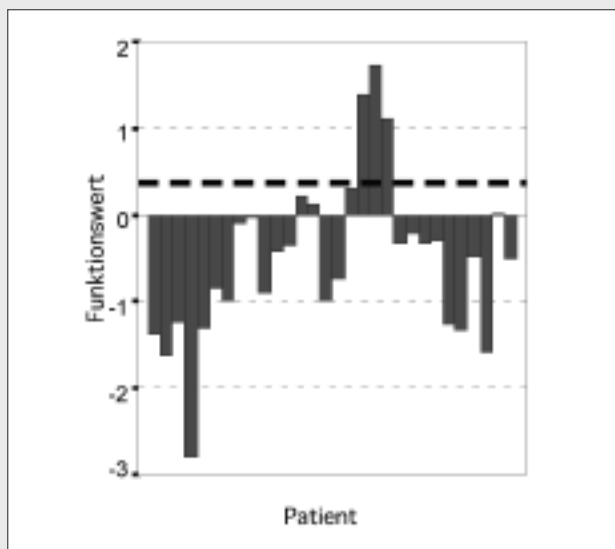


Abbildung 2a. Funktionswerte der Patienten mit negativer Klassifikation. Gestrichelte Linie: Trennwert (3 Patienten fehlerhaft klassifiziert).

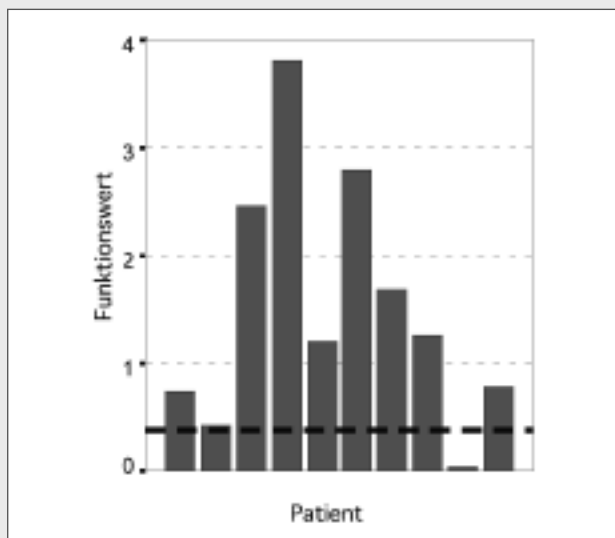


Abbildung 2b. Funktionswerte der Patienten mit positiver Klassifikation. Gestrichelte Linie: Trennwert (1 Patient fehlerhaft klassifiziert).

## Diskussion

Eine zentrale Zielsetzung dieser Studie lag in der Evaluation spezifischer Variablen hinsichtlich ihrer Eignung, postoperative Benennstörungen bereits im Vorfeld einer geplanten Operation vorherzusagen. Anhand eines Diskriminanzmodells mit den Prädiktoren Beginn der Epilepsie, Operationsalter, präoperatives Leistungsniveau und grösste neokortikale Resektions-

strecke zeigte sich, dass die präoperative Identifikation von Risikopatienten gut möglich ist. Angesichts einer diagnostischen Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% des verwendeten Trennwertes ergab sich eine hohe Klassifikationsgüte des Gesamtmodells.

Die Auswertungen zeigten einen besonderen Beitrag des Erkrankungsalters zur Prognose des Operationsergebnisses. Bei Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung der Benennleistung trat die Epilepsie mit durchschnittlich 28,6 Jahren relativ spät auf. Kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Patientengruppen bestand hingegen im Ausmass der neokortikalen Resektion. Unter Einbeziehung der präoperativen Leistungsfähigkeit lassen sich zwei Wege einer funktionell-anatomischen Sprachentwicklung mit nahezu diametralen Implikationen für die chirurgische Epilepsiebehandlung ableiten. Danach kann frühe epileptische Aktivität (neben läsionellen Merkmalen) eine regelhafte Sprachentwicklung unterbrechen und einer weiträumigen intrahemisphärischen Reorganisation mit diffuser Beteiligung des anterioren Temporallappens Vorschub leisten<sup>[5, 15]</sup>. Als Folge ergibt sich zwar eine imperfekte Sprachfertigkeit, letztlich aber – aufgrund der geringen funktionellen Potenz dieser Areale – auch ein vernachlässigbarer Effekt des Resektionsumfangs. Umgekehrt scheint bei normgerechter Sprachentwicklung und entsprechend späterem Erkrankungsalter eine relativ fokale Sprachrepräsentation mit spezifischer Beteiligung medialer und posteriorer Areale des temporalen Neokortex zu bestehen. Daraus resultiert zwar eine verhältnismässig intakte Sprachfertigkeit, gleichsam aber auch ein bedeutsamer Effekt grösserer neokortikaler Resektionen. Von zentraler Bedeutung ist in dieser Beziehung, dass vergleichbare neokortikale Resektionsumfänge unterschiedliche Konsequenzen für den postoperativen Funktionserhalt besitzen können. Ausgelöst durch das Fehlen protektiver Faktoren, die in einer diffusen räumlichen Verteilung temporaler Sprachareale vermutet werden, zeigten sich negative Leistungsentwicklungen bei einer durchschnittlichen Resektionsstrecke von 31,0 mm. Um sprachliche Einbussen zu vermeiden, sollte deshalb bei Kenntnis der zugrunde liegenden Pathologie und bestehender Risikofaktoren eine weitgehende Minimierung neokortikaler Resektionen angestrebt werden.

