

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie und Abteilung für Experimentelle Neurologie,
Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift
Ursachen und Diagnostik pharmakoresistenter fokaler Epilepsien

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Dr. med. Maria Ilyas-Feldmann

Einreichung: Mai 2022
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter: Prof. Dr. Hajo Hamer, Erlangen
2. Gutachterin: Prof. Dr. Yvonne Weber, Aachen

Meiner Mutter

Inhalt

Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
1.1 Ätiologie und Anfallsklassifikation	6
1.2 Temporallappenepilepsie	7
1.3 Pharmakologische Behandlung der Epilepsien.....	8
1.4 Pharmakoresistente Epilepsien	8
1.4.1 Definition und Epidemiologie.....	8
1.4.2 Prädiktoren.....	8
1.4.3 Ursachen.....	9
1.4.4 Transporter Hypothese	9
1.4.5 Multidrug-Efflux-Transporterproteine.....	10
1.4.6 Mechanismen der P-gp Überexpression in pharmakoresistenter TLE	10
1.4.7 Operative Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien – Epilepsiechirurgie ...	11
1.5 Nuklearmedizinische Verfahren in der Epileptologie	11
1.5.1 [¹⁸ F]FDG PET	12
1.5.2 [¹⁵ O]H ₂ O-PET	13
1.5.3 [¹¹ C]verapamil.....	13
1.5.3 SPECT	14
1.6 Autoimmune Epilepsien als Ursache von Pharmakoresistenz	14
1.7 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten.....	16
2. Eigene Arbeiten	17
2.1 Bildgebung zur Untersuchung von Ursachen von Pharmakoresistenz bei fokalen Epilepsien.....	17
2.1.1 Untersuchung der P-gp Aktivität bei Patient*innen mit TLE mit [¹¹ C]verapamil-PET	17
2.1.2 Untersuchung der P-gp Aktivität bei Patienten mit Epilepsie aufgrund zerebraler Entwicklungsstörungen mit [¹¹ C]verapamil-PET.....	27
2.2 Bildgebung in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien ..	37
2.2.1 Der Nutzen von [¹⁸ F]FDG-PET in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien	37
2.2.2 [¹⁵ O]H ₂ O-PET in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien.....	53
2.3 Prognose autoimmunassoziierter Epilepsien	75
2.3.1 Langfristiges Anfalloutcome und Ansprechen auf anfallssupprimierende Medikation bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitiden.....	75
3. Diskussion	82
4. Zusammenfassung	86

5. Literaturangaben	87
Danksagung	93
Erklärung	95

Abkürzungen

ASM	Antiseizure medication
ATP	Adenosintriphosphat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CASPR2	Contactin-assoziiertes Protein
EEG	Elektroenzephalographie
GAD	Glutamat-Decarboxylase
HS	Hippocampusklerose
ILAE	International League Against Epilepsy
LGI1	Leucine-rich Glioma Inactivated Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
TLE	Temporallappenepilepsie
mTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie
ETLE	Extra-Temporallappenepilepsie
P-gp	P-Glykoprotein
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Laut Schätzung der Weltgesundheitsorganisation leben ca. 50 Millionen Menschen weltweit mit einer Epilepsie (World Health 2006). In Deutschland sind ca. 400.000 bis 800.000 Menschen betroffen (Forsgren et al. 2005). Dies entspricht einer Prävalenz von 0,5 bis 1%. Etwa 5% aller Menschen erleiden einmal in ihrem Leben einen epileptischen Anfall, ohne jedoch eine Epilepsie zu entwickeln. Epilepsie ist nach Migräne, Schlaganfall und Morbus Alzheimer die vierthäufigste neurologische Erkrankung. Epileptische Anfälle und Epilepsien können sich in jedem Lebensalter manifestieren; sie treten initial aber gehäuft in den ersten Lebensjahren und dann wieder nach dem 60. Lebensjahr auf (Olafsson et al. 2005). Epilepsien sind durch spontan auftretende, wiederkehrende Anfälle gekennzeichnet. Ein epileptischer Anfall ist ein akutes und vorübergehendes Ereignis, das sich als kurze unwillkürliche Verhaltensänderung mit oder ohne Bewusstseinsstörung äußert und durch eine abnorme „hypersynchrone“ Hirnaktivität bedingt ist (Fisher et al. 2014). Die Diagnose einer Epilepsie ergibt sich durch zwei unprovokierte epileptische Anfälle oder einen unprovokierten Anfall verbunden mit einem weiteren Faktor, der die Wahrscheinlichkeit erhöht (> 60%), während der nächsten 10 Jahre mindestens einen weiteren Anfall zu erleiden. Zu den Faktoren gehören epilepsietypische Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) oder das Vorliegen einer epileptogenen strukturellen Hirnveränderung (Fisher et al. 2014). Die Ursachen von epileptischen Anfällen und Epilepsien sind vielfältig und umfassen verschiedene strukturelle (z.B. Hirnsubstanzveränderungen durch ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle, nach Schädel-Hirn-Traumata oder Entzündungen sowie Hirntumore), genetische (z.B. durch Mutationen in spannungs- oder ligandenabhängigen Ionenkanälen), metabolische oder immunologische Veränderungen. Es gibt eine große Vielfalt an Epilepsie-Syndromen, die basierend auf mehreren Merkmalen, wie Anfallstypen, Verlaufsformen und EEG-Mustern, unterschieden werden.

1.1 Ätiologie und Anfallsklassifikation

Die Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) wurde zuletzt 2017 hinsichtlich Anfällen (Fisher et al. 2017) und Epilepsien (Scheffer et al. 2017) überarbeitet. Sie besteht aus einer dreistufigen Grundstruktur. Zunächst wird die Anfallsform bestimmt. Hierbei werden Anfälle als solche mit fokalem, generalisiertem oder mit unbekanntem Beginn klassifiziert. Nach Feststellung der Anfallsform folgt als nächster Schritt die Bestimmung der Art der Epilepsie. Hier werden fokale, generalisierte, kombiniert fokale und generalisierte sowie unklassifizierte Epilepsien unterschieden. Auf der dritten Stufe kann die Erkrankung einem spezifischen Epilepsiesyndrom zugeordnet werden, was durch typische Befundkonstellationen definiert ist, welche die Anfallsart, EEG- und Bildbefunde

und oft das Erkrankungsalter einbeziehen. In der neuen Klassifikation wird auf jeder Stufe die Ätiologie einbezogen. Die verschiedenen Ätiologien werden in sechs Gruppen eingeteilt: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunvermittelt und unbekannt (Scheffer et al. 2017).

1.2 Temporallappenepilepsie

Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die häufigste fokale Epilepsie, etwa 60–70% der fokalen Epilepsien haben hier ihren Ursprung (Wiebe 2000). Je nach Lokalisation des epileptogenen Fokus kann zwischen der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) und der lateralen bzw. neokortikalen Temporallappenepilepsie (lTLE bzw. nTLE) unterschieden werden. Die mTLE ist die häufigste Form, die sich durch strukturell-morphologische Veränderungen der medialen Schläfenlappenregion im Bereich des Hippocampus, des entorhinalen Kortex, der Amygdala oder des parahippocampalen Gyrus auszeichnen kann. Die häufigste Ursache der mTLE ist die Hippocampusklerose (HS), die *in vivo* durch die Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden kann (Pereira et al. 2010). Die Funktionsstörungen erstrecken sich jedoch häufig über den Hippocampus hinaus in den parahippocampalen und entorhinalen Kortex (Bonilha et al. 2004). Die mit mTLE assoziierten Anfälle können bewusst oder nicht bewusst erlebt werden. Oft beginnt der Anfall mit einer Aura. Die häufigste Form der Aura bei mTLE sind epigastrische Auren, die durch ein vom Magen aufsteigendes Kälte-/Hitzegefühl oder abdominelle Missempfindungen gekennzeichnet sind. Sie kann aber auch gustatorische, olfaktorische, visuelle oder Erinnerungshalluzination (Déjà-vus) umfassen. Die Aura kann isoliert auftreten oder übergehen in einen nicht bewusst erlebten Anfall, mit Verharren (Innehalten) und starrem Blick, frühen oralen Automatismen (Kauen, Schlucken, Schmatzen), manuellen Automatismen (Nesteln) sowie kontralateraler Tonisierung/Dystonie in Kombination mit vegetativen Symptomen. Postiktal haben die Patient*innen häufig eine verlängerte Reorientierungsphase. Die Dauer solcher Anfälle beträgt in der Regel 1-3 Minuten. Zusätzlich können auch bilateral tonisch-klonische Anfälle auftreten. Diese können sich aus einem bewusst und/oder nicht bewusst erlebten Anfall entwickeln. In der Anamnese haben Betroffene mitunter in den ersten vier oder fünf Jahren ihres Lebens eine Vorgeschichte von komplizierten Fieberkrämpfen (Provenzale et al. 2008), Schädel-Hirn-Traumata oder zerebralen Infektionen. Nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren entwickeln sich letztlich dann meist in der Pubertät habituelle Anfälle, die oft nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Etwa 60% der Patient*innen mit mTLE sind pharmakoresistent (Kim et al. 1999; Kumlien, Doss, and Gates 2002).

1.3 Pharmakologische Behandlung der Epilepsien

Die medikamentöse Therapie der Epilepsien beruht auf dem übergeordneten Prinzip, die kortikale Erregbarkeit zu reduzieren. Sie unterdrückt ausschließlich das Auftreten epileptischer Anfälle und wirkt somit rein symptomatisch. Sie kann nicht die Ursachen der Epilepsien beseitigen. Deshalb ist der verbreitete Begriff „Antiepileptikum“ (engl. antiepileptic drug) inhaltlich nicht exakt, und in der vorliegenden Habilitationsschrift wird die Abkürzung des im englischen Sprachraum etablierten Begriffs „antiseizure medication“, ASM, verwendet. Insgesamt stehen mehr als 20 ASM zur Verfügung. Ziel der Gabe von ASM ist dabei die Verhinderung eines Anfallsrezidives, da wiederkehrende Anfälle die Lebensqualität und soziale Teilhabe einschränken und zudem eine erhöhte Morbidität und Mortalität bedingen (Strzelczyk et al. 2017). Die Auswahl eines ASM erfolgt nach der Art der Epilepsie (fokal oder generalisiert), dem Alter und Geschlecht der Patient*innen sowie Komorbiditäten und der Komedikation. Zudem sind die angenommene Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen zu bedenken (Kay et al. 2019). Etwa zwei Drittel der Patient*innen mit Epilepsie werden durch eine medikamentöse Therapie anfallsfrei.

1.4 Pharmakoresistente Epilepsien

1.4.1 Definition und Epidemiologie

Bei ca. einem Drittel der Patient*innen mit Epilepsie wird keine Anfallsfreiheit erreicht (Pati and Alexopoulos 2010). Anfallsfreiheit wird als Freiheit von Anfällen über mindestens die 3-fache Länge des längsten Intervalls zwischen 2 Anfällen vor der Intervention (ausgehend von Anfällen, die innerhalb der letzten 12 Monate auftraten) bzw. über 12 Monate definiert, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. Eine pharmakoresistente Epilepsie liegt vor, wenn trotz adäquater Behandlungsversuche mit mindestens zwei vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten ASM, in Mono- oder auch in Kombinationstherapie, weiterhin epileptische Anfälle auftreten und eine anhaltende Anfallsfreiheit nicht erreicht wird. Unter einer angemessenen Behandlung werden eine ausreichende Dosierung und eine für eine Beurteilung ausreichende Behandlungsdauer verstanden (Kwan et al. 2010).

