

Aus der
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Höglinger

Lokalisation der epileptogenen Zone bei MRT-negativer fokaler Epilepsie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nicholas Jeremy Amadé Fearn

aus
Konstanz

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Dr. med. Christian Vollmar
Mitberichterstatter: PD Dr. Dominik Morhard
PD Dr. Mathias Kunz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Jan Rémi

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2025

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Fearns, Nicholas Jeremy Amadé

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Lokalisation der epileptogenen Zone bei MRT-negativer fokaler Epilepsie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.12.2025

Ort, Datum

Nicholas Jeremy Amadé Fearns

Unterschrift Nicholas Jeremy Amadé Fearns

Übereinstimmungserklärung



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Fearns, Nicholas Jeremy Amadé

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Lokalisation der epileptogenen Zone bei MRT-negativer fokaler Epilepsie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 25.12.2025

Ort, Datum

Nicholas Jeremy Amadé Fearns

Unterschrift Nicholas Jeremy Amadé Fearns

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	3
Übereinstimmungserklärung	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Publikationsliste	7
Publikationen als Bestandteil der kumulativen Promotion	7
Weitere Publikationen & Poster	7
Vorträge	8
Einleitung.....	9
Definition von Epilepsie.....	9
Klassifikation der Epilepsie	9
Therapie der Epilepsie	10
Prächirurgische Diagnostik bei fokaler Epilepsie	11
MRT-Negativität in der prächirurgischen Diagnostik.....	14
Fragestellung	14
Morphometrische MRT-Analyse	15
Lokalisation von unilateralem Blinzeln mittels kortikaler Stimulation	16
Schlussfolgerung	16
Beitrag zu den Publikationen.....	17
Beitrag zu Publikation I	17
Beitrag zu Publikation II	18
Zusammenfassung	19
Abstract	20
Publikation I.....	21
Publikation II.....	22
Literaturverzeichnis	23
Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

ASM – Anfallssuppressive Medikation

CT – Computertomographie

EEG - Elektroenzephalographie

FDG-PET - Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

LPBA - Laboratory of Neuro Imaging probabilistic brain atlas

LONI – Laboratory of Neuro Imaging

MAP – Morphometric Analysis Program

MRT - Magnetresonanztomographie

sEEG – stereo-Elektroenzephalographie (intrakranielle Elektroenzephalographie)

SPECT - Single-Photon-Emission-Computertomographie

Publikationsliste

Publikationen als Bestandteil der kumulativen Promotion

1. **Fearns, N.**, Birk, D., Bartkiewicz, J., Rémi, J., Noachtar, S., Vollmar, C. (2023). Quantitative analysis of the morphometric analysis program MAP in patients with truly MRI-negative focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 192(February), 0–3. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107133>
2. Kaufmann, E., Bartkiewicz, J., **Fearns, N.**, Ernst, K., Vollmar, C., Noachtar, S. (2021). Unilateral Blinking: Insights from Stereo-EEG and Tractography. *Brain Topography*, 34(5), 698–707. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00865-x>

Weitere Publikationen & Poster

3. **Fearns, N.**, Wagner, M., Borggräfe, I., Kunz, M., Rémi, J., Vollmar, C. (2023). Good Outcome of Resective Epilepsy Surgery in a One-Year-Old Child with Drug-Resistant Focal Epilepsy with a Novel Pathogenic COL4A1 Mutation. *Neuropediatrics*, 255–259. <https://doi.org/10.1055/a-2236-7066>
4. Karácsony, T., **Fearns, N.**, Vollmar, C., Birk, D., Rémi, J., Noachtar, S., Cunha, JPS. (2024). 'NeuroKinect4K: A Novel 4K RGB-D-IR Video System with 3D Scene Reconstruction for Enhanced Epileptic Seizure Semiology Monitoring', in 2024 46th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1109/EMBC53108.2024.10781546>
5. **Fearns, N.**, Rémi, J., Noachtar, S., Birk, D., Vollmar, C. (03.12.2021 – 07.12.2021). *Morphometric analysis of T1-weighted MR images in patients with truly MRI-negative focal epilepsy* [Poster abstract]. American Epilepsy Society Annual Meeting, Chicago, IL, United States of America.
6. **Fearns, N.**, Birk, D., Sonnenfeld, S., Borggräfe, I., Kunz, M., Noachtar, S., Vollmar, C. (01.11.2022 – 05.11.2022). *Von fünf Anfällen am Tag zu Anfallsfreiheit* [Poster presentation]. Neuwoche 2022, Berlin, Germany.
7. **Fearns, N.**, Schiffer, C., Vieira, C., Diewald, A., Noachtar, S., Vollmar, C. (02.12.2022 – 06.12.2022). *Radar devices can detect generalized tonic-clonic seizures* [Poster abstract]. American Epilepsy Society Annual Meeting, Nashville, TN, United States of America.
8. **Fearns, N.**, Trapp, S., Ernst, K., Kunst, S., Quach, S., Dimitriadis, K., Vollmar, C., Rémi, J. (06.11.2024 – 09.11.2024). *Tiefenelektrodenimplantation beendet Superrefraktären Status Epilepticus* [Poster presentation]. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2024, Berlin, Germany.
9. **Fearns, N.**, Jung, M., Albert i Gracenea, P., Nack, A., Hansel, N., Rémi, J., Kaufmann, E., Vollmar, C. (06.12.2024 – 10.12.2024). *Semiologic Differences Between Women and Men with Focal Epilepsy are Influenced by Sex-Specific Syndrome Prevalences* [Poster abstract]. American Epilepsy Society Annual Meeting 2024, Los Angeles, CA, United States of America.

Vorträge

1. **Fearns, N.** (15.03.2023 – 18.03.2023). *Kontaktlose Anfallserkennung* [Conference session]. Dreiländertagung Epilepsie 2023, Berlin, Germany.
2. **Fearns, N.** (14.09.2024). *Epilepsie im soziokulturellen Kontext – Wahrnehmung und Umgang in afrikanischen Kulturen* [Conference session]. Ostdeutscher Epilepsietag 2024, Halle, Germany.
3. **Fearns, N.** (06.11.2024 – 09.11.2024). *Global Epileptology* [Conference session]. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2024, Berlin, Germany.

Einleitung

Definition von Epilepsie

Epilepsie ist mit einer Prävalenz von etwa 0,7% eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen und für rund 0,5% der „Global Burden of Disease“ verantwortlich (Fiest et al., 2017; GBD 2016 Epilepsy Collaborators, 2019; World Health Organization, 2019). Die Krankheit ist definiert durch die Prädisposition zu epileptischen Anfällen (Fisher et al., 2005).

Epileptische Anfälle sind plötzlich auftretende, pathologische, synchrone, rhythmische Entladungen von Nervenzellverbänden des Gehirns (Fisher et al., 2005; Jackson, 1873). Je nachdem welche Hirnareale dabei betroffen sind, kann es zu motorischen, sensiblen und vegetativen Phänomenen oder Bewusstseinsstörungen kommen (Noachtar & Peters, 2009).

Grundsätzlich kann jeder Mensch einen epileptischen Anfall erleiden, wenn ein ausreichend starker Reiz vorliegt. Dies ist beispielsweise bei akuten Erkrankungen des Gehirns, wie Enzephalitiden und Schlaganfällen oder im Rahmen von systemischen Störungen wie Elektrolytentgleisungen der Fall. Diese Anfälle werden als provozierte oder akut-symptomatische Anfälle bezeichnet und bedürfen in der Regel über die Akutphase hinaus keiner Therapie (Beghi et al., 2010; Holtkamp et al., 2017).

Bei Menschen mit Epilepsie treten die Anfälle auch unprovokiert, also spontan und in der Regel ohne erkennbare Trigger auf (Fisher et al., 2014).

Die Diagnose kann gestellt werden, wenn das Risiko für weitere Anfälle über 60% liegt. Dies ist der Fall nach dem Auftreten von zwei unprovokierten epileptischen Anfällen oder wenn sich nach einem ersten Anfall epilepsietypische Veränderungen in der Elektroenzephalographie (EEG) oder in der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen, die für ein höheres Wiederholungsrisiko sprechen (Fisher et al., 2014).

