

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Ernst-
Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Institut für Radiologie der Universitätsmedizin Greifswald.

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten.

Thema:

**Diagnostischer Mehrwert einer morphologischen 3D- Analyse von
kryptogenen Epilepsien in einem tertiären Epilepsiezentrum**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2021

vorgelegt von: Fabian

Schwitzing

geboren am: 19.09.1990 in

Rostock

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Professor André Kemmling

2. Gutachter: Professor Sönke Langner

Ort, Raum: Greifswald, Demonstrationsraum Radiologie

Tag der Disputation: 15.08.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Formen epileptischer Anfälle	1
1.3 Ursachen für Epilepsien	4
1.4 Klassifikation der Epilepsien	4
1.5 Fokale kortikale Dysplasie	5
1.6 Diagnostisches Vorgehen.....	8
1.6.1 Klinische Untersuchung	8
1.6.2 Elektroenzephalogramm	8
1.6.3 Magnetresonanztomographie	9
1.6.4 Funktionelle Verfahren.....	10
1.7 Fragestellung.....	11
2 Materialien und Methoden.....	12
2.1 Patientenkollektiv.....	12
2.2 MRT-Bildgebung.....	12
2.3 MAP-Analyse - 3D-Voxel-basierte morphometrische Analyse.....	14
2.4 Auswertung	16
2.5 Statistik.....	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientenkollektiv.....	18
3.2 Auswertung der Parameterkarten.....	19
3.3 Analyseergebnisse	20
3.4 Sensitivität und Spezifität	31
4 Diskussion.....	33
5 Zusammenfassung.....	47
6 Literaturverzeichnis	48
7 Eidesstattliche Erklärung.....	57
8 Lebenslauf	58
9 Danksagung.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Epilepsien entsprechend ihres Ursprungs	3
Abbildung 2: Fokale kortikale Dysplasie	6
Abbildung 3: Analysealgorithmus	15
Abbildung 4: Übersichtsflussdiagramm zur Darstellung des Auswerteverfahrens. ...	17
Abbildung 5: Übersichtsflussdiagramm der Patientenaquirierung	19
Abbildung 6: Mengendiagramm der Parameterkarten mit Darstellung der Überschneidungen	20
Abbildung 7: Prä- und Postoperative Aufnahmen des MAP-Analyse positiven Patienten mit Diagnoseänderung und epilepsiechirurgischem Eingriff	21
Abbildung 8: Gyrierungsstörung (Polymikrogyrie mit Pachygyrie)	25
Abbildung 9: Frontobasaler Defekt links	26
Abbildung 10: Posttraumatischer Befund paramedian links frontal.....	27
Abbildung 11: Postischämische Veränderungen links	28
Abbildung 12: Tumor temporal links	29
Abbildung 13: PRES	29
Abbildung 14: Flussdiagramm der Analyseergebnisse	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifizierung der Epilepsien nach ihrer Ätiologie.....	5
Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der FCD der ILAE-Task Force im Vergleich zu einem beispielhaften älteren Klassifikationsmodell.....	7
Tabelle 3: Standard Epilepsie MRT-Routine Protokoll.....	13
Tabelle 4: Verlauf der Patienten mit Konsensdiagnose FCD.....	23
Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität ohne Berücksichtigung der Verifikation	31
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der JPK	32
Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der EPK.....	32
Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität der TPK.....	32

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
3T	3 Tesla
7T	7 Tesla
CEDs	continuous epileptiform discharges/ kontinuierliche epileptoforme Entladungen
CPK	Combined-Image/ Combined-Map/ Combined-Parameterkarte
CT	Computertomographie
DGN	deutsche Gesellschaft für Neurologie
DICOM	digital imaging and communication
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung/ diffusion-tensor-imaging
EEG	Elektroenzephalogramm/-graphie
EPK	Extension-Image/ Extension-Map/ Extension-Parameterkarte
ETLE	Extratemporale Epilepsien
ETP	epilepsietypische Potentiale
FCD	fokal kortikale Dysplasien/ focal cortical dysplasia
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery/ flüssigkeitsgedämpfte Inversion-Recovery-Sequenz
FN	falsch negativ
FoV	field of view/ Untersuchungsbereich
FP	falsch positiv
GM	graue Substanz/ grey matter
HARNESS-MRT-Protokoll	Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences-MRI-protocol/ Harmonisierte Struktursequenzen der Bildgebung des zentralen Nervensystems bei Epilepsien-MRT-Protokoll
IBE	international bureau for epilepsy
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme/ international statistical classification of diseases and related health problems
IFE	idiopathisch fokale Epilepsie
IGE	idiopathisch globale Epilepsie
ILAE	international league against epilepsy
JPK	Junction-Image/ Junction-Map/ Junction-Parameterkarte
KFE	kryptogen fokale Epilepsie

KGE	kryptogen generalisierte Epilepsie
MAP	morphometrisches Analyseprogramm
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	montreal neurological institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
PACS	picture archiving and communication system
PAT	parallel acquisition technique/ parallele Aufnahmetechnik
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PME	progressive myoklonus Epilepsie
Px	Pixel
REDs	recurrent epileptiform discharges/ wiederkehrende epileptoforme Entladungen
REM	rapid eye movement
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
SFE	symptomatisch fokale Epilepsie
SPECT	Einzelphotonenemissions-Computertomographie
SPM	statistisch parametrischen Kartierung/ statistical parametric mapping
TA	acquisition time/ Erfassungszeit
TE	echo time/ Echozeit
TI	inversion time/ Inversionszeit
TLE	Temporallappenepilepsie
TPK	Thickness-Image/ Thickness-Map/ Thickness-Parameterkarte
TR	repetition time/ Wiederholungszeit
VBM	voxel-based morphometry/ voxel-basierte Morphometrie
WM	weiße Substanz/ white matter

1 Einleitung

1.1 Definition

Der epileptische Anfall (engl. epileptic seizure) wird durch ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/ oder Symptomen von übersteigerten oder synchronen neuronalen Aktivitäten im Gehirn charakterisiert und unterscheidet sich dadurch von nicht epileptogenen Anfällen [64].

Die internationale Liga gegen Epilepsie (international league against epilepsy, ILAE) und das internationale Board für Epilepsie (international bureau for epilepsy, IBE) definieren das Krankheitsbild der Epilepsie als eine Prädisposition, einen epileptischen Anfall auszubilden. Das Krankheitsbild wird durch neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Konsequenzen dieses Zustandes charakterisiert und erfordert definitionsgemäß das Auftreten von mindestens einem epileptischen Anfall [22].

Zur Diagnose einer Epilepsie führen weiterhin folgende durch die ILAE definierte Kriterien: 1. Das Auftreten von mindestens zwei Anfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden. 2. Das Auftreten eines Anfalls, wenn dieser mit einer hohen Wahrscheinlichkeit verbunden ist, während der nächsten zehn Jahre weitere Anfälle zu erleiden. Falls diese Risikoabschätzung nicht möglich oder eindeutig ist, sollte die Diagnose nach erster Bedingung gestellt werden. 3. Die Diagnose eines Epilepsie-Syndroms. Eine Epilepsie gilt als ausgeheilt, wenn Patienten seit zehn Jahren anfallsfrei sind und seit mindestens fünf Jahren keine antiepileptische Medikation mehr einnehmen. Bei altersabhängigen Epilepsie- Syndromen, wie zum Beispiel der juvenilen Absence-Epilepsie, gilt eine Epilepsie als überwunden, wenn Patienten jenseits des krankheitstypischen Alters sind [23].

1.2 Formen epileptischer Anfälle

Epileptische Anfälle werden nach der Art des Beginns kategorisiert. Dabei kann zwischen fokalen Anfällen, generalisierten Anfällen und Anfällen unbekanntem Ursprungs unterschieden werden.

Fokale Anfälle gehen von einer strukturellen Läsion aus. Diese stellt ein umschriebenes epileptogenes Netzwerk dar, das seinen Ursprung häufig in subkortikalen Strukturen hat. Dabei sind die Anfälle auf eine Hemisphäre beschränkt.

Prinzipiell können fokale Anfälle entsprechend ihrer Bewusstseinslage in Anfälle mit erhaltenem oder mit eingeschränktem Bewusstsein unterschieden werden.

Hinsichtlich ihres klinischen Beginns kann weiter in motorisch und nicht-motorisch beginnende Anfälle unterschieden werden. Eine Sonderform stellt der Anfallstyp des „fokal beginnenden und sich dann bilateral ausbreitenden tonisch-klonischen Anfalls“ aufgrund seines häufigen Auftretens dar und ersetzt den älteren Begriff „sekundär generalisiert tonisch-klonisch“. Dabei handelt es sich um eine fokal beginnende und dann generalisiert ausbreitende Symptomatik.

Generalisierte Anfälle gehen im Gegensatz zu fokalen Anfällen immer mit einer Bewusstseinsstörung einher. Sie beginnen innerhalb eines kleinen epileptogenen Netzwerkes, breiten sich dann aber schnell über beide Hemisphären aus.

Generalisierte Anfälle können in motorische und nicht-motorische Anfälle unterteilt werden, wobei letztere dann als Absencen bezeichnet werden.

Die dritte Gruppe der Anfälle ist die Gruppe der Epilepsien unbekanntes Ursprungs. Diese Gruppe lässt sich weiter in motorische, nicht-motorische und unklassifizierte Anfallsformen aufteilen. Der Begriff unklassifiziert umfasst sowohl Anfälle mit Mustern, die nicht in die anderen Kategorien passen, als auch Anfälle, die nicht genügend Informationen enthalten, um eine Kategorisierung zu ermöglichen.

Die entsprechende Übersicht der verschiedenen Anfallsformen ist in Abbildung 1 modifiziert nach Fischer et al. [24] dargestellt.

Fokaler Anfall		Generalisierter Anfall	Unbekannter Ursprung
Bewusst ¹	Unbewusst		
Motorisch Automatismen Atonisch ² Klonisch Epileptischer Spasmus ² Hyperkinesie Myoklonien Tonisch Nichtmotorisch Automatismen Verhaltensstörung/- stop Kognitiv Emotional	Motorisch Tonisch-Klonisch Klonisch Tonisch Myoklonisch Myoklonisch-Tonisch- Klonisch Myoklonisch-Atonisch Atonisch Epileptischer Spasmus Nichtmotorisch Typisch Atypisch Myoklonisch	Motorisch Tonisch-Klonisch Epileptischer Spasmus Nichtmotorisch Verhaltensstörung/- stop	
Fokal beginnend und bilateral ausbreitender tonisch-klonischer Anfall			Unklassifiziert

Abbildung 1: Einteilung der Epilepsien entsprechend ihres Ursprungs

(Übersicht modifiziert nach Fischer et al. [24])

¹Bewusst (erhaltenes Bewusstsein) meint, sich seiner Person und der Umwelt bewusst zu sein/ diese aktiv wahrnehmen zu können

²Mit oder ohne Veränderungen des Bewusstseins

1.3 Ursachen für Epilepsien

Epilepsien haben eine Vielzahl von Ursachen. Dazu gehören genetische Dispositionen (zum Beispiel Ionenkanal- oder Transmitterrezeptormutation), verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnmissbildungen/-schäden sowie strukturelle Läsionen des Gehirns bedingt durch postentzündliche oder posttraumatische Veränderungen, Tumoren, vaskuläre Läsionen u.a. [19] [18].

1.4 Klassifikation der Epilepsien

Anhand Ätiologie, Lokalisation des epileptogenen Fokus und Ausbreitung des epileptischen Anfalls lassen sich Epilepsien in verschiedene Subgruppen einteilen, wobei dies nach dem ersten Anfall nicht immer möglich ist, da hierzu eindeutige EEG (Elektroenzephalogramm/-graphie)-Befunde und/oder ein charakteristischer MRT (Magnetresonanztomographie)-Befund notwendig sind [19].

Die ursprünglich etablierte Klassifikation der Epilepsien durch die ILAE von 1981 und 1989 [6] [19] wurde durch eine neue Einteilung (siehe Tabelle 1) ersetzt [18], wobei sich aufgrund ihrer therapiepragmatischen Prägnanz die Einteilung von 1981 bis heute durchsetzt.

Die idiopathischen Epilepsien besitzen keine externe Ursache und sind eng mit einer genetischen Disposition verbunden. Die symptomatischen Epilepsien besitzen ein organisches Korrelat und subsumieren zum Beispiel Zustände nach Fehlbildungen, Stoffwechselstörungen, Schlaganfällen oder Tumorerkrankungen, etc. Die Gruppe der kryptogenen Epilepsien besitzt zum Diagnosezeitpunkt keine eindeutige Ursache, wobei eine zugrundeliegende strukturelle Hirnveränderung vermutet wird. Diese Gruppe wird mit fortschreitender diagnostischer Weiterentwicklung immer kleiner. Bis zu 40% der fokalen Epilepsien sind kryptogen, wovon der größte Teil ETLE (Extratemporale Epilepsien) sind [70].

Tabelle 1: Klassifizierung der Epilepsien nach ihrer Ätiologie

Alte Klassifikation nach ILAE 1989	Neue Klassifikation nach ILAE 2017
Idiopathisch	Genetisch
Symptomatisch	Strukturell Infektiös Metabolisch Immunologisch
Kryptogen	Unbekannt

1.5 Fokale kortikale Dysplasie

FCDs sind für bis zu 25% der Patienten mit fokalen Epilepsien [5] verantwortlich. Sie sind definiert als Entwicklungsstörungen des kortikalen Hirnparenchyms. Dabei handelt es sich um eine fokale Störung der Zytoarchitektur [47]. Das Spektrum der histopathologischen Veränderungen reicht dabei von leichten kortikalen Störungen bis hin zu schweren Mustern kortikaler Dyslaminiierung mit großen bizarren Neuronen, Ballonzellen und Astrozytose [25]. Histologisch lassen sich FCDs in architektonische und zytoarchitektonische Veränderungen mit oder ohne zusätzlichen epileptogenen Läsionen einteilen. Eine veraltete Einteilung betrachtete dabei drei verschiedene Gruppen. Gruppe (1) enthält architektonische Dysplasien, welche durch abnormale kortikale Laminierung und ektopische Neuronen in der weißen Substanz gekennzeichnet sind. Gruppe (2) umfasst zytoarchitektonische Dysplasien und Neurofilament-angereicherte Riesenneuronen zusätzlich zu veränderter kortikaler Laminierung. Gruppe (3) beinhaltet, zusätzlich zur Dyslaminiierung, die Taylor-artigen kortikalen Dysplasien, welche als riesige dysmorphe Neuron- und Ballonzellen beschrieben werden [67]. Die neue Einteilung durch die ILAE-Task Force (Internationale Liga gegen Epilepsie-Einsatzgruppe) berücksichtigt zusätzlich, dass bildmorphologisch ähnliche Befunde der histopathologisch verschiedenen FCD-Subtypen in einem neuen Klassifikationssystem besser dargestellt werden [9].

FCD Typ I: abnorme radiale und/oder tangentielle kortikaler Laminierung.

FCD Typ II: dysmorphe Neurone ohne (Typ IIa) oder mit (Typ IIb) Ballonzellen.

FCD Typ III: Veränderungen wie FCD Typ I/II in Verbindung mit zusätzlich einer Hauptläsion wie Hippocampus-Sklerose, Tumoren, Glia-assoziierten Veränderungen, Gefäßfehlbildung oder jeglichen anderen früh erworbenen Läsionen [9]. In Abbildung 2 ist eine typisch diffizile Aufnahme einer FCD in der MRT dargestellt.