1.4.2 Prädiktoren

Eine pharmakoresistente Epilepsie tritt insbesondere bei hoher initialer Anfallsfrequenz, fokalen Anfällen, der Kombination unterschiedlicher Anfallstypen sowie einem Manifestationsalter vor dem ersten oder nach dem zwölften Lebensjahr auf (Regesta and Tanganelli 1999). Prognostisch entscheidend ist darüber hinaus die Ätiologie der Epilepsie. Im Gegensatz zu genetisch bedingten, wie z. B. der Absencen-Epilepsie, gehen strukturell/metabolisch verursachte Epilepsien seltener mit einer Remission einher.

Schließlich bedeuten Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Pharmakoresistenz. Patient*innen mit kortikaler Dysplasie, Hippocampusatrophie oder -sklerose haben eine Wahrscheinlichkeit von unter 25%, anfallsfrei zu werden (Wiebe and Jette 2012).

Das Ansprechen auf die zuerst eingeleitete ASM ist prognostisch bedeutend. Bewirkt bei Erstdiagnose das initiale adäquate Medikament keine Anfallsfreiheit, beträgt die Wahrscheinlichkeit, durch eine alternative Medikation eine Remission zu erreichen, lediglich 11% (Kwan and Brodie 2000). Die meisten pharmakoresistenten Patient*innen mit Epilepsie sind gegen mehrere, wenn nicht alle ASM resistent, obwohl diese Medikamente über unterschiedliche Mechanismen wirken (Kwan and Brodie 2005). Eine unkontrollierte Epilepsie kann die Lebenserwartung verkürzen und zu sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) sowie zu Verletzungen, neuropsychologischen und psychiatrischen Beeinträchtigungen und sozialer Behinderung führen (Forsgren et al. 2005; Maguire et al. 2020).

1.4.3 Ursachen

Es gibt mehrere Hypothesen, die die Mechanismen der Pharmakoresistenz bei Epilepsien versuchen zu erklären. Sie umfassen die Transporter- (Potschka 2010), die Target- (Remy and Beck 2006), die Netzwerk- (Banerjee et al. 2014), die Genvarianten-/Methylierungs- (Kobow et al. 2013) und die Intrinsic-severity-Hypothese (Rogawski and Johnson 2008). Keine dieser Hypothesen kann derzeit jedoch für sich allein überzeugend erklären, wie Pharmakoresistenzen bei Epilepsien entstehen (Löscher et al. 2013).

1.4.4 Transporter Hypothese

Die Transporter-Hypothese postuliert, dass die Pharmakoresistenz mit einer erhöhten Expression von Multidrug-Efflux-Transporterproteinen wie P-Glykoprotein (P-gp) zusammenhängt. Efflux-Transporter sind unter anderem in den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) lokalisiert. Ihre physiologische Funktion besteht darin, den Eintritt von endogenen Metaboliten, Proteinen oder Xenobiotika als auch exogener Schadstoffe aus der Umwelt in das Gewebe bestimmter Körperregionen zu verhindern.

Bei pharmakoresistenten Patient*innen mit Epilepsie sind Multidrug-Efflux-Transporterproteine überexprimiert und verhindern den Übertritt der ASM, indem sie aktiv die ASM in die Blutbahn zurücktransportieren (Sisodiya et al. 2002). Dieser vermehrte Efflux-Transport von ASM in die Blutbahn bewirkt, dass trotz therapeutischer Plasma-Konzentrationen keine ausreichenden Wirkstoffspiegel im Bereich des epileptogenen Fokus erreicht werden können.

1.4.5 Multidrug-Efflux-Transporterproteine

Multidrug-Efflux-Transporterproteine, auch ABC-Transporter genannt, bilden eine große Familie von Membranproteinen. Als gemeinsames Strukturelement besitzen sie eine Adenosintriphosphat (ATP)-bindende Kasette. Sie transportieren spezifische Substrate aktiv, unter Verwendung von ATP, über eine Zellmembran. Der Übergang von Arzneimitteln in lebenswichtige Organe sowie Zell- und Gewebekompartimente kann durch diese Transporter stark eingeschränkt werden (Schinkel 1999 ; Schinkel and Jonker 2003). Multidrug-Efflux-Transporterproteine werden in vielen Geweben exprimiert, einschließlich Darm, Leber, Niere und Gehirn (Löscher and Potschka 2005). Sie werden von 49 Genen im menschlichen Genom kodiert und wurden basierend auf ihrer Sequenzhomologie in sieben Sub-Familien (auch als ABCA-ABCG bezeichnet) eingeteilt (Dean, Rzhetsky, and Allikmets 2001; Rees, Johnson, and Lewinson 2009). Drei ABC-Proteine scheinen für die am häufigsten beobachteten Pharmakoresistenzen bei Menschen verantwortlich zu sein (Sharom 2008): P-gp (auch Multidrug-Resistenz (MDR)1/ABCB1), Multidrug-Resistenz-assoziiertes Protein (MRP)1 (ABCC1) und Brustkrebsresistenzprotein ABCG2 (verschiedentlich bekannt als BCRP, ABCP oder MXR). P-gp wurde vor mehr als 40 Jahren entdeckt (Juliano and Ling 1976) und ist das Multidrug-Efflux-Transporterprotein, über das wir in Bezug auf seine Struktur und seinen Mechanismus am meisten wissen. P-gp wird auf Oberflächen von Epithelzellen im ganzen Körper in höheren Konzentrationen exprimiert. Es findet sich unter anderem an der apikalen Oberfläche von Zellen im proximalen Tubulus der Niere, der kanalikulären Membran von Hepatozyten, der Bauchspeicheldrüse, der Zottenmembran des Dünn- und Dickdarms, der Nebenniere, der Plazenta, des Endometriums und der BHS (Eckford and Sharom 2009).

1.4.6 Mechanismen der P-gp Überexpression in pharmakoresistenter TLE

P-gp ist ein phosphoryliertes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 170 kDA (Löscher and Potschka 2005). Es gibt zwei Arten von menschlichem P-gp: Typ I, kodiert durch das MDR 1-Gen (ABCB1), das den Phänotyp der Pharmakoresistenz festlegt und den Übertritt an der BHS fördert. Typ II, kodiert durch (ABCB2), ist in der kanalikulären Membran von Hepatozyten vorhanden und fungiert als Phosphatidylcholin-Translokase (Demeule et al. 2002). Das MDR1-Gen liegt beim Menschen auf Chromosom 7 und hat 28 Exons. Strukturell besteht der Transporter aus zwei miteinander verwobenen Transmembranregionen, die jeweils sechs Transmembranhelices und eine intrazellulär lokalisierte ATP-Bindungsstelle enthalten. Die Transmembranhelices von P-gp ermöglichen es, eine breite Palette von Substraten mit unterschiedlichen Affinitäten zu binden und sie hinaus zu transportieren (Ambudkar et al. 1999). Obwohl Substrate für P-gp dazu neigen, hydrophobe oder schwach basische Moleküle mit einem planaren

Ringsystem zu sein, wird P-gp als polyspezifisch angesehen, weil es eine breite Palette von Substraten erkennen kann, einschließlich Antiarrhythmika, Antihistaminika, cholesterinsenkenden Statinen und Protease-Inhibitoren des humanen Immundefizienzvirus (Gottesman, Fojo, and Bates 2002). Epilepsie war die erste Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der eine Pharmakoresistenz mit einer verstärkten Expression von P-gp im Gehirn in Verbindung gebracht wurde (Tishler et al. 1995). Derzeit ist jedoch offen, ob die endotheliale und parenchymale Überexpression von P-gp konstitutiv ist, das heißt, dass sie bereits besteht, bevor es zum ersten Anfall kommt oder aber, dass sie eine Folge der Epilepsie ist. Darüber hinaus wird diskutiert, ob die P-gp Überexpression durch unkontrollierte Anfälle ausgelöst wird oder sie durch die chronische Behandlung mit der ASM vermittelt wird (Löscher and Potschka 2005).

1.4.7 Operative Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien – Epilepsiechirurgie

Wenn keine Anfallsfreiheit mit ASM erreicht werden kann und eine pharmakoresistente Epilepsie vorliegt, sollte eine epilepsiechirurgische Therapieoption geprüft werden (Chen et al. 2018). Bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie stellt die chirurgische Entfernung des Anfallsfokus die erfolversprechendste Therapieoption dar (West et al. 2019). Im Vergleich zur Pharmakotherapie, wo ab dem dritten eingesetzten Medikament die Wahrscheinlichkeit auf Anfallsfreiheit bei 4-5% und ab dem vierten ASM unter 1% liegt (Chen et al. 2018), sind ein Jahr nach einer Operation im Mittel ca. 64% der Patient*innen anfallsfrei (13,5 – 92,5%, je nach Konstellation) (West et al. 2019; Chen et al. 2018). Jedem Eingriff geht eine gründliche multimodale Diagnostik mit Langzeit-Video-EEG, cMRT und neuropsychologischer Testung voraus. Einer der relevantesten Prädiktoren für eine erfolgreiche Epilepsiechirurgie ist die vollständige Entfernung einer vorher im cMRT eindeutig identifizierten epileptogenen Hirnläsion (West et al. 2019). Allerdings ist in den letzten Jahren der Anteil prächirurgischer Patient*innen mit Epilepsie mit klarer cMRT-bildgebender Läsion seltener geworden (Cloppenburg et al. 2016). Bei etwa 40% der Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie lässt sich im cMRT keine epileptogene Läsion nachweisen. Nuklearmedizinische Untersuchungen wie die interiktale Positronen-Emissions-Tomographie (PET) detektieren chronische oder akute anfallsbezogene Veränderungen und können auch bei unauffälligem cMRT auf den Anfallsfokus hinweisen.

1.5 Nuklearmedizinische Verfahren in der Epileptologie

PET und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sind bildgebende, nicht-invasive, funktionelle Verfahren, mit denen die ZNS-Funktion *in vivo* untersucht

werden kann. Sie können Informationen über biochemische und physiologische Prozesse untersuchen. Für den PET- oder SPECT-Scan wird eine sehr kleine Menge eines radioaktiven Tracers intravenös verabreicht. Der radioaktive Zerfall des Radiotracers wird im PET- oder SPECT-Scanner mit Detektoren gemessen, die dreidimensionale Bilder der Verteilung des Radiotracers im Gehirn erzeugen. Bei der PET unterliegt das Radioisotop einem Positronenzerfall und emittiert ein Positron, das mit einem Elektron in Wechselwirkung tritt, beide Teilchen werden dabei vernichtet (Annihilation). Es entstehen zwei Photonen (Gammastrahlung), die sich in einem Winkel von 180° voneinander entfernen. Diese Vernichtungsstrahlung kann von Detektoren einer PET-Kamera erfasst werden (Phelps 1991). Im Gegensatz zur PET senden die bei SPECT verwendeten Radiotracer ein einzelnes Photon (Gammastrahlen) aus, das direkt mit Kollimatoren detektiert wird. Im Vergleich zu SPECT hat PET eine höhere Sensitivität, eine bessere zeitliche und räumliche Auflösung und die Fähigkeit, Radioaktivität quantitativ im Gewebe zu messen. Nuklearmedizinische Verfahren werden in der Epileptologie vor allem bei Patient*innen mit Epilepsie und unauffälligem cMRT in der prächirurgischen Diagnostik eingesetzt. Während die [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG)-PET eher die Zone des funktionellen Defizits darstellt und interiktal durchgeführt wird, findet die Perfusionsdarstellung insbesondere zum Nachweis der Anfallsursprungszone als iktales SPECT Anwendung.

