
Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Diagnostik und neuromodulative Therapie
pharmakoresistenter fokaler Epilepsien**



Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi im Fach
Experimentelle Neurologie

vorgelegt von

Dr. med. Elisabeth Hartl

2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Prächirurgische Diagnostik bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie.....	4
2.1	Langzeit-EEG Untersuchung bei fokaler Epilepsie	4
2.2	Semiologische Anfallsanalyse bei fokaler Epilepsie	6
2.2.1	Qualitative Anfallsanalyse	6
2.2.2	Quantitative Anfallsanalyse.....	8
2.3	Zerebrale Bildgebung bei fokaler Epilepsie.....	9
2.3.1	Strukturelle MRT-Bildgebung	9
2.3.2	Funktionelle MRT-Bildgebung (fMRT)	9
2.3.3	Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT).....	10
2.3.4	Positronen-Emissions-Tomographie (PET).....	10
2.4	Neuropsychologische Diagnostik.....	11
2.5	Bedeutung der prächirurgischen Diagnostik und postoperative Prognose	11
2.6	Ausblicke - Epilepsiediagnostik.....	12
3	Neuromodulation bei pharmakoresistenter Epilepsie	13
3.1	Vagus-Nerv-Stimulation (VNS).....	13
3.2	Anteriore Thalamusstimulation (ANT-DBS)	13
3.2.1	Konzept und Wirkungsweise der ANT-Stimulationsbehandlung.....	13
3.2.2	Therapieeffekte der ANT-Stimulationsbehandlung.....	14
3.3	Closed-loop Stimulationsbehandlung (rDBS).....	15
3.4	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	15
3.4.1	Wirkprinzip der transkraniellen Gleichstromstimulation	15
3.4.2	Klinischer Effekt der tDCS Behandlung bei Epilepsie	16
3.5	Ausblicke - Neuromodulation.....	16
4	Zusammenfassung	17
5	Literatur	18
6	Abkürzungsverzeichnis.....	23
7	Danksagung.....	24
8	Versicherung an Eides Statt	25
9	Übersicht der relevanten Fachpublikationen	26

1 Einleitung

Epilepsien zählen mit einer Prävalenz ca. 0,7% Prozent zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Hamer *et al.*, 2012; Pfäfflin & May, 2000). Allein in Deutschland sind ca. 400.000-640.000 Menschen betroffen (Pfäfflin & May, 2000). Während bis zu 5% der Bevölkerung mindestens einmal im Leben einen epileptischen Anfall erleiden, ist die Epilepsie-Erkrankung durch ein Rückfallrisiko von mindestens 60% definiert (Fisher *et al.*, 2014). Dies ist nicht nur mit einer hohen sozioökonomischen Belastung verbunden (de Boer *et al.*, 2008), sondern geht für die Betroffenen auch mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Neben der gesellschaftlichen Stigmatisierung leiden Epilepsie-Patienten häufig unter den Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung und typischen Komorbiditäten wie der Depression. Zudem entstehen im Verlauf der chronischen Erkrankung oft kognitive Defizite, welche bis hin zur Berufsunfähigkeit und Frühberentung führen können. Darüber hinaus sind rezidivierende Anfälle mit einem deutlich erhöhten Verletzungsrisiko bis hin zum plötzlichen Tod im Anfall (Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients; SUDEP) verbunden (Harden *et al.*, 2017).

Epilepsien können durch eine Fülle von Ursachen ausgelöst werden, u.a. genetische Veränderungen, angeborene Fehlbildungen wie Dysplasien oder erworbene Läsionen wie Tumoren, postischämische oder postentzündliche Defekte sein (Blümcke *et al.*, 2017). Die unterschiedlichen Ätiologien begründen die beiden Inzidenzgipfel der Epilepsie im Kindes- bzw. Jugendalter, sowie jenseits des 50. Lebensjahres (Sillanpää *et al.*, 2011).

Basierend auf der klinischen Phänomenologie, der Ätiologie und dem Elektroenzephalogramm (EEG) unterscheidet man im Wesentlichen zwischen zwei Entitäten - den fokalen und den generalisierten Epilepsiesyndromen. Dabei liegt den fokalen Epilepsiesyndromen definitionsgemäß eine örtlich umschriebene Veränderung der Hirnaktivität zugrunde. Durch ein passageres Überwiegen der pathologischen Hirnaktivität kommt es wiederholt zu epileptischen Anfällen. Diese beginnen bei fokalen Epilepsien in der krankhaft veränderten Hirnregion und können sich von dort aus auf benachbarte Regionen bzw. letztlich auf das gesamte Gehirn ausbreiten. Klinisch äußert sich dies in fokalen Symptomen wie z.B. sensorischen oder motorischen Phänomenen, welche im Verlauf bis hin zu generalisiert konvulsiven Anfällen fortschreiten können.

Oberstes Ziel der Epilepsitherapie ist es, diese pathologisch gesteigerte Hirnaktivität zu kontrollieren bzw. ganz zu inaktivieren. Antikonvulsive Medikamente stellen hierbei das Mittel der ersten Wahl dar. Sie erzielen bei zwei von drei Patienten dauerhaft Anfallsfreiheit. Beim verbleibenden Drittel gelingt dies jedoch trotz Einsatz verschiedener antikonvulsiver Medikamente nicht. Beim Fortbestehen epileptischer Anfälle trotz ausreichend dosierter medikamentöser Therapie spricht man von Pharmakoresistenz (Kwan *et al.*, 2010). In diesem Fall gilt es bei fokalen Epilepsien zu prüfen, ob das anfallsverursachende (epileptogene) Hirnareal neurochirurgisch entfernt werden kann. Ein erfolgreicher epilepsiechirurgischer Einsatz setzt wiederum voraus, dass die Anfallsursprungszone lokalisiert werden kann. Ferner muss diese ausreichend weit von eloquentem Kortex entfernt sein, um eine risikoarme Resektion zu gewährleisten. Präoperativ ist deshalb eine ausführliche, multimodale Diagnostik im Rahmen einer Untersuchung im Epilepsie-Monitoring erforderlich, um eine Prognose- und Risikoabschätzung zu ermöglichen.

2 Prächirurgische Diagnostik bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie

Die prächirurgische Diagnostik wird im Rahmen einer mehrtägigen Untersuchung im Epilepsie-Monitoring durchgeführt. Sie umfasst neben der EEG-Diagnostik, die Video-basierte Anfallsanalyse (Semiologie), die neuropsychologische Testung, sowie funktionelle und strukturelle Bildgebungsverfahren (s. Abb. 1). Auf die einzelnen Modalitäten soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Ziel der multimodalen Diagnostik ist es, das zugrundeliegende Epilepsie-Syndrom zu identifizieren, sowie die Anfallsursprungszone zu lateralieren bzw. zu lokalisieren. Weisen die Untersuchungsergebnisse konsistent auf die gleiche Region hin, ist ein epilepsiechirurgischer Eingriff mit hoher Erfolgsaussicht möglich.

Darüber hinaus wird die kontinuierliche EEG-Video-Untersuchung auch zur Abgrenzung bzw. differentialdiagnostischen Einordnung paroxysmaler Ereignisse eingesetzt (Güldiken *et al.*, 2015).

Hierunter versteht man nicht-epileptische Ereignisse, die anamnestisch und klinisch z.T. nur schwer von epileptischen Anfällen zu unterscheiden sind (Hartl, 2017). Die häufigsten Ursachen hierfür sind psychische Störungen und kardiovaskuläre Ereignisse, seltener liegt eine Migräne oder eine Schlafkrankheit zugrunde.

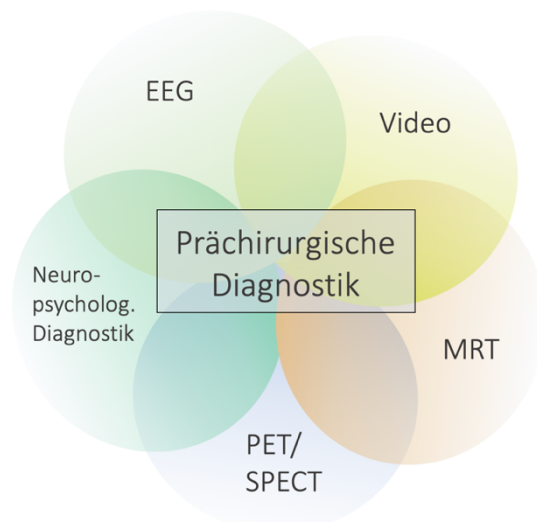


Abb. 1 Säulen der prächirurgischen Diagnostik Die multimodale Diagnostik im Epilepsie-Monitoring umfasst neben der EEG- und Video-Analyse die neuropsychologische Testung, nuklearmedizinische Untersuchungen (PET, SPECT), sowie die funktionelle und strukturelle MRT-Bildgebung. EEG Elektroenzephalogramm; MRT Magnetresonanztomographie; PET Positronen-Emissions-Tomographie; SPECT engl. Single-Photon-Emission-Computed-Tomography.

2.1 Langzeit-EEG Untersuchung bei fokaler Epilepsie

Eine wesentliche Säule der prächirurgischen Diagnostik ist die kontinuierliche EEG-Aufzeichnung. Diese hat zum Ziel, die elektrophysiologischen Veränderungen während (iktal) und zwischen (interiktal) den epileptischen Anfällen zu erfassen. Basierend auf dem iktalen EEG können wichtige Informationen über den Anfallsursprung und die Ausbreitung der Anfälle gesammelt werden. Ferner können im anfallsfreien Intervall sogenannte epilepsietypische Potentiale (ETP) im EEG aufgezeichnet werden. Hierunter versteht man steile oder spitze Wellen, die deutlich aus der EEG-Grundaktivität herausragen und von einer langsameren Welle gefolgt sind. Die ETP können Hinweise auf das Epilepsie-Syndrom geben und der Prognoseabschätzung dienen (Hartl, 2015). So sind bei Frontallappenepilepsien mittels Oberflächen-EEG häufig keine oder nur wenige ETPs detektierbar (Bautista *et al.*, 1998; Swartz *et al.*, 1991), und bei Temporallappenepilepsien ist ein bilaterales Auftreten von ETPs mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für postoperative Anfallsfreiheit assoziiert (Schulz *et al.*, 2000). Eine Herausforderung stellen epilepsietypische Veränderungen dar, die nicht klar dem iktalen oder interiktalen bzw. einer Lokalisation zugeordnet werden können (Hartl *et al.*, 2017).