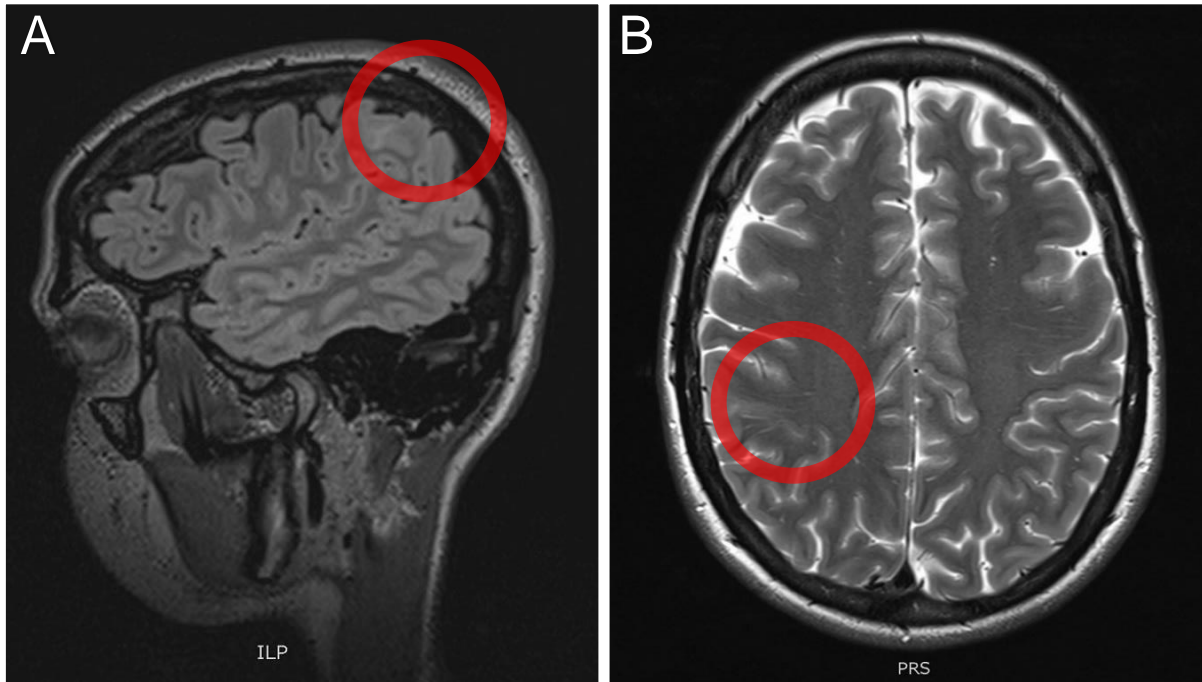


Abbildung 2: Fokale kortikale Dysplasie

27-jähriger Patient mit rezidivierenden fokalen Anfällen mit Verdacht auf Anfallsursprungszone parietal rechts (Markierung der FCD mit rotem Kreis)

A) sagittale 3D FLAIR-Aufnahme, in der sich die pathologischen Veränderungen (roter Kreis) besser abgrenzen lassen

B) axiale T2w-TSE Sequenz; der Kortex ist verbreitert und hyperintens, die Mark-Rinden-Grenze ist unscharf (roter Kreis)

Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der FCD der ILAE-Task Force im Vergleich zu einem beispielhaften älteren Klassifikationsmodell

	Tassi et al 2002 [67]	Blumcke et al. 2011 [9]
Gruppe I	Architektonische Dysplasie	FCD Typ I:
	<ul style="list-style-type: none"> - Ektopische Neurone in der weißen Substanz - Dyslaminierung 	Mikroskopische isolierte Läsion in einem oder mehreren Lappen <ul style="list-style-type: none"> - Ia: radiale Dyslaminierung - Ib: tangentielle Dyslaminierung - Ic: Kombination aus Ia und Ib
Gruppe II	Zytoarchitektonische Dysplasien	FCD Typ II:
	<ul style="list-style-type: none"> - Neurofilament angereicherte Riesenzellen - Dyslaminierung 	Kortikale Dyslaminierung und dysmorphe Neurone, verschwommener Übergang von weißer zu grauer Substanz <ul style="list-style-type: none"> - IIa ohne Ballonzellen - IIb mit Ballonzellen
Gruppe III	Taylor-artige Dysplasien ¹	FCD Typ III:
	<ul style="list-style-type: none"> - Riesige dysmorphe Neurone und Ballonzellen - Dyslaminierung 	Zelluläre Abnormalitäten wie in FCD Typ I/II <ul style="list-style-type: none"> - IIIa: Zusätzliches Auftreten von Temporallappensklerose - IIIb: Zusätzliches Auftreten von epilepsieassoziierten Tumoren - IIIc: Zusätzliches Auftreten von vaskulären Malformationen oder Glianarben - IIId: Zusätzlich zu epileptogenen Läsionen²

¹Taylor-artige Dysplasien (eng. Taylor like dysplasia) - Ballonzellen sind pathognomonische neuronale Zellen für Taylor-Typ-Dysplasie (erstmalig 1971 von Taylor et al. beschrieben) [68]

²Epileptogene Läsionen wie Traumata, Ischämien oder Enzephalitiden

1.6 Diagnostisches Vorgehen

1.6.1 Klinische Untersuchung

Eine Epilepsie kann nur diagnostiziert werden, wenn Anfälle klinisch belegbar sind [19]. Dazu gehören die klinisch neurologische Untersuchung und der Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen, wie psychogene Anfälle, (konvulsive) Synkopen und REM (rapid eye movement)-Schlaf-Verhaltensstörungen. Daher ist ein richtungsweisendes Abfragen von charakteristischen Symptomen und postiktaler Phänomene im Rahmen einer detaillierten Anamnese unablässig.

1.6.2 Elektroenzephalogramm

Das EEG gehört zur Standarddiagnostik bei Epilepsien und bietet einen direkten Hinweis auf pathologisch entladende Neuronenverbände. Durch den Nachweis von epilepsietypischen Potentialen (ETP) kann eine Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom stattfinden und möglicherweise ein Ursprungsherd ausgemacht werden. Es erlaubt die Abschätzung des Rezidivrisikos nach einem ersten Anfall und stellt den Goldstandard bei der präoperativen Epilepsieabschätzung dar, ist aber alleine nicht geeignet, um eine Epilepsie zu belegen oder auszuschließen, sondern sollte immer im Kontext mit der Bildgebung und der Semiologie betrachtet werden [19] [52]. Das EEG ist auch bei Kindern nach einem ersten unprovokierten epileptischen Anfall im wachen und schlafenden Zustand indiziert [58]. ETP oder epilepsietypische Muster (ETM) charakterisieren sich durch einen spitzen oder steilen (zackenartigen) Verlauf und grenzen sich dadurch von der Grundaktivität der Neuronenverbände ab. Dazu gehören kombinierte Komplexe aus Wellen und Spitzen (Spike-Wave-Komplexe) und Komplexe aus vielen Spitzen in schneller Folge (Poly-Spike-Komplexe) [65]. In vielen Fällen ist eine genaue Bestimmung des Fokus durch ein Oberflächen-EEG nur schwer möglich. Für FCDs sind zum Beispiel rhythmisch wiederkehrende Entladungen (REDs) und kontinuierlich epileptiforme Entladungen (CEDs) hochspezifische und sensitive Indikatoren [26]. Bei tiefer Lage oder sehr subtilen Befunden, beispielsweise in orbitofrontaler Region oder bei kleinen FCDs, können Epilepsie-typische Potentiale allerdings fehlen [75]. Eine invasive elektroenzephalographische Untersuchung kann dann dazu genutzt werden, die Epilepsieursprungszone präziser zu bestimmen, wenn eine nichtinvasive Oberflächen-EEG Untersuchung keine eindeutigen Daten liefern kann. Mithilfe von

implantierten subduralen Streifen und Gitterelektroden werden insbesondere prächirurgisch Aufnahmen zur genaueren Kartierung des Fokus gemacht [38].

1.6.3 Magnetresonanztomographie

Entsprechend der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [18] spielt die Computertomographie (CT) nur in der Akutdiagnostik, zum Beispiel zum Ausschluss von Blutungen, oder dem Nachweis von Verkalkungen als Hinweis auf einen Hirntumor oder eine mögliche vaskuläre Ursache o.ä. eine Rolle. Dabei hat die CT eine relativ geringe diagnostische Ausbeute von ca. 30% für die Detektion einer zugrundeliegenden Läsion bei fokalen Epilepsien [12]. Ansonsten ist das bildgebende Verfahren der Wahl die MRT. Sie bietet als nichtinvasive Methode ohne den Einsatz ionisierender energiereicher Strahlen und damit ohne bisher bekannte biologische Nebenwirkungen die sensitivste und spezifischste neuroradiologische Bildgebungsmodalität zum Nachweis von Läsionen bei Patienten mit Epilepsie [79].

Neben der Standard-Untersuchung zum Ausschluss eines Hirntumors oder entzündlicher Veränderungen [18] ist insbesondere bei fokalen Läsionen eine spezielle MR-Untersuchung unter Verwendung angulierter sowie hochauflösender 3D-Sequenzen notwendig [53]. Dabei kann die diagnostische Ausbeute durch die Befundung eines auf die Epilepsie-Diagnostik spezialisierten Befunders unter Kenntnis von Semiologie und EEG-Befund erhöht werden [70] [71].

Bei nachgewiesener Läsion kann die MRT auch genutzt werden, um die Läsion zu überwachen, zum Beispiel hinsichtlich Tumorprogress. Diffusionsgewichtete Bildgebungen (DTI), dreidimensionale (3D) Rekonstruktionen und die Fusion bzw. Koregistrierungen verschiedener Bildgebungsmodalitäten sind wichtige Werkzeuge in der chirurgischen Planung [12]. Trotz der Fortschritte in der strukturellen und funktionellen MRT zeigen 20–30% der Patienten mit TLE (Temporallappenepilepsie) und 20–40% der Patienten mit ETLE keine Hinweise einer zugrundeliegenden Läsion in der MRT. Die MRT kann dabei insbesondere bei einigen Formen von Missbildungen der kortikalen Entwicklung unauffällig sein [48]. Nicht alle MRT-Anomalien verursachen Anfälle und nicht alle Anfälle entstehen durch identifizierte strukturelle zerebrale Anomalien [12].

1.6.4 Funktionelle Verfahren

Bleibt die MRT unauffällig, können Bildrekonstruktionen eine bessere Beurteilung diskreter oder subtiler struktureller Läsionen ermöglichen. Dies trifft insbesondere für FCD zu [4] [15]. FCDs stellen eine besondere Anforderung an die Bildgebung dar [19] [54]. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Modalitäten hat sich die VBM (voxel-based morphometry/ voxel-basierte Morphometrie) nicht als Ersatz, sondern als einfache und kostengünstige zusätzliche Untersuchung zur Verbesserung der Befundqualität kryptogen fokaler Epilepsien herausgestellt [39].

Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) stellt einen voxelweisen Vergleich der lokalen Konzentration der grauen Substanz zwischen zwei Gruppen von Probanden dar [2]. Ein Programm zur statistischen Analyse vergleicht dabei die Bilder. Diese werden dazu zuvor aneinander angepasst, um einem identischen stereotaktischen Raum zu entsprechen, was als "räumliche Normalisierung" bezeichnet wird. Danach erfolgt die Segmentierung in verschiedene Gewebekompartimente, sodass jeder Voxel mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu einer bestimmten Gewebeklasse zugeordnet werden kann. Danach werden die Bilder geglättet, um die Varianz zwischen verschiedenen Gehirnen zu verringern [40]. VBM wird in den meisten Studien zur Beurteilung der grauen Substanz verwendet.

Das morphometrische Analyse Programm (MAP) von Huppertz et al. kann als Weiterentwicklung dieser Technik gesehen werden. Nach Normalisierung und Segmentierung in gleicher Vorgehensweise werden in dieser Methode die Bilder dann in graue und weiße Substanz segmentiert und anschließend daraus ein Binärbild erstellt, welches die Verteilung dieser Voxel darstellt. Diese werde mithilfe von Gauß-Filtern geglättet. Durch Subtraktion einer Normaldatenbank entstehen die „Junction“ Map oder ähnliche Parameterkarten [32] [33] [40].

Neben VBM-Methoden sind grundsätzlich auch andere multimodale Bildgebungstechniken nützlich. Zu diesen multimodalen nichtinvasiven Bildgebungsmethoden gehören die interiktale Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), die Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT), die PET/ MRT-Koregistrierung [30] [48] und andere.

1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den diagnostischen Mehrwert der voxel-basierten morphometrischen Analyse für die diagnostische Beurteilung von MR-Untersuchungen von Patienten mit einer kryptogenen fokalen Epilepsie in einem tertiären Epilepsiezentrum zu evaluieren.

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv alle Patienten in der Datenbank des Epilepsiezentrum der Universitätsmedizin Greifswald mit einer kryptogen fokal diagnostizierten Epilepsie identifiziert, die zwischen Januar 2009 und November 2015 ein MRT des Neurokraniums mit einem dezidierten Epilepsie-MRT bei 3 Tesla (3T) erhalten haben.

Weitere Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 95 Jahren; abschließende Diagnose einer Epilepsie nach ICD 10 (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme/ international statistical classification of diseases and related health problems) Kriterien; mindestens 1 EEG/Video-EEG.

Ausschlusskriterien waren: Andere Anfallsursachen (Alkoholabusus und psychogene Anfälle); Bewegungsartefakte, die eine weitere Verarbeitung der MR-Daten verhinderten; postoperativ anfallsfreie Patienten, da bei diesen kein erneuter Fokus zu erwarten ist.

Die Studie erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki und wurde von der ansässigen Ethikkommission genehmigt.

2.2 MRT-Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte mit 3T (Magnetom Verio, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer 32-Kanal Kopfspule zur Signaldetektion. Das Untersuchungsprotokoll enthielt mindestens eine T1-gewichtete MPR (MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)) -Sequenz und eine 3D-FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery/ flüssigkeitsgedämpfte Inversion-Recovery-Sequenz). Die Sequenzparameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Standard Epilepsie MRT-Routine Protokoll

	T1 MPR	3D-FLAIR
Allgemein:		
TA ¹	4:18	5:52
PAT ²	2	2
Voxelgröße	0.9×0.9×0.9 mm	1.0×1.0×1.0 mm
Routine:		
Schichten im 3D-Block	192	160
FoV ³ Auslese	221 mm	250 mm
FoV ³ Phase	100.0 %	100.0 %
Schichtdicke	0.90 mm	1.00 mm
TR ⁴	1900 ms	5000 ms
TE ⁵	2.58 ms	388 ms
Kontrast:		
TI ⁶	900 ms	1800 ms
Fettunterdrückung	Keine	Keine
Wasserunterdrückung	Keine	Keine
Sequenz:		
Dimension	3D	3D
Bandbreite	170 Hz/Px ⁷	781 Hz/Px ⁷
Echoabstand	7.8 ms	3.36 ms

¹ TA - acquisition time/ Erfassungszeit

² PAT - parallel acquisition technique/ parallele Aufnahmetechnik

³ FoV - field of view/ Untersuchungsbereich

⁴ TR - repetition time/ Wiederholungszeit

⁵ TE - echo time/ Echozeit

⁶ TI - inversion time/Inversionszeit

⁷ Px - Pixel

2.3 MAP-Analyse - 3D-Voxel-basierte morphometrische Analyse

Die Datensätze werden zunächst aus dem PACS (Picture Archiving and Communication System) im DICOM (Digital Imaging and Communication)-Format auf eine dedizierte Auswertestation übertragen. Die weitere Bildverarbeitung verläuft semi-automatisiert und nutzt ein MATLAB® (Version R2014b, MathWorks®)-Stapelverarbeitungsskript unter Verwendung des von Huppertz et al. [32] beschriebenen SPM-basierten (statistical parametric mapping-SPM12) Programmes zur statistisch parametrischen Kartierung.

Der 3D-T1-Datensatz jedes Patienten wird auf Basis des Standardgehirns des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert und anschließend in die graue Substanz (GM), die weiße Substanz (WM) und den Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit) segmentiert und gleichzeitig auf Inhomogenitäten mit geringer Intensität korrigiert. Anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen der Grauwerte für jede Gewebeklasse und daraus resultierenden individuellen oberen und unteren Intensitätsschwellwerten, erfolgt dann die Umwandlung in ein Binärbild. Dieses kann dann anhand entstehender Faltungskerne gefiltert werden. Als Ergebnis erscheinen Hirnregionen, in denen Voxel mit dem Wert 1 gruppiert sind (viele Faltungskerne), in dem gefalteten Bild hell. Der Vergleich findet mittels einer Subtraktion zwischen gefaltetem Patientenbild und Normaldatenbank statt. Im resultierenden Übergangszonen-Bild (Junction-Map, Junction-Parameterkarte, JPK) können sich Übergangszonen zwischen weißer und grauer Substanz hell darstellen, wenn dieser Bereich nicht eindeutig definiert ist und keine eindeutige Grenze besitzt. Im Abgleich mit der Normaldatenbank entstehen so zwei weitere dreidimensionale parametrische Karten. Eine abnorme Ausdehnung der grauen Substanz in die weiße Substanz wird im „Extension-Image“ (Extension-Map, Extensions-Parameterkarte, EPK) visualisiert und eine abnorme Dicke des Kortex im sogenannten „Thickness-Image“ dargestellt (Thickness-Map, Thickness-Parameterkarte, TPK). Eine Kombination der Parameterkarten wird als Combined-Image (Combined-Map, Combined-Parameterkarte, CPK) bezeichnet. In gleicher Vorgehensweise erfolgt der Analysealgorithmus basierend auf FLAIR-Karten. In einer Tabelle werden detektierte Läsionen erfasst. Weiterhin werden Anzahl und Häufigkeit der Parameterkarten in einer Tabelle zusammengefasst und statistisch ausgewertet.

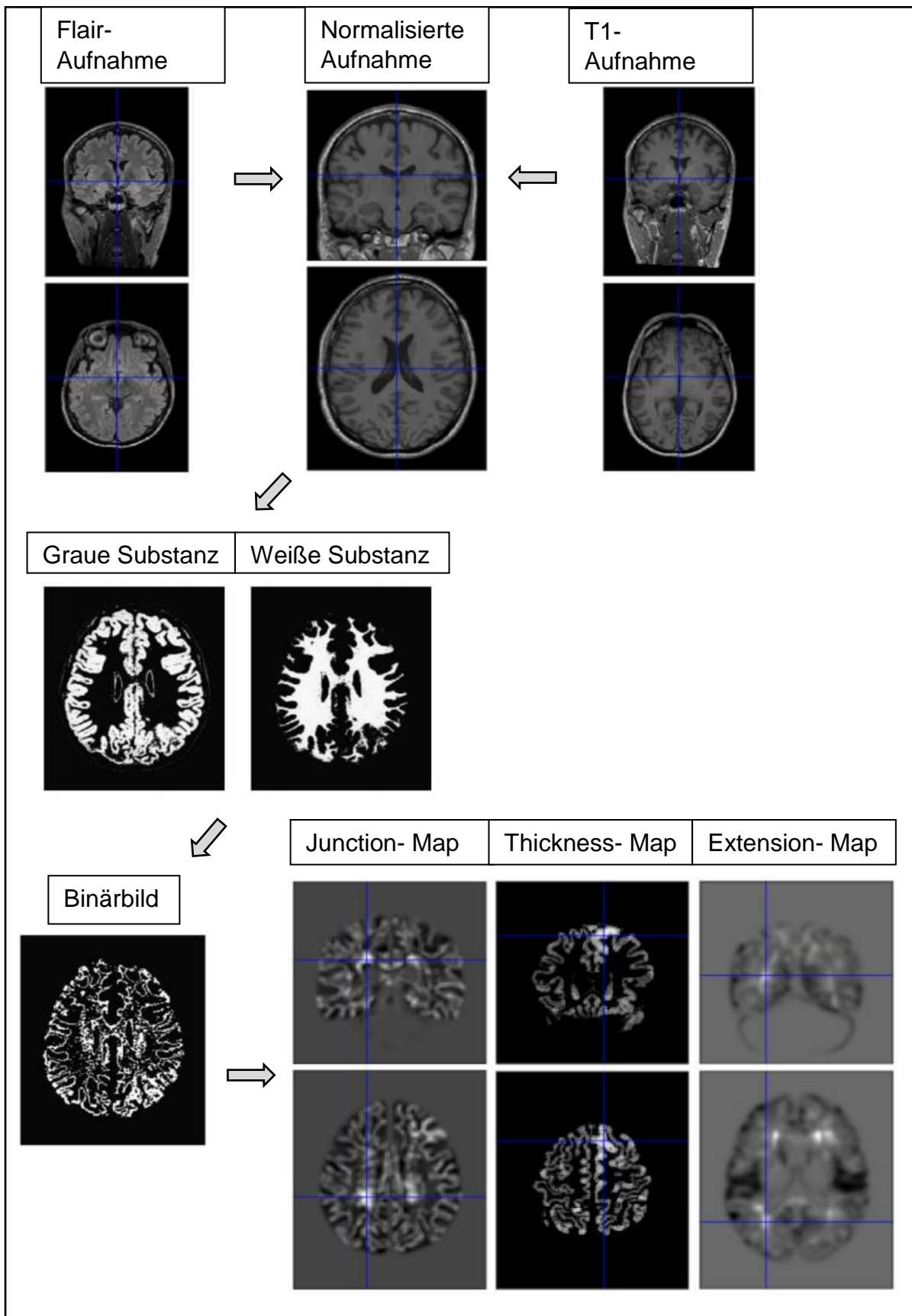


Abbildung 3: Analysealgorithmus

Die Abbildung stellt den Analysealgorithmus modifiziert nach Huppertz et al. [34] dar.