1.5.1 [¹⁸F]FDG PET

[¹⁸F]FDG-PET wird seit den 1970er Jahren in der präoperativen Diagnostik von Patient*innen mit Epilepsie eingesetzt. Es ist ein etabliertes Verfahren und der aktuelle Goldstandard für Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie mit unauffälligem cMRT (Duncan et al. 2016). Hierbei wird Desoxyglucose mit 18-Fluor radioaktiv markiert und Patient*innen interiktal injiziert. Der regionale zerebrale Glukosemetabolismus ist bei 60-90% der Patient*innen mit TLE in epileptogenen Arealen reduziert (Hypometabolismus) (Steinbrenner et al. 2022; LoPinto-Khoury et al. 2012; Gok et al. 2013). Bei mTLE-Patient*innen mit negativem cMRT und unilateralem temporalem PET-Hypometabolismus ist die postoperative Anfallsfreiheit genauso gut wie bei Patient*innen mit Hippocampussklerose oder anderen strukturellen Läsionen im cMRT (LoPinto-Khoury et al. 2012; Steinbrenner et al. 2022). Die in der interiktalen [¹⁸F]FDG-PET dargestellten hypometabolen Areale sind jedoch meistens deutlich ausgedehnter als die strukturellen Läsionen in der cMRT (Buch et al. 2008). [¹⁸F]FDG-PET kann zudem zur Prädiktion der Chancen auf Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie beitragen; je vollständiger

hypometabole Areale reseziert wurden, desto höher ist die Rate an Anfallsfreiheit (Willmann et al. 2007).

1.5.2 [¹⁵O]H₂O-PET

¹⁵O-markiertes Wasser ([¹⁵O]H₂O) ist ein Perfusions-Radiotracer, der den regionalen Blutfluss (rCBF) misst. Während ¹⁸F-markierte Radiotracer (wie [¹⁸F]FDG) eine Halbwertszeit von 110 min haben, beträgt die Halbwertszeit von ¹⁵O etwa 2 min. Letzteres hat den Vorteil einer extrem geringen Strahlenbelastung durch eine sehr kurze Expositionszeit des Radiotracers im Körper. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist jedoch ein Zyklotron in der Nähe des PET-Scanners erforderlich, damit der Radiotracer appliziert werden kann. Daher ist die Anzahl der Einrichtungen, in denen [¹⁵O]H₂O-PET durchgeführt wird, begrenzt. Aus diesem Grund wird [¹⁵O]H₂O-PET in der präoperativen Diagnostik von Patient*innen mit Epilepsie nur selten eingesetzt, obwohl sie eine hohe Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 100% aufweist, einen Anfallsfokus zu lokalisieren (Tatlidil, Xiong, and Luther 2000).

Die Entwicklung spezifischer PET-Liganden zur Identifizierung fokaler epileptischer Veränderungen ist nicht nur wichtig für die Epilepsiechirurgie, sondern auch für die Erlangung eines besseren Verständnisses neurochemischer Grundlagen der Epilepsien. Hier ist das Ziel, die direkt für die Modulation synaptischer Aktivität verantwortlichen Neurotransmitter und ihre spezifischen Ligand-Rezeptor-Beziehungen zu identifizieren, die sowohl für die Epileptogenese, die Propagation von epileptischer Aktivität als auch für Mechanismen der Pharmakoresistenz von Bedeutung sind. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene neuartige PET-Rezeptor-Liganden für GABAerge, serotonerge, Opioid- und andere Neurotransmitter-Systeme entwickelt, von denen aber bisher nur wenige in der klinischen Routine eingesetzt werden (Ilyas-Feldmann et al. 2018).

1.5.3 [¹¹C]verapamil

Um die Transporter-Hypothese zu untersuchen, kann die Funktion von P-gp an der BHS mit dem PET Liganden [¹¹C]verapamil ([¹¹C]VPM) gemessen werden. Eine erste „Proof-of-Concept-Studie“ wurde an Ratten 48 Stunden nach Pilocarpin-induziertem Status epilepticus durchgeführt. Sowohl die Kontroll- als auch die Post-Status epilepticus-Ratten erhielten einen [¹¹C]VPM-PET-Scan vor und nach Verabreichung des P-gp Hemmers Tariquidar (Bankstahl et al. 2011). Die Ergebnisse der PET-Untersuchungen wurden mit der P-gp-Expression in denselben Hirnregionen mittels immunhistochemischer Färbung verglichen. In Hirnregionen mit erhöhter P-gp-Expression (Kleinhirn, Thalamus, Hippocampus) bei den Status epilepticus-Ratten war auch die mittels [¹¹C]VPM-PET

gemessene P-gp Aktivität signifikant erhöht (Bankstahl et al. 2011). In einer ersten Pilotstudie bei sieben Patient*innen mit pharmakoresistenter unilateraler mTLE und [¹¹C]VPM-PET wurde die P-gp-Aktivität zwischen epileptogenen und nicht-epileptogenen Hirnregionen verglichen (Langer et al. 2007). Obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde, konnte eine Erhöhung der P-gp Aktivität in mehreren ipsilateralen Temporallappenregionen, im parahippocampalen Gyrus und der Amygdala gezeigt werden.

1.5.3 SPECT

Die SPECT-Bildgebung kann mithilfe der Perfusionstracer 99m Tc-Hexamethyl-Propylenamin-Oxim [HMPAO] oder 99m Tc-Ethylen-Cystein-Diethylester [ECD] den regionalen zerebralen Blutfluss darstellen. Dieser ist während epileptischer Anfälle im übererregten Areal erhöht. Die mittels SPECT dargestellte iktale Hyperperfusion hat eine hohe lokalisatorische Aussagekraft (Biersack et al. 1985). Um den Anfallsursprung darzustellen, muss der Tracer möglichst innerhalb weniger Sekunden nach Anfallsbeginn injiziert werden. Anschließend kann das Auslesen im Scanner innerhalb von 2 Stunden erfolgen. Da der regionale zerebrale Blutfluss bei Epilepsie auch interiktal verändert sein kann, muss zum Vergleich mit den iktalen Bildern eine interiktale SPECT nach einem mindestens 24-stündigen anfallsfreien Intervall angefertigt werden. Eine computergestützte Nachverarbeitung und Koregistrierung der iktalen und interiktalen SPECT-Studien mit dem individuellen cMRT, „Subtraction Ictal SPECT Coregistered with MRI“ (SISCOM), erhöht die diagnostische Aussagekraft signifikant (O'Brien et al. 2000). Eine Metaanalyse zeigte für SPECT eine Sensitivität von 44% (interiktal), 75% (postiktal) und 97% (iktal) bei Menschen mit Temporallappenepilepsie. Wegen des hohen Aufwands wird das iktale SPECT in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik vor allem bei cMRT-negativen Fällen bzw. diskordanten Befunden eingesetzt (Fedi et al. 2001). SPECT ist eher eine ergänzende als eine konkurrierende Technologie zu PET.

1.6 Autoimmune Epilepsien als Ursache von Pharmakoresistenz

Epileptische Anfälle sind ein häufiges Symptom im akuten Stadium der Autoimmunenzephalitis. Die Autoimmunity/Inflammation Task Force der ILAE schlägt vor, zwischen akut-symptomatischen Anfällen, die infolge von Autoimmunenzephalitiden auftreten, und autoimmun-assoziierten Epilepsien, bei denen eine dauerhafte Neigung zu epileptischen Anfällen besteht, zu unterscheiden (Steriade et al. 2020). Diese Unterscheidung ist relevant für Pathophysiologie, Therapie, Prognose und soziale Konsequenzen für die betroffenen Patient*innen (Bien 2020). Allerdings ist bisher unklar,

wie oft die epileptischen Anfälle langfristig nach dem Ende der Akutphase der Autoimmunenzephalitis anhalten und in welchen Fällen sich eine autoimmunassoziierte Epilepsie mit rezidivierenden unprovokierten Anfällen entwickelt (de Bruijn et al. 2019). Generell lassen sich die Antikörper, die Autoimmunenzephalitiden auslösen, in zwei Gruppen einteilen: Die erste Gruppe umfasst Antikörper, die gegen intrazelluläre neuronale Proteine wie Hu, Ma1/Ma2, Ri, CV2 und Amphiphysin sowie gegen das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) gerichtet sind. Häufig sprechen sie nur eingeschränkt auf eine Immuntherapie an. Bei diesen Antikörpern wird ein direkter pathogener Mechanismus bezweifelt. Vielmehr wird angenommen, dass zytotoxische T-Zellen für den Zelluntergang verantwortlich sind. Die zweite Gruppe enthält Antikörper, die sich gegen neuronale Oberflächenproteine der Zellmembran richten (wie Ionenkanäle, Rezeptoren und assoziierte Proteine), und direkte pathogene Effekte haben. Dazu gehören z.B. N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR)-Antikörper sowie Antikörper gegen LGI1 (Leucine-rich Glioma Inactivated Protein 1) und CASPR2 (Contactin-assoziiertes Protein). Sie können häufig erfolgreich mit einer Immuntherapie behandelt werden (Scherfeld and Bien 2014). Akut-symptomatische Anfälle treten in der Mehrzahl infolge von Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen Antigene gegen neurale Oberflächen auf, wohingegen Antikörper gegen intrazelluläre neurale Antigene eher autoimmun-assoziierte Epilepsien verursachen (Liimatainen et al. 2010; Brenner et al. 2013). Es wird aber vermutet, dass über 50% der Temporallappenepilepsien mit Hippocampussklerose im Erwachsenenalter auf einen Autoimmunprozess zurückzuführen sind (Bien and Elger 2007).

Klinisch manifestieren sich bei einer limbischen Enzephalitis psychiatrische Symptome oder eine qualitative Bewusstseinsstörung in Kombination mit epileptischen Anfällen und Gedächtnisstörungen (Leypoldt, Armangue, and Dalmau 2015). Im Jahr 2016 wurden erstmals Konsensus-Kriterien veröffentlicht, die bereits vor dem Vorliegen eines Antikörperbefundes die Diagnosestellung einer möglichen autoimmunen Enzephalitis erlauben (Graus et al. 2016). Warnhinweise sind vor allem rasch progrediente (< 3 Monate) qualitative beziehungsweise quantitative Bewusstseinsstörungen, Lethargie, Persönlichkeitsveränderungen und Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses. Das zusätzliche Neuauftreten epileptischer Anfälle oder psychiatrischer Symptome, Veränderungen in der cMRT im Bereich der Temporallappen (beidseitige Veränderungen der mesialen Schläfenlappen in T2-gewichteten cMRT-Bildern) und entzündliche Veränderungen des Liquors sowie Veränderungen in der EEG (epilepsietypische Potenziale oder regionale Verlangsamungen) sind weitere diagnostische Hinweise (Graus et al. 2016). Insbesondere ist ein erstmaliger Status epilepticus verdächtig auf eine autoimmune Enzephalitis (Gaspard et al. 2015). Gewisse Antikörper konnten mit einem charakteristischen klinischen Bild (z.B. faziobrachiale dystone Anfälle bei der Enzephalitis

mit LGI1-Antikörpern (Irani et al. 2011)) oder mit charakteristischen Befunden der Zusatzuntersuchungen (Hyponatriämie bei Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern (Irani et al. 2011), Delta-Brushes im EEG bei NMDAR-Enzephalitis (Schmitt et al. 2012)) in Verbindung gebracht werden. Entscheidend ist, die Diagnose früh zu stellen. Denn die Anfälle gehen den kognitiven Einbußen in über 80% der Fälle voran, und Patienten mit erhaltener Kognition sprechen besser auf die Therapie an. ASM haben keine gute Wirksamkeit gegen epileptische Anfälle bei Antikörper-positiven Patient*innen (de Bruijn et al. 2019), aber die Wirksamkeit steigt enorm, wenn sie mit einer immunsuppressiven Therapie kombiniert werden. Infrage kommen Steroide, intravenöse Immunglobuline und der Plasmaaustausch. Die Anfallshäufigkeit sinkt darunter rasch und stark, innerhalb von zwei Monaten sind acht von zehn Patient*innen komplett anfallsfrei (Irani et al. 2011).