Im Epilepsie-Monitoring werden für die nicht-invasiven Langzeit-EEG-Aufzeichnung insgesamt bis zu 64 goldbeschichtete Silber-Elektroden nach dem 10-10 Elektroden-System auf der Kopfhaut des Patienten befestigt (Hartl & Noachtar, 2018). Je nach klinischer Fragestellung werden zusätzlich Sphenoidalelektroden verwendet um das elektrophysiologische Signal des mesialen Temporallappens besser zu erfassen. Um eine möglichst artefaktfreie EEG-Aufzeichnung zu gewährleisten, werden die Elektrodenkabel zusätzlich mit Hilfe eines Kopfverbandes fixiert und der Patient gebeten, Bettruhe einzuhalten. Die EEG-Ableitung erfolgt kontinuierlich über die Dauer von ein bis zwei Wochen.

Die Wahrscheinlichkeit, einen für den Patienten typischen, d.h. habituellen Anfall im Langzeit-EEG-Video-Monitoring aufzuzeichnen wird im Wesentlichen von der Ableitedauer und der Anfallsfrequenz bestimmt. Bei einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer im Monitoring von ca. 10 Tagen gelingt es realistischer Weise erst ab einer Anfallsfrequenz von einem Anfall pro Woche ein Ereignis aufzuzeichnen. Eine Verlängerung der Ableitedauer ist jedoch zum einen kostenintensiv und wird zum anderen dadurch limitiert, dass die meisten Patienten die Ableitesituation und die Elektroden auf der Kopfhaut nicht länger als zwei Wochen tolerieren. Um stattdessen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Anfällen zu erhöhen, werden Aktivierungsmethoden, wie z.B. Schlafentzug, eingesetzt. Ferner werden für die Dauer des Monitorings die antikonvulsiven Medikamente reduziert bzw. abgesetzt. Hierdurch konnten im Epilepsie-Monitoring der LMU München bei 48/70 (68,57%) Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie bereits innerhalb der ersten 72 Stunden Anfälle aufgezeichnet werden. Die höchste Anzahl an epileptischen Anfällen (151/672 Anfällen) wurde dabei an Tag drei beobachtet (s. Abb. 2). Eine Verlängerung der Anfallsdauer bezogen auf die Medikamenten-Halbwertszeit zeigte sich unter Absetzen der Medikation im Monitoring hingegen nicht (E Hartl *et al.*, 2019).

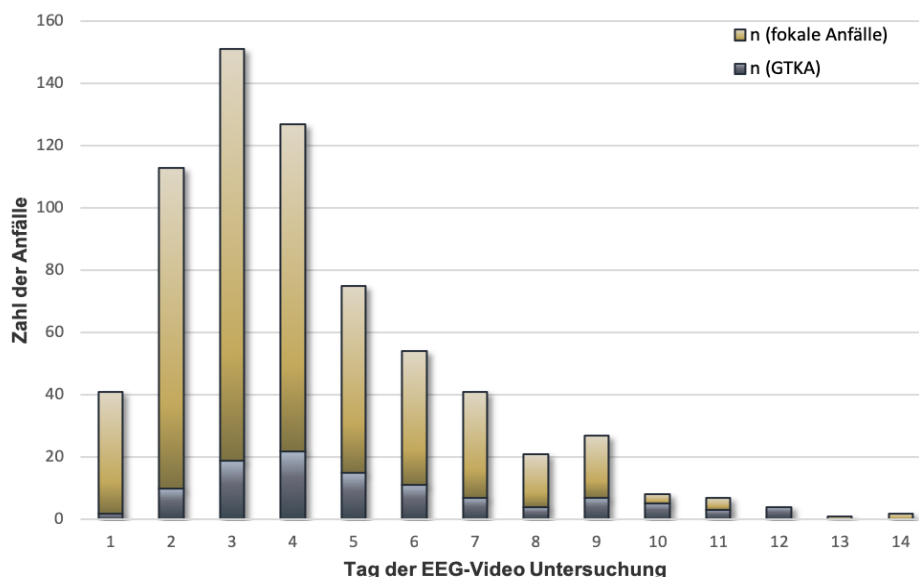


Abb. 2 Anfallsfrequenzverteilung unter Absetzen der antikonvulsiven Medikation. Die gestapelten Balken geben die Anzahl an fokalen Anfällen mit (gelbe Balken) und ohne (graue Balken) sekundärer Generalisation wieder, aufgeschlüsselt nach dem Tag ihres Auftretens im EEG-Video-Monitoring. Insgesamt wurden 70 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie untersucht und 672 Anfälle in die Analyse eingeschlossen. GTKA Generalisiert tonisch-klonischer Anfall.

Um die Aufenthaltsdauer im Epilepsie-Monitoring zu optimieren, wurde ferner anhand von 210 Epilepsiepatienten untersucht, welche Faktoren die Latenz bis zum Auftreten des ersten Anfalls und der ersten ETP beeinflussen. Hierbei zeigte sich, dass das Auftreten von ETP mit einer längeren Krankheitsdauer ($p < 0,001$), einem früheren Krankheitsbeginn ($p < 0,01$), einer strukturellen Ätiologie

(OR 2,4, CI: 2,1-2,7), einem temporalem Anfallsfokus (OR 9,6, CI: 9,0-10,2) und einem pathologischem Routine-EEG assoziiert war. Die durchschnittliche Latenz bis zum Auftreten der ETP lag bei $18,5 \pm 23,9$ Stunden, wobei 88% der ETP innerhalb der ersten 24 Stunden bzw. 96% der ETP innerhalb der ersten 72 Stunden auftraten (s. Abb. 3) (Werhahn *et al.*, 2015).

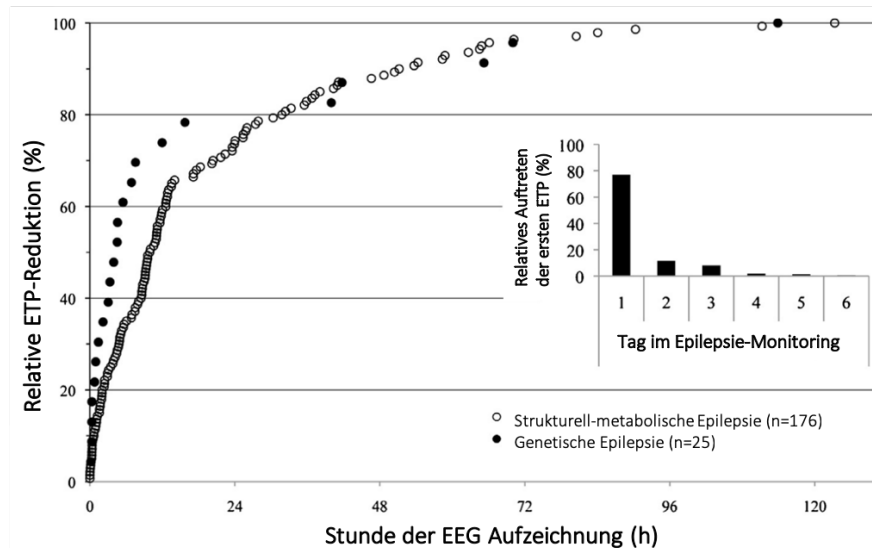


Abb. 3 Kumulative Frequenzverteilung der Latenz bis zum Auftreten epilepsietypischer Potentiale. Die Grafik visualisiert die Latenz bis zum Auftreten der ersten interiktalen epilepsietypischen Potentiale (ETP) während der Langzeit-EEG-Ableitung von 176 Patienten mit strukturell-metabolischer (Kreise) und 25 Patienten mit genetischer Epilepsie (schwarze Punkte). Die ersten ETP wurden bei Patienten mit fokaler oder genetischer Epilepsie in 76,4% bzw. 78,3% innerhalb der ersten 24 Stunden, und in 98,6% bzw. 95,7% innerhalb der ersten 72 Stunden detektiert. Die kleine Grafik gibt die relative ETP-Frequenz aufgeschlüsselt nach Tagen im EEG-Video-Monitoring wieder. H Stunden (engl. hours); ETP Epilepsietypische Potentiale; n Patientenanzahl. Modifiziert nach (Werhahn *et al.*, 2015).

Die Information über die Anfalls- bzw. ETP-Latenz ist darüber hinaus für die Abgrenzung epileptischer und nicht-epileptischer Anfallserkrankungen hilfreich, da sich entsprechend der oben genannten Ergebnisse innerhalb einer Woche kontinuierlicher EEG-Ableitung mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Epilepsie bestätigen oder nahezu ausschließen lassen sollte.

2.2 Semiologische Anfallsanalyse bei fokaler Epilepsie

Die Phänomenologie epileptischer Anfälle wird als Anfallssemiologie bezeichnet. Sie stützt sich auf die Anfallsbeschreibung des Patienten, die Fremdanamnese und vor allem auf die Video-Aufzeichnung der ictalen und postiktalen Phase. Unterschieden werden Symptome der sensorischen Sphäre, des Bewusstseins, der autonomen Funktion und der Motorik (Noachtar, 2004). Manche der Symptome, wie z.B. eine Aphasie oder negative motorische Phänomene, bleiben ohne Testung der jeweiligen Funktion unbemerkt. Um die Anfallssemiologie möglichst vollständig zu erfassen, wird im Epilepsie-Monitoring deshalb während jedes Anfalls eine standardisierte Testung der Sprache, Motorik und der Kontaktfähigkeit durchgeführt. Die Analyse der Anfallssemiologie führt zur systematischen Klassifikation der klinischen Anfallsformen (Lüders *et al.*, 1999; Noachtar *et al.*, 1998).

2.2.1 Qualitative Anfallsanalyse

Die Anfallssemiologie ist von großer Relevanz für die prächirurgische Diagnostik, da die Anfallssymptome die Funktion des epileptisch aktivierten Hirnareals widerspiegeln. Dies ermöglicht, über die klinischen Zeichen Rückschlüsse auf die Hemisphäre und gegebenenfalls auch den Hirnlappen des Anfallsursprungs zu ziehen. Mit einer Trefferquote von 80-100% kann mit Hilfe sogenannter

lateralisierender und lokalisierender Zeichen der Anfallsursprung korrekt eingegrenzt werden (Noachtar, 2004; Leutmezer & Baumgartner, 2002; Hartl & Noachtar, 2019). Dies ist vor allem bei Patienten ohne bildgebenden Läsionsnachweis von großer Relevanz (Noachtar & Hartl, 2015). So sprechen beispielsweise einseitige Klone für eine Aktivierung des kontralateralen Gyrus praecentralis. Eine Aphasie lateralisiert in die dominante Hemisphäre (Loesch *et al.*, 2017) und die Stereotypie der Anfälle kann helfen bilaterale von unilaterale Epilepsiesyndromen zu unterscheiden (Loesch *et al.*, 2015). Vor allem der Sequenz oder dem gleichzeitigen Auftreten iktaler Symptome kommt eine gute lokalisatorische Bedeutung zu. So erhöht sich beispielsweise die semiologische Bedeutung von Automatismen wenn diese einer epigastrischen Aura nachfolgen und sekundär generalisieren (Henkel *et al.*, 2002) oder sich zusammen mit einer Vokalisation manifestieren (Hartl *et al.*, 2018). Automatismen alleine identifizieren einen temporalen Anfallsursprung mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 67%, wohingegen die Koinzidenz mit einer iktalen Vokalisation die Sensitivität auf 91% und die Spezifität auf 70% steigert (Hartl *et al.*, 2018).