Wird in dieser Konzeption zusätzlich das Operationsalter berücksichtigt, lassen sich die Grundzüge einer Merkmalskonstellation mit besonders erhöhtem Störungsrisiko darstellen. Die Ergebnisse zeigen zunächst, dass Patienten mit einer postoperativen Verschlechterung der Benennleistung mit durchschnittlich 45,7 Jahren relativ spät operiert wurden. In Verbindung mit einer altersbedingt abnehmenden funktionellen zerebralen Plastizität<sup>[22]</sup> wird deutlich, dass Einbussen in der Benennungsfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind, wenn zuzüglich eines späteren Beginns der Epilepsie sowie einer guten präoperativen Leis-

tungsfähigkeit die Operation erst in einem späteren Lebensalter erfolgt. Ein wichtiges Ergebnis dieser Studie liegt nicht nur in der effizienten Prädiktion des postoperativen Funktionsniveaus, sondern gleichfalls in der Identifikation einer Risikogruppe mit kontinuierlich zunehmender Vulnerabilität des Sprachverarbeitungssystems.

Zusammengenommen sind epilepsiechirurgische Eingriffe im sprachdominanten Temporallappen mit einem hohen Risiko manifester Benennstörungen verknüpft. Unter funktionellen Aspekten sind erfolgreiche Operationsergebnisse zwar möglich, basieren jedoch auf einem subtilen Zusammenspiel demographischer, klinischer und neurochirurgischer Einflussgrößen. Hinsichtlich des Funktionserhalts kann eine günstige Prognose gestellt werden, wenn neben einem frühen Beginn der Epilepsie und einem frühen Operationsalter bereits leichtere Defizite vorliegen.

## Referenzen

1. Okuda B, Kawabata K, Tachibana H et al. Postencephalitic pure anomic aphasia: 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2001; 187: 99-102
2. Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *J Neurol* 2000; 247: 409-422
3. Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG et al. Visual confrontation naming and hippocampal function: a neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 2000; 123: 770-780
4. Saykin AJ, Stafiniak P, Robinson LJ et al. Language before and after temporal lobectomy: specificity of acute changes and relation to early risk factors. *Epilepsia* 1995; 36: 1071-1077
5. Bell B, Hermann B, Seidenberg M et al. Ipsilateral reorganization of language in early-onset left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 158-164
6. Bell BD, Davies KG, Hermann BP, Walters G. Confrontation naming after anterior temporal lobectomy is related to age of acquisition of the object names. *Neuropsychologia* 2000; 38: 83-92
7. Helmstaedter C, Reuber M, Elger CE. Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2002; 52: 89-94
8. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S et al. Temporallappenepilepsie: Längsschnittliche klinische, neuropsychologische und psychosoziale Entwicklung operativ und konservativ behandelter Patienten. *Nervenarzt* 2000; 71: 629-642
9. Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 33: 135-150
10. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects - a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-2045
11. Billingsley RL, McAndrews MP, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1218-1227
12. Müller RA, Rothermel RD, Behen ME et al. Language organization in patients with early and late left-hemisphere lesion: a PET study. *Neuropsychologia* 1999; 37: 545-557
13. Chugani HT, Müller RA, Chugani DC. Functional brain reorganization in children. *Brain Dev* 1996; 18: 347-356
14. Danckert J, Mirsattari SM, Danckert S et al. Spared somatomotor and cognitive functions in a patient with a large porencephalic cyst revealed by fMRI. *Neuropsychologia* 2004; 42: 405-418
15. Schwartz TH, Devinsky O, Doyle W, Perrine K. Preoperative predictors of anterior temporal language areas. *J Neurosurg* 1998; 89: 962-970
16. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D et al. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003; 126: 2043-2051
17. Cohen H, Le Normand MT. Language development in children with simple-partial left-hemisphere epilepsy. *Brain Lang* 1998; 64: 409-422
18. Stiles J. Neural plasticity and cognitive development. *Dev Neuropsychol* 2000; 18: 237-272
19. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-274
20. Hermann B, Seidenberg M, Bell B et al. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43:1062-1071
21. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea und Febiger, 1978
22. Bates E, Reilly J, Wulfeck B et al. Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain Lang* 2001; 79: 223-265

### Korrespondenzadresse:

**Dr. Michael Schwarz**  
 Neurologische Klinik der Universität  
 Erlangen-Nürnberg  
 Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)  
 Schwabachanlage 6  
 D 91052 Erlangen  
 Tel. 0049 9131 85 36148  
 Fax 0049 9131 85 36469  
 MICHAEL.SCHWARZ@neuro.imed.uni-erlangen.de