1.7 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigen sich vorrangig mit der Untersuchung von Mechanismen und Ursachen der Pharmakoresistenz bei fokalen Epilepsien und der Behandlungsmöglichkeit durch die Epilepsiechirurgie. Die Arbeiten konzentrieren sich dabei auf Patient*innen mit strukturellen und autoimmunassoziierten Epilepsien.

Es werden drei zentrale Ziele verfolgt:

- 1) Die Erforschung der Ursachen von Pharmakoresistenz bei fokalen strukturellen Epilepsien und der Beteiligung von Multidrug-Efflux-Transporterproteinen bei Patient*innen mit TLE und Epilepsien aufgrund von zerebralen Entwicklungsstörungen mit Hilfe von [¹¹C]Verapamil-PET.
- 2) Der Nutzen von [¹⁸F]FDG-PET und [¹⁵O]H₂O-PET in der prächirurgischen Diagnostik bei Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie.
- 3) Untersuchung von autoimmunassoziierten Epilepsien und deren Prognose.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Bildgebung zur Untersuchung von Ursachen von Pharmakoresistenz bei fokalen Epilepsien

2.1.1 Untersuchung der P-gp Aktivität bei Patient*innen mit TLE mit [¹¹C]verapamil-PET

Feldmann M, Asselin M, Liu J, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J et al. 2013. P-glycoprotein function and expression in temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol*, 12: 777-85. DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70109-1)

In Tiermodellen pharmakoresistenter Epilepsien und in humanem Hirngewebe nach Epilepsiechirurgie oder post-mortem konnte eine erhöhte Expression von Multidrug-Efflux-Transporterproteinen wie P-gp nachgewiesen werden. Jedoch ist offen, ob die Überexpression funktionell relevant ist und zu einer Überaktivität von P-gp führt (Rogawski and Johnson 2008). In dieser Arbeit untersuchten wir erstmals *in vivo* die Aktivität von P-gp mit Hilfe von PET und dem P-gp Radiotracer [¹¹C]VPM in pharmakoresistenten und anfallsfreien Patient*innen mit mTLE und unilateraler Hippocampussklerose sowie gesunde Kontrollen. Wir überprüften hierbei die Hypothese, ob die P-gp-Aktivität bei pharmakoresistenten mTLE Patient*innen im Anfallsfokus höher ist als bei anfallsfreien mTLE-Patient*innen und gesunden Kontrollen. Hierfür wurden 14 pharmakoresistente mTLE-Patient*innen mit unilateraler Hippocampussklerose, acht anfallsfreie mTLE-Patient*innen und 13 gesunde Kontrollen mit PET untersucht. Alle Patient*innen und Kontrollen erhielten einen PET-Scan mit dem P-gp Radiotracer [¹¹C]VPM. Bei pharmakoresistenten mTLE-Patient*innen und gesunden Kontrollen wurde nach einer Infusion mit dem P-gp-Hemmer Tariquidar ein zweiter [¹¹C]VPM-PET-Scan durchgeführt. Pharmakoresistente mTLE-Patient*innen hatten im Vergleich zu anfallsfreien Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen eine reduzierte fokale Aufnahme von [¹¹C]VPM im sklerotischen Hippocampus (24.5 % vs. 65 %, $p < 0.0001$), was eine erhöhte P-gp Aktivität zeigt. Darüber hinaus war die erhöhte P-gp Aktivität mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden. In einem zweiten Schritt verglichen wir die Ergebnisse der [¹¹C]VPM-PET-Scans mit epileptischem Hirngewebe, das den pharmakoresistenten mTLE Patient*innen im Rahmen des epilepsiechirurgischen Eingriffs entfernt wurde. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die im [¹¹C]VPM-PET nachgewiesene P-gp-Überaktivität mit der P-gp Expression in dem chirurgisch reseziertem Hirngewebe korrelierte, was die Hypothese einer lokalisierten P-gp Expression und Überaktivität bei pharmakoresistente mTLE bestätigte.

2.1.2 Untersuchung der P-gp Aktivität bei Patienten mit Epilepsie aufgrund zerebraler Entwicklungsstörungen mit [¹¹C]verapamil-PET

Ilyas-Feldmann M, Asselin MC, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J, Brown G, et al. 2020. P-glycoprotein overactivity in epileptogenic developmental lesions measured in vivo using (R)-[¹¹C]verapamil PET. *Epilepsia*, 61:1472-80. DOI: [10.1111/epi.16581](https://doi.org/10.1111/epi.16581)

Andere Ätiologien fokaler struktureller Epilepsien, wie die fokale kortikale Dysplasie (FCD, eine angeborene fokale Störung der Entwicklung der Großhirnrinde) oder der dysembryoplastische neuroepitheliale Tumor (DNET, ein seltener, gutartiger Hirntumor), sind oft mit Pharmakoresistenz assoziiert. Die Mehrheit der Studien, die eine Überexpression von P-gp nachgewiesen haben, wurde bei Patient*innen mit mTLE durchgeführt. Es gibt nur wenige Untersuchungen zur Expression und Funktion von P-gp mit Patient*innen mit kortikalen Malformationen oder zerebralen Entwicklungsstörungen (Ak et al. 2007; Sisodiya et al. 2006). Einer der größten Nachteile bei der Durchführung von PET-Studien mit dem P-gp Radiotracer [¹¹C]VPM bei mTLE Patient*innen ist die angrenzende Nähe des Hippocampus zum Plexus choroideus des Seitenventrikels. Der Plexus choroideus nimmt den Radiotracer [¹¹C]VPM vermehrt auf. Durch sein starkes Signal, dass sich über den Plexus choroideus in den Hippocampus hinaus ausbreitet, erschwert er die Quantifizierung des Radiotracers im Hippocampus. In unserer PET-Studie bei mTLE Patient*innen haben wir durch eine aufwendige Methode den Plexus choroideus ausgeblendet. Andere Ätiologien fokaler Epilepsien, bei denen der Anfallsfokus weit entfernt vom Plexus choroideus liegt, sind daher deutlich besser für die Untersuchung von P-gp Aktivität bei pharmakoresistenter Epilepsie geeignet. In der vorliegenden Studie haben wir pharmakoresistente Patient*innen mit Epilepsie mit kortikalen Malformationen und zerebralen Entwicklungsstörungen untersucht. Dabei wurden 12 gesunde Kontrollpersonen und zwei Epilepsiepatienten (1 Patient mit einer FCD und 1 Patient mit einem Harnatom) mit PET und dem Radiotracer [¹¹C]VPM vor und nach einer Infusion mit dem P-gp Hemmer Tariquidar untersucht. Im Vergleich zu 12 gesunden Kontrollen hatten beide Patienten eine signifikant geringere Aufnahme des P-gp Radiotracers [¹¹C]VPM in dem Bereich der epileptogenen Läsion. Mit dieser Untersuchung konnten wir einen weiteren Beweis für eine Überaktivität von P-gp bei pharmakoresistenten Epilepsien erbringen.

2.2 Bildgebung in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien

2.2.1 Der Nutzen von [¹⁸F]FDG-PET in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien

Steinbrenner M, Duncan JS, Dickson J, Rathore C, Wächter B, Aygun N, Menon RN, Radhakrishnan A, Holtkamp M & **Ilyas-Feldmann M.** 2022. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose-PET (FDG-PET) in presurgical evaluation of patients with drug-resistant focal epilepsy – a multicenter study. *Epilepsia*, 63:1238-1252.

DOI: [10.1111/epi.17194](https://doi.org/10.1111/epi.17194)

Die [¹⁸F]FDG-PET ist besonders bei pharmakoresistenten Patient*innen mit Epilepsie mit einer fokalen Epilepsie und einem unauffälligen cMRT hilfreich, um den Anfallsfokus zu lokalisieren. Ziel ist die postoperative Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie. In einer multizentrischen, weltweit bisher größten Studie untersuchten wir fast 1.000 Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Hierbei wurden TLE-Patient*innen und Patient*innen mit einer extratemporale Epilepsie (ETLE) eingeschlossen und Daten aus vier Epilepsiezentren aus drei Kontinenten gebündelt. In unserer Studie untersuchten wir den Nutzen von [¹⁸F]FDG-PET, definiert als: [¹⁸F]FDG-PET erbrachte einen wesentlichen Beitrag 1.) zur Entscheidungsfindung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff, 2.) zur Durchführung eines intrakraniellen EEGs oder 3.) zur Schlussfolgerung, dass eine Resektion nicht durchführbar war.

Die [¹⁸F]FDG-PET stellte bei zwei Drittel der Patient*innen einen fokalen Hypometabolismus dar und stimmte mit dem ictalen EEG bei 74% der Patient*innen mit TLE und bei 56% der ETLE-Patient*innen überein. Bei der Hälfte der Patient*innen war die [¹⁸F]FDG-PET bei der präoperativen Entscheidungsfindung hilfreich. Die Rate an postoperativer Anfallsfreiheit ein Jahr nach der Operation war bei TLE-Patient*innen mit negativer cMRT und EEG-PET-Konkordanz genauso hoch wie bei TLE-Patient*innen mit positiver cMRT und übereinstimmendem EEG. Unsere Studie unterstützt die Ergebnisse früherer Studien, dass [¹⁸F]FDG-PET besonders nützlich bei Patient*innen mit unauffälligem cMRT ist. Darüber hinaus ist sie eine nicht-invasive Methode, die zu klinischen Entscheidungsfindungen für eine Epilepsiechirurgie beitragen kann.