Häufig muss im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik eine konkurrierende Ätiologie ausgeschlossen werden. Schwierig ist hierbei v.a. die klinische Einordnung isoliert auftretender Auren, da diese nur der subjektiven Empfindung zugänglich sind und in den meisten Fällen ohne EEG-Veränderungen einhergehen (Devinsky *et al.*, 1988). Speziell bei den visuellen Auren stellt die große klinische Überlappung zwischen Migräne und Epilepsie eine diagnostische Herausforderung dar (De Simone *et al.*, 2007). Komplizierend kommt hinzu, dass nicht selten auch während oder nach epileptischen Anfällen Kopfschmerzen auftreten können und ferner für beide Entitäten eine Komorbidität beschrieben ist (Förderreuther *et al.*, 2002; Schankin *et al.*, 2011; De Simone *et al.*, 2007). Klinische Diagnosekriterien oder Skalen können hilfreich sein, existieren bislang aber primär für die Identifikation einer Migräne mit visueller Aura (Eriksen *et al.*, 2005). Speziell die Abgrenzung epileptischer Auren ist hierbei unterrepräsentiert. Wie in einer systematischen Untersuchung von 27 Epilepsie-Patienten und 27 altersentsprechenden Migränepatienten gezeigt werden konnte, differenzieren v.a. die Parameter Dauer ($p < 0.0001$), Stereotypie ($p = 0.0003$), Ausbreitungsweise der visuellen Symptome ($p = 0.0007$) und die Begleitsymptomatik ($p < 0.0001$) zwischen beiden Ätiologien. Die Zusammenschau der verschiedenen Charakteristika ermöglicht letztlich, die diagnostische Sicherheit zu erhöhen um klinisch basiert zwischen einer epileptischen und einer migränösen Aura zu unterscheiden (Hartl *et al.*, 2017).

Tab. 1 Charakteristika visueller Auren und ihr differenzierendes Potential bei Epilepsie und Migräne. GF Gesichtsfeld.

	Parameter	Epilepsie	Migräne
Wahrscheinl.	Dauer	kurz (<5 min), kann zwischen Sekunden und Minuten variieren	länger (>5min), i.d.R 15-30 min
	GF Lateralisation	sehr häufig, stereotype Lateralisation	gelegentlich bis häufig, seitenalternierend
Möglich	Symptombeginn	abrupt, plötzlich	langsam, schleichend (häufig zentrifugale/ zentripetale Ausbreitung)
	Begleitsymptome	andere Aurasymptome, kurze Dauer, können von epileptischem Anfall gefolgt sein	Photo-/Phonophobie, Übelkeit/Erbrechen, kann von prolongierten, lateralisierten somatosensiblen Symptomen im Arm-/Gesichtsbereich gefolgt sein
	Kopfschmerzen	unregelmäßig	sehr häufig
Fraglich	Frequenz	täglich bis wöchentlich (in Clustern)	monatlich bis jährlich (zufällig verteilt)
	Farbige Sensationen	manchmal	selten

Eine Untersuchung im EEG-Video-Monitoring kann ferner eine differentialdiagnostische Abgrenzung von diskutierten Übergangsformen wie der sogenannten Migralepsie ermöglichen. Letzterem liegt die Hypothese zugrunde, dass eine migränöse Aura in einen epileptischen Anfall übergehen könne (Lennox & Lennox, 1960). Hierfür fehlen bislang jedoch Belege und systematische Untersuchungen im EEG-Video-Monitoring stellen ihre Existenz klar in Frage (Hartl, 2017; Hartl *et al.*, 2015).

2.2.2 Quantitative Anfallsanalyse

Die oben beschriebene semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle erfolgt im Klinikalltag primär durch visuell-qualitative Analyse der Videoaufzeichnungen. Diese subjektive, untersucherabhängige Vorgehensweise geht jedoch mit einer gewissen diagnostischen Unschärfe einher (Bleasel *et al.*, 1997; Jin *et al.*, 2014). Außerdem sind viele potentiell lokalisierende Informationen mit bloßem Auge nicht erfassbar. Vor diesem Hintergrund wurde im Epilepsie Monitoring der LMU München in Kooperation mit der Fakultät für Biomedical Engineering der Universität Porto eine dreidimensionale Bewegungsanalyse etabliert, die es nun ermöglicht, die motorischen Zeichen während eines epileptischen Anfalls zu quantifizieren und objektiv zwischen Anfällen temporalen und extratemporalen Ursprungs zu unterscheiden (Cunha *et al.*, 2016). Ferner wurde eine quantitative und qualitative Analyse des ictalen Audiosignals fokaler Anfälle etabliert (Hartl *et al.*, 2018; Peters *et al.*, 2011). Obwohl Vokalisationen mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 37% ein häufiges Symptom fokaler Anfälle sind (Hartl *et al.*, 2018), wurden sie bislang nicht systematisch in die semiologische Analyse miteinbezogen.

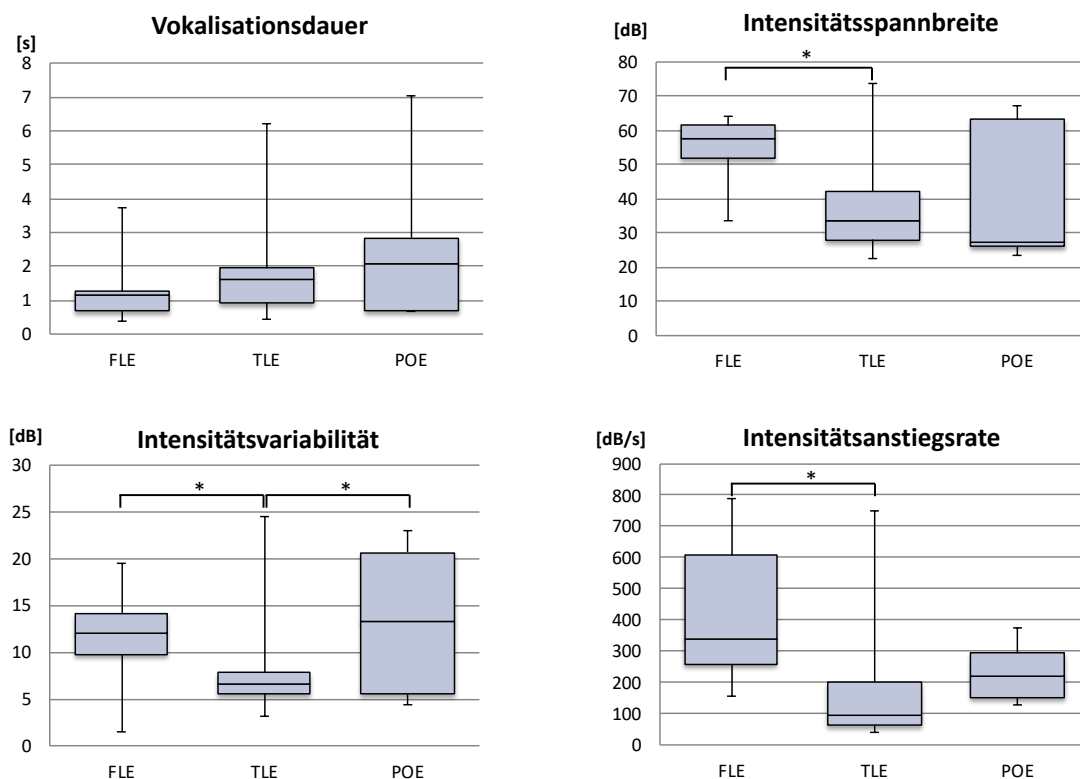


Abb. 4 Quantitative Analyse ictaler Vokalisation Die Boxplot Diagramme geben jeweils das Minimum, das Maximum, den Median, sowie die erste und dritte Quartile wieder. Signifikante Ergebnisse sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet. FLE Frontallappenepilepsie (n=14); TLE Temporallappenepilepsie (n=17); POE parieto-occipitale Epilepsie (n=5). Modifiziert nach (Hartl *et al.*, 2018).

Vor allem die Parameter der Intensitätsspannbreite, -variabilität und der Intensitätsanstiegsrate zu Beginn der Vokalisation erwiesen sich als vielversprechende Marker, um untersucherunabhängig zwischen fokalen Anfällen temporalen und frontalen Ursprungs zu differenzieren (s. Abb. 4) (Baysal-Kirac *et al.*, 2018; Hartl *et al.*, 2018). So wiesen Vokalisationen während epileptischer Anfälle frontalen Ursprungs ein signifikant niedrigeres Intensitätsminimum ($p=0,0034$), ein höheres Intensitätsmaximum ($p=0,0332$) und somit eine größere Intensitätsspannbreite ($p=0,0003$) auf als ichtale Vokalisationen temporalen Ursprungs. Die Messwerte für den Intensitätsanstieg zu Beginn der Vokalisation ($p<0,0001$) und die Intensitätsvariabilität ($p=0,0003$) lagen ebenfalls signifikant über denen temporalen Anfällen. Anfälle extratemporalen Ursprungs konnten anhand ihrer Vokalisationscharakteristika mit einer Spezifität von 93% und einer Sensitivität von 73% identifiziert werden (Hartl *et al.*, 2018).

2.3 Zerebrale Bildgebung bei fokaler Epilepsie

Eine weitere obligate Säule der prächirurgischen Diagnostik ist die zerebrale Bildgebung. Sie umfasst die strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie, sowie nuklearmedizinischen Untersuchungen. Sie dienen dem Ziel, eine strukturelle Ätiologie aufzudecken und den epileptischen Fokus einzugrenzen.

2.3.1 Strukturelle MRT-Bildgebung

Die strukturelle MRT-Bildgebung wird eingesetzt, um bei Patienten mit fokaler Epilepsie eine epileptogene Läsion zu identifizieren. Der positive Nachweis einer Läsion beeinflusst das diagnostische und therapeutische Vorgehen und ist mit einem besseren postoperativen Ergebnis assoziiert (Cukiert *et al.*, 2010; Lazow *et al.*, 2012). Um die Wahrscheinlichkeit für die Detektion einer Läsion zu erhöhen, erhalten Epilepsie-Patienten wiederholt hochauflösende MRT-Untersuchungen mit einem speziellen Epilepsie-Protokoll. Dieses umfasst typischerweise eine feinschichtige 3D T1 und 3D Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR) Sequenz, sowie eine koronare FLAIR, T2 und eine Inversion Recovery T1 Sequenz. Um die diagnostische Ausbeute zu optimieren, sollte die MRT-Untersuchung und -Befundung in einem spezialisierten Zentrum mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Epilepsie erfolgen.