Klassifikation der Epilepsie

Bei der Klassifikation von Epilepsien ist es wichtig, sich die Unterscheidung in die Ebenen Symptom, Syndrom und Ätiologie zu vergegenwärtigen, um Verwirrungen zu vermeiden. Der gleichen Anfallsform (Symptom) können nämlich verschiedene Epilepsiesyndrome zugrunde liegen. Ebenso treten im Rahmen der meisten Epilepsiesyndrome verschiedene Anfallsformen auf. Auch können unterschiedliche Ätiologien zum gleichen Epilepsiesyndrom führen oder die gleiche Ätiologie verschiedenen Epilepsiesyndrome auslösen (Lüders et al., 2019).

Es werden generalisierte von fokalen Anfällen unterschieden. Generalisierte Anfälle beginnen über beiden Hemisphären synchron, bzw. nur mit minimaler Latenz von wenigen Millisekunden. Fokale Anfälle beginnen in einer umschriebenen Region des Gehirns, der Anfallsursprungszone, und können sich von dort ausbreiten. Führt dies im Verlauf zu einer Beteiligung des ganzen Hirns, spricht man von sekundärer Generalisierung (Scheffer et al., 2018). Ohne weitere Diagnostik kann diese Unterscheidung allerdings allein anhand der klinischen Präsentation der Anfälle, der sogenannten Anfallssemiologie, nicht immer getroffen werden. So können kurze Episoden mit Verlust der Kontaktfähigkeit sowohl im Rahmen von generalisierten als auch fokalen Anfällen

aufreten. Dennoch kann die Semiologie in vielen Fällen wertvolle Informationen bezüglich des zugrundeliegenden Syndroms liefern (Lüders et al., 2019).

Generalisierte Epilepsien gehen mit generalisierten Anfällen einher. Treten eindeutig fokale Anfälle, wie z.B. unilaterale Kloni, auf, ist dies ein klarer Hinweis für eine fokale Epilepsie. Andersherum ist dieser Schluss nicht zulässig. Fokale Epilepsien haben zwar eine oder mehrere klar definierte Anfallsursprungszonen, von denen die Anfälle ausgehen, allerdings kann die Propagation so schnell sein, dass die ersten klinisch erfassbaren Zeichen die des sekundär generalisierten Anfalls sind (Lhatoo & Lüders, 2008; Scheffer et al., 2018).

Generalisierte Epilepsien werden insbesondere nach dem Manifestationsalter und den in ihrem Rahmen vorkommenden Anfallsformen unterschieden. Typische generalisierte Epilepsien sind die juvenile myoklonische Epilepsie und die Absence-Epilepsie des Kindesalters (Hirsch et al., 2022). Fokale Epilepsien werden anhand der Lokalisation der Anfallsursprungzone in Temporal-, Frontal-, Parietal und Okzipitallappenepilepsien unterteilt, seltener sind insuläre und parazentrale Epilepsien (Lüders et al., 2019).

Diese Unterscheidung ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten relevant. So besteht bei fokalen im Gegensatz zu generalisierten Epilepsien die Möglichkeit zur Heilung durch eine epilepsiechirurgische Resektion (Holtkamp et al., 2023; West et al., 2019).

Ätiologisch liegen generalisierten Epilepsien genetische Ursachen zugrunde. Dabei sind für die meisten Syndrome die jeweiligen Gene nicht vollständig bekannt, wahrscheinlich handelt es sich um polygenetische Zusammenhänge (ILAE, 2018; Leu et al., 2019; Peljto et al., 2014).

Fokale Epilepsien können prinzipiell durch jede Läsion des Großhirns ausgelöst werden, wobei auch hier wahrscheinlich eine gewisse Prädisposition eine Rolle spielt. Bei jüngeren Patient:innen spielen vor allem Anlagestörungen wie kortikale Dysplasien oder Gefäßmalformationen, aber auch perinatale Komplikationen, eine Rolle (Blumcke et al., 2017). Häufige Ursachen im höheren Lebensalter sind ischämische Schlaganfälle oder Hirnblutungen, bzw. die Läsionen, die diese über die Akutphase hinaus hinterlassen (Sen, Jette, Husain, & Sander, 2020). In Deutschland von geringerer Bedeutung, aber insbesondere in vielen Ländern Subsahara-Afrikas oder Indien häufig sind parasitäre Infektionen des zentralen Nervensystems (Preux & Druet-Cabanac, 2005).

Therapie der Epilepsie

Es wird zwischen Akutmaßnahmen bei einzelnen Anfällen und der Dauertherapie der Epilepsie unterschieden. Da epileptische Anfälle typischerweise selbstlimitierend sind, bedürfen sie in der Regel keiner Akuttherapie. Nur wenn ein Anfall über fünf Minuten dauert, spricht man vom Status epilepticus, der medikamentös beendet werden muss oder dem medikamentös vorgebeugt wird (F Rosenow & Weber, 2020; Trinka et al., 2015).

Bei der medikamentösen Dauertherapie handelt es sich konzeptionell um eine symptomatische, sekundärprophylaktische Behandlung. Man spricht heute von anfallssuppressiven Medikamenten (ASM) und nicht mehr von Antiepileptika, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass sie keiner kausalen Therapie entsprechen (Holtkamp et al., 2023). Ziel ist es, die Lebensqualität der Patient:innen zu erhalten bzw. zu verbessern. Dabei wird Anfallsfreiheit angestrebt, allerdings muss

eine möglichst gute Anfallskontrolle gegen die Nebenwirkungen der Behandlung abgewägt werden (Gilliam et al., 2004; Perucca & Gilliam, 2012). Die meisten ASM sind sowohl für fokale als auch generalisierte Epilepsien zugelassen und unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Wirksamkeit (A. Marson et al., 2021a, 2021b; A. G. Marson et al., 2007a, 2007b; Nevitt, Sudell, Cividini, Marson, & Tudur Smith, 2022). Die Auswahl des geeigneten ASM richtet sich daher vor allem auch nach seiner Verträglichkeit und möglichen Wechselwirkungen. Initial soll mit einer Monotherapie begonnen und diese bis zur Verträglichkeitsgrenze aufdosiert werden. Führt diese nicht zu Anfallsfreiheit, wird auf eine andere Monotherapie umgestellt. Bei weiter ausbleibendem Therapieerfolg kommen Kombinationstherapien zum Einsatz (Holtkamp et al., 2023).

Insgesamt liegt die Chance auf medikamentöse Anfallsfreiheit über alle Epilepsiesyndrome hinweg bei etwa zwei Dritteln. Bei generalisierten Epilepsien ist sie etwas höher als bei fokalen Epilepsien. Dabei ist zu beachten, dass die Chance auf Anfallsfreiheit mit jedem erfolglosen medikamentösen Therapieversuch sinkt. So werden ca. 50% der Patient:innen mit dem ersten Medikament anfallsfrei, weitere 10-15% mit dem zweiten. Weitere Therapieversuche in Mono- oder Kombinationstherapie haben Erfolgsraten im niedrigen einstelligen Prozentbereich (Chen, Brodie, Liew, & Kwan, 2018; P Kwan & Brodie, 2000).

Daher spricht man nach dem zweiten erfolglosen Therapieversuch mit ASM von Pharmakoresistenz (Patrick Kwan et al., 2010). Liegt diese vor, ist bei fokalen Epilepsien ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff die effektivste Therapieoption (De Tisi et al., 2011; Ryvlin, Cross, & Rheims, 2014; Thorsteinsdottir et al., 2019; West et al., 2019; Wiebe, Blume, Girvin, & Eliasziw, 2001). Aus diesem Grund soll bei Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie die Indikation zur Prüfung epilepsiechirurgischer Optionen gestellt werden (Holtkamp et al., 2023). Um eine solche Operation zu ermöglichen, ist eine ausführliche prächirurgische Diagnostik nötig (Noachtar & Borggraefe, 2009).