2.2.2 [¹⁵O]H₂O-PET in der prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien

Walker M, **Feldmann M**, Matthews J, Anton-Rodriquez J, Wang S, Koepp M et al. 2012. Optimization of methods for quantification of rCBF using high resolution [¹⁵O]H₂O PET images. Phys Med Biol, 57:2251-227. DOI: [10.1088/0031-9155/57/8/2251](https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/8/2251)

Die [¹⁵O]H₂O-PET misst den zerebralen Blutfluss (rCBF), sie ist eine sensitive Methode, um den Anfallsfokus bei Patient*innen mit fokalen Epilepsien zu lokalisieren (Tatlidil, Xiong, and Luther 2000); bisher gibt es nur sehr wenige Studien, die diesen Tracer untersucht haben. In einer Vergleichsstudie von [¹⁵O]H₂O und [¹⁸F]FDG-PET bei 35 Patient*innen mit pharmakoresistenter TLE konnte die [¹⁵O]H₂O- im Vergleich zum Goldstandard [¹⁸F]FDG-PET den Anfallsfokus zuverlässig lokalisieren (77% bei [¹⁵O]H₂O und [¹⁸F]FDG-PET 83%, (Tatlidil et al. 2000)). Unabdingbar für eine genaue Lokalisation des Anfallsfokus sind optimale Methoden der Datenanalyse von [¹⁵O]H₂O-PET, da die epileptogenen Läsionen oft sehr subtil sind. In der vorliegenden Untersuchung wurden sechs gesunde freiwillige Probanden untersucht, die jeweils zwei [¹⁵O]H₂O-PET-Scans mit kontinuierlichen arteriellen Blutentnahmen hatten. Der rCBF wurde mittels drei verschiedener Auswertmethoden analysiert, um das optimale Protokoll für die Datenanalyse von [¹⁵O]H₂O-PET-Scans zu ermitteln. Die hier vorgestellten Ergebnisse geben einen Einblick in die Methoden, die für die Quantifizierung von rCBF in der PET-Bildgebung von Bedeutung sind. Die Quantifizierung von rCBF im gesamten Gehirn bei gesunden Probanden war relativ robust und unempfindlich gegenüber verschiedener Auswertmethoden. Jedoch gibt es regionale Unterschiede bei der Quantifizierung von rCBF in kleinen Hirnregionen. Hier muss eine genaue Anpassung der Datenanalyse erfolgen, um exakte Ergebnisse bei Patient*innen mit Epilepsie zu erzielen und auch kleine, potentiell epileptogene Veränderungen zu entdecken.

2.3 Prognose autoimmunassoziierter Epilepsien

2.3.1 Langfristiges Anfallsoutcome und Ansprechen auf anfallssupprimierende Medikation bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitiden

Ilyas-Feldmann M, Prüß H., Holtkamp M. 2021. Long-term seizure outcome and antiseizure medication use in autoimmune encephalitis. *Seizure*, 86:138-43.

DOI: [10.1016/j.seizure.2021.02.010](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.02.010)

In den vergangenen Jahren wurde die Autoimmunenzephalitis als eine neue Ätiologie von Epilepsie erkannt. In der Mehrzahl sind diese Anfälle akut-symptomatisch und treten in der akuten Phase einer autoimmunen Enzephalitis auf. Im Gegensatz dazu werden autoimmunbedingte Anfälle, die unprovokiert wiederkehren und nicht oder kaum auf eine immunologische Therapie ansprechen, als „autoimmunassozierte Epilepsie“ bezeichnet (Rada et al. 2021). Nur wenige Studien haben untersucht, wie häufig sich nach dem Ende der Akutphase der Autoimmunenzephalitis eine autoimmunassozierte Epilepsie entwickelt. Das Ziel unserer Querschnittsstudie war es, bei Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis, die durch verschiedene Autoantikörper ausgelöst wurde, zu untersuchen, welche Patient*innen und bei welcher Gruppe von Antikörpern sich eine Pharmakoresistenz der immunologischen Therapie und eine autoimmunassozierte Epilepsie entwickelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von sechs Jahren erreichte die Mehrzahl der Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis (88,6%, 47 der 53 Patient*innen mit epileptischen Anfällen) eine einjährige Anfallsfreiheit. Im Median waren sie schon seit fünf Jahren wieder anfallsfrei. Die Rate der Anfallsfreiheit war signifikant höher bei Patient*innen mit neuronalen Oberflächenantikörpern (NMDAR 97%, LGI1 93%, CASPR2 100%) im Vergleich zu Patient*innen mit GAD-Antikörpern (20%, $p < 0,001$). Bei anfallsfreien Patient*innen wurde die ASM nach 13 Monaten (Median) ohne rezidivierende Anfälle abgesetzt. Zusammenfassend ist die Entwicklung einer autoimmunassozierten Epilepsie - vor allem bei Patient*innen mit neuronalen Oberflächenantigenen - sehr selten. Eine autoimmunassozierte Epilepsie entwickelt sich jedoch oft bei Patient*innen mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene wie GAD. Daher kann bei der Mehrzahl der Patient*innen mit einer Autoimmunenzephalitis, die durch neuronale Oberflächenantikörper ausgelöst wurde, nach der akuten Phase der Autoimmunenzephalitis die ASM mit geringem Risiko für ein Anfallsrezidiv abgesetzt werden.

3. Diskussion

Die Originalarbeiten dieser vorliegenden Habilitationsschrift hatten zum einen das Ziel, die Ursachen von Pharmakoresistenz bei fokalen Epilepsien verschiedener Ätiologien zu untersuchen. Zum anderen wurde die Relevanz von bildgebenden Untersuchungen wie PET in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien erforscht.

In den ersten beiden Arbeiten wurde mit Hilfe der PET bei Patient*innen mit fokalen strukturellen Epilepsien die Beteiligung des Multidrug-Efflux-Transporterproteins P-gp *in vivo* untersucht. Die Transporter-Hypothese hat in den letzten Jahren an Aufmerksamkeit gewonnen, denn durch ihre Bestätigung besteht die Möglichkeit, die Pharmakoresistenz von Epilepsien durch Hemmung oder Vermeidung des P-gp Transporters zu überwinden (Löscher and Langer 2010). In präklinischen Studien konnte bereits die Beteiligung von P-gp als Ursache der Pharmakoresistenz von Epilepsien nachgewiesen werden. So fanden sich 1.) bei pharmakoresistenten Ratten eine höhere endotheliale P-gp-Expression in limbischen Regionen ipsilateral zum Anfallsfokus im Vergleich zu Ratten, die anfallsfrei waren (Volk and Löscher 2005). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass 2.) epileptische Anfälle vorübergehend die P-gp-Expression an der BBB erhöhen (Bankstahl and Löscher 2008) und dass 3.) eine erhöhte P-gp-Expression mit einer verminderten Gehirnkonzentration von ASM verbunden ist (van Vliet et al. 2006). Außerdem verstärkte 4.) die Hemmung von P-gp die Wirksamkeit von ASM (Brandt et al. 2006). In *ex vivo* Studien konnte an humanen Gehirnschnitten nach Epilepsiechirurgie sowie in post-mortem Studien eine erhöhte P-gp-Expression an der BHS im epileptogenen Gewebe nachgewiesen werden (Tishler et al. 1995; Liu et al. 2012; Sisodiya et al. 2002). Die nicht invasive cerebrale Bildgebung der Multidrug-Efflux-Transporterproteine mittels PET kann prüfen, ob die gezeigte Überexpression von Multidrug-Efflux-Transporterproteinen an der BHS eine funktionelle Relevanz hat und ob sie Ursache der Pharmakoresistenz bei Epilepsien ist. Darüber hinaus könnte PET durch die Darstellung der Multidrug-Efflux-Transporterfunktion helfen, Patient*innen mit Epilepsie mit erhöhter Aktivität von Multidrug-Efflux-Transporterproteinen zu identifizieren, die letztlich von einer Behandlung mit P-gp-Hemmern profitieren und so eine entscheidende Rolle bei der personalisierten Medizin spielen (Sisodiya and Bates 2006). Unsere vorgelegten Studien mit [¹¹C]VPM-PET konnten erstmals zeigen, dass pharmakoresistente Patient*innen mit Epilepsie mit strukturellen Läsionen im Vergleich zu anfallsfreien Patient*innen und gesunden Kontrollen in ipsilateralen Hirnregionen signifikant erhöhte P-gp-Aktivität hatten und dass diese funktionell relevant ist (Feldmann et al. 2013; Ilyas-Feldmann et al. 2020). Unsere

Ergebnisse liefern weitere Beweise für die Transporter-Hypothese und die Beteiligung von P-gp bei der Pharmakoresistenz von Epilepsien.

Eine Follow-up Studie untersuchte die P-gp-Aktivität mit [¹¹C]VPM-PET bei sieben TLE Patient*innen mit Epilepsie vor und nach Epilepsiechirurgie (Bauer et al. 2014). Sie korrelierten die *in vivo* Ergebnisse der [¹¹C]VPM-PET-Scans mit der *ex vivo* immunohistochemischen Messung von P-gp in reseziertem Hirngewebe. Die sieben Patient*innen wurden im Median sechs Jahre nach resektiver Epilepsiechirurgie weiterverfolgt. Die Studie zeigte, dass ein optimales chirurgisches Ergebnis im Sinne der Anfallsfreiheit im Vergleich zu einem nicht optimalen chirurgischen Ergebnis mit einer höheren P-gp-Funktion im ipsilateralen Temporallappen vor der Operation verbunden war. Darüber hinaus zeigte sich nach der Operation eine Verringerung der globalen P-gp-Funktion. Sie fanden auch, dass die P-gp-Expression dynamisch ist und sich mit der Anfallshäufigkeit oder der AED-Behandlung ändert. Die Ergebnisse unserer vorgelegten Untersuchungen wurden in einer weiteren Studie mit [¹¹C]VPM-PET vor und nach der Gabe des nicht-selektiven P-gp-Hemmers Cyclosporin A bei sechs pharmakoresistenten und fünf anfallsfreien Patient*innen mit Epilepsie sowie acht gesunden Kontrollpersonen extern reproduziert (Shin et al. 2016). Alle pharmakoresistenten Patient*innen mit Epilepsie hatten signifikant unterschiedliche P-gp-Asymmetrien in Regionen des Temporallappens im Vergleich zu gesunden Kontrollen, während alle anfallsfreien Patient*innen mit Epilepsie eine ähnliche Asymmetrie der P-gp Funktion aufwiesen wie die gesunden Kontrollpersonen. Zusammenfassend konnten unsere und die durchgeführten PET-Studien der anderen Autoren Beweise für die Transporter-Hypothese erbringen und aufzeigen, dass die P-gp-Überaktivität bei pharmakoresistenten Patient*innen mit Epilepsie funktionell relevant ist. Es ist jedoch offen, ob es allein ausreichen wird, die P-gp Überaktivität, z.B. mit P-gp Hemmern, zu überwinden, oder ob die P-gp Überexpression nicht doch ein mutmaßlicher Mechanismus eines multifaktoriellen Problems ist. Andere Mechanismen wie die die Target- (Remy and Beck 2006), die Netzwerk- (Banerjee et al. 2014), die Genvarianten-/Methylierungs- (Kobow et al. 2013) und die Intrinsic-severity-Hypothese (Rogawski and Johnson 2008) müssen berücksichtigt und in Zukunft weiter untersucht werden. Angesichts der Komplexität von Epilepsien ist es unwahrscheinlich, dass Pharmakoresistenz bei Epilepsien durch einen einzigen Mechanismus verursacht wird, sondern es vielmehr eine Kombination aus mehreren Mechanismen sein muss. Die Überwindung der Pharmakoresistenz bei Epilepsien stellt eine Herausforderung dar und erfordert einen multifaktoriellen Ansatz.

Eine in den letzten Jahren deutlich erkennbar gewordene Ätiologie pharmakoresistenter Epilepsien sind Autoimmunenzephalitiden. Häufig respondieren die T-Zell-getriebenen

Enzephalitiden, wie z.B. Enzephalitis mit GAD-Antikörpern (Daif et al. 2018), onkoneurale Proteine (Serafini et al. 2016) oder Rasmussen-Enzephalitis (Varadkar et al. 2014) nicht auf immunmodulatorische- und ASM-Therapien. Die Patient*innen entwickeln vielmehr unprovizierte, wiederkehrende epileptische Anfälle. Dahingegen sind epileptische Anfälle bei Patient*innen mit neuronalen Oberflächenantikörpern akut-symptomatisch und remittieren, wenn die Autoimmunenzephalitis frühzeitig und adäquat immunsuppressiv behandelt wurde (Rada et al. 2021). Wir konnten dies mit unserer vorgelegten Studie bestätigen (Ilyas-Feldmann, Prütz, and Holtkamp 2021). Über 93% unserer Patient*innen mit Autoimmunenzephalitiden und Antikörpern gegen neuronale Oberflächen hatten nur in der Akutphase der Autoimmunenzephalitis epileptische Anfälle und entwickelten keine autoimmunassoziierte Epilepsien. Mehrere Studien haben dies bestätigt (Rada et al. 2021; de Bruijn et al. 2019 ; Liu et al. 2017). So waren z.B. in einer Studie aus China mit 109 Patient*innen mit Autoimmunenzephalitiden aufgrund von NMDAR-Antikörpern alle Patient*innen innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Autoimmunenzephalitis anfallsfrei (Liu et al. 2017). Darüber hinaus konnten wir in unserer Studie aufzeigen, dass die frühzeitige Diagnosestellung der Autoimmunenzephalitis und damit die Initiierung der immunsuppressiven Therapie ein entscheidender Faktor ist, unprovizierte Anfälle über die Akutphase hinaus zu entwickeln. Es scheint vor allem bei Patient*innen mit intrazellulären Antikörpern wie GAD eine Verzögerung in der Diagnosestellung zu geben. So dauerte es im Median 60 Monate, bis die Diagnose der Autoimmunenzephalitis aufgrund von GAD Antikörpern gestellt wurde. Dies wurde zuvor auch in einer anderen Studie gezeigt, bei der es bei Patient*innen mit GAD- Antikörpern im Median 70 Monate dauerte, bis die Diagnose gestellt wurde (Bien et al. 2020). Bei Patient*innen mit einer NMDAR-Autoimmunenzephalitis dauerte es im Median 2 Monate bis zur Diagnosestellung. Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei den Patient*innen mit GAD-Autoimmunenzephalitis neben den epileptischen Anfällen häufig die bekannten „red flags“ der Autoimmunenzephalitis fehlen, wie die psychiatrischen Auffälligkeiten mit Wesensveränderung und kognitiven Störungen. Wir können hierbei jedoch nicht klären, ob es einen kausalen Zusammenhang gibt und eine frühzeitige Diagnosestellung der GAD-Antikörper-Enzephalitis und Einleitung einer frühen immunsuppressiven Therapie zur Anfallsfreiheit führen könnte. Generell sprechen GAD- positive Autoimmunenzephalitiden schlecht auf immunsuppressive Therapien an (Rada et al. 2021; Malter et al. 2015).

Neben der Verwendung der PET bei der Untersuchung von Mechanismen der Pharmakoresistenz bei Epilepsien kann die PET zur Unterstützung der Fokuslokalisation in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik beitragen (Ilyas-Feldmann, Vorderwülbecke, and Steinbrenner 2021; Ilyas-Feldmann et al. 2018). In unserer multizentrischen, bisher weltweit größten Studie zur Nützlichkeit von [¹⁸F]FDG-PET in der prächirurgischen

Diagnostik bei Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie konnten wir die hohe Sensitivität von [¹⁸F]FDG-PET bestätigen, die Anfallsursprungszone zu lokalisieren (Steinbrenner et al. 2022). Eine Vielzahl anderer kleinerer Studien an vorselektierten Patient*innen hat bereits die Sensitivität von [¹⁸F]FDG-PET in der prächirurgischen Diagnostik untersucht (Gok et al. 2013; LoPinto-Khoury et al. 2012; Rathore et al. 2014; Menon et al. 2015). In unserer Studie haben wir hingegen konsekutive Patient*innen aus der täglichen klinischen Praxis aus repräsentativen Epilepsiezentren eingeschlossen und die Daten ohne aufwändige PET-Auswertanalysen untersucht. Wir konnten bestätigen, dass TLE-Patient*innen, die ein unauffälliges oder ein nicht ganz eindeutiges cMRT hatten, aber ein positives [¹⁸F]FDG-PET, was mit dem EEG-übereinstimmte, eine genauso gute Prognose der Anfallsfreiheit haben und gute Kandidaten für eine Epilepsiechirurgie sind wie Patient*innen mit einer im cMRT identifizierbaren Läsion.

Neben dem Goldstandard der [¹⁸F]FDG-PET können andere Radiotracer wie der rCBF Perfusionstracer [¹⁵O]H₂O die Anfallsursprungszone lokalisieren (Tatlidil, Xiong, and Luther 2000). Entscheidend hierfür sind spezialisierte Auswertmethoden, um besonders subtile Läsionen darzustellen zu können. In unserer Studie gelang es uns, die Methoden zur Quantifizierung von rCBF von [¹⁵O]H₂O-PET-Bildern für die Datenanalyse zu optimieren (Walker et al. 2012). In einer Folgestudie konnten wir diese optimierten Methoden bereits anwenden. Dabei untersuchten wir 13 pharmakoresistente und acht anfallsfreie mTLE Patient*innen mit einem 6-minütigen [¹⁵O]H₂O-PET-Scan und verglichen sie mit 15 gesunden Kontrollpersonen (Ryan et al. 2017). Wir konnten zeigen, dass sich der rCBF je nach Gruppe und Region signifikant unterschied (p < 0,0001). Im Vergleich zu gesunden Kontrollen hatten pharmakoresistente mTLE-Patient*innen in allen Regionen einen höheren rCBF. Eine Ausnahme war jedoch der ipsilaterale sklerotische Hippocampus, hier war der rCBF reduziert. Darüber hinaus wurde bei pharmakoresistenten mTLE-Patient*innen eine signifikante Asymmetrie zwischen ipsi- und kontralateralem hippocampalem rCBF beobachtet (p = 0,0012). Anfallsfreie Patient*innen hatten hingegen nur eine geringe Asymmetrie und bei gesunden Kontrollpersonen fand sich keine Asymmetrie. Zusammenfassend zeigten unsere Daten mit [¹⁵O]H₂O-PET-scans, dass eine aktive Epilepsie mit Anfällen zu interiktalen globalen Anstiegen von rCBF führt, die im epileptischen Fokus jedoch abgeschwächt sind. [¹⁵O]H₂O-PET kann auch im interiktalen Zustand die Anfallsursprungszone sensitiv lokalisieren.

4. Zusammenfassung

In den Originalarbeiten der vorliegenden Habilitationsschrift wurden die Mechanismen und Ursachen von Pharmakoresistenz bei Patient*innen mit fokalen strukturellen und autoimmunassoziierten Epilepsien untersucht.

Dabei wurden Biomarker der Pharmakoresistenz von strukturellen Epilepsien und die Beteiligung des Multidrug-Efflux-Transporterproteins P-gp mit Hilfe von (R)-[¹¹C]Verapamil-PET. Bei Patient*innen mit fokalen strukturellen Epilepsien aufgrund einer Hippocampussklerose oder zerebraler Entwicklungsstörungen konnte eine Überfunktion von P-gp im Vergleich zu anfallsfreien Patient*innen und gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. In Zukunft könnten Patient*innen hinsichtlich einer Überfunktion von P-gp mit (R)-[¹¹C]Verapamil-PET untersucht und ihre ASM individuell angepasst werden, um die Pharmakoresistenz zu überwinden – beispielsweise mittels neu entwickelter Substanzen, die P-gp hemmen oder die dieses Multidrug-Efflux-Transporterprotein umgehen.

In unserer Studie bei Patient*innen mit Autoimmunenzephalitiden konnten wir zeigen, dass sich bei Nachweis von GAD-Antikörpern häufig eine autoimmunassoziierte Epilepsie entwickelt. Oft wird eine Autoimmunenzephalitis aufgrund von GAD-Antikörpern jedoch zu spät erkannt und eine Therapie verzögert begonnen. Zusätzlich sprechen diese Antikörper generell schlecht auf Immunsuppressiva an. Im Vergleich dazu ist die Entstehung autoimmunassoziiierter Epilepsien bei Autoimmunenzephalitiden aufgrund von neuronalen Oberflächenantikörpern nur sehr selten. Vielmehr treten hier die Anfälle nur in der Akutphase auf. Bei früher Diagnosestellung und rechtzeitiger Einleitung der immunsuppressiven Therapie kann ein Auftreten von wiederkehrenden, unprovokierten Anfällen vermieden werden. Eine langfristige Gabe von ASM ist daher nicht nötig.

In der prächirurgischen Diagnostik findet die [¹⁸F]FDG-PET insbesondere bei unauffälligem cMRT ihre Anwendung. Mit unserer multizentrischen Studie an fast 1.000 Epilepsie-Patient*innen konnten wir die hohe Sensitivität von [¹⁸F]FDG-PET zur Lokalisation der Anfallsursprungszone gerade bei Patienten mit negativem MRT bestätigen. Andere Radiotracer wie der Perfusionstracer [¹⁵O]H₂O-PET haben diesbezüglich auch vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

5. Literaturangaben

- Ak, H., B. Ay, T. Tanriverdi, G. Sanus, M. Is, M. Sar, B. Oz, C. Ozkara, E. Ozyurt, and M. Uzan. 2007. 'Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in patients with focal cortical dysplasia', *Seizure*, 16: 493-503.
- Ambudkar, S. V., S. Dey, C. A. Hrycyna, M. Ramachandra, I. Pastan, and M. M. Gottesman. 1999. 'Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter', *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 39: 361-98.
- Banerjee, J., S. Chandra, N. Kurwale, and M. Tripathi. 2014. 'Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: Present and future perspectives of epilepsy research-Utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon', *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17: S134-S40.
- Bankstahl, J. P., M. Bankstahl, C. Kuntner, J. Stanek, T. Wanek, M. Meier, X. Q. Ding, M. Müller, O. Langer, and W. Löscher. 2011. 'A novel positron emission tomography imaging protocol identifies seizure-induced regional overactivity of P-glycoprotein at the blood-brain barrier', *J Neurosci*, 31: 8803-11.
- Bankstahl, J. P., and W. Löscher. 2008. 'Resistance to antiepileptic drugs and expression of P-glycoprotein in two rat models of status epilepticus', *Epilepsy Res*, 82: 70-85.
- Bauer, M., R. Karch, M. Zeitlinger, J. Liu, M. J. Koepp, M. C. Asselin, S. M. Sisodiya, J. A. Hainfellner, W. Wadsak, M. Mitterhauser, M. Müller, E. Patariaia, and O. Langer. 2014. 'In vivo P-glycoprotein function before and after epilepsy surgery', *Neurology*, 83: 1326-31.
- Bien, C. 2020. 'Anfälle infolge Autoimmunenzephalitiden und autoimmun-assoziierte Epilepsien', *Zeitschrift für Epileptologie*, 33: 247-48.
- Bien, C., C. Bien, Dogan O., D. De Simoni, V. Eigler, C. Haensch, M. Holtkamp, F. Ismail, M. Kurthen, N. Melzer, K. Mayer, F. von Podewils, H. Rauschka, A. Rossetti, W. Schäbitz, O. Simova, K. Witt, R. Höftberger, and T. May. 2020. 'Routine diagnostics for neural antibodies, clinical correlates, treatment and functional outcome', *Journal of Neurology*, 267: 2101-14.
- Bien, C., and C. Elger. 2007. 'Limbic encephalitis: A cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life', *Epilepsy & Behavior*, 10: 529-38.
- Biersack, H. J., K. Reichmann, C. Winkler, H. Stefan, K. Kuhnen, P. Bülau, H. Penin, D. A. Tyrrell, R. D. Neirinckx, and K. R. Gruner. 1985. '99mTc-labelled hexamethylpropyleneamine oxime photon emission scans in epilepsy', *Lancet*, 2: 1436-7.
- Bonilha, L., C. Rorden, G. Castellano, F. Pereira, P. Rio, F. Cendes, and L. Li. 2004. 'Voxel-Based Morphometry Reveals Gray Matter Network Atrophy in Refractory Medial Temporal Lobe Epilepsy', *Archives of Neurology*, 61: 1379-84.
- Brandt, C., K. Bethmann, A. M. Gastens, and W. Löscher. 2006. 'The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy', *Neurobiol Dis*, 24: 202-11.
- Brenner, T., G. Sills, Y. Hart, S. Howell, P. Waters, M. J. Brodie, A. Vincent, and B. Lang. 2013. 'Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy', *Epilepsia*, 54: 1028-35.
- Buch, K., H. Blumenfeld, S. Spencer, E. Novotny, and I. G. Zubal. 2008. 'Evaluating the accuracy of perfusion/metabolism (SPET/PET) ratio in seizure localization', *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35: 579-88.
- Chen, Z., M. J. Brodie, D. Liew, and P. Kwan. 2018. 'Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study', *JAMA Neurol*, 75: 279-86.
- Cloppenborg, T., T. W. May, I. Blümcke, P. Grewe, L. J. Hopf, T. Kalbhenn, M. Pfäfflin, T. Polster, R. Schulz, F. G. Woermann, and C. G. Bien. 2016. 'Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87: 1322-29.

- Daif, A., R. V. Lukas, N. P. Issa, A. Javed, S. VanHaerents, A. T. Reder, J. X. Tao, P. Warnke, S. Rose, V. L. Towle, and S. Wu. 2018. 'Antigliutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy', *Epilepsy Behav*, 80: 331-36.
- de Bruijn, M., A. van Sonderen, M. Bastiaansen van Coevorden-Hameete, A., M. . Schreurs, R. Rouhl, C. van Donselaar, M. Majoie, R. Neuteboom, P. Sillevius Smitt, R. Thijs, and M. Titulaer. 2019 'Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA(B)R encephalitis', *Neurology*, 92: e2185-e96.
- Dean, M., A. Rzhetsky, and R. Allikmets. 2001. 'The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily', *Genome Res*, 11: 1156-66.
- Demeule, M., A. Régina, J. Jodoin, A. Laplante, C. Dagenais, F. Berthelet, A. Moghrabi, and R. Béliveau. 2002. 'Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier', *Vascul Pharmacol*, 38: 339-48.
- Duncan, J. S., G. P. Winston, M. J. Koepp, and S. Ourselin. 2016. 'Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery', *Lancet Neurol*, 15: 420-33.
- Eckford, Paul D. W., and Frances J. Sharom. 2009. 'ABC Efflux Pump-Based Resistance to Chemotherapy Drugs', *Chemical Reviews*, 109: 2989-3011.
- Fedi, M., D. Reutens, H. Okazawa, F. Andermann, W. Boling, F. Dubeau, C. White, A. Nakai, D. W. Gross, E. Andermann, and M. Diksic. 2001. 'Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin', *Neurology*, 57: 1629-36.
- Feldmann, M., M. C. Asselin, J. Liu, S. Wang, A. McMahon, J. Anton-Rodriguez, M. Walker, M. Symms, G. Brown, R. Hinz, J. Matthews, M. Bauer, O. Langer, M. Thom, T. Jones, C. Vollmar, J. S. Duncan, S. M. Sisodiya, and M. J. Koepp. 2013. 'P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study', *Lancet Neurol*, 12: 777-85.
- Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. Cross, C. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. French, M. F Glynn, C. Dale, D. Hesdorffer, Lee. B., G. Mathern, L. Solomon, S. Moshé, E. Perucca, I. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, and S. Wiebe. 2014. 'ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy', *Epilepsia*, 55: 475-82.
- Fisher, R. S., J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé, J. Peltola, E. Roulet Perez, I. E. Scheffer, and S. M. Zuberi. 2017. 'Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology', *Epilepsia*, 58: 522-30.
- Forsgren, L., E. Beghi, A. Oun, and M. Sillanpää. 2005. 'The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review', *Eur J Neurol*, 12: 245-53.
- Gaspard, N., B. Foreman, V. Alvarez, C. Cabrera Kang, J. Probasco, A. Jongeling, E. Meyers, A. Espinera, K. Haas, S. Schmitt, E. Gerard, T. Gofton, P. Kaplan, J. Lee, B. Legros, J. Szaflarski, B. Westover, S. LaRoche, and L. Hirsch. 2015. 'New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome', *Neurology*, 85: 1604-13.
- Gok, B., G. Jallo, R. Hayeri, R. Wahl, and N. Aygun. 2013. 'The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy', *Neuroradiology*, 55: 541-50.
- Gottesman, M. M., T. Fojo, and S. E. Bates. 2002. 'Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters', *Nat Rev Cancer*, 2: 48-58.
- Graus, F., M. Titulaer, R. Balu, S. Benseler, C. Bien, T. Cellucci, I. Cortese, R. Dale, J. Gelfand, M. Geschwind, C. Glaser, J. Honnorat, R. Höftberger, T. Iizuka, S. Irani, E. Lancaster, F. Leypoldt, H. Prüss, A. Rae-Grant, M. Reindl, M. Rosenfeld, K. Rostásy, A. Saiz, A. Venkatesan, A. Vincent, K. Wandinger, P. Waters, and J. Dalmau. 2016. 'A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis', *The Lancet Neurology*, 15: 391-404.
- Ilyas-Feldmann, M., M. C. Asselin, S. Wang, A. McMahon, J. Anton-Rodriguez, G. Brown, R. Hinz, J. S. Duncan, S. M. Sisodiya, and M. Koepp. 2020. 'P-glycoprotein overactivity in epileptogenic developmental lesions measured in vivo using (R)-[(11) C]verapamil PET', *Epilepsia*, 61: 1472-80.

- Ilyas-Feldmann, M., M. Holtkamp, R. Pichler, and T. von Oertzen. 2018. 'PET und SPECT', *Zeitschrift für Epileptologie*, 31: 119-23.
- Ilyas-Feldmann, M., H. Prüß, and M. Holtkamp. 2021. 'Long-term seizure outcome and antiseizure medication use in autoimmune encephalitis', *Seizure*, 86: 138-43.
- Ilyas-Feldmann, M., B. Vorderwülbecke, and M. Steinbrenner. 2021. 'Bildgebung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik', *Der Nervenarzt*.
- Irani, S. R., A. Michell, B. Lang, P. Pettingill, P. Waters, M. Johnson, J. Schott, R. Armstrong, A. Zagami, A. Bleasel, E. Somerville, S. Smith, and A. Vincent. 2011. 'Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis', *Ann Neurol*, 69: 892-900.
- Juliano, RI, and V. Ling. 1976. 'A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants', *Biochim Biophys Acta*, 455: 152-62.
- Kay, L., S. Bauer, F. Rosenow, A. Strzelczyk, and J. Zöllner. 2019. 'Medikamentöse Therapie von epileptischen Anfällen und Epilepsien', *Nervenheilkunde*, 38: 887-901.
- Kim, W., S. Park, S. Lee, J. Lee, J. Kim, B. Lee, and D. Kim. 1999. 'The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis', *Epilepsia*, 40: 290-3.
- Kobow, K., A. Kaspi, K. N. Hari Krishnan, K. Kiese, M. Ziemann, I. Khurana, I. Fritzsche, J. Hauke, E. Hahnen, R. Coras, A. Mühlebner, A. El-Osta, and I. Blümcke. 2013. 'Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy', *Acta Neuropathol.*, 126: 741–56.
- Kumlien, E., R. Doss, and J. R. Gates. 2002. 'Treatment outcome in patients with mesial temporal sclerosis', *Seizure*, 11: 413-17.
- Kwan, P., A. Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe, and J. French. 2010. 'Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies', *Epilepsia*, 51: 1069-77.
- Kwan, P., and M. J. Brodie. 2000. 'Early Identification of Refractory Epilepsy', *New England Journal of Medicine*, 342: 314-19.
- Langer, O., M. Bauer, A. Hammers, R. Karch, E. Patariaia, M. Koepp, A. Abraham, G. Luurtsema, M. Brunner, R. Sunder-Plassmann, F. Zimprich, C. Joukhadar, S. Gentzsch, R. Dudczak, K. Kletter, M. Müller, and C. Baumgartner. 2007. 'Pharmacoresistance in Epilepsy: A Pilot PET Study with the P-Glycoprotein Substrate R-[11C]verapamil', *Epilepsia*, 48: 1774-84.
- Leypoldt, F., T. Armangue, and J. Dalmau. 2015. 'Autoimmune encephalopathies', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1338: 94-114.
- Liimatainen, S., M. Peltola, L. Sabater, M. Fallah, E. Kharazmi, A. Haapala, P. Dastidar, M. Knip, A. Saiz, and J. Peltola. 2010. 'Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy', *Epilepsia*, 51: 760-67.
- Liu, J. Y., M. Thom, C. B. Catarino, L. Martinian, D. Figarella-Branger, F. Bartolomei, M. Koepp, and S. M. Sisodiya. 2012. 'Neuropathology of the blood-brain barrier and pharmacoresistance in human epilepsy', *Brain*, 135: 3115-33.
- Liu, X., B. Yan, R. Wang, C. Li, C. Chen, D. Zhou, and Z. Hong. 2017. 'Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study', *Epilepsia*, 58: 2104-11.
- LoPinto-Khoury, C., M. R. Sperling, C. Skidmore, M. Nei, J. Evans, A. Sharan, and S. Mintzer. 2012. 'Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy', *Epilepsia*, 53: 342-8.
- Löscher, W., H. Klitgaard, R. Twyman, and D. Schmidt. 2013. 'New avenues for anti-epileptic drug discovery and development', *Nat Rev Drug Discov*, 12: 757-76.
- Löscher, W., and O. Langer. 2010. 'Imaging of P-glycoprotein function and expression to elucidate mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy', *Curr Top Med Chem*, 10: 1785-91.
- Löscher, W., and H. Potschka. 2005. 'Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters', *Nat Rev Neurosci*, 6: 591-602.
- Maguire, M. J., C. F. Jackson, A. G. Marson, and S. J. Nevitt. 2020. 'Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- Malter, M. P., C. Frisch, H. Zeitler, R. Surges, H. Urbach, C. Helmstaedter, C. E. Elger, and C. G. Bien. 2015. 'Treatment of immune-mediated temporal lobe epilepsy with GAD antibodies', *Seizure*, 30: 57-63.
- Menon, R. N., A. Radhakrishnan, R. Parameswaran, B. Thomas, C. Kesavadas, M. Abraham, G. Vilanilam, and S. P. Sarma. 2015. 'Does F-18 FDG-PET substantially alter the surgical decision-making in drug-resistant partial epilepsy?', *Epilepsy Behav*, 51: 133-9.
- O'Brien, T. J., E. L. So, B. P. Mullan, G. D. Cascino, M. F. Hauser, B. H. Brinkmann, F. W. Sharbrough, and F. B. Meyer. 2000. 'Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome', *Neurology*, 55: 1668-77.
- Olafsson, E., P. Ludvigsson, D. Hesdorffer, O. Kjartansson, W. Hauser, and G. Gudmundsson. 2005. 'Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study', *The Lancet Neurology*, 4: 627-34.
- Pati, S., and A. V. Alexopoulos. 2010. 'Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies', *Cleve Clin J Med*, 77: 457-67.
- Pereira, F., A. Alessio, M. Sercheli, T. Pedro, E. Bilevicius, J. Rondina, H. Ozelo, G. Castellano, R. Covolan, B. Damasceno, and F. Cendes. 2010. 'Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI', *BMC Neuroscience*, 11: 66.
- Phelps, M. 1991. 'PET: A biological imaging technique', *Neurochemical Research*, 16: 929-40.
- Potschka, H. 2010. 'Transporter hypothesis of drug-resistant epilepsy: challenges for pharmacogenetic approaches', *Pharmacogenomics*, 11: 1427-38.
- Provenzale, J., D. Barboriak, K. VanLandingham, J. MacFall, D. DeLong, and D. Lewis. 2008. 'Hippocampal MRI Signal Hyperintensity After Febrile Status Epilepticus Is Predictive of Subsequent Mesial Temporal Sclerosis', *American Journal of Roentgenology*, 190: 976-83.
- Rada, A., R. Birnbacher, C. Gobbi, M. Kurthen, A. Ludolph, M. Naumann, U. Neirich, T. von Oertzen, G. Ransmayr, M. Riepe, M. Schimmel, O. Schwartz, R. Surges, and C. G. Bien. 2021. 'Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data', *J Neurol*, 268: 1059-69.
- Rathore, C., J. C. Dickson, R. Teotónio, P. Ell, and J. S. Duncan. 2014. 'The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery', *Epilepsy Res*, 108: 1306-14.
- Rees, Douglas C., Eric Johnson, and Oded Lewinson. 2009. 'ABC transporters: the power to change', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10: 218-27.
- Regesta, G., and P. Tanganelli. 1999. 'Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies', *Epilepsy Res*, 34: 109-22. .
- Remy, S., and H. Beck. 2006. 'Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy', *Brain*, 129: 18-35.
- Rogawski, M., and M. Johnson. 2008. 'Intrinsic Severity as a Determinant of Antiepileptic Drug Refractoriness', *Epilepsy Currents*, 8: 127-30.
- Ryan, J., M. Feldmann, M. Walker, V. Charalambous, J. Anton-Rodriguez, S. Wang, M. Bauer, R. Hinz, M. Koeppe, and M-C. Asselin. 2017. 'Inter-ictal [O-15]H2O/PET differentiates between drug-resistant and seizure-free mesial temporal lobe epilepsy patients.', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37: 91.
- Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshé, D. R. Nordli, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y. H. Zhang, and S. M. Zuberi. 2017. 'ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology', *Epilepsia*, 58: 512-21.
- Scherfeld, D., and C. G. Bien. 2014. 'Antikörper-vermittelte Epilepsien', *Klinische Neurophysiologie*, 45: 222-29.
- Schinkel, A. H. 1999 'P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier', *Adv Drug Deliv Rev*, 5: 179-94.
- Schinkel, A. H., and J. W. Jonker. 2003. 'Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview', *Adv Drug Deliv Rev*, 55: 3-29.

- Schmitt, S. E., Pargeon. K., E. Frechette, J. Lawrence, L. Hirsch, J. Dalmau, and D. Friedman. 2012. 'Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis', *Neurology* 79: 1094-100.
- Serafini, A., R. V. Lukas, S. VanHaerents, P. Warnke, J. X. Tao, S. Rose, and S. Wu. 2016. 'Paraneoplastic epilepsy', *Epilepsy Behav*, 61: 51-58.
- Sharom, F. J. 2008. 'ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance', *Pharmacogenomics*, 9: 105-27.
- Shin, J.W.K., K Chu, S A Shin, K-H Jung, S-T Lee, Y-S Lee, J Moon, D Y Lee, J. S. Lee, D S Lee, and S K Lee. 2016. 'Clinical Applications of Simultaneous PET/MR Imaging Using (R)-[11C]-Verapamil with Cyclosporin A: Preliminary Results on a Surrogate Marker of Drug-Resistant Epilepsy', *American Journal of Neuroradiology*, 37: 600 - 06.
- Sisodiya, S. M., and S. E. Bates. 2006. 'Treatment of drug resistance in epilepsy: one step at a time', *Lancet Neurol*, 5: 380-1.
- Sisodiya, S. M., W. R. Lin, B. N. Harding, M. V. Squier, and M. Thom. 2002. 'Drug Resistance in Epilepsy: Human Epilepsy', *Mechanisms of Drug Resistance in Epilepsy*: 167-79.
- Sisodiya, S. M., L. Martinian, G. Scheffer, P. van der Valk, R. Scheper, B. N. Harding, and M. Thom. 2006. 'Vascular colocalization of P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 1, breast cancer resistance protein and major vault protein in human epileptogenic pathologies', *Neuropathol Appl Neurobiol*, 32: 51-63.
- Steinbrenner, M., J. S. Duncan, J. Dickson, C. Rathore, B. Wächter, N. Aygun, R. N. Menon, A. Radhakrishnan, M. Holtkamp, and M. Ilyas-Feldmann. 2022. 'Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A multicenter study', *Epilepsia*.
- Steriade, C. Auid-Orcid, J. Britton, Rc Auid-Orcid Dale, A. Gadoth, S. R. Irani, J. Linnoila, A. McKeon, X. Q. Shao, V. Venegas, and Cg Auid-Orcid Bien. 2020. 'Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions', *Epilepsia*, 61: 1341-51.
- Strzelczyk, A., C. Griebel, W. Lux, F. Rosenow, and J. P. Reese. 2017. 'The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data', *Front Neurol*, 22: 712.
- Tatlidil, R., S. Luther, A. West, H. Jadvar, and T. Kingman. 2000 'Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy', *Acta Neurol Belg*, 100: 214-20.
- Tatlidil, R., J. Xiong, and S. Luther. 2000. 'Presurgical lateralization of seizure focus and language dominant hemisphere with O-15 water PET imaging', *Acta Neurol Scand*, 102: 73-80.
- Tishler, D., K. Weinberg, D. Hinton, N. Barbaro, G. Annett, and C. Raffel. 1995. 'MDR1 Gene Expression in Brain of Patients with Medically Intractable Epilepsy', *Epilepsia*, 36: 1-6.
- van Vliet, E. A., S. da Costa Araújo, S. Redeker, R. van Schaik, E. Aronica, and J. A. Gorter. 2006. 'Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy', *Brain*, 130: 521-34.
- Varadkar, S., C. G. Bien, C. A. Kruse, F. E. Jensen, J. Bauer, C. A. Pardo, A. Vincent, G. W. Mathern, and J. H. Cross. 2014. 'Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances', *Lancet Neurol*, 13: 195-205.
- Volk, H. A., and W. Löscher. 2005. 'Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures', *Brain*, 128: 1358-68.
- Walker, M. D., M. Feldmann, J. C. Matthews, J. M. Anton-Rodriguez, S. Wang, M. J. Koepp, and M. C. Asselin. 2012. 'Optimization of methods for quantification of rCBF using high-resolution [¹⁵O]H₂O PET images', *Phys Med Biol*, 57: 2251-71.
- West, S., S. J. Nevitt, J. Cotton, S. Gandhi, J. Weston, A. Sudan, R. Ramirez, and R. Newton. 2019. 'Surgery for epilepsy', *Cochrane Database Syst Rev*, 6: Cd010541.
- Wiebe, S. 2000. 'Epidemiology of temporal lobe epilepsy', *Can J Neurol Sci*, 27: S6-10.
- Wiebe, S., and N. Jette. 2012. 'Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy', *Nat Rev Neurol*, 8: 669-77.

- Willmann, O., R. Wennberg, T. May, F. G. Woermann, and B. Pohlmann-Eden. 2007. 'The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis', *Seizure*, 16: 509-20.
- World Health, Organization. 2006. "Neurological disorders : public health challenges." In. Geneva: World Health Organization.

Danksagung

Die vorliegenden Arbeiten wurden zum einen im Department of Clinical and Experimental Epilepsy, University College London, Institute of Neurology in London, Großbritannien, im Institute for Population Health, Wolfson Molecular Imaging Centre, University of Manchester in Manchester, Großbritannien, sowie im Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin in Berlin, angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meinen Arbeiten unterstützt haben:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lempert, der mich mit seiner warmherzigen Art im Patient*innen- und persönlichen Kontakt sowie mit seiner Begeisterung für die Neurologie und Forschung dazu inspiriert hat, Neurologin zu werden und meinen Fokus neben der Patient*innenversorgung auf die Forschung zu legen.

Meinen PhD-Supervisoren Profs. Matthias Koepp, Sanjay Sisodiya sowie John Duncan aus London und Dr. Marie-Claude Asselin aus Manchester für die Aufnahme in das EURIPIDES Projekt und das Erlernen bildgebender, v.a. nuklearmedizinischen Methoden. Die Finanzierung für dieses Projekt wurde vom siebten Rahmenprogramm der Europäischen Gemeinschaft für Forschung, technologische Entwicklung und Demonstration (RP7/2007-2013) unter Finanzhilfvereinbarung Nr. 201380 (EURIPIDES) bereitgestellt. Durch diese Arbeit, nicht zuletzt durch die motivierende Betreuung meiner Supervisoren, wurde das Fundament für meinen Forschungsschwerpunkt in der Epileptologie gelegt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Matthias Endres und Prof. Dr. Stephan Brandt für die Möglichkeit, nach den Jahren meiner Forschungs- und klinischen Zeit in Großbritannien, zurück an die Charité in die Klinik für Neurologie in Berlin zu kommen und meine klinische Ausbildung sowie die Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeiten weiterführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Holtkamp für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe „Klinische und experimentelle Epileptologie“ an der Charité und seine zuverlässige Unterstützung und Förderung meiner Arbeiten. Den Mitarbeiter*innen der Arbeitsgruppe, vor allem Dr. Mirja Steinbrenner, Dr. Bernd Vorderwülbecke und Dr. David

Steinbart möchte für den anregenden Austausch und die produktive Zusammenarbeit danken.

In meinen Dank eingeschlossen sind auch alle Patient*innen und Proband*innen, die an den verschiedenen Arbeiten teilgenommen und meine Forschung erst ermöglicht haben.

Nicht genug danken kann ich meiner Familie: meinem Mann Stephen und unseren Kindern, Anna und Lily, meinen Brüdern und ihren Familien sowie meinen Freunden für den Ruhepol und den immerwährenden Beistand.

An letzter, doch eigentlich an erster Stelle möchte ich meiner Mutter, Monika Feldmann, danken. Erst jetzt, nach Deinem Tod begreife ich, was Du für ein Vorbild für mich warst. Dein Durchsetzungsvermögen, Deine Disziplin, Lebensfreude und Hingabe für den Dienst am Menschen haben mich unwiderruflich geprägt.

Erklärung
§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum Unterschrift