Histopathologisch liegt den epileptogenen Läsionen am häufigsten eine Hippokampussklerose zugrunde, gefolgt von Tumoren, kortikalen Anlagestörungen, Glianarben und vaskulären Malformationen (Blümcke *et al.*, 2017). Manche dieser Pathologien sind jedoch so diskret ausgeprägt, dass sie bei 20-40% der Patienten trotz optimierter MRT-Diagnostik präoperativ nicht detektiert werden können. Im Falle einer MRT-negativen, d.h. kryptogenen fokalen Epilepsie können komplementäre MRT-Bildgebungsverfahren und komplexe Nachbearbeitungsmethoden helfen, dennoch die Läsion einzugrenzen. So können z.B. U-Faserquantifizierungen oder optimierte morphometrische Analysen die Detektionswahrscheinlichkeit für fokale kortikale Dysplasien erhöhen (Wagner *et al.*, 2011; Bartkiewicz *et al.*, 2019). Darüber hinaus kann die Visualisierung selektionierter Fasertrakte zum besseren Verständnis klinischer Phänomene beitragen oder die Sicherheit während epilepsiechirurgischer Resektionen erhöhen (Yogarajah *et al.*, 2009; Hartl *et al.*, 2019).

2.3.2 Funktionelle MRT-Bildgebung (fMRT)

Die funktionelle MRT (fMRT) wird eingesetzt, um bestimmte physiologische Funktionen zu lokalisieren. Hierbei macht man sich zunutze, dass oxygeniertes und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetischen Eigenschaften aufweisen. Wird eine Hirnregion funktionell aktiviert, kommt es zu einer

Steigerung des Stoffwechsels und durch neurovaskuläre Kopplung zu einer Erhöhung des Blutflusses im Bereich des aktivierten Hirnareals. Dies wiederum führt zu einer regionalen Veränderung des relativen Anteils von oxygeniertem Hämoglobin, was als sog. „Blood Oxygen Level Dependent“ (BOLD) Effekt messbar wird. Um den Ort der neuronalen Aktivierung zu visualisieren, wird eine kontinuierliche Messung während abwechselnder Phasen von Ruhe und Aktivität durchgeführt und das Signal beider Phasen statistisch verglichen. So kann z.B. durch Finger-Tapping das motorische Handareal lokalisiert oder mittels Sprach-MRT die Sprachdominanz lateralisiert werden.

In der prächirurgischen Diagnostik kommt dem fMRT bei der Abgrenzung eloquenter Kortexareale bzw. der individuellen Risikoevaluation für postoperative funktionelle Defizite wichtige Bedeutung zu. Insbesondere Epilepsiepatienten mit Krankheitsbeginn im Kindesalter weisen häufig eine veränderte funktionelle Organisation des Gehirns auf, sodass Funktion nicht mittels anatomischer Landmarken lokalisiert werden kann. Häufig haben gesunde Hirnareale die Funktion des epileptogenen Areals mitübernommen, sodass physiologische Funktionen an anderer Stelle lokalisiert sein können als bei gesunden Vergleichspersonen. Die fMRT Untersuchung kann als nicht invasive Methode orientierende Informationen zur Lokalisation funktioneller Areale liefern. Sie kann als Ergänzung zur Anfallssemiologie und elektrischen Kortextstimulation verstanden werden, welche den aktuellen Goldstandard zur Lokalisation funktioneller Areale repräsentieren.

2.3.3 Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT)

Bei MRT-negativer Epilepsie, diskrepanten Untersuchungsbefunden oder nicht lokalisierbarem EEG-Anfallsmusterbeginn wird die Durchführung einer Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) angestrebt. Für die SPECT-Untersuchung wird ein Technetium-99m-Tracer verwendet, um die zerebrale Perfusion zum Zeitpunkt der Injektion abzubilden. Während dem epileptischen Anfall weist das epileptogene Hirnareal einen besonders hohen Substratverbrauch auf und wird somit stark perfundiert, wohingegen es zwischen den Anfällen im Vergleich zum gesunden Hirngewebe eine Minderperfusion aufweist. Spritzt man den Tracer in den ersten Sekunden eines Anfalls, wird er sich folglich verstärkt im Bereich der Anfallsursprungszone anreichern. Umgekehrt verhält es sich interiktal. Durch Subtraktion der iktalen und interiktalen SPECT-Untersuchung kann der Kontrast verstärkt und die Anfallsursprungszone mit höherer Sensitivität und Spezifität identifiziert werden. Für die korrekte Interpretation der Untersuchungsergebnisse ist die Kenntnis des klinischen Kontextes bzw. des genauen Injektionszeitpunktes unerlässlich, da z.B. eine zu späte Injektion im Verlauf des Anfalls sekundäre Ausbreitungseffekte widerspiegeln würde und die Anfallssemiologie wichtige lokalisierende Informationen für die Bildbefundung enthalten kann.

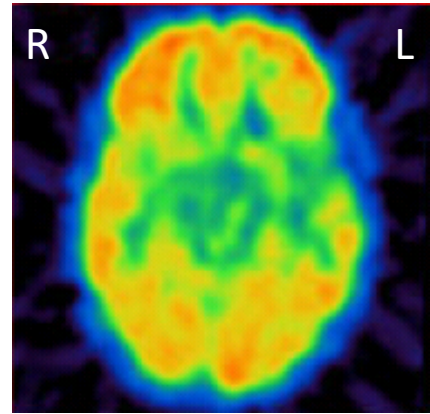
2.3.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Ein ähnliches Prinzip liegt der interiktalen Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zugrunde. Bei dieser wird 18-Fluor-Desoxyglukose (FDG) als radioaktiver Tracer verwendet, um den Hirnstoffwechsel darzustellen. Bei Patienten mit fokalen Epilepsien macht man sich zu Nutze, dass das epileptogene Hirngewebe meist keine physiologische Funktion besitzt und somit zwischen den Anfällen, einen geringeren Stoffwechsel aufweist als gesundes Hirngewebe.

Die Antragstellerin konnte zeigen, dass der Hypometabolismus zwar meist korrekt lateralisiert, aber v.a. bei extratemporalen Epilepsien eine geringe lokalisierende Bedeutung aufweist. Konsistent mit den elektrophysiologischen und klinischen Befunden zeigt sich bei extratemporalen Epilepsien häufig ein temporaler Hypometabolismus (Hartl *et al.*, 2016). Am ehesten erklärt sich dies durch

ausgedehnte epileptogene Netzwerke, die eine rasche Anfallsausbreitung nach temporal ermöglichen und das Auftreten temporaler ETP bedingen. Dabei wird angenommen, dass die temporalen ETP keinen eigenständigen temporalen Fokus widerspiegeln, sondern von extratemporal generiert werden. Eine Interpretation der PET-Ergebnisse kann somit nur im Kontext der klinischen und elektrophysiologischen Befunde sinnvoll erfolgen.

Abb. 5 Beispiel einer Interiktalen FDG-PET Untersuchung bei extratemporaler Epilepsie
Das axiale Schnittbild zeigt einen deutlichen links temporalen Hypometabolismus. L links;
R rechts



2.4 Neuropsychologische Diagnostik

Zur präoperativen Evaluation gehört eine neuropsychologische Testung. Dabei wird eine Reihe standardisierter psychometrischer Tests verwendet, um ein kognitives Leistungs- bzw. Defizitprofil eines Patienten zu erstellen. Chronische Epilepsieerkrankungen gehen typischerweise mit Defiziten in einzelnen oder mehreren kognitiven Domänen einher, wobei besonders Defiziten in der Wahrnehmung (Sehen, Hören), Emotion, Sprache, der Zahlenverarbeitung und einigen Exekutivfunktionen lokalisierende Bedeutung zukommt. Die neuropsychologische Testung ergänzt dabei die iktale Testung kognitiver Funktion.

Darüber hinaus verbessert die neuropsychologische Testung die Risikoeinschätzung für postoperative Defizite. Diese sind nicht nur bei Schädigung primärer Kortextareale zu erwarten, sondern auch bei Schädigung wichtiger Netzwerkstrukturen, d.h. kortiko-kortikaler oder kortiko-subkortikaler Verbindungsfasern.

Die Neuropsychologie hat durch die Untersuchung läsioneller Epilepsiepatienten einen großen Wissenszuwachs erfahren. Insbesondere die elektrische Kortextstimulation und die intrakranielle EEG-Ableitung konnten wichtige Erkenntnisse zur funktionellen Organisation des Gehirns liefern und Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung entschlüsseln (Staudigl *et al.*, 2017).

2.5 Bedeutung der prächirurgischen Diagnostik und postoperative Prognose

Die oben beschriebenen Untersuchungsmodalitäten bilden verschiedene Aspekte des epileptogenen Netzwerkes ab. Die Zusammenschau ihrer Ergebnisse ermöglicht es, die Anfallsursprungszone mit hoher diagnostischer Sicherheit zu identifizieren und eloquente Kortextareale abzugrenzen.

Die korrekte Lokalisierung der Anfallsursprungszone und ihre vollständige Resektion bestimmen maßgeblich die postoperative Prognose eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Des Weiteren sind konkordante MRT- und EEG-Ergebnisse, ein mesial-temporalen Anfallsbeginn, ein histopathologischer Tumornachweis, unifokale ETP, eine stereotype Anfallssemiologie und ein positiver Läsionsnachweis im MRT als prognostisch positive Faktoren zu werten (West *et al.*, 2016). Diskrepante Untersuchungsbefunde, Hinweise auf begleitende Anfallsfoci oder ein nicht-läsionelles Epilepsiesyndrom sind hingegen mit einer niedrigeren Rate für postoperative Anfallsfreiheit verbunden. Die Rate für postoperative Anfallsfreiheit liegt durchschnittlich bei 65%, mit einer großen Spannweite von 13,5% bis 92,5% (West *et al.*, 2016).