Prächirurgische Diagnostik bei fokaler Epilepsie

Kernstück der prächirurgischen Diagnostik ist das Video-EEG-Monitoring. Dabei wird kontinuierlich, typischerweise über ein bis zwei Wochen stationär, parallel Video und EEG aufgezeichnet. Ziel ist die Dokumentation epileptischer Anfälle und zwischen den Anfällen im EEG auftretender, interiktaler, epilepsietypischer Veränderungen (Cascino, 2002). Daneben spielt vor allem die strukturelle MRT-Bildgebung eine wichtige Rolle. Ergänzend kommen gegebenenfalls nuklear-medizinische Verfahren und funktionelle Bildgebung zum Einsatz (Noachtar & Borggraefe, 2009). Die Befunde der verschiedenen Modalitäten werden genutzt um entweder direkt eine Resektion zu planen, oder um, in einem nächsten diagnostischen Schritt, ein invasives Video-EEG-Monitoring zu planen, bei dem die EEG-Elektroden stereotaktisch in das Gehirn implantiert (sEEG) oder subdural auf der Hirnoberfläche platziert werden (Carreño & Lüders, 2008b). Ein solches invasives Monitoring ermöglicht eine sehr genaue Lokalisation epileptogener Areale und die Abgrenzung von eloquenten Arealen. Nachteil ist dabei der Sampling Bias, da nicht das gesamte Gehirn mit intrakraniellen Elektroden abgedeckt werden kann. Daher ist es wesentlich, basierend auf der nicht-invasiven Diagnostik eine gute Hypothese zu formulieren und die intrakraniellen Elektroden strategisch zu platzieren (Thorsteinsdottir et al., 2019; Wellmer et al., 2012).

Entscheidend für die prächirurgische Diagnostik ist das Konzept der epileptogenen Zone. Die epileptogene Zone ist definiert als dasjenige Gewebe, das bei einer epilepsiechirurgischen Re-

sektion entfernt werden muss, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Dies ist eine theoretische Definition, da es keine einzelne diagnostische Modalität gibt, die die epileptogene Zone bestimmen kann. Daher ist es nötig diese durch die Kombination kongruenter Befunde multimodaler Diagnostik möglichst genau einzugrenzen. Dazu werden weitere Zonen definiert: (1) die epileptogene Läsion, (2) die Anfallsursprungzone, (3) die irritative Zone, (4) die symptomatogene Zone, (5) die funktionelle Defizit-Zone und (6) der eloquente Kortex (Carreño & Lüders, 2008a).

- (1) Die epileptogene Läsion bezeichnet die strukturellen Veränderungen, die sich in der Bildgebung, also vor allem in der MRT zeigen. Die Läsion ist typischerweise ein Teil der epileptogenen Zone, diese kann aber deutlich ausgedehnter sein. Dem liegt einerseits zugrunde, dass es diffuse Veränderungen gibt, die sich auch in hochauflösenden MRT-Akquisitionen nicht vollständig darstellen und die histologisch über den sichtbaren Teil der Läsion hinausgehen. Andererseits ist es oft nicht die Läsion selbst, von der die Anfälle ausgehen. So können die Zellen eines Kavernoms, da sie keine Neurone sind, selbst keine epileptischen Anfälle generieren, sondern bedingen diese, indem sie die Funktion der sie umgebenden Nervenzellen stören (Hamer & Knake, 2008). Liegt keine MRT-Läsion vor, stellt dies eine große Herausforderung für die prächirurgische Diagnostik dar und ist mit einem schlechteren Outcome verbunden (West et al., 2019).
- (2) Die Anfallsursprungszone ist der Bereich des Gehirns, in dem die epileptischen Anfälle beginnen, und wird vor allem elektrisch über das EEG während eines Anfalls erfasst. Eine weitere Möglichkeit, sie zu lokalisieren, ist die Darstellung der iktalen Hyperperfusion, indem im Rahmen eines Video-EEG-Monitorings bei einem Anfall ein Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT)-Tracer injiziert wird, der sich perfusionsabhängig im Gehirn verteilt (Newton et al., 1995). Die Anfallsursprungszone überschneidet sich am stärksten mit der epileptogenen Zone, kann aber nicht mit dieser gleichgesetzt werden. Das liegt daran, dass mehr Gewebe als das, von dem zu einem gegebenen Zeitpunkt die Anfälle ausgehen, epileptogen sein kann. Bei Resektion lediglich der Anfallsursprungszone kann es dazu kommen, dass ein sekundärer Generator mit einer höheren Reizschwelle zur neuen Anfallsursprungszone wird (Felix Rosenow & Lüders, 2001).
- (3) Die irritative Zone wird durch die Lokalisation der interiktalen epilepsietypischen Veränderungen (Spikes) definiert. Sie kann mit der Anfallsursprungszone weitgehend übereinstimmen, geht aber oft über diese hinaus (Eccher & Nair, 2008). Teile der irritativen Zone können auch in einem anderen Hirnlappen liegen. Beispielsweise sind temporale Spikes bei Okzipitallappenepilepsien häufig (Aykut-Bingol, Bronen, Kim, Spencer, & Spencer, 1998; Rémi et al., 2011; Williamson et al., 1992). Die lokalisatorische Bedeutung der irritativen in Bezug auf die epileptogene Zone und damit das zu resezierende Gewebe ist weniger stark als die der Anfallsursprungszone. Dennoch korrelieren konkordante Spikes mit einem guten OP-Outcome, während diskordante und insbesondere auf der kontralateralen Hemisphäre lokalisierte Spikes mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind (Schulz et al., 2000). Wichtig ist daher die relative Verteilung und Häufigkeit von interiktalen Spikes. Zumindest die Lokalisation der häufigsten interiktalen Spikes im invasiven EEG sollte bei der Resektionsplanung berücksichtigt werden (Palmini, 2008; Thorsteinsdottir et al., 2019).

- (4) Die symptomatogene Zone ist diejenige Zone, die für die im Anfall auftretenden Symptome verantwortlich ist, also die Anfallssemiologie bedingt. Verschiedene Hirnareale führen dabei zu verschiedenen Symptomen, wenn sie in den epileptischen Anfall involviert sind. Aufgrund der Tatsache, dass Anfälle propagieren und in klinisch „stummen“ Kortexarealen beginnen können, reflektiert das erste im Anfall auftretende Symptom allerdings nicht automatisch den Anfallsursprung. Dennoch haben die ersten auftretenden Symptome den höchsten lokalisatorischen Wert (Kellinghaus & Lüders, 2008). Dabei sind bestimmte Semiologien für bestimmte Epilepsiesyndrome typisch. So lokalisiert die Abfolge aus einer epigastrischen Aura – einer aufsteigenden Übelkeit im Bereich des Oberbauchs – und einem automotorischen Anfall – Nesteln der Hände oder repetitive Kau- und Schmatzbewegungen – mit hoher Genauigkeit nach mesial temporal (Anja Henkel, Noachtar, Pfänder, & Lüders, 2002). Ist während des automotorischen Anfalls das Bewusstsein erhalten, spricht dies zusätzlich für einen Anfallsbeginn in der nicht sprachdominanten – also meist rechten – Hemisphäre (Ebner, Dinner, Noachtar, & Lüders, 1995). Die Semiologie wird einerseits (fremd-)anamnestisch erhoben, vor allem aber über die Videoaufzeichnung im Rahmen des Video-EEG-Monitorings erfasst.
- (5) Das Gewebe im Bereich der epileptogenen Zone verliert im Verlauf der Erkrankung häufig seine physiologische Funktion. Dies zeigt sich in von Patient:innen berichteten kognitiven Defiziten, oder in neuropsychologischen Testverfahren, die über den Nachweis von spezifischen Teilleistungsstörungen oft eine grobe Lokalisation erlauben. Eine genauere Lokalisation dieser funktionellen Defizit-Zone erlaubt die Darstellung eines reduzierten Glukose-Metabolismus in der Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET). Darüber lassen sich auch gewisse Aussagen über die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Defizits treffen. Gewebe, das seine Funktion bereits weitgehend verloren hat, kann mit geringerem Risikoreseziert werden (Baumgartner & Lehner-Baumgartner, 2008; Griffith et al., 2000).
- (6) Eine Möglichkeit spezifische eloquente Funktionen zu lokalisieren, stellt das fMRT dar. Durch „finger tapping“-Paradigmen kann hier z.B. das motorische Hand- vom motorischen Gesichtsareal abgegrenzt werden (Puce et al., 1995). Eine Resektion oder perioperative Verletzung des motorischen Handareals würde zu einer Parese der kontralateralen Hand führen, während aufgrund der bilateralen Repräsentation der Gesichtsmotorik letzteres entfernt werden kann (González-Martínez & Bingaman, 2008; Lehman et al., 1994). Außerdem erlaubt das fMRT eine Sprachlateralisation (J R Binder et al., 1996; Jeffrey R Binder et al., 1995; Woermann et al., 2003). Maßgeblich für die Identifikation von eloquentem Kortex ist allerdings die elektrische Stimulation über stereotaktisch implantierte oder subdurale invasive EEG-Elektroden. Die Stimulation stört die physiologische Funktion und kann sowohl positive als auch negative Phänomene auslösen, die im Rahmen strukturierter Funktionstests erfasst werden. Insbesondere Motorik und Sprache sind hier von Relevanz. Eine Stimulation im Sprachareal kann beispielweise dazu führen, dass Patient:innen Gegenstände, die ihnen gezeigt werden, nicht mehr benennen können. Kloni sprechen für eine Stimulation in primär motorischen Arealen, während tonische Reaktionen eher bei Stimulation in supplementär motorischen Arealen auftreten (Lüders et al., 1988; Schüle, McIntyre, & Lüders, 2008). Insbesondere die Sprache und Primärmotorik müssen bei einer Resektion geschont werden, während die Entfernung supplementär motorischer Areale nur zu vorübergehenden postoperativen Paresen führt (Laplane, Talairach, Meininger, Bancaud, & Orgogozo, 1977; Rostomily, Berger,