2.4 Auswertung

Die in der MAP-Analyse detektierten Auffälligkeiten werden durch zwei Auswerter in Konsens beurteilt. Dabei handelt es sich um einen neurologischen Facharzt mit Schwerpunkt Epileptologie und 9 Jahren Erfahrung in der Beurteilung von Epilepsie-Patienten und einen Neuroradiologen mit 13 Jahren Erfahrung in der Beurteilung von Epilepsie-MRT.

Zur Beurteilung werden die anatomische 3D-T1w- und die FLAIR-Aufnahme auf einer Osirix-Workstation beurteilt. Ließ sich die in den Parameterkarten detektierte Läsion in den anatomischen Bildern retrospektiv identifizieren, dann erfolgte die Korrelation der Lokalisation der Läsion mit den klinischen Beschwerden des Patienten. War dies ebenfalls kongruent, dann erfolgte die erneute Analyse des EEG. Ließ sich die MR-Läsion hier ebenfalls nachvollziehen, so wurde der Befund als richtig positiv gewertet und die Diagnose des Patienten entsprechend korrigiert. In allen anderen Fällen wurde der Befund als falsch-positiv klassifiziert. Der Auswertepfad ist in Abbildung 4 dargestellt.

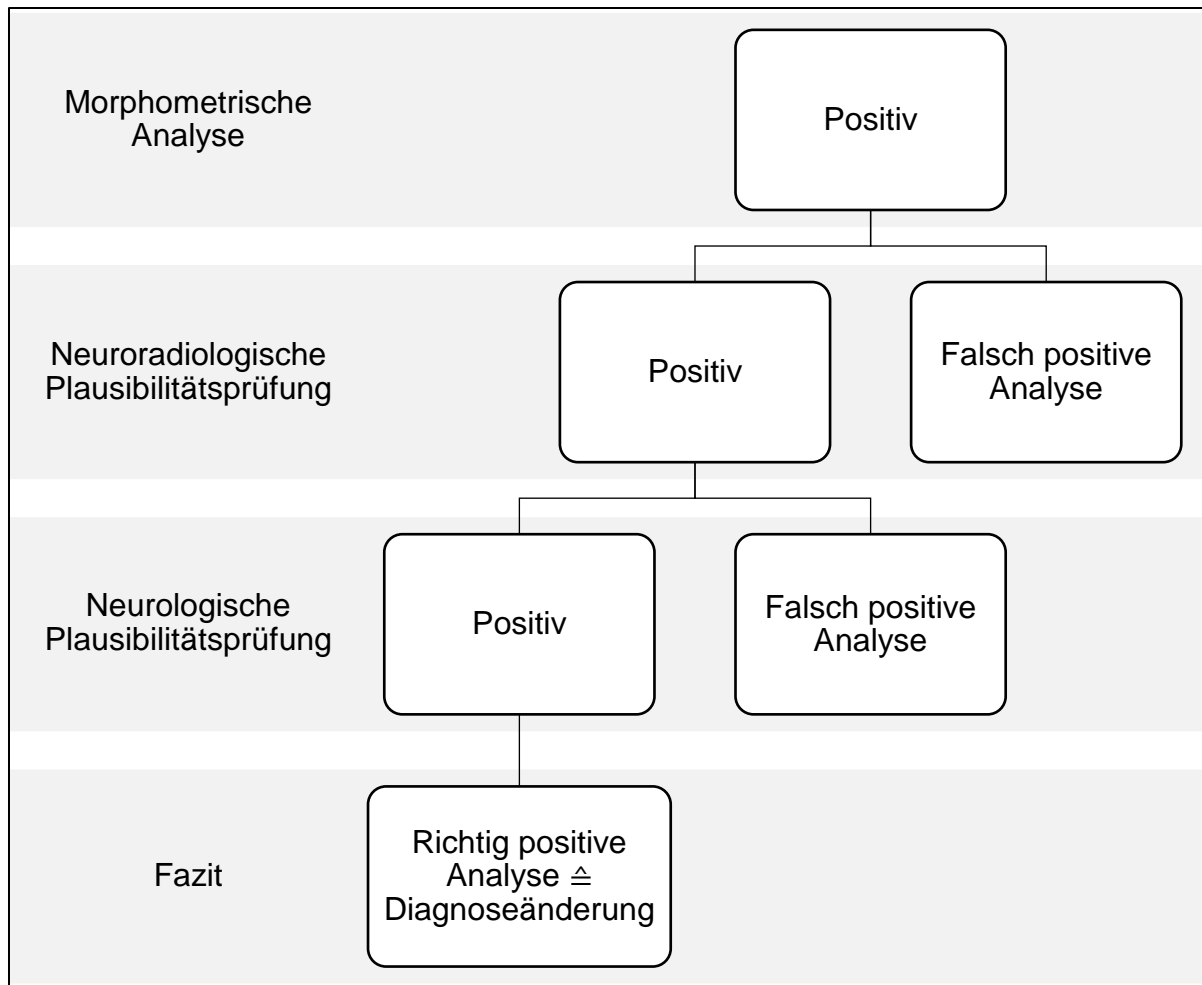


Abbildung 4: Übersichtsflussdiagramm zur Darstellung des Auswerteverfahrens.

Ein positives Ergebnis eines Bearbeitungsschrittes führt zur weiteren Prüfung, während ein negatives Ergebnis in einer falsch positiven Analyse endet.

2.5 Statistik

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der MAP- Analyse erfolgten mittels Vierfeldertafel. A priori wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert. Alle Auswertungen erfolgten mittels Excel® (Microsoft Office® Professional Plus, Version 2019).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Studienzeitraum erhielten 439 Patienten ein Epilepsie-MRT bei 3T. Von diesen mussten 184 Patienten aufgrund von Ausschlusskriterien entfernt werden:

- 25 Patienten wurden aufgrund Alkohol- induzierter Anfälle ausgeschlossen
- 26 Patienten hatten psychogene Anfälle
- 12 Patienten waren aufgrund von Bewegungsartefakten in den MRT-Aufnahmen nicht auswertbar
- 47 Patienten hatten postoperative Kontrolluntersuchungen erhalten und waren postoperativ beschwerdefrei
- 74 Patienten mussten aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten ausgeschlossen werden

Von den verbliebenen 255 Patienten mussten 23 weitere ausgeschlossen werden, da sie nach ILAE- Klassifikation in die Kategorie „unklassifiziert“ eingeordnet wurden oder eine Epilepsie als unwahrscheinlich galt. Die übrigen 232 Patienten wurden entsprechend der ILAE- Klassifikation kategorisiert und den Gruppen kryptogen fokale Epilepsie (KFE), idiopathisch globale Epilepsie (IGE), symptomatisch fokale Epilepsie (SFE), idiopathisch fokale Epilepsie (IFE), kryptogen generalisierte Epilepsie (KGE) oder progressive myoklonus Epilepsie (PME) zugeordnet. Dabei ließen sich 84 KFE-Patienten identifizieren (44 weibliche und 40 männliche Patienten; 18 bis 93 Jahre alt; Durchschnittsalter: 43)

Die Patientenauswahl und die Verteilung auf die weiteren Epilepsieformen sind in Abbildung 5 dargestellt.

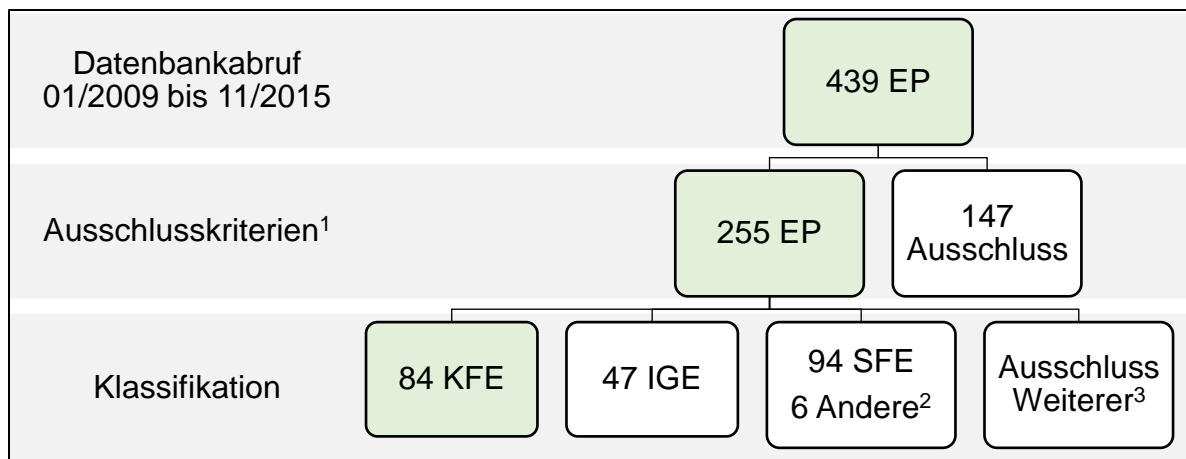


Abbildung 5: Übersichtsflussdiagramm der Patientenaquirierung

EP- Epilepsiepatienten $\hat{=}$ Anzahl der verbleibenden Patienten

¹Ausschlusskriterien: Alkoholabusus, psychogene Anfälle, Bewegungsartefakte, postoperativ beschwerdefrei, fehlende oder unvollständige Daten

²4 Patienten IFE, 1 Patient KGE, 1 Patient PME

³23 Patienten wurden aufgrund unklassifizierter oder unwahrscheinlicher Epilepsie ausgeschlossen.

3.2 Auswertung der Parameterkarten

Bei 19 von 84 Patienten (22,62%) wurden durch die semiautomatische MAP-Analyse in den ausgewerteten MRT-Datensätzen keine Auffälligkeiten detektiert und dementsprechend keine Parameterkarten generiert. Bei den verbleibenden 65 Patienten (77,38%) wurde in 64 Fällen eine Läsion in der EPK, 18-mal in der TPK und 212-mal in der JPK detektiert. Es ergibt sich eine Häufigkeit von 0,76 EPK-Läsionen/ Patienten, 0,21 TPK-Läsionen/ Patient und 2,52 JPK-Läsionen/ Patient. In der Summe entstehen somit pro Patienten circa 3,49 Parameterkartenfunde.

In Abbildung 6 ist das Verhältnis der Parameterkarten in einem Mengendiagramm angegeben. Die Darstellung einer möglichen Läsion in 2 verschiedenen Parameterkarten gleichzeitig erfolgte in 18 Fällen und in 3 verschiedenen Parameterkarten gleichzeitig in 2 Fällen. Die Überschneidung in 3 Parameterkarten gleichzeitig hatte in keinem Fall einen Mehrwert. Die Überschneidung in 2 Parameterkarten führte nach vollständiger Analyse in 3 Fällen (3/18=16,7%) auch zur Diagnoseänderung. Dabei ist die Kombination nicht entscheidend gewesen, da jeweils eine andere Kombination vorhanden war (einmal EPK+TPK, einmal EPK+JPK, einmal JPK+TPK).

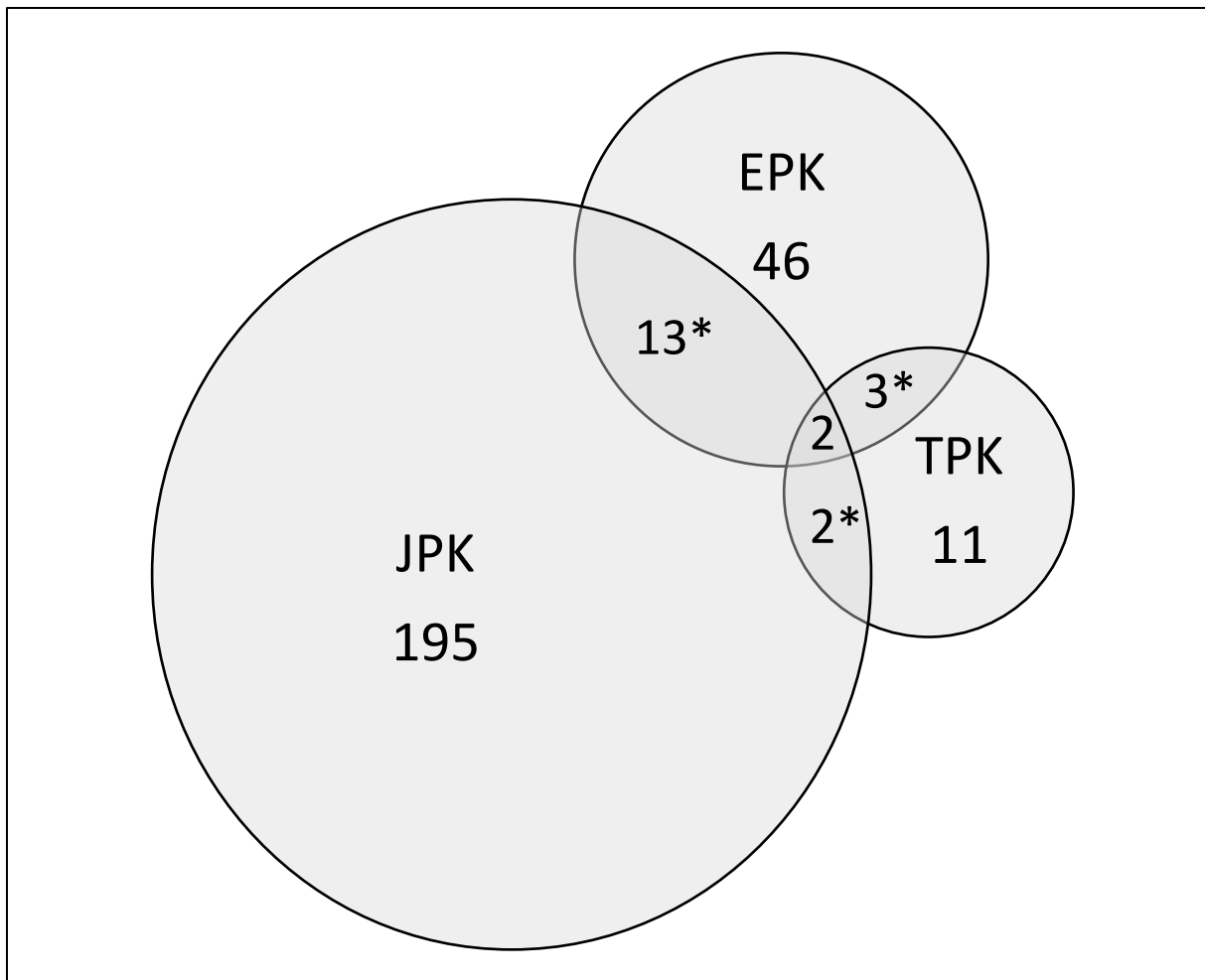


Abbildung 6: Mengendiagramm der Parameterkarten mit Darstellung der Überschneidungen

* - in den markierten Überschneidungen hat jeweils eine Kombination aus zwei verschiedenen Parameterkarten gleichzeitig zu einer Diagnoseänderung geführt

3.3 Analyseergebnisse

In der Zweitbegutachtung der Auffälligkeiten in den Parameterkarten der 65 Patienten ließ sich bei 19 Patienten in den anatomischen Aufnahmen ein pathologisches Ergebnis nachweisen.