2.6 Ausblicke - Epilepsiediagnostik

Die großen Zentrums-abhängigen Unterschiede in den Anfallsfreiheitsraten sind Großteils durch die unterschiedliche Untersuchungsqualität und Bewertung der Ergebnisse bedingt. Optimierte Monitoring-Untersuchungszeiten und Untersucher-unabhängige Analysemethoden, wie zuvor für die iktale Vokalisation und die Bewegungsanalyse dargelegt, könnten in Zukunft dazu beitragen, die diagnostische Sicherheit auch in weniger spezialisierten Zentren zu erhöhen:

- Objektive Bildanalyse: Automatisierte, untersucherunabhängige Methoden könnten neue Möglichkeiten zur Detektion diskreter Bildgebungsbefunde eröffnen. Aktuell wird ca. ein Drittel aller Epilepsiepatienten als nicht-läsionell klassifiziert, wobei sich in den histopathologischen Untersuchungen nur in 7% kein Pathologienachweis ergibt (Blümcke *et al.*, 2017). Von den 7% wird die Hälfte der Patienten nicht anfallsfrei, sodass angenommen werden kann, dass nur etwa 3-4% tatsächlich nicht-läsionell sind. Folglich ist die Sensitivität der bislang angewendeten Diagnostik und Befundung in vielen Fällen unzureichend, um zugrundeliegende Läsionen präoperativ zu visualisieren. Verbesserte Bildgebungsdiagnostik basierend auf quantitativen Methoden könnte hier einen großen diagnostischen Zugewinn erbringen.
- Quantitative Anfallsanalyse: Basierend auf dem Audiosignal, der Extremitätenbewegung, dem EEG, dem Elektrokardiogramm (EKG) oder Elektromyographie (EMG) Daten können epileptische Anfälle quantifiziert, semiologisch unterschieden und sogar von nicht-epileptischen Ereignissen differenziert werden. Vielversprechend erscheinen v.a. integrative Systeme, welche mehrere verschiedene Ansätze zur Anfallsdetektion vereinen und sich durch eine verbesserte Sensitivität und Spezifität auszeichnen. Diese objektive, untersucher-unabhängige Anfallsanalyse könnte die Fehlerrate bei der Syndrombestimmung bzw. Lokalisierung der Anfallsursprungszone reduzieren.
- Automatisierte Anfallsdetektion: Integrative Systeme bieten darüber hinaus die Möglichkeit zur automatisierten Anfallsdetektion und somit Anfallsquantifizierung. Epilepsiepatienten erinnern häufig ihre Anfälle nicht bzw. können diese nicht zuverlässig dokumentieren. Für die Abschätzung des Therapieansprechens wäre eine verlässliche Anfallsquantifizierung jedoch essentiell. Als Anfallsdetektions- bzw. Alarmsysteme könnten sie ferner zur Reduktion der Mortalität fokaler Epilepsien beitragen. Eine frühe Anfallsdetektion und Hilfeleistung durch Dritte kann die Verletzungs- und Mortalitätsrate entscheidend reduzieren. Bisherige Methoden zielen primär auf die Detektion der generalisiert tonisch-klonischen Anfallsphase ab, die meist erst im Verlauf des Anfalls auftritt. Die fokale Anfallsphase bzw. rein fokale Anfälle werden hingegen bislang nicht erfasst. Die identifizierten Vokalisationscharakteristika stellen einen ersten objektiven Parameter zur Erfassung fokaler Anfallsereignisse dar und werden aktuell in Anfallsdetektionssysteme mit Künstlicher Intelligenz integriert. Die Detektion fokaler Anfälle verbessert die Anfallsfrequenzbestimmung und ermöglicht generalisierende Anfälle während einer früheren Anfallsphase zu detektieren und Hilfspersonal zu alarmieren.
- Optimierte Aufenthaltsdauer: Angesichts der hohen Kosten und begrenzten Verfügbarkeit von EEG-Video-Monitoring-Einheiten könnten Geräte mit Erfassung lokalisierender Anfalls-symptome, wie z.B. der vorgestellten Audioanalyse iktaler Vokalisation, als Screening-Methode eingesetzt werden und als solche die prächirurgische Diagnostik erweitern. Die

Dauer der prächirurgischen Diagnostik im Epilepsie-Monitoring kann wiederum durch die gewonnenen Erkenntnisse über die ETP- und Anfallslatenz optimiert werden.

3 Neuromodulation bei pharmakoresistenter Epilepsie

Trotz Einsatz verschiedener Medikamente und Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs gelingt es bei etwa jedem siebten Epilepsiepatienten nicht, Anfallsfreiheit zu erzielen. Andere Epilepsiepatienten wiederum kommen für eine Operation von vornherein nicht in Frage, da ihre Anfälle von mehreren verschiedenen Hirnregionen ausgehen oder der Anfallsursprung in einem eloquenten Kortexareal wie z.B. der Sprachregion liegt. Für diese Patientengruppe stehen zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige Therapiealternativen zur Verfügung.

In den letzten Jahren haben neuromodulative Therapieverfahren als Drittlinientherapien zunehmend an Bedeutung gewonnen. Neben der Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) hat sich v.a. die Tiefenhirnstimulation etabliert. Diesen Behandlungsmethoden ist gemein, dass sie als palliative Therapieansätze betrachtet werden sollten, die zur Anfallsfrequenzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität beitragen können. Sie haben im Gegensatz zur medikamentösen und resektiven Therapie nicht zum Ziel, Anfallsfreiheit zu erreichen. Diese kann nur in wenigen Ausnahmefällen erlangt werden.

3.1 Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

Die Vagus-Nerv-Stimulation wird seit den 90er Jahren für die Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie eingesetzt. Hierfür wird eine Stimulationselektrode am zervikalen Abschnitt des linken Nervus vagus befestigt und mit einem Impulsgeberaggregat pectoral verbunden. Alternativ ist eine transkutane zervikale oder intraaurikuläre Vagus-Nerv-Stimulation möglich. Der Vagusnerv zeichnet sich durch fehlende Schmerzfasern aus und besitzt 80% afferente Fasern, sodass über die zyklische Stimulation extrakranieller Abschnitte eine schmerzfreie Modulation der zerebralen Netzwerke bewirkt werden kann. Dies führt zu einer schrittweisen Reduktion der epileptischen Aktivität mit einer Anfallsfrequenzreduktion um mehr als 50% bei 43% der Patienten nach drei Behandlungsjahren (Morris & Mueller, 1999). Darüber hinaus wird unter der VNS Behandlung ein antidepressiver Effekt beobachtet, was aufgrund der häufigen Komorbidität einen positiven Nebenaspekt darstellt.

3.2 Anteriore Thalamusstimulation (ANT-DBS)

3.2.1 Konzept und Wirkungsweise der ANT-Stimulationsbehandlung

Die Tiefenhirnstimulation (engl. Deep Brain Stimulation, DBS) mit Stimulation im Anterioren Nucleus des Thalamus (ANT) ist seit 2010 in Deutschland und seit 2018 auch in den USA für die Behandlung pharmakoresistenter, fokaler Epilepsien des Erwachsenen zugelassen. Der ANT ist Teil des limbischen Papez-Kreises, welcher mesial temporale Strukturen über den Fornix bzw. den mammillothalamischen Trakt mit dem ANT verbindet. Ferner umfasst er Fasertrakte zwischen dem ANT und dem cingulären Kortex, dem retrosplenialen Kortex und dem unteren Parietallappen. Die Rationale der Thalamusstimulation liegt darin, dass sich fokale Anfälle überwiegend über den Papez-Kreis

ausbreiten, und der ANT somit eine Relais-Funktion bei der Generalisierung epileptischer Anfälle einnimmt.

Der Effekt der Thalamusstimulation scheint dabei auf dem Zusammenspiel verschiedener Mechanismen zu beruhen, wobei die genaue Wirkungsweise weiterhin unvollständig verstanden bleibt. Erste Studien zeigen, dass die zyklische Stimulation (1min ON, 5min OFF) im ANT zum einen zu einer aktiven Anfallstermination durch Einsetzen des Stimulationsimpulses führen kann (Hartl *et al.*, 2017). Zum anderen scheinen ein antiinflammatorischer Effekt (Chen *et al.*, 2017), sowie eine Veränderung des hippocampalen Glukosestoffwechsels und des Transmittergleichgewichtes eine Rolle zu spielen (Liu *et al.*, 2012). In der klinischen Anwendung führte die ANT-Stimulation zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, wobei sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Anfällen insbesondere während der ON-Phasen verringert ($p < 0,005$) zeigte. Des Weiteren verkürzte sich unter der ANT-Stimulation die Anfallsdauer ($p < 0,05$) (Hartl *et al.*, 2017). Neben diesen akuten und mittelfristigen Effekten der ANT-Stimulationsbehandlung werden auch langfristige, neuromodulative Effekte vermutet. Man nimmt an, dass die repetitive Stimulation im ANT zu einem Umbau der zerebralen Netzwerke hin zu einem stabileren neurofunktionellen Erregungszustand führt. Die Hypothese zugrundeliegender neuromodulativer Effekte wird durch erste klinische Beobachtungen wie die graduelle Anfallsfrequenzreduktion und ein Überdauern des Effektes nach Explantation bestärkt (Hartl *et al.*, 2018).

3.2.2 Therapieeffekte der ANT-Stimulationsbehandlung

In Langzeitstudien zeigte sich unter Thalamusstimulation eine graduelle Abnahme der Anfallsfrequenz und Anfallsschwere. Nach fünf Jahren zeigte sich eine Anfallsfrequenzreduktion um 69%, 19% der Patienten waren anfallsfrei (Salanova *et al.*, 2015). Das beste Ansprechen zeigte sich bei Patienten mit bitemporaler oder multifokaler Epilepsie. Am effektivsten konnte die Frequenz von Anfällen mit Bewusstseinsverlust gesenkt werden (Hartl *et al.*, 2018).

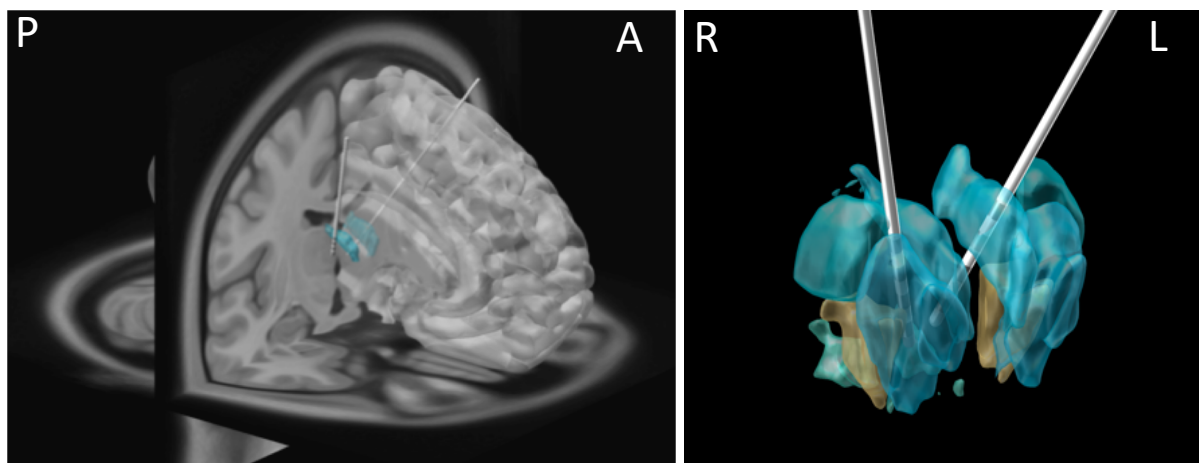


Abb. 5 Visualisierung der Lage der Stimulationselektroden im anterioren Nucleus des Thalamus beidseits. Das linke Bild gibt die Elektrodenlage im Bezug auf anatomische Strukturen wieder. Das rechte Bild visualisiert die Stimulationselektroden in Bezug auf thalamische Subkerne. A anterior; L links; P posterior; R rechts.