Ojemann, & Lettich, 1991). Kommt es im Rahmen der Stimulation zu Empfindungen, die Patient:innen von ihren Anfällen kennen oder wird ein Anfall ausgelöst, spricht dies für eine Stimulation in oder nahe der epileptogenen Zone (Penfield & Jasper, 1954; Schulz et al., 1997).

Für die Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs werden die Befunde aller diagnostischen Modalitäten in ein kombiniertes 3D Modell aller Daten integriert und ein für jede Patientin bzw. jeden Patienten individueller Resektionsplan erstellt (Thorsteinsdottir et al., 2019; Winkler et al., 2000). Die Prognose bezüglich postoperativer Anfallsfreiheit ist günstig, wenn möglichst kongruente Befunde vorliegen, d.h. dass möglichst viele diagnostische Methoden übereinstimmend die gleiche Region identifiziert haben (West et al., 2019). Außerdem ist wichtig, dass die epileptogene Zone vollständig reseziert werden kann, d.h. dass es keine Überlappung mit eloquenten Arealen gibt (Wyllie et al., 1987).

MRT-Negativität in der prächirurgischen Diagnostik

Liegen zumindest eine MRT-Läsion und mit ihr kongruente Befunde im Oberflächen-Video-EEG-Monitoring vor, so kann eine direkte Resektion erwogen werden. Bestehen diskrepante Befunde oder liegt die Läsion nahe eloquenter Areale, wird vor der Resektion ein invasives Monitoring durchgeführt. Ist das MRT negativ, liegt also keine sichtbare Läsion vor, muss ebenfalls ein invasives Monitoring durchgeführt werden. Aufgrund einer fehlenden morphologischen Zielstruktur werden dann in der Regel zur Diskriminierung pathologischen Gewebes von physiologischem Gewebe mehr invasive Elektroden benötigt (Noachtar & Borggraefe, 2009; Wellmer et al., 2012).

Eine MRT-Läsion hat folglich in zweifacher Hinsicht maßgeblichen Einfluss auf das prächirurgische Prozedere. Einerseits ermöglicht sie bei kongruenten Befunden eine direkte Resektion, andererseits bietet sie ein klares Target für die invasive Diagnostik, wenn diese erforderlich ist. Insgesamt sind läsionelle im Vergleich zu nicht-läsionellen, also MRT-negativen, Epilepsien mit einem deutlich besseren OP-Outcome assoziiert (Carrette et al., 2010; Téllez-Zenteno, Ronquillo, Moien-Afshari, & Wiebe, 2010; West et al., 2019). MRT-Negativität ist also für die prächirurgische Diagnostik eine große Herausforderung.

Fragestellung

In dieser Promotion und den sie umfassenden Publikationen werden zwei verschiedene Möglichkeiten der Verbesserung und Erweiterung des Spektrums der prächirurgischen Diagnostik bei MRT-negativer fokaler Epilepsie untersucht. Die erste Publikation behandelt die morphometrische Analyse von MRT zur Identifikation epileptogener Läsionen. Die zweite Publikation beschäftigt sich mit dem Phänomen des unwillkürlichen unilateralen Blinzels, das bei der kortikalen Stimulation auftreten kann, und dessen lokalisatorischer Bedeutung.

Morphometrische MRT-Analyse

Da die zuverlässige Detektion aller Läsionen von zentraler Bedeutung ist, sind verschiedene Methoden der quantitativen MRT-Auswertung entwickelt worden, um subtile Läsionen darzustellen, die der visuellen Befundung durch Neuroradiolog:innen und Neurolog:innen entgehen können.

Dazu gehören volumetrische Analysen, bei denen die Volumina oder die Kortexdicke verschiedener Hirnregionen quantifiziert und miteinander verglichen werden. So können z.B. für fokale Epilepsien typische hemisphärielle oder regionale Atrophiemuster oder Veränderungen des Kortex identifiziert werden (Keller & Roberts, 2008; Zheng et al., 2018). Weitere Methoden stützen sich auf die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), die gerichtete Diffusion darstellt und die Rekonstruktion und Quantifizierung von Faserbündeln im zentralen Nervensystem ermöglicht (Thivard et al., 2011). Eine gestörte Faserarchitektur kann dabei Hinweis auf eine epileptogene Läsion in diesem Bereich sein (Rugg-Gunn, Eriksson, Symms, Barker, & Duncan, 2001).

Neuere Ansätze basieren auf selbstlernenden künstlichen neuronalen Netzen oder Machine-Learning-Algorithmen – häufig auch als Künstliche Intelligenzen (KI) bezeichnet – die mit großen MRT-Datensätzen von Patient:innen und gesunden Kontrollen trainiert werden und diese voneinander unterscheiden und die Pathologie lokalisieren sollen (David et al., 2021; Walger et al., 2023).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Methode, das „Morphometric Analysis Program“ (MAP) stützt sich auf das Konzept der quantitativen MRT-Analyse mittels Voxel-basierter Morphometrie und wurde ursprünglich zur Erkennung fokaler kortikaler Dysplasien (FCD) entwickelt (Huppertz et al., 2005).

Bei der Voxel-basierten Morphometrie wird das MRT zunächst auf ein standardisiertes Template normalisiert, um interindividuelle Vergleiche zu ermöglichen. Anschließend wird das Bild in die Kompartimente „graue Substanz“, „weiße Substanz“ und „Liquor“ segmentiert, deren Verteilung quantifiziert und Voxel für Voxel mit einem Normkollektiv verglichen (Ashburner & Friston, 2000; Huppertz et al., 2005; Kassubek, Huppertz, Spreer, & Schulze-Bonhage, 2002).

MAP sucht dabei spezifisch nach Unschärfen der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz, atypischer Konfiguration der Hirnwundungen und abnormer Kortexdicke, typischer Charakteristika von FCD. Diese werden hervorgehoben und so das Auge des Befunders auf die entsprechenden Stellen gelenkt, um die Befundung zu erleichtern, zu beschleunigen und fälschliche Negativbefunde zu vermeiden (Huppertz et al., 2005; Kassubek et al., 2002).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass MAP über FCD hinaus auch andere Läsionen erkennen konnte, und zwar auch in MRT-Bildern, die zuvor fälschlicherweise als negativ interpretiert wurden. Dies führte dazu, dass die Software ein häufig eingesetztes Werkzeug der prächirurgischen Diagnostik in vielen Epilepsie-Zentren wurde und außerdem zu der Erwartung, MAP könnte Läsionen in visuell negativen MRT finden (Demerath et al., 2021; House et al., 2013; Hu et al., 2018; Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM, 2008; Pascher, Kröll, Mothersill, Krämer, & Huppertz, 2013; Urbach et al., 2021; Wagner, Weber, Urbach, & Elger, 2011; I. Wang et al., 2020; Z. I. Wang et al., 2015; Wong-Kisiel et al., 2018).

In der vorliegenden ersten Publikation zeigen wir, dass MAP zwar durchaus in seltenen Fällen übersehene Läsionen identifizieren kann, bei einem wirklich negativen MRT allerdings kaum Zusatzinformationen liefert und insbesondere weit mehr falsch positive Befunde anzeigt, als richtig positive Befunde erkannt werden. Der Wert der Studie liegt darin, Bewusstsein für eine kritische Auseinandersetzung mit den Befunden der Software zu schaffen und diese nicht unreflektiert,

ohne ein Korrelat in den Originaldaten, als Grundlage für die Planung einer invasiven Diagnostik oder epilepsiechirurgischen Resektion zu nehmen (Fearns et al., 2023).

Lokalisation von unilateralem Blinzeln mittels kortikaler Stimulation

Neben dem Versuch, in einem als negativ befundenen MRT doch eine Läsion zu finden, besteht das reguläre Prozedere der prächirurgischen Diagnostik bei negativem MRT in einer ausführlichen invasiven Diagnostik einschließlich EEG-Ableitung und elektrischer Stimulation der Elektrodenkontakte zur Identifikation epileptogener und eloquenter Areale (Lüders et al., 1988; Noachtar & Borggraefe, 2009; Wellmer et al., 2012).

Die zweite hier vorgestellte Publikation befasst sich mit der Lokalisation eloquenter Areale und physiologischer Funktionen durch die Stimulation im Rahmen des invasiven Monitorings und untersucht die Bedeutung unwillkürlichen unilateralen Blinzelns (Kaufmann et al., 2021).

Die Entstehung von unwillkürlichen unilateralem Blinzeln, das auch als Teil der Semiologie epileptischer Anfälle auftreten kann, ist bisher nur unvollständig verstanden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch die elektrische Stimulation des anterioren Temporallappens ipsilaterales Blinzeln ausgelöst werden kann. Diese Assoziation besteht insbesondere bei Stimulation im Gyrus parahippocampalis, im vorderen Teil des Gyrus fusiformis und der Amygdala. Wir stellen die Hypothese auf, dass diese Regionen Teil eines sekundären motorischen Netzwerks sind, das modulatorischen Einfluss auf die primären fazialen motorischen Projektionen nimmt (Kaufmann et al., 2021).

Aus epileptologischer Sicht ist dies vor allem hinsichtlich der Interpretation von iktalem unilateralem Blinzeln bedeutend, das folglich zum ipsilateralen Temporallappen zu lokalisieren scheint, eine Erkenntnis, die durch vorherige Studien unterstützt wird (Benbadis, Kotagal, & Klem, 1996; A Henkel, Winkler, & Noachtar, 1999; Kalss et al., 2013; Lagarde et al., 2020; Pestana & Gupta, 2007).

Die Ergebnisse der Arbeit lassen also wertvolle Rückschlüsse in Bezug auf die Lokalisation der symptomatischen Zone zu und tragen über die Epileptologie hinaus zum Verständnis grundsätzlicher neuroanatomischer und neurophysiologischer Zusammenhänge bei.

Schlussfolgerung

Beide Studien beleuchten aus unterschiedlichen Blickwinkeln zentrale Aspekte der multimodalen prächirurgischen Diagnostik und liefern wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die Lokalisation der epileptogenen Zone bei Patient:innen mit MRT-negativer fokaler Epilepsie.

Beitrag zu den Publikationen

Beitrag zu Publikation I

Die Vorbereitung und Durchführung der Studie, die Auswertung und Interpretation der Daten, sowie das Verfassen und die Veröffentlichung des Manuskriptes erfolgten eigenständig, unter Supervision von PD Dr. Dr. Christian Vollmar und Prof. Dr. Jan Rémi.

Zunächst wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und die Fragestellung des Projekts geschärft.

Es erfolgte die Etablierung des gesunden Kontrollkollektivs. Dazu wurden die MRT-Datensätze der Kontrollen auf Ausschlusskriterien wie strukturelle Pathologien überprüft, die Daten anonymisiert, ins NIFTI-Format konvertiert und in die Software eingepflegt, um das Kontrolltemplate zu erstellen.

Sämtliche Akten prächirurgischer Patient:innen des Epilepsie-Zentrums zwischen 2007 und 2021 wurden auf klinische Ein- und Ausschlusskriterien untersucht, die MRT-Datensätze der eingeschlossenen Patient:innen gesichtet, nachbefundet und anhand bildmorphologischer Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Die klinischen Daten – insbesondere Syndrom, MRT-Befund, sEEG-Befund, OP-Outcome, Histopathologie – wurden zusammengetragen. Analog zu den Kontrollen wurde die Datensätze anonymisiert und konvertiert. Es wurde eine Präprozessierungs-Pipeline etabliert, um Scanner-spezifische Besonderheiten, wie Magnetfeldinhomogenitäten, auszugleichen. Diese wurde auf Kontrollen und Patient:innen angewandt.

Die unterschiedlichen morphometrischen Analysen der MAP-Software wurden mit verschiedenen Parametern durchgeführt, und eine automatisierte Prozessierungs-Pipeline aufgebaut, deren Output fünf morphometrische Karten sind. Reviewer wurden rekrutiert, um die MRTs der Patient:innen, geführt durch den MAP-Output, nochmals auf mögliche diskrete strukturelle Läsionen zu untersuchen, um nur diejenigen Patient:innen in die Analyse einzuschließen, die auch dann als wirklich MRT-negativ eingestuft wurden.

Zur objektiven Lokalisation in Bezug auf die Hirnregion wurden die MAP-Ergebnisse mit dem „Laboratory of Neuro Imaging“ probabilistic brain atlas (LPBA) überlagert, und dessen Labels zu vordefinierten Hirnregionen zusammengefasst. Die post-Implantations- und post-Resektions-CT-Datensätze wurden mit den MRT co-registriert, um eine genaue Lokalisation der MAP-Auffälligkeiten in Bezug auf sEEG und Resektionsvolumen zu ermöglichen. Zu Visualisierungszwecken erfolgte ein 3D-Rendering der Daten.

Es folgte die statistische Analyse, inklusive Subgruppenanalyse, anhand verschiedener Parameter – Lokalisation des Maximums, Schwellenwert-basierte Analysen, Lokalisation auf Lappen-Ebene und sublobär verglichen mit sEEG und Resektion – und die Ermittlung und graphische Darstellung der optimalen Schwellenwerte mittels ROC-Kurven.

Die Ergebnisse wurden im Kontext der Literatur interpretiert und zunächst auf der American Epilepsy Society Tagung 2021 präsentiert. Zuletzt wurde das Manuskript verfasst, revidiert und 2023 in Epilepsy Research veröffentlicht.

Beitrag zu Publikation II

Der Beitrag zur Arbeit bestand in der Lokalisation und Visualisierung der Stimulationsorte, die zu unilateralem Blinzeln geführt haben. Dazu wurden zunächst die entsprechenden Elektrodenkontakte identifiziert und in den post-Implantations-CT lokalisiert. Die CT-Datensätze wurden mit dem entsprechenden T1-gewichteten MRT co-registriert und die identifizierten Kontakte im MRT markiert. Die MRT-Datensätze wurden auf ein standardisiertes Template normalisiert und die markierten Kontakte extrahiert. Die extrahierten Kontakte aller Patient:innen wurden in einen Datensatz zusammengeführt und mit dem Template überlagert. Kontakte auf der rechten Hemisphäre wurden zu Visualisierungszwecken gespiegelt, sodass alle Kontakte auf der linken Hemisphäre lagen. Es wurde ein 3D-Rendering des T1-MRT-Template erstellt, die Kontakte entsprechend der verwendeten Stimulationsstärke visualisiert und die Abbildungen für die Publikation erstellt.

Zusammenfassung

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und definiert durch eine Prädisposition zu spontan auftretenden epileptischen Anfällen. Bei fokalen Epilepsien beginnen die Anfälle in einer umschriebenen Region des Gehirns und breiten sich von dort aus. Behandlung der ersten Wahl ist eine anfallssuppressive Pharmakotherapie, unter der zwei Dritteln der Patient:innen Anfallsfreiheit erreichen. Gelingt dies nicht, ist ein resektiver epilepsiechirurgischer Eingriff die effektivste Behandlungsoption und kann die Erkrankung dauerhaft heilen. Um die Operation durchführen zu können, ist es notwendig, dasjenige Gewebe, das für die Anfälle verantwortlich ist, die epileptogene Zone, zu lokalisieren. Außerdem muss es von gesundem Gewebe, das physiologische Funktion trägt, abgegrenzt werden. Dies erfordert eine aufwändige, multimodale prächirurgische Diagnostik inklusive Magnetresonanztomographie (MRT), Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Bildgebung. Das Fehlen einer MRT-Läsion erschwert die Differenzierung zwischen pathologischem und gesundem Gewebe, erfordert eine umfassendere prächirurgische Diagnostik und führt typischerweise zu einer geringeren postoperativen Rate an Anfallsfreiheit. Die zwei Publikationen dieser Promotion beleuchten beide Elemente dieser komplexen prächirurgischen Diagnostik bei MRT-negativer fokaler Epilepsie: die Lokalisation der epileptogenen Zone und die Lokalisation funktioneller Areale.

Die erste Arbeit beschäftigt sich mit der quantitativen Erkennung von Läsionen durch Voxel-basierte Morphometrie in visuell als unauffällig befundenen MRT-Bildern. Das „Morphometric Analysis Program“ (MAP) ist eine weit verbreitete Software in Epilepsiezentrums und wurde ursprünglich entwickelt, um typische morphologische Eigenschaften fokaler kortikaler Dysplasien zu erfassen – Unschärfe der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz, atypische Gyrierung und abnormale kortikale Dicke. Weiterhin konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass MAP auch in der Lage ist, andere epileptogene Läsionen zu erkennen und zu markieren, selbst wenn diese bei der initialen visuellen Befundung übersehen worden waren. Dies führte zu der Erwartung, MAP könnte, bei unauffälligem MRT, Läsionen detektieren. Die vorliegende Studie zeigt, an einer großen Kohorte von 65 Patient:innen mit wirklich MRT-negativer fokaler Epilepsie, dass dies nicht der Fall ist. Wenn keine übersehene Läsion und damit kein visuell identifizierbares Korrelat des MAP-Outputs vorliegt, ist die Zusatzinformation, die die Software liefert, minimal. Dies hat wichtige Implikationen in Bezug auf die Interpretation der MAP-Ergebnisse, die folglich ohne visuelles Korrelat im MRT die Entscheidungen bezüglich einer Implantation intrakranieller EEG-Elektroden (sEEG) oder einer Operation nicht beeinflussen sollten.

Die zweite Publikation befasst sich mit der Lokalisation funktioneller Areale durch die elektrische Stimulation von sEEG-Elektroden und gibt Einblick in das bisher unvollständig verstandene Phänomen unwillkürlichen unilateralen Blinzeln. In einer Kohorte von 60 Patient:innen konnte bei 16 ein unilaterales Blinzeln durch die Stimulation des ipsilateralen anterioren Temporallappens ausgelöst werden, insbesondere bei Stimulation im Gyrus parahippocampalis, vorderen Anteilen des Gyrus fusiformis und der Amygdala, aber nicht in anderen Hirnarealen. Die Studie stützt die Hypothese eines sekundären, modulatorischen, fazialen motorischen Netzwerks und trägt zum grundsätzlichen neuroanatomischen und neurophysiologischen Wissen bei. Da unilaterales Blinzeln auch als Teil der Semiologie epileptischer Anfälle auftreten kann, geben die Ergebnisse Aufschluss über die lokalisierende Bedeutung dieses klinischen Zeichens.

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders and is defined by a predisposition to spontaneously occurring epileptic seizures. In focal epilepsy, seizures arise from a circumscribed region of the brain and propagate from there. First line treatment is anti-seizure medication, under which two thirds of patients achieve seizure freedom. If pharmacotherapy fails to control the seizures, resective epilepsy surgery is the most effective treatment option and may even cure the disease. To perform surgery, it is necessary to localise the tissue responsible for the seizures, the epileptogenic zone, and differentiate it from healthy tissue that carries physiological functions. This requires an extensive, multimodal diagnostic evaluation, including magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) and functional imaging. Lack of an MRI lesion makes the differentiation between pathological and healthy tissue more difficult, necessitating a more thorough presurgical evaluation and typically leading to lower post-surgical seizure freedom rates. The two publications in this thesis highlight both elements of this complex evaluation of MRI negative focal epilepsy: localising the epileptogenic zone and localising functional areas.

The first publication focuses on the quantitative detection of lesions through voxel-based morphometry in visually negative MRI. The "Morphometric Analysis Program" (MAP) is a widely utilized software in epilepsy centers, originally developed to detect typical imaging features of focal cortical dysplasia - blurring of the junction between grey and white matter, atypical gyration and abnormal cortical thickness. Furthermore, various studies have shown MAP's ability to detect and highlight other epileptogenic lesions as well, even if those had been overlooked on initial visual inspection. This led to the expectation, that MAP could detect lesions in negative MRI. The present study shows, in a large cohort of 65 patients with truly MRI-negative epilepsy, that this is not the case. If there is no overlooked lesion and thereby no visually identifiable correlate of the MAP output, the additional information provided by the software is minimal. This has important implications for the interpretation of MAP results, which should consequently not influence decisions concerning implantation of intracranial EEG electrodes (sEEG) or surgery planning without a visual correlate on MRI.

The second publication touches upon the localization of functional areas by means of electrical stimulation of sEEG electrodes and specifically provides insights on involuntary unilateral blinking, a phenomenon still incompletely understood. In a cohort of 60 patients with focal epilepsy, unilateral blinking could be elicited in 16 by stimulation of the ipsilateral anterior temporal lobe, especially when stimulating the parahippocampal gyrus, the anterior part of the fusiform gyrus and the amygdala, but not in other areas of the brain. The study supports the hypothesis of a secondary, modulatory facial motor network and adds to the fundamental neuroanatomical and neurophysiological body of knowledge. Additionally, since it may also occur as part of epileptic seizures, the results give insight into the localising value of unilateral blinking as a clinical sign.

Publikation I

Quantitative analysis of the morphometric analysis program MAP in patients with truly MRI-negative focal epilepsy

Nicholas Fearn, Denise Birk, Joanna Bartkiewicz, Jan Rémi, Soheyl Noachtar, Christian Vollmar

Epilepsy Research. 2023;192:107133

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107133>

Publikation II

Unilateral Blinking: Insights from Stereo-EEG and Tractography

Elisabeth Kaufmann, Joanna Bartkiewicz, Nicholas Farnsworth, Katharina Ernst, Christian Vollmar,
Soheyl Noachtar

Brain Topography. 2021;34:698–707

<https://doi.org/10.1007/s10548-021-00865-x>

Literaturverzeichnis

- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, 11(6 I), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Aykut-Bingol, C., Bronen, R. A., Kim, J. H., Spencer, D. D., & Spencer, S. S. (1998). Surgical outcome in occipital lobe epilepsy: Implications for pathophysiology. *Annals of Neurology*, 44(1), 60–69. <https://doi.org/10.1002/ana.410440112>
- Baumgartner, C., & Lehner-Baumgartner, E. (2008). The functional deficit zone: general principles. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 781–791).
- Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., ... Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
- Benbadis, S. R., Kotagal, P., & Klem, G. H. (1996). Unilateral blinking: a lateralizing sign in partial seizures. *Neurology*, 46(1), 45–48.
- Binder, J R, Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., ... Haughton, V. M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*, 46(4), 978–984.
- Binder, Jeffrey R, Rao, S. M., Hammeke, T. A., Frost, J. A., Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., & Hyde, J. S. (1995). Lateralized Human Brain Language Systems Demonstrated by Task Subtraction Functional Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, 52(6), 593–601. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540300067015>
- Blumcke, I., Spreafico, R., Haaker, G., Coras, R., Kobow, K., Bien, C. G., ... Avanzini, G. (2017). Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*, 377(17), 1648–1656. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703784>
- Carreño, M., & Lüders, H. (2008a). General principles of pre-surgical evaluation. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 409–422). Informa Healthcare.
- Carreño, M., & Lüders, H. (2008b). The patient management conference. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 911–920). Informa Healthcare.
- Carrette, E., Vonck, K., De Herdt, V., Van Dycke, A., El Tahry, R., Meurs, A., ... Boon, P. (2010). Predictive factors for outcome of invasive video-EEG monitoring and subsequent resective surgery in patients with refractory epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(2), 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.017>
- Cascino, G. D. (2002). Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia*, 43(SUPPL. 3), 80–93. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.14.x>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- David, B., Kröll-Seger, J., Schuch, F., Wagner, J., Wellmer, J., Woermann, F., ... Rüber, T. (2021). External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis. *Epilepsia*, 62(4), 1005–1021. <https://doi.org/10.1111/epi.16853>
- De Tisi, J., Bell, G. S., Peacock, J. L., McEvoy, A. W., Harkness, W. F., Sander, J. W., & Duncan, J. S. (2011). The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *The Lancet*, 378(9800), 1388–1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8)
- Demerath, T., Kaller, C. P., Heers, M., Staack, A., Schwarzwald, R., Kober, T., ... Urbach, H. (2021). Fully automated detection of focal cortical dysplasia: Comparison of MPAGE and MP2RAGE sequences. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.17127>
- Ebner, A., Dinner, D. S., Noachtar, S., & Lüders, H. (1995). Automatisms with preserved responsiveness: A lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*, 45(1), 61–64.
- Eccher, M., & Nair, D. (2008). The irritative zone: general principles. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 503–511). Informa Healthcare.

- Fearns, N., Birk, D., Bartkiewicz, J., Rémi, J., Noachtar, S., & Vollmar, C. (2023). Quantitative analysis of the morphometric analysis program MAP in patients with truly MRI-negative focal epilepsy. *Epilepsy Research*, 192(February), 0–3. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107133>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., ... Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- GBD 2016 Epilepsy Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(4), 357–375. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)
- Gilliam, F. G., Fessler, A. J., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., & Attarian, H. (2004). Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology*, 62(1), 23–27. <https://doi.org/10.1212/WNL.62.1.23>
- González-Martínez, J., & Bingaman, W. (2008). Neocortical focal epilepsy surgery: surgical complications. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 1300–1305). Informa Healthcare.
- Griffith, H. R., Perlman, S. B., Woodard, A. R., Rutecki, P. A., Jones, J. C., Ramirez, L. F., ... Hermann, B. P. (2000). Preoperative FDG-PET temporal lobe hypometabolism and verbal memory after temporal lobectomy. *Neurology*, 54(5), 1161–1165. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.5.1161>
- Hamer, H., & Knake, S. (2008). The epileptogenic lesion: general principles. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 711–715). Informa Healthcare.
- Henkel, A., Winkler, P. A., & Noachtar, S. (1999). Ipsilateral blinking: a rare lateralizing seizure phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*, 1(3), 195–197. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10937153
- Henkel, Anja, Noachtar, S., Pfänder, M., & Lüders, H. O. (2002). The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*, 58(2), 271–276. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.2.271>
- Hirsch, E., French, J., Scheffer, I. E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M. R., ... Zhou, D. (2022). ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1475–1499. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
- Holtkamp, M., Beghi, E., Benninger, F., Kälviäinen, R., Rocamora, R., & Christensen, H. (2017). European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal*, 2(2), 103–115. <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>
- Holtkamp, M., May, T. W., Berkenfeld, R., Bien, C., Coban, I., Knake, S., ... Weber, Y. (2023). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter Entwicklungsstufe, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 1–227. Retrieved from www.awmf.org
- House, P. M., Lanz, M., Holst, B., Martens, T., Stodieck, S., & Huppertz, H. (2013). Comparison of morphometric analysis based on T1- and T2-weighted MRI data for visualization of focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 106(3), 403–409. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.06.016>
- Hu, W. H., Wang, X., Liu, L. N., Shao, X. Q., Zhang, K., Ma, Y. S., ... Zhang, J. G. (2018). Multimodality image post-processing in detection of extratemporal MRI-negative cortical

- dysplasia. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00450>
- Huppertz, H. J., Grimm, C., Fauser, S., Kassubek, J., Mader, I., Hochmuth, A., ... Schulze-Bonhage, A. (2005). Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Research*, 67(1–2), 35–50. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.009>
- Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM, et al. (2008). Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia*, 49(5), 772–785. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01436.x>
- ILAE. (2018). Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications*, 9(1), 5269. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07524-z>
- Jackson, J. H. (1873). *On the Anatomical, Physiological, and Pathological Investigation of Epilepsies*. Spottiswoode and Company. Retrieved from <https://books.google.de/books?id=cnEpmgEACAAJ>
- Kalss, G., Leitinger, M., Dobesberger, J., Granbichler, C. A., Kuchukhidze, G., & Trinka, E. (2013). Ictal unilateral eye blinking and contralateral blink inhibition - A video-EEG study and review of the literature. *Epilepsy and Behavior Case Reports*, 1(1), 161–165. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2013.10.001>
- Kassubek, J., Huppertz, H. J., Spreer, J., & Schulze-Bonhage, A. (2002). Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis. *Epilepsia*, 43(6), 596–602. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.41401.x>
- Kaufmann, E., Bartkiewicz, J., Farns, N., Ernst, K., Vollmar, C., & Noachtar, S. (2021). Unilateral Blinking: Insights from Stereo-EEG and Tractography. *Brain Topography*, 34(5), 698–707. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00865-x>
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49(5), 741–757. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x>
- Kellinghaus, C., & Lüders, H. (2008). The symptomatogenic zone – general principles. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (pp. 425–431). Informa Healthcare.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342(5), 314–319. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10660394
- Kwan, Patrick, Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., ... French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. Epilepsia. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Lagarde, S., Dirani, M., Trebuchon, A., Lepine, A., Villeneuve, N., Scavarda, D., ... Bartolomei, F. (2020). Ictal blinking in focal seizures: Insights from SEEG recordings. *Seizure*, 81(July), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.010>
- Laplane, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J., & Orgogozo, J. M. (1977). Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *Journal of the Neurological Sciences*, 34(3), 301–314. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(77\)90148-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(77)90148-4)
- Lehman, R., Andermann, F., Olivier, A., Tandon, P. N., Quesney, L. F., & Rasmussen, T. B. (1994). Seizures with onset in the sensorimotor face area: clinical patterns and results of surgical treatment in 20 patients. *Epilepsia*, 35(6), 1117–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb01776.x>
- Leu, C., Stevelink, R., Smith, A. W., Goleva, S. B., Kanai, M., Ferguson, L., ... Lal, D. (2019). Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain: A Journal of Neurology*, 142(11), 3473–3481. <https://doi.org/10.1093/brain/awz292>
- Lhatoo, S., & Lüders, H. (2008). Secondary generalized tonic-clonic seizures. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 492–500). Informa Healthcare.
- Lüders, H., Lesser, R. P., Dinner, D. S., Morris, H. H., Wyllie, E., & Godoy, J. (1988). Localization

- of cortical function: new information from extraoperative monitoring of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 29 Suppl 2, S56-65.
- Lüders, H., Vaca, G. F.-B., Akamatsu, N., Amina, S., Arzimanoglou, A., Baumgartner, C., ... Kahane, P. (2019). Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disorders*, 21(1). <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1033>
- Marson, A., Burnside, G., Appleton, R., Smith, D., Leach, J. P., Sills, G., ... Jauhari, P. (2021a). The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10282), 1363–1374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00247-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00247-6)
- Marson, A., Burnside, G., Appleton, R., Smith, D., Leach, J. P., Sills, G., ... Jauhari, P. (2021b). The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10282), 1375–1386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4)
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaithdh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., ... Williamson, P. R. (2007a). The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9566), 1000–1015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7)
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaithdh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., ... Williamson, P. R. (2007b). The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9566), 1016–1026. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
- Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Tudur Smith, C. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
- Newton, M. R., Berkovic, S. F., Austin, M. C., Rowe, C. C., McKay, W. J., & Bladin, P. F. (1995). SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci, 59(1), 26–30.
- Noachtar, S., & Borggraefe, I. (2009, May). Epilepsy surgery: A critical review. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.028>
- Noachtar, S., & Peters, A. S. (2009, May). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.029>
- Palmini, A. (2008). The irritative zone evaluated with invasive recordings. In H. Huppertz (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 521–529). Informa Healthcare.
- Pascher, B., Kröll, J., Mothersill, I., Krämer, G., & Huppertz, H. J. (2013). Automated morphometric magnetic resonance imaging analysis for the detection of periventricular nodular heterotopia. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.12054>
- Peljto, A. L., Barker-Cummings, C., Vasoli, V. M., Leibson, C. L., Hauser, W. A., Buchhalter, J. R., & Ottman, R. (2014). Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain : A Journal of Neurology*, 137(Pt 3), 795–805. <https://doi.org/10.1093/brain/awt368>
- Penfield, W., & Jasper, H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Brown Little & Co.
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*, 11(9), 792–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9)
- Pestana, E. M., & Gupta, A. (2007). Ipsilateral blinking seizures during left fronto-temporal ictal pattern on scalp EEG. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, 9(4), 449–452. <https://doi.org/10.1684/epd.2007.0130>
- Preux, P. M., & Druet-Cabanac, M. (2005). Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology*, 4(1), 21–31. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00963-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00963-9)
- Puce, A., Constable, R. T., Luby, M. L., McCarthy, G., Nobre, A. C., Spencer, D. D., ... Allison, T.

- (1995). Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: Comparison with electrophysiological localization. *Journal of Neurosurgery*, 83(2), 262–270. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.2.0262>
- Rémi, J., Vollmar, C., De Marinis, A., Heinlin, J., Peraud, A., & Noachtar, S. (2011). Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823152c3>
- Rosenow, F., & Weber, J. (2020). Status Epilepticus Im Erwachsenenalter (Status epilepticus in adulthood : Guidelines of the German Society for Neurology). *Deutsche Gesellschaft Für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien Für Diagnostik Und Therapie in Der Neurologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1804-1673>
- Rosenow, Felix, & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 3(1), 74. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.40593>
- Rostomily, R. C., Berger, M. S., Ojemann, G. A., & Lettich, E. (1991). Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. *Journal of Neurosurgery*, 75(1), 62–68. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0062>
- Rugg-Gunn, F. J., Eriksson, S. H., Symms, M. R., Barker, G. J., & Duncan, J. S. (2001). Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*, 124(3), 627–636. <https://doi.org/10.1093/brain/124.3.627>
- Ryvlin, P., Cross, J. H., & Rheims, S. (2014). Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1114–1126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70156-5)
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2018). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Zeitschrift Fur Epileptologie*, 31(4), 296–306. <https://doi.org/10.1007/s10309-018-0218-6>
- Schüle, S., McIntyre, C., & Lüders, H. (2008). General principles of mapping by electrical stimulation. In HO Lüders (Ed.), *Textbook of Epilepsy Surgery* (1st ed., pp. 963–977). Informa Healthcare.
- Schulz, R., Luders, H. O., Hoppe, M., Tuxhorn, I., May, T., & Ebner, A. (2000). Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 41(5), 564–570.
- Schulz, R., Luders, H. O., Tuxhorn, I., Ebner, A., Holthausen, H., Hoppe, M., ... Wolf, P. (1997). Localization of epileptic auras induced on stimulation by subdural electrodes. *Epilepsia*, 38(12), 1321–1329. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9578528
- Sen, A., Jette, N., Husain, M., & Sander, J. W. (2020). Epilepsy in older people. *The Lancet*, 395(10225), 735–748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33064-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33064-8)
- Téllez-Zenteno, J. F., Ronquillo, L. H., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, 89(2–3), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007>
- Thivard, L., Bouilleret, V., Chassoux, F., Adam, C., Dormont, D., Baulac, M., ... Dupont, S. (2011). Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [18F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Research*, 97(1–2), 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.08.005>
- Thorsteinsdottir, J., Vollmar, C., Tonn, J. C., Kreth, F. W., Noachtar, S., & Peraud, A. (2019). Outcome after individualized stereoelectroencephalography (sEEG) implantation and navigated resection in patients with lesional and non-lesional focal epilepsy. *Journal of Neurology*, 266(4), 910–920. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09213-3>
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., ... Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Urbach, H., Heers, M., Altenmueller, D. M., Schulze-Bonhage, A., Staack, A. M., Bast, T., ...

- Demerath, T. (2021). "Within a minute" detection of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02823-7>
- Wagner, J., Weber, B., Urbach, H., & Elger, C. E. (2011). Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain*, (May), 2844–2854. <https://doi.org/10.1093/brain/awr204>
- Walger, L., Adler, S., Wagstyl, K., Henschel, L., David, B., Borger, V., ... Rüber, T. (2023). Artificial intelligence for the detection of focal cortical dysplasia: Challenges in translating algorithms into clinical practice. *Epilepsia*, 64(5), 1093–1112. <https://doi.org/10.1111/epi.17522>
- Wang, I., Oh, S., Blümcke, I., Coras, R., Krishnan, B., Kim, S., ... Jones, S. E. (2020). Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia*, 61(11), 2509–2520. <https://doi.org/10.1111/epi.16682>
- Wang, Z. I., Jones, S. E., Jaisani, Z., Najm, I. M., Prayson, R. A., Burgess, R. C., ... Alexopoulos, A. V. (2015). Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24407>
- Wellmer, J., Von Der Groeben, F., Klarmann, U., Weber, C., Elger, C. E., Urbach, H., ... Von Lehe, M. (2012). Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia*, 53(8), 1322–1332. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x>
- West, S., Nevitt, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., ... Newton, R. (2019). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010541.pub3>
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345, 311–318.
- Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Spencer, D. D., Spencer, S. S., & Mattson, R. H. (1992). Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol*, 31(1), 3–13.
- Winkler, P. A., Vollmar, C., Krishnan, K. G., Pfluger, T., Bruckmann, H., & Noachtar, S. (2000). Usefulness of 3-D reconstructed images of the human cerebral cortex for localization of subdural electrodes in epilepsy surgery. *Epilepsy Res*, 41(2), 169–178. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10940618
- Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., ... Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, 61(5), 699–701. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000078815.03224.57>
- Wong-Kisiel, L. C., Tovar Quiroga, D. F., Kenney-Jung, D. L., Witte, R. J., Santana-Almansa, A., Worrell, G. A., ... Brinkmann, B. H. (2018). Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Research*, 140, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.018>
- World Health Organization. (2019). *Epilepsy: a public health imperative*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://iris.who.int/handle/10665/325293>
- Wyllie, E., Luders, H., Morris 3d, H. H., Lesser, R. P., Dinner, D. S., Hahn, J., ... al., et. (1987). Clinical outcome after complete or partial cortical resection for intractable epilepsy. *Neurology*, 37(10), 1634–1641.
- Zheng, L., Bin, G., Zeng, H., Zou, D., Gao, J., Zhang, J., & Huang, B. (2018). Meta-analysis of voxel-based morphometry studies of gray matter abnormalities in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9797-5>

Danksagung

Ich danke PD Dr. Dr. Christian Vollmar, Prof. Dr. Jan Rémi, Prof. Dr. Soheyl Noachtar und PD Dr. Elisabeth Kaufmann für ihre Betreuung, die herzliche Aufnahme in die Epilepsie-Arbeitsgruppe und insbesondere dafür, dass sie meine Begeisterung für die Epileptologie geweckt haben.

Ich danke meinen Freundinnen und Freunden, die mich während des Studiums und der Promotion begleitet haben, und vor Allem meinen Mitbewohnern in dieser Zeit, Sebastian Schwinghammer und Maximilian Wietrzichowski.

Ich danke meiner Familie und besonders meinen Eltern, Dr. Michaela Habermann-Fearns und Dr. James Fearns, dafür, dass sie mich schon immer in Allem unterstützen.