In 13 Fällen ergab sich neuroradiologisch der Verdacht auf eine FCD und für 8 von 13 Patienten konnte in der gemeinsamen neuroradiologisch-neurologischen Beurteilung ein Konsens dafür gefunden werden. Drei dieser KFE-Patienten wurden als SFE klassifiziert. Einer dieser SFE-Patienten wurde operiert und war anschließend anfallsfrei (siehe Abbildung 7). In zwei Fällen wurde die Diagnose SFE verworfen, da in der Nachsorge in je einem Fall die Klinik bzw. die erneute MRT-

Bildgebung unauffällig waren. Der klinische Verlauf der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

In 5 Fällen mit neuroradiologischem Verdacht auf eine FCD konnte nach Durchsicht der Ergebnisse der MAP-Analyse kein gemeinsamer neuroradiologisch-neurologischer Konsens gefunden werden. Für 4 dieser 5 Patienten gibt es keine klinischen Verlaufsdaten. Ein Patient erhielt aufgrund fokaler Anfälle eine erneute stationäre Diagnostik. Hier ließ sich jedoch weder klinisch noch im EEG/ Video-EEG ein Fokus identifizieren. Daher werden diese fünf Patienten weiter als KFE klassifiziert.

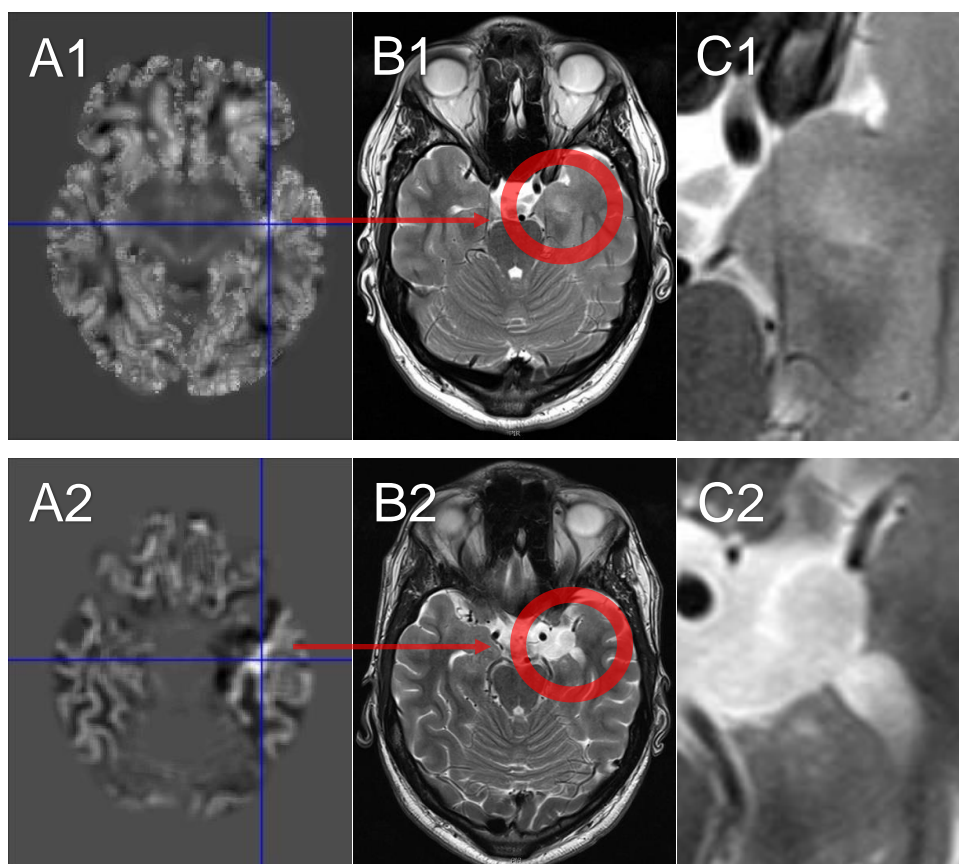


Abbildung 7: Prä- und Postoperative Aufnahmen des MAP-Analyse positiven Patienten mit Diagnoseänderung und epilepsiechirurgischem Eingriff

18 Jahre alter Mann mit rezidivierenden fokalen Anfällen vor und Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff temporal links mit Nachweis einer FCD Typ 1 (nach Blumcke et al.).

A1) Combined-Parameterkarte transversal mit Läsion links temporal präoperativ (Markierung blaues Kreuz)

A2) Junction-Parameterkarte transversal mit Läsion links temporal postoperativ

(Markierung blaues Kreuz)

B1) Präoperative transversale T2w-MRT-Aufnahme mit unscharfer Mark-Rindengrenze temporal links als Zeichen einer FCD, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der CPK

B2) Postoperative transversale T2w-MRT-Aufnahme mit narbiger Veränderung nach epilepsiechirurgischem Eingriff temporal links, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C1) Vergrößerung der präoperativen transversalen T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbar unscharfem Übergang zwischen Mark und Rinde

C2) Vergrößerung der postoperativen transversalen T2w-MRT-Aufnahme mit narbiger Veränderung nach epilepsiechirurgischem Eingriff temporal links

Tabelle 4: Verlauf der Patienten mit Konsensdiagnose FCD

Initial- diagnose	MAP	Revidierte Diagnose MRT	Konsens	Konsens- diagnose	Verlauf
KFE	JPK + EPK - TPK -	FCD temporomesial links	FCD bestätigt	SFE	Epilepsiechirurgie erfolgt. Anfallsfrei.
KFE	JPK - EPK - TPK +	FCD parietal rechts	FCD bestätigt	SFE	Medikamentöse Einstellung erfolgt.
KFE	JPK + EPK - TPK -	FCD präcentral rechts	FCD bestätigt	SFE	Medikamentöse Einstellung erfolgt.
KFE	JPK + EPK - TPK -	FCD temporal links	FCD wahrscheinlich, erweiterte Diagnostik	SFE	Keine erneute Vorstellung zur Diagnoseüberprüfung.
KFE	JPK + EPK - TPK -	FCD temporal links	FCD wahrscheinlich, erweiterte Diagnostik	SFE	Keine erneute Vorstellung zur Diagnoseüberprüfung.
KFE	JPK - EPK + TPK -	FCD frontal links	FCD wahrscheinlich, erweiterte Diagnostik	SFE	Keine erneute Vorstellung zur Diagnoseüberprüfung.

KFE	JPK + EPK - TPK +	FCD frontal rechts	FCD wahrscheinlich, erweiterte Diagnostik	SFE	Erneute Diagnostik unauffällig. Diagnose SFE verworfen.
KFE	JPK - EPK - TPK +	FCD parietal rechts	FCD wahrscheinlich, erweiterte Diagnostik	SFE	Medikamentöse Einstellung erfolgt, erneute Diagnostik unauffällig, weiterhin KFE.

Bei einem Patienten (siehe Abbildung 8) wurde mittels MAP-Analyse eine vorher nicht nachgewiesene Gyrierungsstörung rechtsfrontal paramedian nachgewiesen, sodass die Diagnose auf SFE geändert wurde.

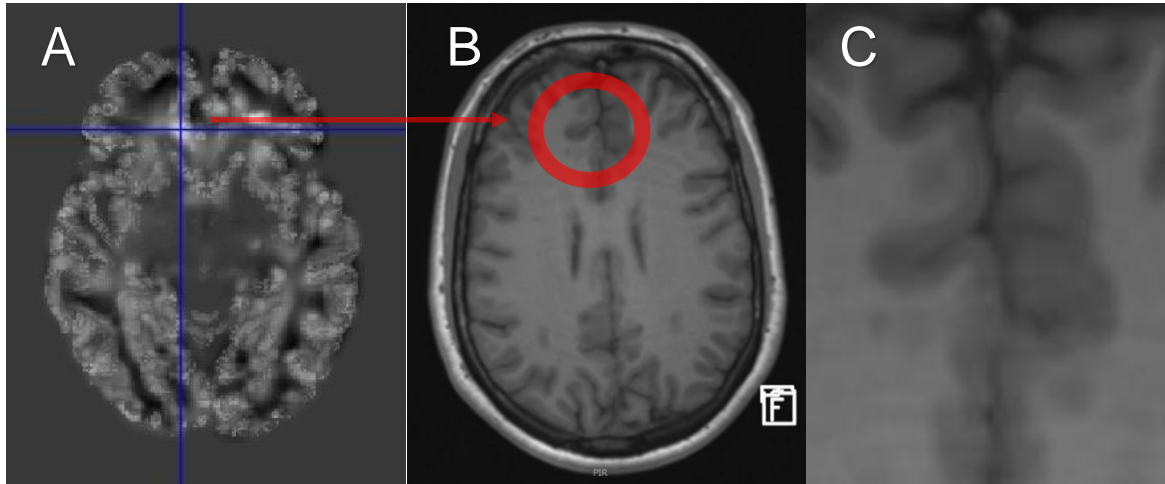


Abbildung 8: Gyrierungsstörung (Polymikrogyrie mit Pachygyrie)

Polymikrogyrie mit Pachygyrie paramedian frontal beidseits rechts mehr als links als Ursache einer SFE bei einem 27 Jahre alten Mann mit fokalen Anfällen.

A) Combined-Parameterkarte transversal mit Läsion rechts frontal paramedian (Markierung blaues Kreuz)

B) transversale T1w-MRT-Aufnahme mit auffälliger Gyrierungsstörung beidseits frontal paramedian rechts mehr als links; roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der CPK

C) Vergrößerung der transversalen T1w-MRT-Aufnahme mit auffälliger Gyrierungsstörung beidseits frontal paramedian rechts mehr als links

Bei 2 Patienten ließen sich durch die MAP-Analyse posttraumatische Veränderungen (siehe Abbildung 9 und 10) als Ursache der Anfallsbeschwerden und in einem Fall ein postischämisches Residuum (siehe Abbildung 11) nachweisen. In allen 3 Fällen erfolgte die Eingruppierung als SFE.

In einem Fall konnte mittels MAP-Analyse ein linksseitiger temporomesialer Tumor identifiziert werden (siehe Abbildung 12). Da dieser Tumor weder klinisch noch im EEG als Anfallsursprungszone in Betracht kam, wurde der Patient weiterhin als KFE klassifiziert.

In einem Fall wurden mittels MAP-Analyse Veränderungen detektiert, die zu einem PRES passten. Dieser Patient wurde als SFE klassifiziert (siehe Abbildung 13).

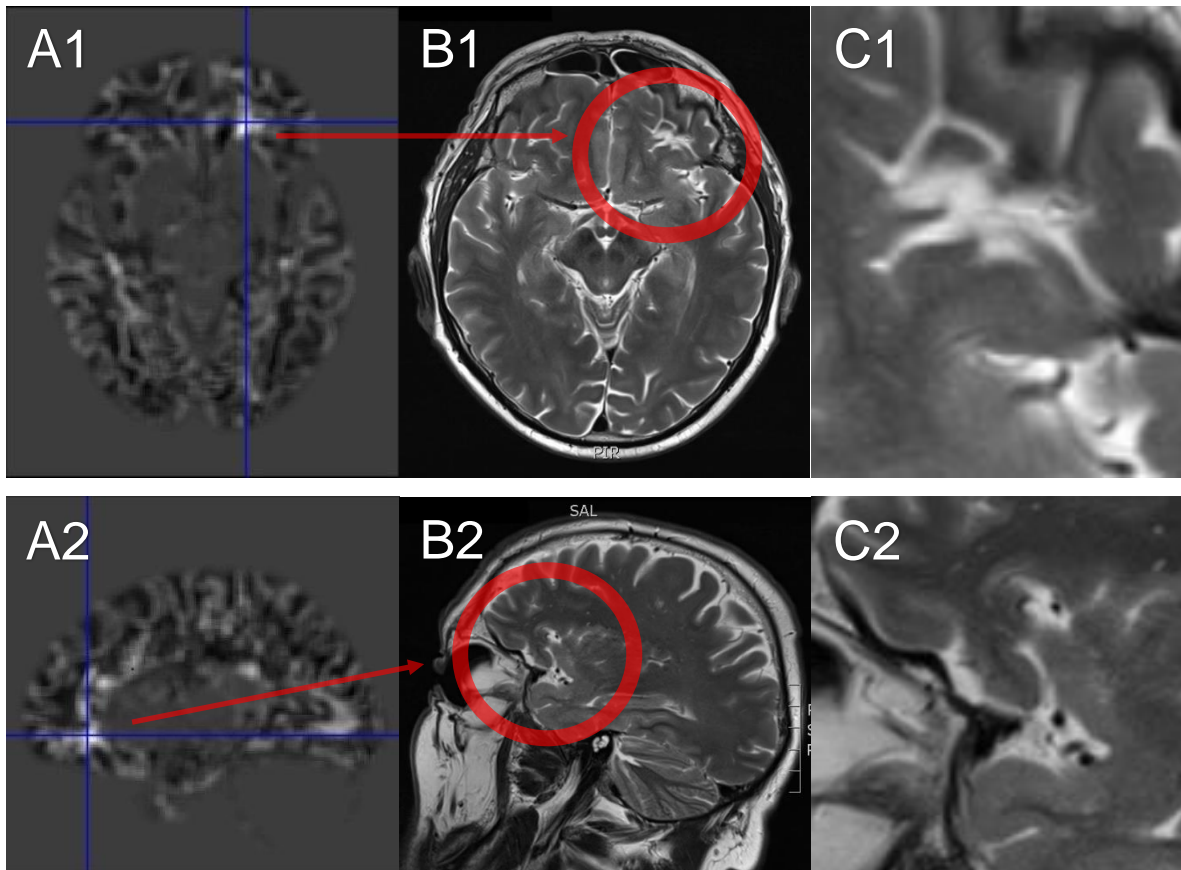


Abbildung 9: Frontobasaler Defekt links

59 Jahre alter Mann mit rezidivierenden epileptischen Anfällen bei Zustand nach Exenteratio orbitae links im Kindesalter.

A1) Junction-Parameterkarte transversal mit Läsion frontobasal links (Markierung blaues Kreuz)

A2) Junction-Parameterkarte sagittal mit Läsion frontobasal (Markierung blaues Kreuz)

B1) transversale T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbarer frontobasaler Läsion, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

B2) sagittale T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbarer frontobasaler Läsion links, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C1) Vergrößerung der transversalen T2w-MRT- Aufnahme mit sichtbaren postinterventionellen narbigen Veränderungen frontobasal links

C2) Vergrößerung der sagittalen T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbaren postinterventionellen narbigen Veränderungen frontobasal

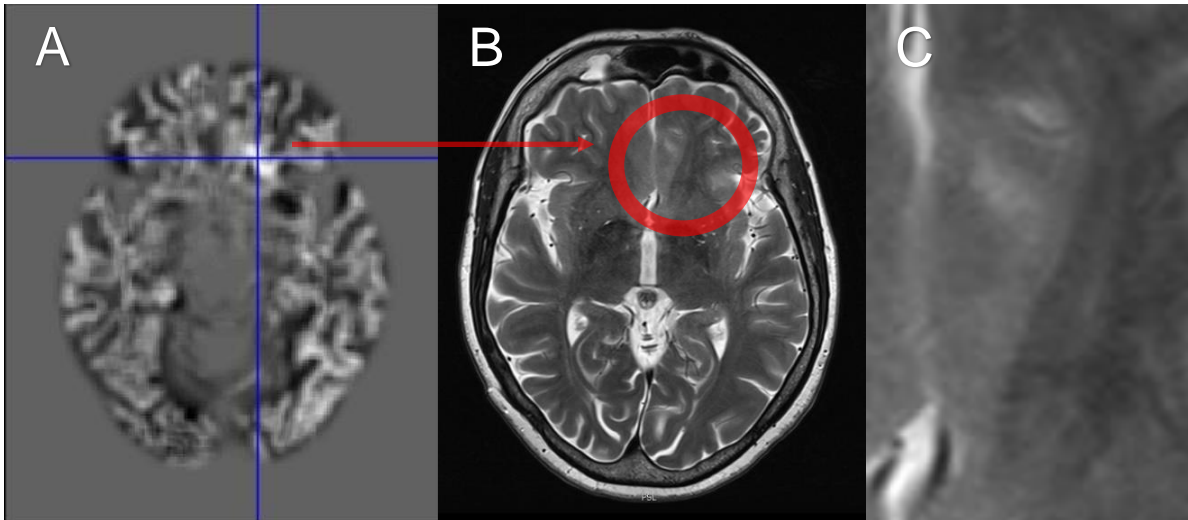


Abbildung 10: Posttraumatischer Befund paramedian links frontal

48 Jahre alte Frau mit einmaligem fokalen Anfall bei am ehesten posttraumatischer Veränderung frontal links.

A) Junction-Parameterkarte transversal mit Läsion links frontal (Markierung blaues Kreuz)

B) transversale T2w-MRT-Aufnahme mit auffälliger Aufhellungszone frontal links; roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C) Vergrößerung der transversalen T2w-MRT-Aufnahme mit auffälliger Aufhellungszone frontal links

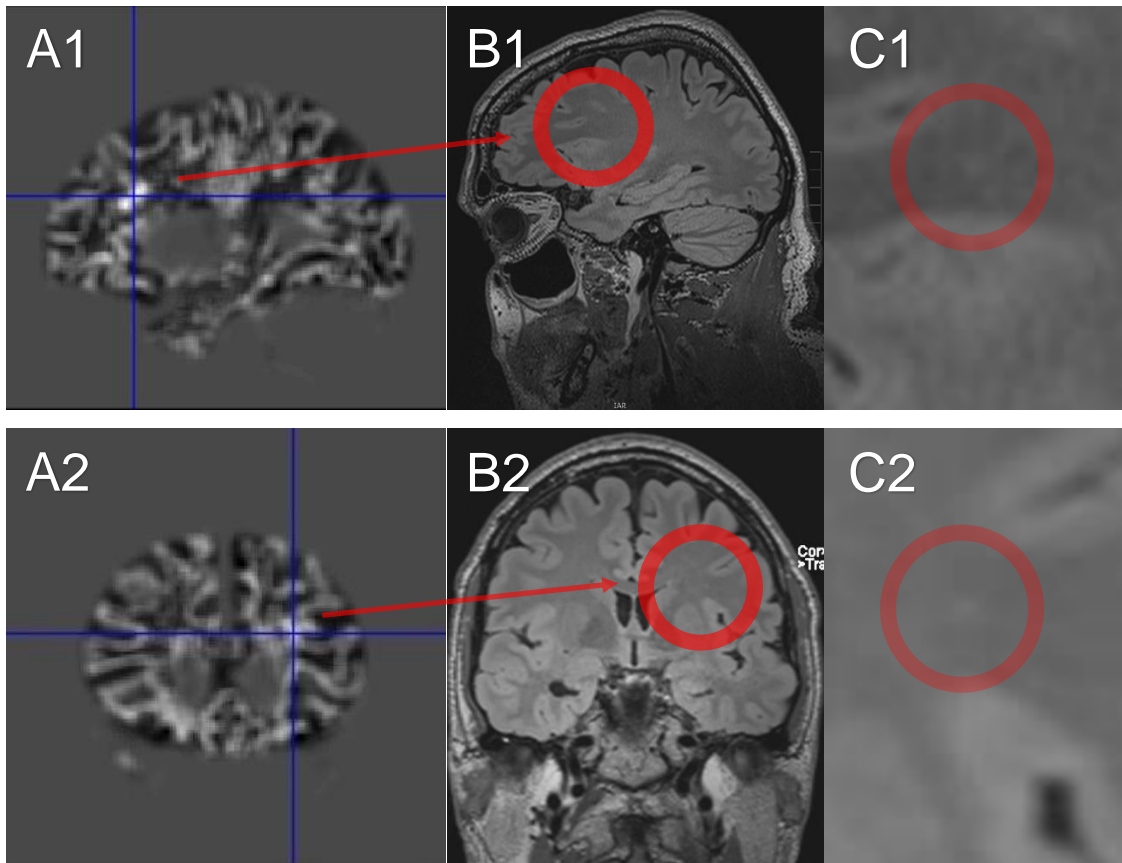


Abbildung 11: Postischämische Veränderungen links

46 Jahre alter männlicher Patient mit einmaligem epileptischen Anfall und unauffälliger initialer Untersuchung (Klinik, MRT, EEG).

A1) Junction-Parameterkarte sagittal mit Läsion frontoparietal mittig (Markierung blaues Kreuz)

A2) Junction-Parameterkarte coronar mit Läsion frontoparietal mittig links (Markierung blaues Kreuz)

B1) sagittale FLAIR-Aufnahme mit diskreter postischämischer Veränderung frontoparietal mittig, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

B2) coronare FLAIR-Aufnahme mit diskreter postischämischer Veränderung frontoparietal mittig links, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C1) Vergrößerung der sagittalen FLAIR-Aufnahme mit diskret sichtbarer postischämischer narbiger Veränderung frontoparietal mittig, roter Kreis markiert die Läsionsstelle

C2) Vergrößerung der coronaren FLAIR-Aufnahme mit diskret sichtbarer postischämischer narbiger Veränderung frontoparietal mittig links, roter Kreis markiert die Läsionsstelle

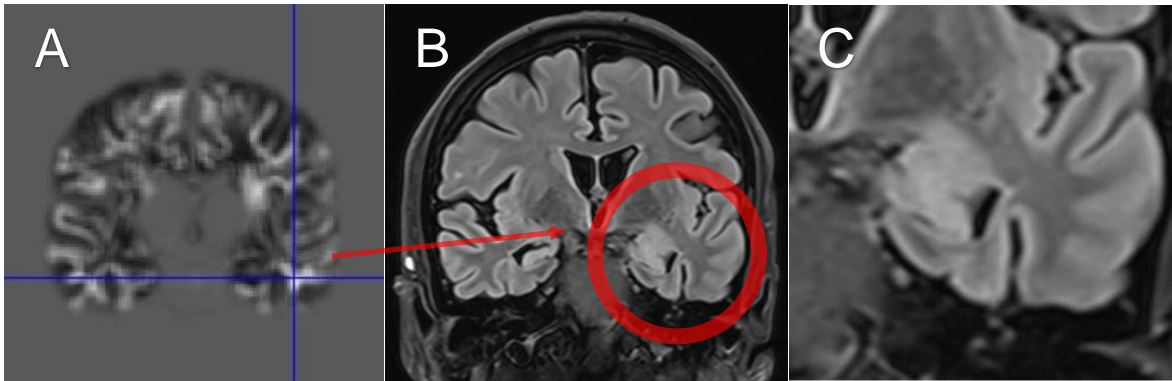


Abbildung 12: Tumor temporal links

57 Jahre alte Frau mit rezidivierenden fokalen epileptischen Anfällen.

A) Junction-Parameterkarte coronar mit Läsion links temporal (Markierung blaues Kreuz)

B) Coronare T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbarem Volumenplus temporal links, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C) Vergrößerung der coronaren T2w-MRT-Aufnahme mit sichtbarem Volumenplus temporal links

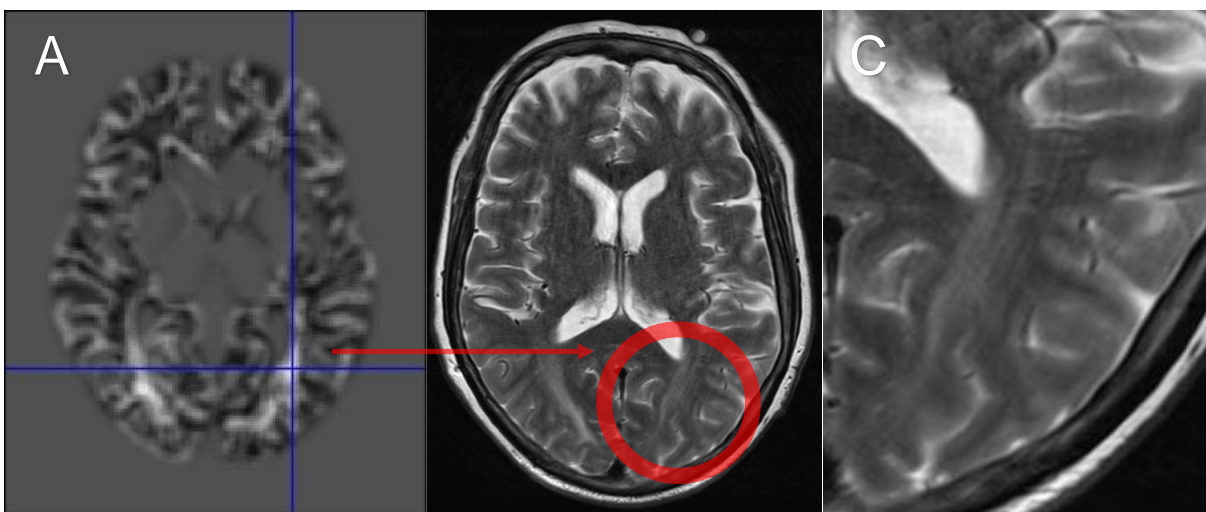


Abbildung 13: PRES

64 Jahre alte Frau mit Cephalgien, leichten Sehstörungen und einmaligem epileptischen Anfall.

A) Junction-Parameterkarte nach MAP-Analyse mit Läsion occipital links (Markierung blaues Kreuz)

B) transversale T2w-MRT-Aufnahme mit Nachweis eines Ödems occipital beidseits, roter Kreis markiert die übertragene Läsionsstelle der JPK

C) Vergrößerung der T2w-Aufnahme occipital links mit sichtbarem Ödem occipital passend zu einem PRES

Zusammengefasst konnte mittels MAP- Analyse bei 65 Patienten eine Auffälligkeit nachgewiesen werden, für die sich in 19 Fällen in der retrospektiven Betrachtung der MRT- Datensätze eine Korrelation finden ließ. Das hat in 14 Fällen zu einer Änderung der Diagnose geführt, d.h. in 17% der Fälle mit KFE (siehe Abbildung 14).

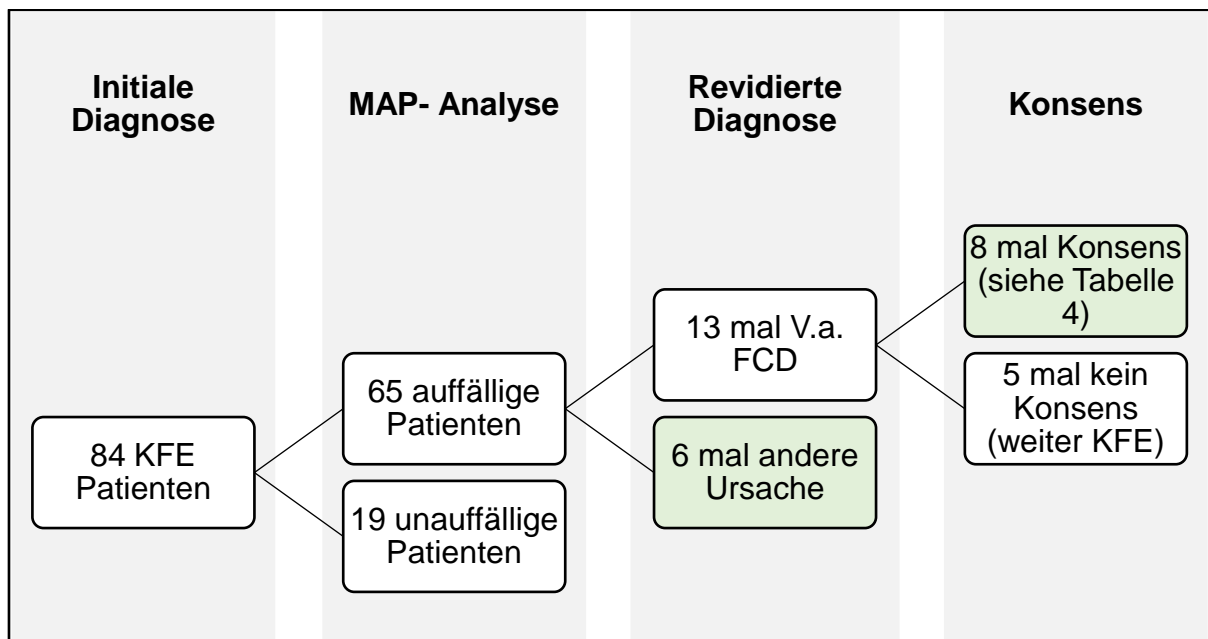


Abbildung 14: Flussdiagramm der Analyseergebnisse

Farblich markierte Felder entsprechen den 14/84 (17%) Patienten mit einer Epilepsie, bei denen sich die Diagnose nach positiver MAP Analyse von einer initialen KFE zu einer SFE geändert hat

3.4 Sensitivität und Spezifität

Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der MAP-Analyse für die 84 Patienten mit KFE wird von nachfolgenden Voraussetzungen ausgegangen:

- Patienten mit einem unauffällig befundeten anatomischen MRT, einer unauffälligen MAP-Analyse und einem unauffälligen EEG werden als „richtig negativ“ (RN) klassifiziert.
 - Per definitionem gibt es damit keine „falsch negativen“ (FN) Testergebnisse.
 - Der Nachweis einer Läsion in der MAP-Analyse in einer der drei Parameterkarten wird als Fokushypothese bezeichnet.
 - Lässt sich die Läsion aus der MAP-Analyse retrospektiv in der anatomischen MRT identifizieren und auch eine passende EEG-Veränderung finden, so wird dieser Patient als „richtig positiv“ (RP) klassifiziert.
 - Lässt sich die Läsion aus der MAP-Analyse nicht in der anatomischen MRT identifizieren und auch keine passende EEG-Veränderung finden, so wird dieser Patient als „falsch positiv“ (FP) klassifiziert.
- Die Sensitivität (SEN) wurde als $SEN = RP / (RP + FN)$ und die Spezifität (SPE) wurde als $SPE = RN / (RN + FP)$ berechnet. Der positiv prädiktive Wert (PPV) errechnet sich wie folgt: $PPV = RP / (RP + FP)$.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität ohne Berücksichtigung der Verifikation

N=84 KFE Patienten	FCD	Keine FCD
Positive Analyse	8	57
Negative Analyse	0	19

$$SEN = 8 / (8+0) = 1$$

$$SPE = 19 / (19+57) = 0,25$$

$$PPV = 8 / (8+57) = 0,12$$

Die Auswertung der Parameterkarten in Hinsicht auf die Sensitivität und Spezifität ergab eine Sensitivität von 1 definitionsgemäß für alle 3 Parameterkarten, wobei die Spezifität von JPK mit 0,266 am geringsten, die der EPK mit 0,735 am zweithöchsten und die der TPK mit 0,852 am höchsten war. Dabei ist zu beachten, dass für ein positives Testergebnis pro Patient mindestens eine entsprechende Parameterkarte vorhanden sein muss.

Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität der JPK

N=84 KFE Patienten	FCD	Keine FCD
Anzahl JPK > 0	5	58
keine JPK vorhanden	0	21

$$\text{SEN} = 5 / (5+0) = 1$$

$$\text{SPE} = 21 / (21+58) = 0,266$$

$$\text{PPV} = 5 / (5+58) = 0,08$$

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der EPK

N=84 KFE Patienten	FCD	Keine FCD
Anzahl EPK > 0	1	22
keine EPK vorhanden	0	61

$$\text{SEN} = 1 / (1+0) = 1$$

$$\text{SPE} = 61 / (61+22) = 0,735$$

$$\text{PPV} = 1 / (1+22) = 0,04$$

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der TPK

N=84 KFE Patienten	FCD	Keine FCD
Anzahl TPK > 0	3	12
keine TPK vorhanden	0	69

$$\text{SEN} = 3 / (3+0) = 1$$

$$\text{SPE} = 69 / (69+12) = 0,852$$

$$\text{PPV} = 3 / (3+12) = 0,2$$

4 Diskussion

Für den Nachweis eines epileptogenen Fokus spielt neben der Anfallssemiologie sowie dem EEG-Befund die Bildgebung eine zentrale Rolle. Da die diagnostische Aussagekraft spezieller Epilepsie-MRT sowohl von der verwendeten Feldstärke und Spulentechnologie [53] als auch der Erfahrung des Auswerters und dessen Kenntnisse des klinischen Kontextes abhängt [71], finden zunehmend semi-automatische Auswertesysteme eine Anwendung, die die rein visuelle Diagnostik unterstützen [8] [32] [74].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung eines soliden semi-automatischen Systems in einem tertiären universitären Epilepsie-Zentrum die diagnostische Ausbeute bei der Bewertung spezieller Epilepsie-MRT um 23% (19/84 mit positivem Konsensbefund nach MAP- Analyse) gesteigert werden konnte und es bei einem speziellen Patientenkollektiv, Patienten mit einer KFE, in 17% (14/84 KFE werden in SFE geändert) der Fälle zu einer Änderung der Diagnose kommt.

Patienten mit einer KFE stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Bei der KFE handelt es sich um eine Epilepsieform, bei der eine symptomatische Ursache angenommen wird, diese aber bisher nicht bewiesen bzw. nachgewiesen werden konnte. In einer historischen Arbeit von Hauser et al. [29] aus 1993 wird eine Prävalenz von 57% beschrieben. Diese ist deutlich größer als die Prävalenz in der Studienpopulation, die in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurde. Mit 33% liegt diese nur knapp unterhalb der von Shorvon et al. [62] postulierten Prävalenz von 40%. Ursächlich für diese Diskrepanzen können mehrere Faktoren sein: Zum einen haben sich gegenüber Hauser et al. [29] die Klassifikationssysteme geändert. Zum anderen hat sich die Bildgebung weiterentwickelt. Durch höhere Feldstärken und veränderte Spulentechnologie [73] [1] sowie spezielle Untersuchungsprotokolle zur Detektion fokaler Läsionen [28] können heute mehr epileptogene Läsionen identifiziert werden. Die Relevanz der Klassifikationssysteme sowie die damit verbundenen Schwierigkeiten der Kodierung der Erkrankungen in den verschiedenen Kodierungssystemen wie zum Beispiel dem ICD-System macht deutlich, dass eine unterschiedliche Eingruppierung der Patienten in verschiedenen Studien möglicherweise die Folge sein kann.

Sapkota et al. [59] bestätigten dies und stellten ebenfalls fest, dass unterschiedliche Prävalenzen der Epilepsien aufgrund von Einschränkungen in der Kodierung, unzureichender Diagnosekapazität oder aber auch Diagnoseänderungen nach Aufarbeitungen alter Daten entstehen können. Dies zeigt die Notwendigkeit einer besseren Kodierung/Kodierausbildung und eines möglichst breit etablierten Klassifikationsmodells der Epilepsien.

Nach Ausschlusskriterien verblieben 255 Epilepsiepatienten, welche sich in 141 (55,3%) weibliche und 114 (44,7%) männliche aufteilten. Nach Einteilung entsprechend der Klassifikation verblieben 44 (52,4%) weibliche und 40 (47,6%) männliche Patienten in der KFE Gruppe. Das Durchschnittsalter der KFE Patienten betrug in unserem Kollektiv 43 Jahre (18-93 Jahre alt). Andere Arbeiten zeigten eine ähnliche Verteilung in Geschlecht und Alter [29] [39] [41].

Inzidenzstudien konnten zeigen, dass die Inzidenz bei Frauen in den ersten Lebensjahren höher ist als bei Männern. Auf die komplette Lebensspanne bezogen, ist die Inzidenz bei Männern dagegen höher als bei Frauen. Hier muss allerdings ein Unterschied zwischen generalisierten und fokalen Epilepsien angenommen werden. [21] [29]. Die Inzidenz der generalisierten Epilepsien hat den oben angesprochenen typischen Verlauf: Im ersten Lebensjahr hoch, dann abflachend und weiter flach verlaufend und dann um das 65. Lebensjahr wieder stark ansteigend. Die der fokalen Epilepsien hat über die gesamte Lebensspanne einen relativ konstant flachen Verlauf bis zum 65. Lebensjahr, auf den ebenfalls ein starker Anstieg folgt [29]. Die Betrachtung eines im Mittel leicht erhöhten Altersdurchschnittes in diesem Kollektiv ist somit bei isolierter Betrachtung der fokalen Epilepsien mit erhöhter Inzidenz im Alter nachvollziehbar/vergleichbar.

Vergleiche zu anderen Arbeiten

Der Anteil der FCD an fokalen Epilepsien liegt zwischen 5% und 25% [5] und ist abhängig vom Patientenkollektiv und den bildgebenden Verfahren. Nach Durchlaufen des MAP ergab sich der Verdacht auf 13 neue, bisher unbekannte FCD. Dies ließ sich in fünf Fällen nicht bestätigen. Der Anteil der neu erkannten FCD beläuft sich in dieser Studie somit auf 8 Patienten, von denen in 3 Fällen dieser Verdacht verifiziert und endgültig bestätigt werden konnte. Ein Vergleich zu anderen Arbeiten ist hier nicht möglich, da die MAP-Analyse bisher nur auf die Detektionsrate bekannter Pathologien geprüft wurde und nicht wie in dieser Studie auf ein Kollektiv mit

unbekannter Pathologie. Somit ist grundsätzlich ein Vergleich der vorliegenden Studie zu anderen Arbeiten nur in einzelnen Gesichtspunkten möglich, da keine Studie mit vergleichbarem Patientenkollektiv, Studiendesign und/oder Fragestellung gefunden werden konnte. Huppertz et al. stellten 2008 fest, dass in einem vergleichbaren Patientenkollektiv wie in der hier vorliegenden Studie subkortikale bandförmige Heterotopien mit einer Prävalenz von 1% [34] ursächlich sein können. Bei vergleichbarem Studiendesign ist die betrachtete Pathologie in der hier vorliegenden Studie unbeobachtet geblieben. Dies ist am ehesten Ausdruck der geringen Fallzahl von KFE-Patienten.

Wang et. al. zeigten 2015 im Rahmen einer retrospektiven Studien von 150 epilepsiechirurgisch versorgten Patienten über einen 10-Jahres-Zeitraum mit präoperativen T1w-1,5- oder 3T-MRT eine positive Detektionsrate von 43% [76]. Patienten, bei denen die MAP-positive Läsion vollständig reseziert wurde, hatten dabei postoperativ das beste „Outcome“ im Vergleich zu MAP-negativer Resektion (Resektion eines MAP-negativen Areales) und auch im Vergleich zu nur partieller oder fehlender Resektion der MAP-positiven Läsion. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe [77] wurde bei 56 initial MRT-negativen Patienten, die sich einer operativen Resektion unterzogen hatten und in der Verlaufskontrolle nach einem Jahr wiederkehrende Anfälle hatten, eine positive Detektionsrate von 27% (15/56) durch die MAP-Analyse erreicht. Bei 5 Patienten wurde die MAP-positive Region vollständig reseziert. 2 der verbleibenden 10 Patienten erhielten eine erneute epilepsiechirurgische Versorgung inklusive Entfernung der MAP-positiven Region und wurden anfallsfrei. Die restlichen 8 Patienten wurden nicht behandelt, wobei in 6 dieser Fälle die MAP-positive Läsion mit dem intrakraniellen EEG und der ictalen Anfallsursprungszone übereinstimmte. Diese Arbeiten beleuchten, wie die vorliegende Studie, retrospektive MRT-negative Epilepsiepatienten, welche einer MAP-Analyse unterzogen werden. Die positiven Detektionsraten von 27%/43% sind dabei im Vergleich zu 23% der vorliegenden Arbeit höher. Dies liegt am ehesten an der Präselektion der Patientenkollektive, da nicht operierte Patienten ausgeschlossen wurden. Ein weiterer Grund kann die Verwendung geringerer Feldstärken (teilweise 1,5T im Gegensatz zu ausschließlicher Verwendung von 3T in der vorliegenden Arbeit) sein.

Huppertz et al. [32] zeigten bereits 2005 diesen diagnostischen Mehrwert bei der Betrachtung von chirurgisch resezierten FCD mit einer positiven Detektionsrate von

84% (21/25). Dies konnte von Wagner et al. [72] bestätigt werden, welche ebenfalls einen diagnostischen Mehrwert der Kombination von konventioneller Betrachtung mit der MAP- Analyse bei 91 epilepsiechirurgisch versorgten Patienten mit histologisch nachgewiesener FCD II aufzeigten (diagnostische Sensitivität 94% gegenüber 65% für FCD IIa und 99% gegenüber 91% für FCD IIb). Die positive Detektionsrate lag hier bei 90% (82/91). Die Detektionsraten beider Arbeiten sind aufgrund der Präselektion nicht vergleichbar.

Andere Läsionen

Neben den erkannten FCD führte die Analyse in weiteren Fällen zu insgesamt 19 positiven Analysen. Diese 22,6% aller KFE Patienten durchliefen wie oben bereits erwähnt die weitere Kontrolle und führten in insgesamt 8/84 (=9,52%) Fällen zu einer Diagnoseänderung. Diese 9,5% der KFE erhalten, wie die FCD- Patienten nach Diagnoseänderung und Reevaluation, eventuell einen neuen Therapieansatz und damit eine veränderte Prognose. Dieser Aspekt der zweiten Betrachtung wurde in der Literatur im Zusammenhang mit VBM oder dem MAP bisher nicht beschrieben. Unter den 8 anderen Läsionen waren ein PRES, ein Tumor, zwei posttraumatische Veränderungen, eine Gyrierungsstörung und ein Zustand nach Ischämie festgestellt worden. 4 von 5 dieser Krankheitsbilder (PRES, Tumor, Trauma, Stroke) sind in konventioneller Bildgebung selten unauffällig [46] [69]. Gyrierungsstörungen sind, abhängig von ihrer Ausprägung, sehr viel subtiler, jedoch durch heutige konventionelle Bildgebung besser darstellbar als früher [50]. Der Tumor temporal links nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Er wurde in der konventionellen Bildgebung bereits beschrieben, jedoch bis dato zu keinem Zeitpunkt als Fokus der Epilepsie beschrieben, weshalb er weiterhin als KFE geführt wird. Das Einbeziehen dieses Falls in die hier vorliegende Studie ist kritisch zu hinterfragen. Das MAP war in diesem Fall positiv und zeigte ebenfalls einen möglichen Befund an. Eine Änderung in eine SFE ist somit notwendig. Bei gleichbleibender Bildgebung und Anfallskontrolle unter Medikation erfolgte keine Diagnoseänderung und keine langfristige Verlaufskontrolle (keine neue Dokumentation nach 2010). In diesem Fall hätte eine erneute Befundkontrolle durch das MAP, wie in den restlichen Fällen, durch zweizeitige Betrachtung zu ausgedehnter Diagnostik und Diagnoseänderung führen können. Man kann in der vorliegenden Studie somit davon ausgehen, dass 4 (exklusive Tumor und Gyrierungsstörung) aus 84 Patienten (4,76%) mit

offensichtlichen Befunden in der konventionellen Bildgebung unentdeckt blieben. Das MAP hat in diesen Fällen durch eine forcierte erneute Kontrolle der eigenen Befunde geholfen, fehlerhafte Befunde aufzudecken. Gründe dieser Fehldiagnostik können in fehlerhafter Dokumentation, Kommunikation oder Fehlinterpretation liegen. Die tägliche Fehlerquote radiologischer Diagnostik liegt zwischen 3–5% [11]. Bei zielgerichteten Studien (diagnoseabhängig oder untersuchungsabhängig) sind noch größere Variationen festzustellen. Brady et al. stellen fest, dass Gründe dafür Arbeitsbelastung, Ermüdung (visuell oder mental), „unaufmerksame Blindheit“ unter anderen sein können. Die „unaufmerksame Blindheit“ ist hier hervorzuheben. Sie tritt ein, wenn bei dem Beobachter ein unerwartetes, aber hervorstechendes Ereignis verpasst wird, wenn sich dieser einer anderen Aufgabe widmet/ einen anderen Fokus hat. Brady et al. bieten dabei auch verschiedene Lösungen an. Unter anderem wird die Computer-assistierte Diagnostik hervorgehoben. Eine erhöhte Sensitivität, wie auch in der hier vorliegenden Studie, können diese Fehler minimieren. Das so genannte „doppelte Lesen“ (double reading) beschreibt einen zweiten wichtigen Faktor der Fehlerminimierung. Eine routinemäßige „doppelte Lesung“ hat einen erheblichen positiven Einfluss auf die Qualität der Befunde [10]. Die Diskrepanzrate zwischen Erst- und Zweitbefunder variierte dabei je nach Studie zwischen 0,4 und 22% [27]. Das MAP kann beide Lösungsmöglichkeiten fehlerhafter Diagnostik bedienen. Hierbei ist zu beachten, dass die Diskrepanzrate einer „doppelte Lesung“ durch den gleichen Befunder nicht beschrieben wird und damit eine Kontrolle der MAP Befunde durch den Erstbefunder zur gleichen „unaufmerksamen Blindheit“ führen kann.

Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität der MAP-Analyse liegt im vorliegenden Patientenkollektiv aufgrund der Gruppendifinition bei 1,0. Die Spezifität liegt dabei bei 0,25. Sensitivität und Spezifität sind in der Literatur unterschiedlich angegeben. In einer Arbeit von Lukacs et al. wird die Sensitivität mit 12% und die Spezifität mit 100% angegeben [39]. Dies ist am ehesten ein Resultat des nicht vergleichbaren Studiendesigns. In der Studie von Lukacs et al. werden funktionelle diagnostische Möglichkeiten wie Magnetenzephalographie (MEG), SPECT und PET mit einer VBM- Methode blind in Hinsicht auf eine zuvor gestellte Fokushypothese verglichen. Die beschriebene VBM Methode ist dabei ähnlich, jedoch keineswegs gleichzusetzen mit der MAP-Analyse.

Sensitivität und Spezifität von Wang et al. sind bei ähnlicherem Studiendesign eher vergleichbar (Sensitivität: 0.9; Spezifität 0.67) [76]. Im Vergleich zu beiden Arbeiten fällt eine Sensitivität unter 1 auf. Aufgrund verschiedener Studiendesigns (Betrachtung von SFE anstatt KFE/multimodale Ansätze) ist eine falsch negative Analyse in der vorliegenden Studie definitionsgemäß nicht möglich. Die daraus resultierende maximale Sensitivität von 100% leidet im Gegenzug an einer geringen Spezifität, welche vergleichbar mit anderen Arbeiten ist [41]. Wagner et al. [72] bestätigen bereits 2011, dass die Kombination von morphometrischer Analyse mit rein visueller Kontrolle bei Betrachtung von FCD Typ II sensitiver als die rein visuelle Einschätzung ist (94-99% vs. 65-91%). Die hier vorliegende Studie bewertet primär die morphometrische Analyse. Eine erneute gegebenenfalls invasive Diagnostik und/oder weitere neurochirurgische Intervention wurden nicht berücksichtigt. Die 100%ige Sensitivität ist somit dem Studiendesign geschuldet und sollte auch dementsprechend bewertet werden. Ein weiterhin „unsichtbarer“/ der Diagnostik entgehender Fokus ist zumindest bei einem Teil der Patienten anzunehmen. Per Definitionem hat eine kryptogen fokale Epilepsie eine ursächliche Läsion/ einen ursächlichen Fokus, welcher auch in der vorliegenden Arbeit trotz 3T und semi-automatischer Auswertung, nicht detektiert werden konnte. Daher ist im klinischen Alltag von einer geringeren Sensitivität auszugehen, was für Anwendbarkeit und Relevanz des Verfahrens nicht von entscheidender Bedeutung ist. Weitere Untersuchungen wären notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen. Dazu gehören beweisend neuropathologische Befunde. Das MAP hat eine hohe Sensitivität, eine geringe Spezifität sowie einen geringen positiv prädiktiven Wert. Es ist somit ohne die Nachbetrachtung und ohne den Abgleich mit anderen diagnostischen Hilfsmitteln nur sehr begrenzt aussagekräftig. Wenn die morphometrische Analyse eine Läsion hervorhebt, muss diese in der normalen MRT Bildgebung erneut sorgfältig überprüft werden. Ist der Befund nicht reproduzierbar, handelt es sich um eine falsch positive Läsion [8]. An dieser Stelle wird deutlich, dass das MAP einen sekundären unterstützenden und keinen primären alleinstellenden Charakter besitzt und auch nur so angewendet werden sollte.

Zur Beantwortung, ob sich dieses Verfahren als Screeningmethode eignet, sind allgemeingültige Kriterien zu berücksichtigen [45]. Die Prinzipien von Craig Nielsen et al. beziehen sich dabei auf populationssabhängige Präventivmedizin und nicht auf kollektivabhängige Screeningverfahren.

1. Die Krankheit oder der Zustand sollte ein wichtiges Problem sein:
Für die betrachtete Population der KFE-Patienten, ist die eindeutige Zuordnung/
Klassifikation therapie relevant und daher äußerst wichtig.
 2. Die Krankheit oder der Zustand sollte häufig sein: Die Gruppe der KFE ist mit 33-
57% aller Epilepsiepatienten eine bedeutende und große Gruppe.
 3. Die Krankheit oder der Zustand sollte eine leicht verfügbare und akzeptable
Behandlung besitzen: Die Epilepsiechirurgie ist ein wichtiger Bestandteil der
Therapie und insbesondere bei SFE ein weit verbreiteter Standard. Dieser Punkt wird
im Verlauf weiter erläutert.
 4. Der Screening-Test sollte genau sein (Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewert):
Die MAP-Analyse zeigt eine hohe Sensitivität, bei vergleichbar geringerer Spezifität
und geringem positiv prädiktivem Wert.
 5. Das Screening-Verfahren sollte mit vertretbaren Kosten einhergehen (Finanzielles
Risiko und Kosten): Geringer Anschaffungspreis und zu vernachlässigende laufende
Kosten bei positivem ökonomischen Einfluss auf den Langzeitverlauf für
Epilepsiepatienten. Auch dieser Punkt wird im Folgenden detaillierter beleuchtet.
 6. Das Screening-Verfahren sollte für den Patienten und die Gesellschaft akzeptabel
sein: Keine direkten Nebenwirkungen für den Patienten.
- Zusammenfassend ist von einem geeigneten kollektivabhängigen
Screeningverfahren auszugehen.

Parameterkarten

Pathologien der Übergangszone (n=212) werden deutlich häufiger, als pathologische
Ausbreitungszonen (n=64) oder eine abnorme Dicke (n=18) des Kortex durch das
MAP angenommen. Huppertz et al. stellten 2005 [32] fest, dass die Junction-Map
weniger subtile Befunde besser als die Extension-Map darstellen kann. Ein
Überangebot an Junction-Maps könnte diese Aussage verfälschen, da somit erneut
eine hohe Sensitivität und geringe Spezifität unterstützt wird. Ein veränderter „Cut
off“, also ein Feinjustieren des diagnostischen Wertes, an welchem eine Läsion als
pathologisch erkannt wird, kann in Erwägung gezogen werden, um die Spezifität zu
steigern, aber im Gegenzug ist mit einer erniedrigten Sensitivität zu rechnen. Dies
sollte allerdings in Hinsicht auf den überschaubaren zeitlichen Mehraufwand (3,5
Bilder x 0-2 Minuten= 0-7 Minuten) kritisch hinterfragt werden. Bei Betrachtung der
Auswertung der Parameterkarten und des Mengendiagramms fällt auf, dass eine

Überschneidung von jeweils 2 der 3 Parameterkarten in 3 Fällen zu einer Diagnoseänderung geführt hat. Insgesamt kam es in 18 Fällen zu derartigen Überschneidungen. 3/18 entspricht 16,7% und zeigt, dass eine Überschneidung durchaus zu beachten ist, ohne hier von Signifikanz zu sprechen.

Bei Betrachtung der Spezifitäten fällt auf, dass eine umgekehrte Proportionalität der absoluten Anzahl der Parameterkarten und der Spezifität vorhanden ist. Die JPK (insgesamt 212 Parameterkarten) hatte den größten Einfluss auf die Feststellung von FCD (5/8=62,5%), wobei die Spezifität mit 0,266 am geringsten ausgeprägt war. Dies bestätigt den postulierten hohen Stellenwert der JPK von Huppertz et al. 64 EPK Parameterkarten hatten in Bezug auf die FCD mit 0,735 eine mittlere Spezifität und die TPK mit 18 Parameterkarten die größte Spezifität mit 0,852. 18 TPK führten bei isolierter Betrachtung der FCD zu 3 (3/18=16,7%) Diagnoseänderungen, wobei in 2 Fällen ausschließlich die TPK positiv war und eine Läsion anzeigte und in einem Fall die Überschneidung mit der JPK vorhanden war. In der vorliegenden Arbeit konnte der hohe Stellenwert der JPK aufgrund hoher Detektionsraten, jedoch schlechter Spezifität, bestätigt werden. Die TPK hat dagegen die höchste Spezifität. In der TPK wird jedoch deutlich seltener eine Abnormalität detektiert. Wir möchten daher zusammenfassend für den Diagnosealgorithmus 3 wichtige Punkte hervorheben:

1. JPK mit höchster Detektionsrate von FCD bei geringer Spezifität
2. TPK mit höchster Spezifität
3. Überschneidungen in den Parameterkarten, insbesondere zwischen TPK und JPK, sind verstärkt zu beachten

Ökonomie

Die MAP-Analyse ist nicht zeitintensiv und primär untersucherunabhängig. Die anfängliche Technik der Nachbearbeitung war sehr zeitaufwendig [31]. Hier war eine interaktive Abgrenzung der Gehirnoberflächenkontur durch manuelle Platzierung von Stützpunkten an der kortikalen Oberfläche notwendig. Diese Technik konnte durch Huppertz et al. optimiert werden. Eine Bildnachbearbeitung dauert nun etwa 2,5 Minuten [33]. Dies kann nach manueller Eingabe automatisiert im Hintergrund bzw. während der visuellen Befundung erfolgen. Die Re-evaluierung der Parameterkarten kann abhängig von der Anzahl und Erfahrung des Untersuchenden mit 0-2 Minuten abgeschätzt werden. Zur Nachvollziehbarkeit des zeitlichen Mehraufwandes folgt eine Angabe der MAP-Analyse Arbeitsschritte: Die statistische Auswertung der

Parameterkarten erbrachte 212 Funde über die Junction-Map, 64 Funde über die Extension-Map und 18 Funde über die Thickness-Map. Aus 294 positiven Parameterkarten konnten 8 pathologische Befunde extrahiert werden. 3,5 pathologische Funde pro Patient oder detailliert 2,52 Pathologien der Übergangszone, 0,76 der Ausbreitung und 0,21 der kortikalen Dicke pro Patient. 17% der KFE Patienten profitieren von der MAP- Analyse (Diagnoseänderung). Im Umkehrschluss ist davon auszugehen, dass der Untersuchende in 83% der Fälle 3,5 Bilder pro Patient ohne neue Erkenntnisse untersucht. Dies relativiert die subjektiv annehmbare Mehrbelastung des Untersuchenden durch die o. g. 83% ohne diagnostischen Zugewinn.

Die MAP- Analyse ist kostengünstig und bietet ökonomische Vorteile für das betrachtete Kollektiv. Eine sicher diagnostizierte Läsion verbessert die Perspektive in Richtung Epilepsiechirurgie. Die Epilepsiechirurgie wiederum verbessert die Prognose des Patienten. Daraus resultiert die Empfehlung einer wiederholten Diagnostik in mehrjährigen Abständen bei KFE Patienten. Dies wird durch andere Autoren bestätigt [19]. Die chirurgische Versorgung von Patienten mit medikamentenresistenter Epilepsie ist das kostengünstigere und damit das ökonomisch effizientere Verfahren. Dies gilt für die Betrachtung der direkten Kosten zwischen 9 und 10 Jahren nach operativer Versorgung und noch früher, wenn auch die indirekten Kosten berücksichtigt wurden [49]. Die Inzidenz der Hippocampus-Sklerose bedingten Epilepsien nimmt in großen Epilepsie-Chirurgie-Zentren signifikant ab, während die Inzidenz von fokalen kortikalen Dysplasien (FCDs) zunimmt [8]. Dies ist am ehesten durch eine verbesserte Diagnostik zu erklären. Die unvollständige chirurgische Entfernung einer FCD kann allerdings mit einem erhöhten erneuten Anfallsrisiko [14] einhergehen. Dies führt häufiger zur erneuten Epilepsiemedikamenteneinnahme und damit zu einer Doppelbelastung des Gesundheitssystems nach gescheiterter Operation. Eine möglichst genaue und eindeutige Diagnostik ist also notwendig um möglichst kostengünstig und ökonomisch zu arbeiten. Anhand der Literatur ist von 2,5 Minuten [33] Auswertzeit durch das Programm pro Patient auszugehen. Diese „Wartezeit“ ist als passiv zu betrachten und kann anderweitig aktiv genutzt werden und erscheint somit nicht in der Kostenanalyse. Die erneute Kontrolle der Parameterkarten und der Abgleich mit vorhandener Bildgebung und/oder anderen Befunden (Semilogie/EEG/CT, o.a.) erfolgt anschließend. Für die Dauer dieser Befundung ist keine Literatur vorhanden.

Die Zeit kann aus eigener Erfahrung auf ca. 0 (keine Parameterkarten) bis 2 Minuten (viele Parameterkarten) geschätzt werden. Das MAP trägt neben den Anschaffungskosten der Auswertestation (PC-System) und der Normaldatenbank keine direkten laufenden Kosten. Indirekte laufende Kosten entstehen durch die Zeit der Nachbetrachtung des Untersuchenden und Stromkosten. Beide Aspekte sind im Vergleich zur Einsparung nach möglichem epilepsiechirurgischen Eingriff verschwindend gering, weshalb eine detaillierte Kostenaufstellung entfällt.

Bedeutung der MAP- Analyse für die Epilepsiechirurgie

Die Epilepsiechirurgie ist weiterhin Therapie der Wahl bei refraktären fokalen Epilepsien [60]. Wie zu erwarten, sind unsichere oder unbekannte fokale Herde als ungünstige Voraussetzung für einen erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff zu sehen [44] [60]. Selbst die Verwendung der invasivsten Bewertungstechniken kann die epileptogene Zone (EZ) bei FCD Typ I nicht ausreichend gut lokalisieren und führt anschließend zu teilweise fehlgeschlagenen chirurgischen Resektionen. Das Ziel sollte also eine möglichst detaillierte präoperative Diagnostik sein. Die nicht invasive und invasive Video-Elektroenzephalographie (EEG) gilt nach wie vor als das primäre Werkzeug in der präoperativen Bewertung. Den höchsten prädiktiven Wert einer chirurgischen Intervention hat jedoch die Übereinstimmung dieser Befunde mit dem MRT [13] [51] [54] [56] [60] [78]. Die vorliegende Studie zeigt wie andere Studien [17], dass morphometrische MRT-Voxel-basierte Nachbearbeitungsmethoden bei unauffälligem MRT dabei helfen können, die epileptogene Zone zu lokalisieren. Dadurch wird eine gezielte Implantation einer geringeren Anzahl von Tiefenelektroden möglich. Dies senkt das Risikoprofil und fördert die Genauigkeit der Chirurgie [17]. Auch bei Kindern zeigte sich, insbesondere bei fokalen Epilepsien, die Überlegenheit der Epilepsiechirurgie. Mehr als 50% der Epilepsiepatienten erreichten dabei in einer Studie [13] nach der Operation die Anfallsfreiheit. Auch hier konnte die FCD Typ IIb am erfolgreichsten behandelt werden.

Limitationen

Die vorliegende Studie ist retrospektiv und bietet daher keine Aussage über prospektive Diagnostik und eine therapeutische Konsequenz.

In einigen Fällen kam es trotz neuer Fokushypothese durch das MAP zu keiner erneuten Vorstellung der Patienten. Dies ist auf verschiedene Umstände zurückzuführen. (1) Die Patienten hatten keine erneuten Anfälle. (2) Die Daten lagen zeitlich schon zu lange zurück, wodurch Patienten weggezogen waren oder kein Interesse an einer erneuten Diagnostik hatten. (3) Fehlerhafte oder fehlende Kommunikation interdisziplinär nach auffälligem MAP, aufgrund nicht etablierter Diagnostikpfade. Dies ist ein Problem vieler vergleichbarer retrospektiver Arbeiten. Die histologische Sicherung erfolgte nur in einem Fall, da es keine Indikation zur Operation bei medikamentöser Beherrschbarkeit gab. Klinisch sind in 5 Fällen keine Nachsorgedaten vorhanden. In diesen Fällen muss eine optimale medikamentöse Einstellung angenommen werden. Eine korrekte klinische Klassifikation spielt dabei eine untergeordnete Rolle, weshalb auch keine invasive Diagnostik indiziert ist. Die geringe Fallzahl von 84 Patienten ist zu berücksichtigen, jedoch mit einer Diagnoseänderungsrate von 16,6% (14/84) insgesamt und 9,52% (8/84) isoliert betrachtet für die Gruppe der FCD in einem tertiären Epilepsiezentrum durchaus repräsentativ.

In dieser Studie wurde weiterhin die alte Klassifizierung der Epilepsien genutzt. Dieser Ansatz wurde bewusst gewählt, da der neue Klassifizierungsvorschlag der ILAE bisher nicht konsequent umgesetzt [18] wird. Weiterhin ist diese Studie eine retrospektive Betrachtung von Datensätzen, welche bereits nach dem alten Klassifizierungssystem eingeteilt wurden. Eine einheitliche Nomenklatur ist essentiell um eine sinnvolle Datenbankabfrage und damit Patientenaquirierung zu gewährleisten. Grundsätzlich besteht in dieser Tatsache also eine mögliche Fehlerquelle. Die neue Klassifikation benennt die kryptogenen Epilepsien in unbekannte Epilepsien um. Dies erlaubt die Annahme, dass eine reine Bezeichnungsänderung im Rahmen dieser Studie keine Fehlerquelle darstellt, bei einheitlicher Nutzung des alten Klassifizierungsmodells.

Im Rahmen der Einleitung wurde der Unterschied der VBM-Methoden zur MAP-Analyse erläutert. Das MAP kann als Weiterentwicklung dieser Methoden durch Huppertz et al. bzw. als Abspaltung davon gesehen werden. Im Verlauf dieser Studie werden beide Methoden genannt und insbesondere bei der unten folgenden Betrachtung der Übertragbarkeit auf andere Tätigkeitsbereiche gleichwertig betrachtet. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass sich diese Methoden ähneln, jedoch nicht gleichzusetzen sind. In einer Diskussion über die methodischen Grundlagen

von Huppertz et al. [35] über die Ansätze der VBM und MAP-Analyse schreibt er, dass diese Methoden sich im Grundaufbau ähneln, sich jedoch hinsichtlich nachfolgender Filter und statistischer Methoden unterscheiden. Dabei wäre bewusst darauf verzichtet worden, statistische Schlussfolgerungen zu ziehen.

In anderen Studien findet eine weitere Unterteilung der verschiedenen Subtypen von FCD statt. Dies ist bewusst kein Inhalt dieser Studie, nicht zuletzt aufgrund nicht vorhandener pathologischer Befunde. Andere Studien konnten zeigen, dass auch milde kortikale Malformationen (MCD) und FCD Typ 1 durch die VBM/das MAP besser erkannt werden können [32]. Diese werden jedoch seltener durch ihre erschwerten therapeutischen Möglichkeiten erfolgreich therapiert [13] [44].

Aussichten und Übertragbarkeit

Die ILAE empfiehlt zur Beurteilung von Epilepsien das „HARNESS“-MRT-Protokoll (HARNESS (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences)-MRI-protocol/ Harmonisierte Struktursequenzen der Bildgebung des zentralen Nervensystems bei Epilepsien-MRT-Protokoll). Dieses beinhaltet unter anderem eine hochauflösende 3D-T1-gewichtete MRT mit hochauflösenden Sequenzen wie MPRAGE und eine hochauflösende FLAIR, jeweils mit isotropen Voxelgrößen [7]. Diese Empfehlungen konnten in der hier vorliegenden Studie eingehalten werden. Eine höhere Feldstärke der 7 Tesla (7T) MRT scheint bei kryptogenen Epilepsien eine höhere diagnostische Ausbeute [20] zu haben. Die Kombination dieser mit VBM-Methoden scheint ebenfalls eine Verbesserung der Gewebsspezifizierung gegenüber der 3T MRT zu besitzen [61]. Da diese Feldstärken nicht klinischer Alltag sind und daher noch nicht Einzug in die Empfehlungen der ILAE erhalten haben [7], ist dies ein interessanter, aber nicht klinischer Ansatz und dient daher aktuell nur Studienzwecken oder speziellen Fragestellungen. MPRAGE Sequenzen verbessern dabei nicht nur die Genauigkeit der Gewebeklassifizierung im 3T [66], sondern auch bei 7T [61], wobei der Vergleich von MP-RAGE und MP-2-RAGE bei 7T verschiedene Vorteile der jeweiligen Sequenz in verschiedenen Hirnarealen zeigte. Bei Einzug dieser Protokolle in tertiäre Epilepsiezentren, wäre eine erneute Betrachtung des diagnostischen Mehrwerts erhöhter Feldstärken im Zusammenhang mit der MAP-Analyse sehr interessant.

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Modalitäten, wie der PET, der SPECT oder der MEG, ist das MAP sehr viel zugänglicher.

Im Gegensatz zu PET und SPECT sind weltweit nur ein paar Dutzend Ganzkopf-MEG-Einheiten in Betrieb [3]. In der Identifizierung von fokalen Herden bei MRT-negativen Patienten sind alle genannten Verfahren der nativen Analyse überlegen [63]. Die PET, die SPECT und die MEG verbindet die Abhängigkeit zu anderen Fachrichtungen (Nuklearmedizin, Neurologie), zu mehr Personal und Geräten. Dies bedeutet einen höheren finanziellen Aufwand für mehr Sensitivität und Spezifität [39]. Bei der Betrachtung von FCD Typ I ist die PET im Vergleich zu nativer MRT und SPECT die sensitivste Bildgebungsmodalität, um eine postoperative Anfallsfreiheit zu erreichen [36]. Die PET bietet dabei eher einen Hinweis zur Seitenangabe und zur breiten Lokalisierung als zur genauen Lokalisation der epileptogenen Zone [63]. Die PET hat eine besonders hohe Sensitivität bei TLE, während die SPECT ihre Stärken bei der Betrachtung der ETLE besitzt [63]. VBM-Methoden scheinen ebenfalls bei ETLE sensitiver zu sein [39]. Die MEG in Kombination mit einem 7T MRT konnte bei 32% der Patienten auf eine epileptogene Läsion hinweisen, welche in der 3T MRT unauffällig waren [16]. Die MAP-Analyse ist zusammenfassend kostengünstiger und unabhängiger als vergleichbare andere Modalitäten bei ähnlicher diagnostischer Ausbeute. Eine Kombination anderer Modalitäten zusätzlich zur MAP-Analyse ist für verschiedene Fragestellungen sinnvoll.

Die MAP-Analyse kommt auch für weitere Fragestellungen außerhalb der Epilepsien in Frage. Dabei hat das MAP den großen Vorteil, dass es nicht auf eine bestimmte Struktur des Kopfes [43] gerichtet ist, sondern in der Lage ist, anatomische Unterschiede im gesamten Gehirn zu bewerten. In Japan wurden VBM-Methoden beispielsweise in der klinischen Diagnose der Alzheimer Erkrankung genutzt [43]. In einer anderen Studie zeigte die voxel-basierte Morphometrie, dass internetsüchtige Jugendliche im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Dichte in der grauen Substanz im linken vorderen/linken hinteren Gyrus cinguli, der linken Inselregion und dem linken Gyrus lingualis besitzen [80]. In diesen Fällen könnte die Analyse einen Einblick in die Pathogenese geben. VBM- Untersuchungen bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung haben Volumenstörungen gezeigt und damit ergeben, dass temporolimbische Anomalien eine Rolle bei der Pathophysiologie dieser Krankheit spielen können [55]. Schizophrenie und bipolare Störungen konnten ebenfalls mit Hilfe der voxelweisen Morphometrie dargestellt werden [57]. Weiterhin versuchten neurologische Studien, das MAP bei der Multiplen Sklerose (MS) anzuwenden. Ein weiteres Team nutzt dieses Analysetool

um eine Korrelation zwischen kognitiver Leistung und Schädigung der grauen Substanz zu analysieren [42]. Grenzen dieser Untersuchungsmethode zeigten sich bei der Analyse von Tinnituspatienten. Dabei ergab sich kein signifikanter Zusammenhang bei der Betrachtung von Tinnitus mit EEG in Kombination mit VBM [68]. Jin et al. zeigen durch gute Ergebnisse bei der Verbindung voxel-basierter Nachbearbeitung mit künstlicher/artifizieller Intelligenz [37], dass dieses Verfahren weiterentwickelt werden und die computerunterstützte Diagnostik in den nächsten Jahren Wachstums- und Verbesserungspotential bietet.

Auch in Hinblick auf artifizielle Intelligenz wäre ein Rückschluss dieser Erkenntnisse auf den Untersucher äußerst interessant. Gemeint ist der Einfluss auf die zu betrachtende Lernkurve und Rückschlüsse auf die eigene Bewertung konventioneller Bildgebung des Untersuchenden ohne zusätzliche Tools. Dies birgt möglicherweise eine Gefahr systematischer Fehler dieser Tools aufgrund eines fehlenden Hinterfragens durch den Untersucher. Anders betrachtet bietet sich hier auch zusätzlicher Lerneffekt des Untersuchenden durch neue Erkenntnisse durch das Tool. Der interindividuelle Unterschied aufgrund verschiedener Erfahrungen wird hier eine große Rolle spielen. Speziell für diese Arbeit stellt sich somit die Frage, ob die erneute Betrachtung der Bilder anhand der Parameterkarten den Untersuchenden für die konventionelle Bildgebung sensibilisiert oder ihm eine fehlgeleitete Sicherheit gibt.

5 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Studie bestätigt die Hypothese, dass die Integration der 3D-Voxel-basierten morphometrischen Analyse in den klinisch diagnostischen Algorithmus der Epilepsien und insbesondere bei der Diagnostik der kryptogenen Epilepsien einen entscheidenden Vorteil bringt. Der diagnostische Mehrwert für KFE lag dabei in der Detektion von vorher unbekanntem FCD bei 3,6% (3 aus 84) und führte in weiteren 6% (5 aus 84) zur Diagnoseänderung durch teilweise sehr subtile und teilweise sehr eindeutige Befunde, welche zuvor in der nativen Bildgebung übersehen wurden. Dabei besitzt diese Analyse eine hohe Sensitivität (1,0) und leidet unter einer geringen Spezifität (0,23-0,25), welche durch erneute Betrachtung und Konsensfindung erhöht wird. Über eine erweiterte Diagnostik und die Epilepsiechirurgie kann das MAP zu einer ökonomischeren und erfolgreicherem Therapie von kryptogenen Epilepsien und zu einer besseren Anfallskontrolle und damit Lebensqualität für den Patienten führen. Die Implementierung dieses Verfahrens in den Diagnostikalgorithmus in einem tertiären Epilepsiezentrum ist wenig zeit- und kostenintensiv und bietet zusätzlich durch eine Übertragbarkeit in andere Fachgebiete und durch einen „zweiten diagnostischen Blick“ auf bereits gesehene Bilder einen Vorteil gegenüber rein nativer Bildgebung. Die Weiterentwicklung beispielsweise durch künstliche Intelligenz ist Gegenstand aktueller Studien.

6 Literaturverzeichnis

Literatur

1. Alvarez-Linera Prado J (2007) 3-Tesla MRI and temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MR* 28(6):451–461. doi:10.1053/j.sult.2007.09.007
2. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11(6 Pt 1):805–821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
3. Barkley GL, Baumgartner C (2003) MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 20(3):163–178. doi:10.1097/00004691-200305000-00002
4. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135(Pt 5):1348–1369. doi:10.1093/brain/aws019
5. Bast T, Ramantani G, Seitz A, Rating D (2006) Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand* 113(2):72–81. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00555.x
6. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross J, van Emde Boas W, Engel Jr J, French J, Glauser T, Mathern G, Moshé S, Nordli D, Plouin P, Scheffer I (2010) Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien. Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005–2009. *Akt Neurol* 37(03):120–130. doi:10.1055/s-0030-1248426
7. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, Jackson GD, Federico P, Labate A, Vaudano AE, Blümcke I, Ryvlin P, Bernasconi N (2019) Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia* 60(6):1054–1068. doi:10.1111/epi.15612
8. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE (2013) Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(1):54–61. doi:10.1136/jnnp-2011-301763
9. Blumcke I, Thom M, Aronica E et al (2011) The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias. A consensus classification proposed by an ad hoc Task

- Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 52(1):158–174.
doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
10. Brady A, Laoide RÓ, McCarthy P, McDermott R (2012) Discrepancy and error in radiology: concepts, causes and consequences. *Ulster Med J* 81(1):3–9
 11. Brady AP (2017) Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? *Insights Imaging* 8(1):171–182. doi:10.1007/s13244-016-0534-1
 12. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD (2016) Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 136:985–1014. doi:10.1016/b978-0-444-53486-6.00051-x
 13. Choi SA, Kim SY, Kim H, Kim WJ, Kim H, Hwang H, Choi JE, Lim BC, Chae J-H, Chong S, Lee JY, Phi JH, Kim S-K, Wang K-C, Kim KJ (2018) Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 139:54–59. doi:10.1016/j.epilepsyres.2017.11.012
 14. Choi SA, Kim SY, Kim WJ, Shim YK, Kim H, Hwang H, Choi JE, Lim BC, Chae JH, Chong S, Lee JY, Phi JH, Kim SK, Wang KC, Kim KJ (2019) Antiepileptic Drug Withdrawal after Surgery in Children with Focal Cortical Dysplasia: Seizure Recurrence and Its Predictors. *J Clin Neurol* 15(1):84–89.
doi:10.3988/jcn.2019.15.1.84
 15. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ (2009) Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord* 11(3):194–205.
doi:10.1684/epd.2009.0262
 16. Colon AJ, van Osch MJP, Buijs M, Grond JVD, Hillebrand A, Schijns O, Wagner GJ, Ossenblok P, Hofman P, Buchem MAV, Boon P (2018) MEG-guided analysis of 7T-MRI in patients with epilepsy. *Seizure* 60:29–38.
doi:10.1016/j.seizure.2018.05.019
 17. Delev D, Quesada CM, Grote A, Boström JP, Elger C, Vatter H, Surges R (2018) A multimodal concept for invasive diagnostics and surgery based on neuronavigated voxel-based morphometric MRI postprocessing data in previously nonlesional epilepsy. *J Neurosurg* 128(4):1178–1186.
doi:10.3171/2016.12.JNS161676
 18. Elger C, Berkenfeld (2017) Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter 2017(01):43

19. Elger CE (2012) Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener H-C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl, 5., vollst. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 28–47
20. Feldman RE, Delman BN, Pawha PS, Dyvorne H, Rutland JW, Yoo J, Fields MC, Marcuse LV, Balchandani P (2019) 7T MRI in epilepsy patients with previously normal clinical MRI exams compared against healthy controls. PLoS ONE 14(3):e0213642. doi:10.1371/journal.pone.0213642
21. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology 88(3):296–303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509
22. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, JR (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. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
23. 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 (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 55(4):475–482. doi:10.1111/epi.12550
24. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM (2017) Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 58(4):531–542. doi:10.1111/epi.13671
25. Foldvary-Schaefer N, Bautista J, Andermann F, Cascino G, Spencer S (2004) Focal malformations of cortical development. Neurology 62(6 Suppl 3):S14-9
26. Gambardella A, Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Quesney LF, Andermann E, Olivier A (1996) Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 98(4):243–249
27. Geijer H, Geijer M (2018) Added value of double reading in diagnostic radiology, a systematic review. Insights Imaging 9(3):287–301. doi:10.1007/s13244-018-0599-0

28. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Kahane P, Tassi L, Melani F, Polster T, Andre VM, Cepeda C, Krueger DA, Cross JH, Spreafico R, Cosottini M, Gotman J, Chassoux F, Ryvlin P, Bartolomei F, Bernasconi A, Stefan H, Miller I, Devaux B, Najm I, Giordano F, Vonck K, Barba C, Blumcke I (2015) Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 56(11):1669–1686. doi:10.1111/epi.13200
29. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34(3):453–468. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x
30. Hong S-J, Kim H, Schrader D, Bernasconi N, Bernhardt BC, Bernasconi A (2014) Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology* 83(1):48–55. doi:10.1212/WNL.0000000000000543
31. Huppertz H-J Postprocessing of Structural MRI in the Presurgical Evaluation of Epilepsy Patients. *Epileptologie* 2013 (30):90–100
32. Huppertz H-J, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, Spreer J, Schulze-Bonhage A (2005) Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res* 67(1-2):35–50. doi:10.1016/j.epilepsyres.2005.07.009
33. Huppertz H-J, Kassubek J, Altenmuller D-M, Breyer T, Fauser S (2008) Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. *Neuroimage* 39(1):80–86. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.038
34. Huppertz H-J, Wellmer J, Staack AM, Altenmuller D-M, Urbach H, Kroll J (2008) Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 49(5):772–785. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01436.x
35. Huppertz H-J, Kurthen M, Kassubek J (2009) Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. *Epilepsia* 50(1):155–156. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01734.x
36. Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, Vadapalli R, Sudhakar P, Madigubba S, Panigrahi M (2019) Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 40(5):892–898. doi:10.3174/ajnr.A6041
37. Jin B, Krishnan B, Adler S, Wagstyl K, Hu W, Jones S, Najm I, Alexopoulos A, Zhang K, Zhang J, Ding M, Wang S, Wang ZI (2018) Automated detection of focal cortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonance imaging

- postprocessing and machine learning. *Epilepsia* 59(5):982–992.
doi:10.1111/epi.14064
38. Kovalev D, Spreer J, Honegger J, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Huppertz H-J (2005) Rapid and fully automated visualization of subdural electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 26(5):1078–1083
39. Lukacs E (2012) Die Möglichkeiten der morphometrischen Analyse in der bildgebenden Abklärung von kryptogenen Epilepsien im Rahmen eines multimodalen Ansatzes. Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg, Diss., 2012, Universitätsbibliothek der Universität Erlangen-Nürnberg
40. Martin P, Bender B, Focke NK (2015) Post-processing of structural MRI for individualized diagnostics. *Quant Imaging Med Surg* 5(2):188–203.
doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.10
41. Martin P, Winston GP, Bartlett P, Tisi J de, Duncan JS, Focke NK (2017) Voxel-based magnetic resonance image postprocessing in epilepsy. *Epilepsia* 58(9):1653–1664. doi:10.1111/epi.13851
42. Matías-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Montero P, Pytel V, Moreno-Ramos T, Jorquera M, Yus M, Arrazola J, Matías-Guiu J (2018) Identification of Cortical and Subcortical Correlates of Cognitive Performance in Multiple Sclerosis Using Voxel-Based Morphometry. *Front Neurol* 9:920. doi:10.3389/fneur.2018.00920
43. Matsuda H (2016) MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 30:17–24. doi:10.1016/j.arr.2016.01.003
44. Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I (2018) Review: The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018. *Neuropathol Appl Neurobiol* 44(1):18–31. doi:10.1111/nan.12462
45. Nielsen C, Lang RS (1999) PRINCIPLES OF SCREENING. *Medical Clinics of North America* 83(6):1323–1337. doi:10.1016/s0025-7125(05)70169-3
46. Okamoto K, Motohashi K, Fujiwara H, Ishihara T, Ninomiya I, Onodera O, Fujii Y (2017) PRES: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Brain Nerve* 69(2):129–141. doi:10.11477/mf.1416200653
47. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV (2004) Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 62(Issue 6, Supplement 3):S2-S8. doi:10.1212/01.WNL.0000114507.30388.7E

48. Perissinotti A, Setoain X, Aparicio J, Rubí S, Fuster BM, Donaire A, Carreño M, Bargalló N, Rumiá J, Garcia-Fructuoso G, Mayoral M, Sanmartí F, Pons F (2014) Clinical Role of Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MR Imaging and (18)F-FDG PET in Pediatric Epilepsy. *J Nucl Med* 55(7):1099–1105. doi:10.2967/jnumed.113.136432
49. Picot M-C, Jaussent A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landré E, Chassoux F, Valton L, Vignal J-P, Marchal C, Lamy C, Semah F, Biraben A, Arzimanoglou A, Petit J, Thomas P, Macioce V, Dujols P, Ryvlin P (2016) Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Epilepsia* 57(10):1669–1679. doi:10.1111/epi.13492
50. Pogledic I (2018) Migrations- und Gyrierungsstörungen. *Radiologe* 58(7):653–658. doi:10.1007/s00117-018-0400-x
51. Roessler K, Kasper BS, Heynold E, Coras R, Sommer B, Rampp S, Hamer HM, Blümcke I, Buchfelder M (2018) Intraoperative Magnetic-Resonance Tomography and Neuronavigation During Resection of Focal Cortical Dysplasia Type II in Adult Epilepsy Surgery Offers Better Seizure Outcomes. *World Neurosurg* 109:e43-e49. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.100
52. Rosenow F, Klein KM, Hamer HM (2015) Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother* 15(4):425–444. doi:10.1586/14737175.2015.1025382
53. Rüber T, David B, Elger CE (2018) MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol* 31(2):223–231. doi:10.1097/WCO.0000000000000539
54. Ruggieri PM, Najm I, Bronen R, Campos M, Cendes F, Duncan JS, Weiser H-G, Theodore WH (2004) Neuroimaging of the cortical dysplasias. *Neurology* 62(6 Suppl 3):S27-9
55. Rüsç N, van Elst LT, Ludaescher P, Wilke M, Huppertz H-J, Thiel T, Schmahl C, Bohus M, Lieb K, Heßlinger B, Hennig J, Ebert D (2003) A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage* 20(1):385–392. doi:10.1016/s1053-8119(03)00297-0
56. Sacino MF, Ho C-Y, Murnick J, Tsuchida T, Magge SN, Keating RF, Gaillard WD, Oluigbo CO (2016) Intraoperative MRI-guided resection of focal cortical dysplasia

- in pediatric patients: technique and outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 17(6):672–678. doi:10.3171/2015.10.PEDS15512
57. Salvador R, Radua J, Canales-Rodríguez EJ, Solanes A, Sarró S, Goikolea JM, Valiente A, Monté GC, Natividad MDC, Guerrero-Pedraza A, Moro N, Fernández-Corcuera P, Amann BL, Maristany T, Vieta E, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E (2017) Evaluation of machine learning algorithms and structural features for optimal MRI-based diagnostic prediction in psychosis. *PLoS ONE* 12(4):e0175683. doi:10.1371/journal.pone.0175683
58. Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, Patel AA, Pinto A, Ramachandran M, Fernandez IS, Bergin AM, Kimia A, Pearl PL, Loddenkemper T (2017) Diagnostic and Therapeutic Management of a First Unprovoked Seizure in Children and Adolescents With a Focus on the Revised Diagnostic Criteria for Epilepsy. *J Child Neurol* 32(8):774–788. doi:10.1177/0883073817706028
59. Sapkota S, Kobau R, Pastula DM, Zack MM (2018) People with epilepsy are diagnosed most often with unspecified epilepsy, followed by focal epilepsy, generalized convulsive epilepsy, and generalized nonconvulsive epilepsy-US MarketScan data, 2010-2015. *Epilepsy Behav* 79:244–246. doi:10.1016/j.yebeh.2017.11.004
60. Schneider F, Alexopoulos AV, Wang Z, Almubarak S, Kakisaka Y, Jin K, Nair D, Mosher JC, Najm IM, Burgess RC (2012) Magnetic source imaging in non-lesional neocortical epilepsy: additional value and comparison with ICEEG. *Epilepsy Behav* 24(2):234–240. doi:10.1016/j.yebeh.2012.03.029
61. Seiger R, Hahn A, Hummer A, Kranz GS, Ganger S, Küblböck M, Kraus C, Sladky R, Kasper S, Windischberger C, Lanzenberger R (2015) Voxel-based morphometry at ultra-high fields. a comparison of 7T and 3T MRI data. *Neuroimage* 113:207–216. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.019
62. Shorvon SD (2011) The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 52(6):1052–1057. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
63. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW (2018) Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 31(4):371–378. doi:10.1097/WCO.0000000000000568
64. Stafstrom CE, Carmant L (2015) Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5(6). doi:10.1101/cshperspect.a022426
65. Staudt F (Hrsg) (2014) *Kinder-EEG*, 1. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.

66. Tardif CL, Collins DL, Pike GB (2009) Sensitivity of voxel-based morphometry analysis to choice of imaging protocol at 3 T. *Neuroimage* 44(3):827–838. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.053
67. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramerio M, Citterio A, Spreafico R (2002) Focal cortical dysplasia. Neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 125(Pt 8):1719–1732
68. Vanneste S, van de Heyning P, Ridder D de (2015) Tinnitus: a large VBM-EEG correlational study. *PLoS ONE* 10(3):e0115122. doi:10.1371/journal.pone.0115122
69. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S (2017) Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery* 81(3):397–415. doi:10.1093/neuros/nyx103
70. Vollmar C, La Fougère C (2012) Bildgebende Diagnostik der Epilepsien. *Nervenarzt* 83(2):167–171. doi:10.1007/s00115-011-3334-3
71. Vollmar C, Noachtar S (2017) Bildgebende Diagnostik und EEG in der Differenzialdiagnose epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 88(10):1119–1125. doi:10.1007/s00115-017-0402-3
72. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz H-J (2011) Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain* 134(Pt 10):2844–2854. doi:10.1093/brain/awr204
73. Wang I, Oh S, Blümcke I, Coras R, Krishnan B, Kim S, McBride A, Grinenko O, Lin Y, Overmyer M, Aung TT, Lowe M, Larvie M, Alexopoulos AV, Bingaman W, Gonzalez-Martinez JA, Najm I, Jones SE (2020) Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia* 61(11):2509–2520. doi:10.1111/epi.16682
74. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, Najm IM, Ristic A, Wong C, Prayson R, Schneider F, Kakisaka Y, Wang S, Bingaman W, Gonzalez-Martinez JA, Burgess RC (2014) Linking MRI postprocessing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy. *Ann Neurol* 75(5):759–770. doi:10.1002/ana.24169
75. Wang ZI, Ristic AJ, Wong CH, Jones SE, Najm IM, Schneider F, Wang S, Gonzalez-Martinez JA, Bingaman W, Alexopoulos AV (2013) Neuroimaging characteristics of MRI-negative orbitofrontal epilepsy with focus on voxel-based morphometric MRI postprocessing. *Epilepsia* 54(12):2195–2203. doi:10.1111/epi.12390

76. Wang ZI, Jones SE, Jaisani Z, Najm IM, Prayson RA, Burgess RC, Krishnan B, Ristic A, Wong CH, Bingaman W, Gonzalez-Martinez JA, Alexopoulos AV (2015) Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. *Ann Neurol* 77(6):1060–1075. doi:10.1002/ana.24407
77. Wang ZI, Suwanpakdee P, Jones SE, Jaisani Z, Moosa ANV, Najm IM, Podewils F von, Burgess RC, Krishnan B, Prayson RA, Gonzalez-Martinez JA, Bingaman W, Alexopoulos AV (2016) Re-review of MRI with post-processing in nonlesional patients in whom epilepsy surgery has failed. *J Neurol* 263(9):1736–1745. doi:10.1007/s00415-016-8171-7
78. Woermann FG, Vollmar C (2009) Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 15(1):40–49. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.032
79. Wörmann FG (2001) Stellenwert der Bildgebung in der Diagnostik der Epilepsien. *Ther Umsch* 58(11):645–649. doi:10.1024/0040-5930.58.11.645
80. Zhou Y, Lin F-C, Du Y-S, Qin L-d, Zhao Z-M, Xu J-R, Lei H (2011) Gray matter abnormalities in Internet addiction: a voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol* 79(1):92–95. doi:10.1016/j.ejrad.2009.10.025

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Sönke Langner für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden möchte ich für die Motivation, Geduld und Durchsicht des Geschriebenen danken.

Ein besonders großer Dank geht an meine Familie und insbesondere meine Freundin für die Zeit, Geduld und verständnisvolle Motivation während des Studiums, der Arbeit und der Ausarbeitung dieser Dissertation. Ohne dich wäre es nicht möglich gewesen.