Entscheidend für ein optimales Therapieansprechen ist neben der Patientenselektion in erster Linie eine präzise Platzierung der Stimulationselektroden in den ANT. Entsprechend wurden MRT-Sequenzen zur Darstellung der thalamischen Subkerne optimiert, neurochirurgische Zugangswege verglichen (Lehtimäki *et al.*, 2018) und Software-Pakete zur Visualisierung der Elektrodenlage

entwickelt (Horn *et al.*, 2018). Letztere wurden für die Stimulationsbehandlung bei Morbus Parkinson entwickelt und im Epilepsie Zentrum der LMU München auf die ANT-Stimulationsbehandlung übertragen. Erst die präzise Visualisierung der Elektrodenlage ermöglicht auch ein besseres Verständnis für das interindividuell unterschiedliche Therapieansprechen, sowie Auftreten und Art der Stimulations-Nebenwirkungen (s. Abb. 5).

3.3 Closed-loop Stimulationsbehandlung (rDBS)

Bisherige Stimulationssysteme wie die Vagus-Nerv- oder Thalamusstimulation geben in einem vorprogrammierten Zyklus einen Stimulationsimpuls ab, ungeachtet dessen, ob gerade eine epileptische Aktivität besteht oder nicht. Intelligente Stimulationssysteme können hingegen anhand elektrophysiologischer Signale epileptische Anfälle erkennen, und gezielt einen Stimulationsimpuls abgeben (closed-loop bzw. responsive Stimulationsbehandlung, rDBS).

Intrakranielle closed-loop Stimulationssysteme können z.B. kontinuierlich das EEG-Signal über der epileptogenen Hirnregion erfassen. Sie werden so programmiert, dass sie das EEG-Anfallsmuster des Patienten erkennen und im Anfall gezielt einen Stimulationsimpuls abgeben können. So konnte bei deutlich reduzierter kumulativer Stimulationsdauer eine vergleichbare Effektivität erzielt werden (Bergey, 2013). Die Effektivität dieses Systems setzt die Kenntnis anfallsprädiktiver EEG-Charakteristika voraus. Die Identifikation weiterer Parameter, wie die signifikante Schlafspindel-Reduktion 1-2,5min vor Anfallsbeginn (Rémi *et al.*, 2018), könnten in Zukunft zur Optimierung dieser Stimulationssysteme beitragen. Bislang sind die closed-loop Systeme mit intrakraniellm Stimulationsziel jedoch nur in den USA zugelassen.

3.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

3.4.1 Wirkprinzip der transkraniellen Gleichstromstimulation

Eine alternative, etablierte Methode zur Modifikation dysfunktionaler Hirnaktivität stellt die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) dar, bei der zwei Elektroden auf die Kopfhaut aufgelegt und über diese für wenige Minuten 2mA appliziert werden. Die tDCS ist eine nicht-invasive, schmerzlose kortikale Stimulationsmethode, die durch Applikation eines kontinuierlichen niedrigamplitudigen Stroms zu einer Veränderung des Membranpotentials führt. Dabei ist die Wirkung in erster Linie von der Stromrichtung abhängig – eine anodale Stimulation führt durch Depolarisation fokal zu einer Steigerung, die kathodale Stimulation durch Hyperpolarisation zu einer Reduktion der kortikalen Erregbarkeit (Nitsche *et al.*, 2000). Darüber hinaus scheinen eine Veränderung der synaptischen Aktivität bzw. eine Aktivierung von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren eine Rolle zu spielen

(Nitsche *et al.*, 2000; Nitsche *et al.*, 2003). Tierexperimentelle und humane Studien konnten zeigen, dass dieser Effekt die Stimulation um bis zu 120min überdauert, abhängig von Stimulationsstärke, Applikationsdauer und Stimulationsschema (Monte-Silva *et al.*, 2010; Nitsche & Paulus, 2001).

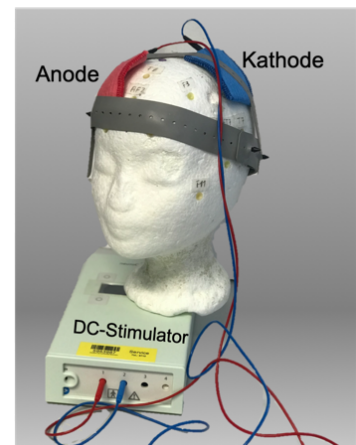


Abb. 6 Exemplarischer Aufbau bei tDCS Behandlung

3.4.2 Klinischer Effekt der tDCS Behandlung bei Epilepsie

Um bei Patienten mit fokaler Epilepsie einen hemmenden Effekt auf die Anfallsursprungszone zu erwirken, wird die Kathode über der epileptogenen Region und die Anode kontralateral über dem präfrontalen Kortex platziert. Erste Studien zur tDCS bei Epilepsie haben ihre sichere und nebenwirkungsarme Anwendung belegt. Eine kathodale Stimulation führte sowohl im Tiermodell als auch in humanen Studien durch die lokale Inhibition der epileptischen Aktivität zu einer signifikanten Reduktion der Frequenz interiktaler epilepsietypischer Potentiale. Ferner konnte eine Anfallsprophylaxe über einen Zeitraum von bis zu vier Monaten nach der Stimulation beobachtet werden (Auvichayapat *et al.*, 2013; Bikson *et al.*, 2001; San-Juan *et al.*, 2016). Darüber hinaus führte die tDCS im Rattenmodell auch im Status epilepticus zu einer Reduktion der epileptischen Aktivität, wobei ein synergistischer Effekt mit Lorazepam bestand (Dhamne *et al.*, 2015; Kamida *et al.*, 2011).

3.5 Ausblicke - Neuromodulation

Die Neurostimulation entwickelt sich zunehmend in Richtung einer individualisierten Medizin mit maßgeschneiderter Stimulationsbehandlung. Dabei wird das Stimulationsziel immer häufiger patientenindividuell gewählt und die Stimulationsparameter individualisiert. Vielversprechend scheint hierbei, neben der Tiefenhirnstimulation die transkranielle Gleichstromstimulation. Ziel ist es, mittelfristig Therapieoptionen zu entwickeln, die im Vergleich zu bisherigen Behandlungsansätzen bei gleicher oder besserer Effektivität weniger Nebenwirkungen bzw. eine geringere Invasivität aufweisen. Dies setzt voraus, dass die Wirkungsweise bisheriger Verfahren besser verstanden wird. Systematische Untersuchungen im EEG-Video-Monitoring können dazu beitragen, die syndrombezogene Effektivität und die Dynamik des Therapieeffektes unter Stimulationstherapie zu erfassen. In Kombination mit neuropsychologischen Untersuchungen und Bildgebungsverfahren könnte in longitudinalen Studien der neuromodulative Effekt und der Einfluss der Stimulation auf Begleitsymptome ergründet werden. Darüber hinaus gilt es Biomarker zu identifizieren, die ein Therapieansprechen anzeigen können, um langes empirisches Verändern der Stimulationsparameter zu umgehen und Nebenwirkungen zu vermeiden.

4 Zusammenfassung

Die prächirurgische Diagnostik steht aktuell vor der Herausforderung zunehmend komplexerer Patientenfälle mit nicht-läsioneller MRT-Bildgebung. Um so wichtiger ist die Identifikation objektiver klinischer Parameter mit guter lokalisierender Eigenschaft, um dennoch eine korrekte Identifikation der Anfallsursprungszone sicherzustellen. Die Integration quantifizierbarer Semiologien in die EEG-Video-Diagnostik, wie die ictale Vokalisation oder die Bewegungsanalyse, kann die Qualität der Untersuchung zukünftig steigern. Darüber hinaus ermöglicht eine multimodale Diagnostik eine erhöhte Diagnosesicherheit, wobei erst die Zusammenschau der verschiedenen Untersuchungsbefunde eine sinnvolle Befundinterpretation erlaubt, wie am Beispiel der PET Diagnostik bei extratemporaler Epilepsie gezeigt werden konnte. Ähnliches gilt für die differentialdiagnostische Abgrenzung nicht-epileptischer Erkrankungen wie der Migräne mit Aura, die für eine verlässliche Diagnosestellung ebenfalls häufig eine Untersuchung im EEG-Video Monitoring erfordert.

Die aufwändige und kostenintensive Diagnostik limitiert die Kapazitäten für die Durchführung einer prächirurgischen Diagnostik. Die Erkenntnisse über die ETP- bzw. Anfallsfrequenz könnten dazu beitragen, das Verhältnis zwischen Diagnosesicherheit und möglichst kurzer Ableitedauer zu optimieren. Die automatisierte Anfallsdetektion und -klassifikation basierend auf quantitativen Anfallsparametern könnte ferner eine wertvolle Screeningmethode zur Identifikation potentieller Operationskandidaten darstellen und als solche eine wertvolle Erweiterung der prächirurgischen Diagnostik darstellen. Außerdem könnte das Therapieansprechen durch zuverlässige Anfallsfrequenzbestimmung objektiviert werden. Die identifizierten Intensitätscharakteristika der ictalen Vokalisation bilden einen ersten Ansatz, hier auch fokale Anfälle automatisiert erfassen zu können.

Für Patienten, bei denen medikamentös und ggf. operativ keine Anfallsfreiheit erzielt werden konnte, stehen Neurostimulationsverfahren als Drittlinientherapie zur Verfügung. Die Erfahrungen auf diesem Gebiet sind vergleichsweise kurz und der Erkenntnisgewinn basiert auf Empirie. Wie für die Thalamusstimulation dargelegt, konnten systematische elektrophysiologische, klinische und bildgebende Untersuchungen dazu beitragen, ein besseres Verständnis der Wirkungsweise der ANT-DBS zu erlangen und für den einzelnen Patienten optimierte Stimulationsparadigmen zu identifizieren. Nicht-invasive Stimulationsverfahren wie die tDCS könnten mittelfristig die Behandlungsmöglichkeiten entscheidend erweitern.

5 Literatur

- Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, Ngodklang S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W, Auvichayapat P. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul* 2013;6(4):696-700. DOI 10.1016/j.brs.2013.01.009
- Bartkiewicz J, **Hartl E**, Ernst K, Noachtar S, Vollmar C. Diagnostic accuracy of different DTI-based measures in localizing the epileptogenic zone in cryptogenic focal epilepsy. *Radiology* 2019, in revision.
- Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology* 1998;50(6):1765-71. DOI 10.1212/WNL.50.6.1765
- Baysal-Kirac L, **Hartl E**, Vollmar C, Ernst K, Lohr H, Noachtar S. Stimulation-induced ictal vocalisation of left frontal lobe origin. *Epileptic Disord* 2018;20(5):418-22. DOI 10.1684/epd.2018.0990
- Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013;244:87-95. DOI 10.1016/j.expneurol.2013.04.004
- Bikson M, Lian J, Hahn PJ, Stacey WC, Sciortino C, Durand DM. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol* 2001;531(Pt 1):181-91. DOI 10.1111/j.1469-7793.2001.0181j.x
- Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(2):168-74. DOI 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01093.x
- Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widmann G, Schramm J, Becker A, Braun K, Leijten F, Baayen J, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, **Hartl E**, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Gargganis K, Rosenow F, Hermsen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G, Consortium for the E. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017;377(17):1648-56. DOI 10.1056/NEJMoa1703784
- de Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):540-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2007.12.019
- Chen Y-C, Zhu G-Y, Wang X, Shi L, Jiang Y, Zhang X, Zhang J-G. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus reverses the gene expression of cytokines and their receptors as well as neuronal degeneration in epileptic rats. *Brain Res* 2017;1657:304-11. DOI 10.1016/J.BRAINRES.2016.12.020
- Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Outcome after cortico-amygdalo-hippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure* 2010;19(6):319-23. DOI 10.1016/j.seizure.2010.04.012
- Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, Theodore WH. Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. *Neurology* 1988;38(9):1347-52. DOI 10.1212/wnl.38.9.1347
- Dhamne SC, Ekstein D, Zhuo Z, Gersner R, Zurakowski D, Loddenkemper T, Pascual-Leone A, Jensen FE, Rotenberg A. Acute seizure suppression by transcranial direct current stimulation in rats. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2(8):843-56. DOI 10.1002/acn3.226

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARs) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia* 2005;25(10):801-10. DOI 10.1111/j.1468-2982.2005.00955.x

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82. DOI 10.1111/epi.12550

Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache* 2002;42(7):649-55. DOI 10.1046/j.1526-4610.2002.02154.x

Güldiken B, **Hartl E**, Rémi J, Noachtar S. Ictal Asystole mimicking seizure deterioration in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2015;17(3):332-5. DOI 10.1684/epd.2015.0758

Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese J-P, Schöffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 2012;259(11):2376-84. DOI 10.1007/s00415-012-6509-3

Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, French JA, Gil-Nagel A, Hesdorffer DC, Smithson WH, Spitz MC, Walczak TS, Sander JW, Ryvlin P. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology* 2017;88(17):1674-80. DOI 10.1212/WNL.0000000000003685

Hartl E. Syncope, transient ischemic attacks, transient global amnesia and migraine. *Nervenarzt* 2017;88(10):1126-32. DOI 10.1007/s00115-017-0398-8

Hartl E, Angel J, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual Auras in Epilepsy and Migraine – An Analysis of Clinical Characteristics. *Headache* 2017;57(6):908-16. DOI 10.1111/head.13113

Hartl E, Rémi J, Noachtar S. Two Patients with Visual Aura - Migraine, Epilepsy, or Migralepsy? *Headache* 2015;55(8):1148-51. DOI 10.1111/head.12615

Hartl E, Rémi J, Vollmar C, Goc J, Loesch AM, Rominger A, Noachtar S. PET imaging in extratemporal epilepsy requires consideration of electroclinical findings. *Epilepsy Res* 2016;125:72-6. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.010

Hartl E, Knoche T, Choupina HMP, Rémi J, Vollmar C, Cunha JPS, Noachtar S. Quantitative and qualitative analysis of ictal vocalization in focal epilepsy syndromes. *Seizure* 2018;60:178-83. DOI 10.1016/j.seizure.2018.07.008

Hartl E, Mehrkens J-H, Bötzel K, Feddersen B, Rémi J, Vollmar C, Noachtar S. Thalamic stimulation for drug-resistant epilepsy: a 7-year, single-center experience. *Epilepsia* 2018;59(August):S123-4. DOI 10.1111/epi.14612

Hartl E, Rémi J, Stoyke C, Noachtar S. What is the “L” in LPDs? Localized as well as lateralized. *Acta Neurol Scand* 2017;00:1-4. DOI 10.1111/ane.12730

Hartl E, Seethaler M, Lauseker M, Rémi J, Vollmar C, Noachtar S. Impact of Withdrawal of Antiepileptic Medication on the Duration of Focal Onset Seizures. *Seizure* 2019;67:40-44. DOI 10.1016/j.seizure.2019.03.005

Hartl E. Interiktales EEG bei Epilepsie. *Das Neurophysiol* 2015;37(3):136-44. DOI 10.1016/j.neulab.2015.06.008

Hartl E, Bartkiewicz J, Ernst K, Lohr H, Rémi J, Loesch AM, Kreth F-W, Vollmar C, Noachtar S. Insight into Cerebral Regulation of Unilateral Blinking: an Investigation with stereo-EEG and Tractography. *Hum Brain Mapp* 2019;submitted.

Hartl E, Bötzel K, Mehrkens J-H, Noachtar S. Seizure reductions outlast DBS explantation. *Brain Stimul* 2018;11(3):636-8. DOI 10.1016/j.brs.2018.01.033

Hartl E, Feddersen B, Bötzel K, Mehrkens J-H, Noachtar S. Seizure Control and Active Termination by Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation. *Brain Stimul* 2017;10(1):168-70. DOI 10.1016/j.brs.2016.10.003

Hartl E, Noachtar S. EEG: Stellenwerte und technische Voraussetzungen der EEG-Untersuchung. *Klin Neurophysiol* 2018;49(01):48-55. DOI 10.1055/s-0043-124742

Hartl E, Noachtar S. Clinical Evaluation of Seizures and Epilepsies. In : Sarma GRK. *Neurological Examination: A Structured Approach*. first. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd ; 2019 , p 376-87.

Henkel A, Noachtar S, Pfänder M, Lüders HO. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology* 2002;58(2):271-6. DOI 10.1212/wnl.58.2.271

Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, Tietze A, Husch A, Perera T, Neumann W-J, Reisert M, Si H, Oostenveld R, Rorden C, Yeh F-C, Fang Q, Herrington TM, Vorwerk J, Kühn AA. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage* 2018: DOI 10.1016/j.neuroimage.2018.08.068

Jin B, Wu H, Xu J, Yan J, Ding Y, Wang ZI, Guo Y, Wang Z, Shen C, Chen Z, Ding M, Wang S. Analyzing reliability of seizure diagnosis based on semiology. *Epilepsy Behav* 2014;41:197-202. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.09.057

Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res* 2011;217(1):99-103. DOI 10.1016/j.bbr.2010.08.050

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77. DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x

Lazow SP, Thadani VM, Gilbert KL, Morse RP, Bujarski KA, Kulandaivel K, Roth RM, Scott RC, Roberts DW, Jobst BC. Outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53(10):1746-55. DOI 10.1111/j.1528-1167.2012.03582.x

Lehtimäki K, Coenen VA, Gonçalves Ferreira A, Boon P, Elger C, Taylor RS, Ryvlin P, Gil-Nagel A, Gielen F, Brionne TC, Abouihia A, Beth G and the **MORE investigators**. The Surgical Approach to the Anterior Nucleus of Thalamus in Patients With Refractory Epilepsy: Experience from the International Multicenter Registry (MORE). *Neurosurgery* 2018;0(0):1-10. DOI 10.1093/neuros/hyy023

Lennox WG, Lennox MA. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little, Brown & Company; 1960, p 450-2.

Leutmezer F, Baumgartner C. Postictal signs of lateralizing and localizing significance. *Epileptic Disord* 2002;4(1):43-8.

Liu H, Yang A, Meng D, Chen N, Zhang J. Stimulation of the anterior nucleus of the thalamus induces changes in amino acids in the hippocampi of epileptic rats. *Brain Res* 2012;1477:37-44. DOI 10.1016/j.brainres.2012.08.007

Loesch AM, Steger H, Losher C, **Hartl E**, Rémi J, Vollmar C, Noachtar S. Seizure-associated aphasia has good lateralizing but poor localizing significance. *Epilepsia* 2017;58(9). DOI 10.1111/epi.13835

Loesch AM, Feddersen B, Irsel Tezer F, **Hartl E**, Rémi J, Vollmar C, Noachtar S. Seizure semiology identifies patients with bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;109:197-202. DOI

10.1016/j.eplepsyres.2014.11.002

Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Wyllie E. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand* 1999;99(3):137-41.

Monte-Silva K, Kuo M-F, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche M a. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol* 2010;103(4):1735-40. DOI 10.1152/jn.00924.2009

Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53(8):1731-5.

Nitsche M a, Nitsche M a, Paulus W, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527 Pt 3:633-9. DOI PHY_1055 [pii]

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003;553(1):293-301. DOI 10.1113/jphysiol.2003.049916

Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57(10):1899-901. DOI 10.1212/wnl.57.10.1899

Noachtar S, **Hartl E**. Seizure semiology and scalp EEG in MRI-negative refractory focal epilepsy. In : So E, Ryvlin P. *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation and Surgical Management*. Cambridge University Press; 2015 , p 6-15. DOI 10.1017/CBO9781139525312.003

Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, Holthausen H, Meencke HJ, Müller A, Sakamoto AC, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn KJ, Winkler PA, Lüders HO. Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1998;69(2):117-26. DOI 10.1007/s001150050247

Noachtar S. Video analysis for defining the symptomatogenic zone. In : Rosenow F, Lüders HO. *Presurgical Assessment of the Epilepsies with Clinical Neurophysiology and Functional Imaging, Handbook of Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2004 , p 185-98.

Peters AS, Rémi J, Vollmar C, Gonzalez-Victores JA, Cunha JPS, Noachtar S. Dysprosody during epileptic seizures lateralizes to the nondominant hemisphere. *Neurology* 2011;77(15):1482-6. DOI 10.1212/WNL.0b013e318232abae

Pfäfflin M, May T. Wieviele Patienten mit Epilepsien gibt es in Deutschland und wer behandelt sie? *Neurol Rehabil* 2000;6(2):77-81.

Rémi J, Bubeck C, **Hartl E**, Tezer FI, Noachtar S. Sleep spindle reduction precedes seizures by several epochs. *Clin Neurophysiol* 2018;129(8):1624-5. DOI 10.1016/j.clinph.2018.05.011

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, Troster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015;84(10):1017-25. DOI 10.1212/WNL.0000000000001334

San-Juan D, López DAE, Gregorio RV, Trenado C, Aragón MF-G, Morales-Quezada L, Ruiz AH, Hernandez-González F, Alcaraz-Guzmán A, Anselmi DJ, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimul* 2016: DOI 10.1016/j.brs.2016.08.013

Schankin CJ, Rémi J, Klaus I, Sostak P, Reinisch VM, Noachtar S, Straube A. Headache in juvenile

myoclonic epilepsy. *J Headache Pain* 2011;12(2):227-33. DOI 10.1007/s10194-011-0332-6

Schulz R, Lüders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(5):564-70.

Sillanpää M, Lastunen S, Helenius H, Schmidt D. Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: a nationwide 23-year registry study. *Epilepsia* 2011;52(10):1857-67. DOI 10.1111/j.1528-1167.2011.03186.x

De Simone R, Ranieri A, Marano E, Beneduce L, Ripa P, Bilo L, Meo R, Bonavita V. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci* 2007;28 Suppl 2:S150-5. DOI 10.1007/s10072-007-0769-1

Staudigl T, **Hartl E**, Noachtar S, Doeller CF, Jensen O. Saccades are phase-locked to alpha oscillations in the occipital and medial temporal lobe during successful memory encoding. *PLoS Comput Biol* 2017;15(12):e2003404. DOI 10.1371/journal.pbio.2003404

Swartz BE, Walsh GO, Delgado-Escueta A V., Zolo P. Surface Ictal Electroencephalographic Patterns in Frontal vs Temporal Lobe Epilepsy. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* 1991;18(S4):649-62. DOI 10.1017/S0317167100032881

Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz H-J. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain* 2011;134(10):2844-54. DOI 10.1093/brain/awr204

Werhahn KJ*, **Hartl E***, Hamann K, Breimhorst M, Noachtar S. Latency of interictal epileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients. *Seizure* 2015;29:20-5. DOI 10.1016/j.seizure.2015.03.012

West S, Nolan SJ, Newton RW. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord* 2016;18(2):113-21. DOI 10.1684/epd.2016.0825

Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S, Cercignani M, Acheson J, Parker GJM, Alexander DC, McEvoy AW, Symms MR, Koepp MJ, Duncan JS. Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 2009;132(Pt 6):1656-68. DOI 10.1093/brain/awp114

* Beide Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen

6 Abkürzungsverzeichnis

ANT	Anteriorer Nucleus des Thalamus
DBS	Tiefenhirnstimulation, engl. Deep Brain Stimulation
DTI	Diffusions-tensor Bildgebung, engl. Diffusions-Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardigramm
EMG	Elektromyographie
ETP	Epilepsietypisches Potential
FDG	18-Fluor-Desoxyglukose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLE	Frontallappen-Epilepsie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POE	parieto-occipitale Epilepsie
SPECT	Single-Photon-Emissions- Computer-Tomographie
rDBS	responsive Neurostimulation
SUDEP	plötzlicher Tod im Anfall, engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients
tDCS	transkranielle Gleichstrom (Direct Current) Stimulation
TLE	Temporallappen-Epilepsie
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation

7 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Noachtar, der bei mir die Begeisterung für die Epileptologie entfachte und mich als herausragender Mentor in all meinen Ideen unterstützte und motivierte. Seine gelebte Begeisterung für die Wissenschaft, sein Ideenreichtum und seine analytische Herangehensweise sind Vorbild und großer Ansporn, weit über die bisherige Zusammenarbeit hinaus. Ich danke ihm für die Ermutigung zur klinisch-wissenschaftlichen Tätigkeit, seine einprägsamen bildlichen Vergleiche, die mich lange begleiten werden, und die exzellente Ausbildung im Bereich der Epileptologie.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. M. Dieterich für das produktive wissenschaftliche Arbeitsumfeld, die unkomplizierte Unterstützung meiner Vorhaben, sowie die Annahme als Habilitandin bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank den Kollegen der Epilepsie-Arbeitsgruppe, PD Dr. Dr. C. Vollmar, PD Dr. Rémi, Prof. Dr. B. Feddersen, PD Dr. Borggräfe, Dr. A. M. Loesch, J. Bartkiewicz, K. Ernst und H. Lohr für die großartige, freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, den produktiven Austausch und die vertrauensvolle Zusammenarbeit. Mein besonderer Dank gilt hierbei Prof. Dr. B. Feddersen, der mit seiner gewinnenden Art den Funken für die Neurologie und insbesondere die Thalamusstimulation überspringen ließ und Herrn PD Dr. Dr. Vollmar, dafür, dass er mir mit seinem unglaublichen Wissensschatz stets mit Rat und Tat zur Seite steht. Meinen Doktorandinnen T. Knoche, M. Seethaler, M. Hordt und M. Ferrito möchte ich für Ihren unermüdlichen Einsatz, Ihre Begeisterungsfähigkeit und die geteilte Freude an Forschungserfolgen danken.

Den medizinisch technischen AssistentInnen der Epilepsie-Monitoring Einheit gebührt mein Dank für ihre gewissenhafte und akkurate Arbeitsweise, ohne die die Akquise qualitativ hochwertiger Daten nicht möglich wäre.

Ferner möchte ich die Kollegen bzw. Kooperationspartner PD Dr. J.-H. Mehrkens, Prof. F. Kreth (Neurochirurgie), Prof. K. Bötzel, Dr. V. Kirsch (Neurologie), Dr. M. Lauseker (IBE München) und Prof. J. Cunha (INSEC Tec, Porto) hervorheben, ohne die die erfolgreiche Behandlung gemeinsamer Patienten und die Beantwortung vieler Forschungsfragen nicht möglich wäre.

Während meiner beiden Forschungsaufenthalte in Boston, am Psychiatry Neuroimaging Laboratory (PNL), Harvard Medical School, hatte ich die wertvolle Möglichkeit mich intensiv mit der strukturellen Bildgebung zu befassen und innovative Forschungsansätze kennenzulernen. Der Leiterin des PNL, Dr. M. Shenton, möchte ich für die stets offene Türe ihres Labors und das außergewöhnlich freundschaftliche Arbeitsumfeld danken. Prof. Dr. I. Koerte, Dr. S. Bouix, Dr. O. Pasternak und vielen anderen gebührt mein Dank für die inspirierende Zusammenarbeit, den Ideenaustausch und das wertvolle konstruktive Feedback. Der Deutschen Gesellschaft für Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN) danke ich für die Finanzierung dieses Projektes.

Ebenso danke ich der FöFoLe Anschubfinanzierung für die finanzielle Unterstützung meiner Forschungsprojekte, sowie der Bayerischen Gleichstellungsförderung für Frauen in Forschung und Lehre für die Möglichkeit, von der klinischen Tätigkeit freigestellt zu werden und mich intensiv auf meine Forschungsprojekte zu konzentrieren.

8 Versicherung an Eides Statt

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist.

Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 21.01.2019

Elisabeth Hartl

9 Übersicht der relevanten Fachpublikationen

- Baysal-Kirac L, **Hartl E**, Vollmar C, Ernst K, Lohr H, Noachtar S. Stimulation-induced ictal vocalisation of left frontal lobe origin. *Epileptic Disord* 2018;20(5):418-422.
- Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widmann G, Schramm J, Becker A, Braun K, Leijten F, Baayen J, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, **Hartl E**, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinkka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Gargganis K, Rosenow F, Hermsen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G, Consortium for the E. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017;377(17):1648-1656.
- Güldiken B, **Hartl E**, Rémi J, Noachtar S. Ictal Asystole mimicking seizure deterioration in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2015;17(3):332-325.
- **Hartl E**. Syncope, transient ischemic attacks, transient global amnesia and migraine. *Nervenarzt* 2017a;88(10):1126-1132.
- **Hartl E**, Angel J, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual Auras in Epilepsy and Migraine – An Analysis of Clinical Characteristics. *Headache* 2017;57(6):908-916.
- **Hartl E**, Rémi J, Noachtar S. Two Patients with Visual Aura - Migraine, Epilepsy, or Migralepsy? *Headache* 2015;55(8):1148-1151.
- **Hartl E**, Rémi J, Vollmar C, Goc J, Loesch AM, Rominger A, Noachtar S. PET imaging in extratemporal epilepsy requires consideration of electroclinical findings. *Epilepsy Res* 2016;125:72-76
- **Hartl E**, Knoche T, Choupina HMP, Rémi J, Vollmar C, Cunha JPS, Noachtar S. Quantitative and qualitative analysis of ictal vocalization in focal epilepsy syndromes. *Seizure* 2018;60:178-183.
- **Hartl E**, Bötzel K, Mehrkens J-H, Noachtar S. Seizure reductions outlast DBS explantation. *Brain Stimul* 2018;11(3):6363-638.
- **Hartl E**, Feddersen B, Bötzel K, Mehrkens J-H, Noachtar S. Seizure Control and Active Termination by Anterior Thalamic Deep Brain Stimulation. *Brain Stimul* 2017;10(1):168-170.
- **Hartl E**, Noachtar S. EEG: Stellenwerte und technische Voraussetzungen der EEG-Untersuchung. *Klin Neurophysiol* 2018;49(01):48-55.
- **Hartl E**, Rémi J, Stoyke C, Noachtar S. What is the “L” in LPDs? Localized as well as lateralized. *Acta Neurol Scand* 2017;00:1-4. DOI 10.1111/ane.12730
- Noachtar S, **Hartl E**. Seizure semiology and scalp EEG in MRI-negative refractory focal epilepsy. In: So E, Ryvlin P. *MRI-Negative Epilepsy: Evaluation and Surgical Management*. Cambridge University Press; 2015. pp 6-15.
- Rémi J, Bubeck C, **Hartl E**, Tezer FI, Noachtar S. Sleep spindle reduction precedes seizures by several epochs. *Clin Neurophysiol* 2018;129(8):1624-1625.
- Staudigl T, **Hartl E**, Noachtar S, Doeller CF, Jensen O. Saccades are phase-locked to alpha oscillations in the occipital and medial temporal lobe during successful memory encoding. *PLoS Biol* 2017;15(12): e2003404.
- Werhahn KJ*, **Hartl E***, Hamann K, Breimhorst M, Noachtar S. Latency of interictal epileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients. *Seizure* 2015;29:20-25.

*Beide Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen