

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter

Epilepsy surgery in childhood and adolescence

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstantin Lazarus Makridis

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung.....	1
1. Einleitung	4
1.1 Epilepsien im Kindes- und Jugendalter	4
1.1.1 Ursachen einer Epilepsie.....	4
1.1.2 Therapie	5
1.1.4 Auswirkung einer therapierefraktären Epilepsie	6
1.2 Epilepsiechirurgie	8
1.2.1 Prächirurgische Diagnostik.....	9
1.2.2 Outcome und Komplikationen	10
1.3 Ziele und Fragestellung der Studien.....	11
2. Methodik	13
2.1 Epilepsiechirurgie und EEG	13
2.1.1 Diagnostikalgorithmus	13
2.1.2 Datenerhebung.....	15
2.1.3 Statistische Analyse	16
2.2 Epilepsiechirurgie im Säuglingsalter.....	17
2.2.1 Einschlusskriterien.....	17
2.2.2 Suchstrategie.....	17
2.2.3 Datenerhebung.....	17
2.2.4 Statistische Analyse	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Korrelation des präoperativen EEG mit dem postoperative Outcome nach pädiatrischer Epilepsiechirurgie.....	19

3.1.1	Kohorte	19
3.1.2	Prächirurgische Diagnostik.....	19
3.1.3	Outcome	21
3.1.4	Korrelation des präoperativen EEG mit dem Outcome	23
3.2	Epilepsiechirurgie im frühen Säuglingsalter.....	25
3.2.1	Identifikation von Studien	25
3.2.2	Studienkohorte und Outcome.....	26
3.2.3	Komplikationen	28
3.2.4	Kognitives Outcome	30
3.2.5	Heterogenität und Publikationsbias	31
4.	Diskussion.....	33
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
4.2	Interpretation der Ergebnisse	33
5.	Schlussfolgerungen	38
	Literaturverzeichnis	39
	Eidesstattliche Versicherung	50
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	51
	Auszug aus der Journal Summary List	52
	Druckexemplar der Publikation	61
	Ictal EEG recording is not mandatory in all candidates for paediatric epilepsy surgery with clear MRI lesions and corresponding seizure semiology	61
	Auszug aus der Journal Summary List	71
	Druckexemplar der Publikation	77
	Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis	77
	Lebenslauf.....	85
	Komplette Publikationsliste	86
	Danksagung	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ILAE Outcome Klassifikation.	15
Tabelle 2: Analyse der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests.	16
Tabelle 3: Epilepsieursachen der operierten Patient:innen.	20
Tabelle 4: Epilepsiechirurgische Interventionen und Anfallsfreiheit.	21
Tabelle 5: Epilepsieursachen der operierten Säuglinge.	26
Tabelle 6: Reoperationen nach früher Epilepsiechirurgie.	28
Tabelle 7: Heterogenität der untersuchten Studien.	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der Epilepsie im Kindesalter.	4
Abbildung 2: Epilepsie und Kognition.	7
Abbildung 3: Kortikale Epilepsie zonen und -läsionen.	8
Abbildung 4: Anfallsfreiheit nach pädiatrischer Epilepsiechirurgie.	11
Abbildung 5: Algorithmus zur Evaluation eines epilepsiechirurgischen Eingriffes .	14
Abbildung 6: Patientenkohorte vor Operation.	19
Abbildung 7: Präoperative EEG-Diagnostik der Patient:innen vor Epilepsiechirurgie.	21
Abbildung 8: Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie.	22
Abbildung 9: ASM-Reduktion nach Epilepsiechirurgie.	23
Abbildung 10: Outcome abhängig von präoperativer EEG-Diagnostik.	24
Abbildung 11: Prisma Flow Chart.	25
Abbildung 12: Gepoolte Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff.	27
Abbildung 13: Outcome nach früher Epilepsiechirurgie.	27
Abbildung 14: Gepoolte Komplikationsrate nach früher Epilepsiechirurgie.	29
Abbildung 15: Gepoolte Rate an intraoperativen Erythrozytenkonzentraten.	29
Abbildung 16: Kognitives Outcome nach früher Epilepsiechirurgie.	30
Abbildung 17: Funnel Plots zur Analyse des Publikationsbias.	32

Abkürzungsverzeichnis

ASM	Anfallssuprimierende Medikamente
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsietypische Potentiale
EQ	Entwicklungsquotient
FCD	Fokale kortikale Dysplasie
HOPS	Hemispheric Surgery Outcome Prediction Scale
ILAE	International League Against Epilepsy
IQR	Interquartilabstand
KI	Konfidenzintervall
MEG	Magnetoenzephalographien
MRT	Magnetresonanztomographie
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
VEEG	Video- Elektroenzephalographie

Zusammenfassung

Epilepsie ist einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In rund einem Drittel aller Patient:innen wird mittels anfallssupprimierender Medikamente (ASM) keine Anfallsfreiheit erreicht. Die einzige kurative Therapiemöglichkeit für eine strukturelle Epilepsie ist die Epilepsiechirurgie. Im Kindesalter dauert es im Mittel fünf Jahre nach Epilepsiemanifestation, bis operiert wird. Dies ist zum Teil bedingt durch eine nicht ausreichend frühe Zuweisung medikamentenrefraktärer Kinder an Spezialzentren. In den ersten Lebensmonaten besteht zudem Zurückhaltung aus Angst vor chirurgischen und anästhesiologischen Komplikationen. Des Weiteren kann der bisherige Standard der prächirurgischen Evaluation, in welcher der Elektroenzephalographie (EEG) mit Aufzeichnung eines ictalen EEG, ein großer Stellenwert zugeschrieben wird, eine Hürde darstellen. Vereinzelt zeigen Studien, dass das EEG nur einen geringen Beitrag zur Indikationsstellung liefert.

Ziel der ersten Studie war es, systematisch zu untersuchen, inwiefern die präoperative EEG-Diagnostik mit dem postoperativen Outcome korreliert. In die retrospektive Auswertung konnten 52 Patient:innen mit eindeutigen MRT-Befunden eingeschlossen werden, welche epilepsiechirurgisch behandelt wurden. Postoperativ waren nach 20,5 Monaten 86 % aller Patient:innen anfallsfrei. Alle Patient:innen erhielten ein maximal 48-stündiges Video-EEG ohne der Voraussetzung einer ictalen Ableitung, welches in nur 65 % der Patienten auf der Läsionsseite aufgezeichnet wurde. Die Aufzeichnung eines ictalen und interiktalen EEG hatte keinen Einfluss auf das postoperative Outcome. Diese Ergebnisse zeigen, dass das EEG in der prächirurgischen Diagnostik in pädiatrischen Patient:innen mit klaren bildmorphologischen Läsionen nicht nur einen geringen Stellenwert in der Indikationsstellung hat, sondern auch nicht mit dem Outcome korreliert. Dies bedeutet, dass die umfangreiche EEG-Diagnostik in Patient:innen mit klaren bildmorphologischen Läsionen reduziert werden könnte, unter der Voraussetzung, dass die Anfallssemiologie mit der MRT-Läsion korreliert.

In einer zweiten Studie wurde eine Metaanalyse durchgeführt, um die bisherige Erfahrung mit Epilepsiechirurgie im frühen Säuglingsalter zusammenzufassen. In die Metaanalyse wurden 16 Studien mit insgesamt 158 in den ersten sechs Lebensmonaten operierten Säuglingen eingeschlossen. Die gepoolte Anfallsfreiheit lag bei 66 %. Die Komplikationsrate war mit 28 % vergleichbar mit operierten Säuglingen in den ersten drei Lebensjahren. In den meisten Säuglingen konnten ASM reduziert, oder komplett abgesetzt werden. Dies

spiegelt sich auch in den Daten zur kognitiven Entwicklung wider. Im Mittel stieg der Entwicklungsquotient an. Kognitive Gewinne zeigten fast ausschließlich anfallsfreie Patient:innen. Aus diesem Grund sollten Säuglinge mit therapierefraktärer Epilepsie in diesem Alter für einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert werden.

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders in children and adolescents. Approximately one-third of patients do not achieve seizure freedom with anti-seizure medication (ASM). The only curative therapy for structural epilepsy is epilepsy surgery. On average, it takes five years after the onset of epilepsy in childhood before surgery is performed. This is partly due to insufficient early referral of drug-resistant children to specialized centers. Fear of surgical and anesthesiologic complications also leads to a reluctance to operate in the first few months of life. In addition, the current standard of preoperative evaluation, which relies heavily on electroencephalography (EEG) with ictal EEG recording, can be a hurdle. Isolated studies have shown that EEG has only a minor contribution to the indication.

The aim of the first study was to systematically investigate the extent to which preoperative EEG diagnosis correlates with postoperative outcome. The retrospective evaluation included 52 patients with clear MRI findings who underwent epilepsy surgery. Postoperatively, 86% of all patients were seizure free at 20.5 months. All patients received a maximum of 48 hours of video-EEG. An ictal EEG on the lesion side was recorded in only 65% of patients. The recording of ictal and interictal EEG did not affect the postoperative outcome. These results show that in pediatric patients with clear morphologic lesions, EEG is not only of minor importance for preoperative diagnosis, but also does not correlate with outcome. This suggests that extensive preoperative EEG diagnosis could be reduced in patients with clear imaging lesions, provided the seizure semiology correlates with the MRI lesion.

In a second study, a meta-analysis was performed to summarize previous experience with epilepsy surgery in early childhood. The meta-analysis included 16 studies with a total of 158 infants operated on during the first six months of life. The pooled seizure-freedom rate was 66%. The complication rate of 28% was comparable to infants operated on in the first three years of life. In most infants, ASM were reduced or discontinued. This is also reflected in the cognitive development data. On average, the developmental quotient increased, but almost exclusively seizure-free patients showed cognitive gains. For this reason, infants with drug resistant epilepsy should also be evaluated for epilepsy surgery at this age.

1. Einleitung

1.1 Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

Ein epileptischer Anfall entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Inhibition und Exzitation im zentralen Nervensystem, welcher sich abhängig von der Lokation in vorübergehenden, unterschiedlichen Symptomen zeigt (1, 2). Eine Epilepsie ist streng von einem epileptischen Anfall als Symptom zu trennen. Die Diagnose Epilepsie kann nach der Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, International League against Epilepsy) dann gestellt werden, wenn: „(i) zwei oder mehr unprovizierte epileptische Anfälle in einem Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten, (ii), wenn nach einem ersten unproviziertem epileptischen Anfall das allgemeine Wiederholungsrisiko mindestens 60 % beträgt, und/oder (iii) ein Epilepsiesyndrom diagnostiziert wurde“ (1). Die Epilepsie ist im Kindes- und Jugendalter einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen, mit einer besonders hohen Inzidenz im ersten Lebensjahr (**Abbildung 1**) (3).

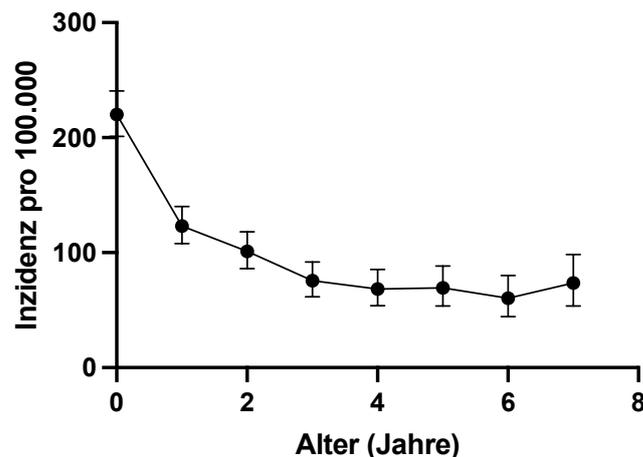


Abbildung 1: Inzidenz der Epilepsie im Kindesalter. Die Inzidenz der Epilepsie ist am höchstem im ersten Lebensjahr. Adaptiert aus Meeraus et al. (3).

1.1.1 Ursachen einer Epilepsie

Die Ursachen einer Epilepsie sind mannigfaltig, können jedoch in fünf verschiedene Obergruppen eingeteilt werden: *strukturell*, *genetisch*, *infektiös*, *metabolisch*, *immunologisch* und *unbekannt* (4).

Strukturelle Epilepsie: Patient:innen mit einer strukturellen Epilepsie haben eine bildmorphologisch darstellbare strukturelle Auffälligkeit, welche in Zusammenschau mit Anfallssemiologie und Ergebnisse des Elektroenzephalogramms (EEG) wahrscheinlich ursächlich für die Entstehung von epileptischen Anfällen ist. Insbesondere der Einsatz von drei

Tesla Magnetresonanztomographen (MRT) und spezifischen Epilepsieprotokollen, haben zu einer deutlich erhöhten Rate an strukturellen Läsionen geführt (5).

Genetische Epilepsie: Eine genetische Epilepsie wird ausgelöst durch eine pathogene Variante, welche kausal die Entstehung epileptischer Anfälle begünstigt (6). Einer der bestbeschriebenen und charakterisierten monogenetischen Epilepsien ist das Dravet-Syndrom, welches meist durch *de-novo* Mutationen im *SCN1A*-Gen ausgelöst wird (7). Es können auch genetische Varianten strukturelle Malformationen verursachen, welche dann ursächlich für die Epilepsie sind, wie beispielsweise Varianten im *TSC1*-Gen (8). Diese Patient:innen können dann als gemischt genetisch-strukturelle Epilepsie klassifiziert werden.

Infektiöse Epilepsie: Weltweit werden die meisten Epilepsien durch eine Infektion verursacht, mit regional unterschiedlichen Erregern (9). Insbesondere die zerebrale Malaria, zerebrale Toxoplasmose sowie das Zytomegalie-, HI- und Zika-Virus führen häufig zu einer Epilepsie (4). Infektiöse Epilepsien sind streng von provozierten Anfällen bei Infektionen zu trennen.

Metabolische Epilepsie: Diese Form der Epilepsie manifestiert sich meist im Kindesalter, und entsteht als Resultat der metabolischen Störung (10). Diese entstehen oft durch eine pathogene Variante, können jedoch auch in einzelnen Fällen durch spezifische Therapien behandelt werden (11).

Immunologische Epilepsie: In diesen Patient:innen wird durch eine autoimmunvermittelte Inflammation eine Epilepsie verursacht. Diese kann beispielsweise ausgelöst werden durch Autoantikörper gegen N-methyl-D-aspartat Rezeptoren (anti-NMDAR), oder im Rahmen einer Rasmussen-Enzephalitis durch zytotoxische T Lymphozyten (12, 13). Spezifische Ursachen unterliegen einer altersabhängigen Entwicklung. In der Neonatalperiode sind Hypoxien und Ischämien, metabolische Störungen sowie intrakranielle Hämorrhagien und Infektionen häufige Ursachen (14). Im Säuglings- und Kindesalter liegen oft kortikale Malformationen, genetische Ursachen aber auch Infektionen zugrunde (14).

1.1.2 Therapie

Die Therapie einer Epilepsie ist umfassend und zielt darauf ab, das Auftreten epileptischer Anfällen zu verhindern, um damit die Mortalität und Morbidität zu senken sowie die Lebensqualität zu optimieren (15, 16). Die medikamentöse Therapie mittels anfallssupprimierender Medikamente (ASM) ist die mit wenigen Ausnahmen erste Therapiesäule in

der Epilepsitherapie (15). ASM sind eine heterogene Gruppe an Medikamenten mit unterschiedlichsten Wirkmechanismen (17). Ziel der anfallssupprimierenden Therapie ist es, die neuronale Inhibition zu verstärken bzw. die neuronale Exzitation zu hemmen, und damit die Entstehung und Ausbreitung der Erregung (17). Bei nur rund zwei Drittel aller Patient:innen führt die Behandlung mit ASM zur Anfallsfreiheit (18). Nach dem Versagen zweier ASM wird die Epilepsie als therapierefraktär bezeichnet, und die Chance mit jedem weiteren ASM epileptische Anfälle zu kontrollieren sinkt auf bis zu unter 5 % (18, 19). Es wird angenommen, dass in circa 80 % aller Patient:innen Anfallsfreiheit erreicht werden könnte, demgegenüber wird, wie aus Real World Daten hervorgeht, Anfallsfreiheit in nur rund 50 % erreicht (20, 21). Trotz der Entwicklung verschiedener neuer ASM hat sich die Rate von Patient:innen mit einer therapierefraktären Epilepsie über die letzten Jahrzehnte nicht verändert (19).

1.1.4 Auswirkung einer therapierefraktären Epilepsie

In Kindern- und Jugendalter hat die Therapierefraktärität einer Epilepsie negative Einflüsse auf die kognitive Entwicklung und Lebensqualität (22, 23). Bis zu 85 % aller pädiatrischen Patient:innen, welche für einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert werden, zeigen kognitive Einschränkungen (24). Vor allem eine hohe Anfallslast in der vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter kann eine schädigende Auswirkung haben (25). Dies resultiert zum einen aus der Epilepsieursache an sich, aber auch durch die Anfallslast und oftmals damit einhergehende Polypharmazie (**Abbildung 2**) (26). Insbesondere die Dauer der Epilepsie korreliert mit einem negativen Outcome. So gilt auch bei der Diagnose Epilepsie „*time is brain*“. Es kann zu strukturellen Schädigungen u.a. in der weißen Substanz, aber auch zur Hippocampusklerose, sowie Veränderungen im Gehirnvolumen und funktionellem neuronalen Netzwerk kommen (26). Auch ASM können die neuronale Entwicklung und damit die kognitiven Fähigkeiten negativ beeinflussen (27, 28). Als Konsequenz aus der Einnahme von ASM, aber auch durch wiederholte epileptische Anfälle, haben Kinder- und Jugendliche mit Epilepsie im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life) (29). Darüber hinaus zeigen auch deren Eltern eine verminderte Lebensqualität (30). Mütter weisen zudem eine höhere Rate an depressiver Symptome auf (31). Neben diesen Aspekten haben Patient:innen mit therapierefraktärer Epilepsie zudem eine erhöhte Mortalität und Morbidität (32). Insbesondere das Risiko für einen Tod durch SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) ist erhöht (33).

SUDEP beschreibt den plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsieerkrankten (34). Zudem belastet eine therapierefraktäre Epilepsie das Gesundheitssystem stark. Die Therapiekosten liegen deutlich über denen einer gut kontrollierten Epilepsie (35-37).

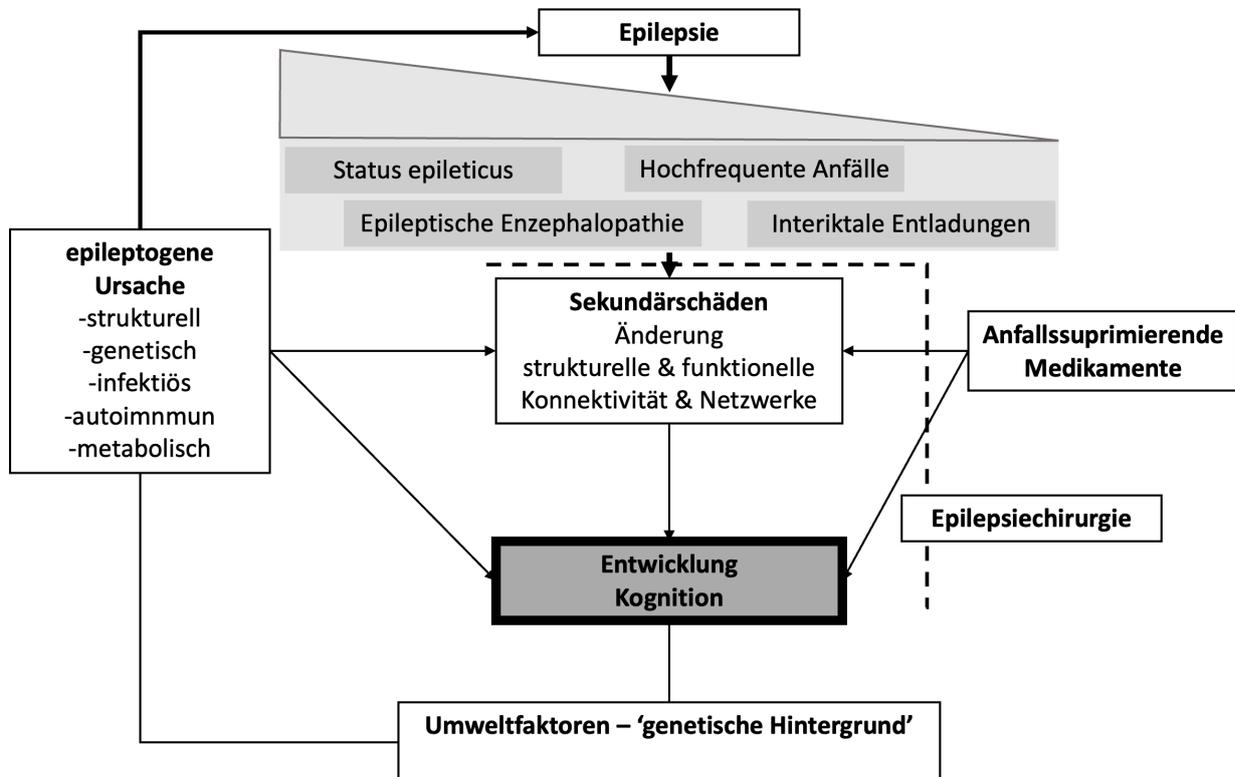


Abbildung 2: Epilepsie und Kognition. Nicht nur die epileptische Aktivität, sondern auch die Ursache an sich und eine Therapie mittels anfallssupprimierender Medikamente (ASM) haben einen negativen Einfluss auf Entwicklung und Kognition. Die Epilepsiechirurgie ermöglicht, durch Erreichen von Anfallsfreiheit und damit verbundenen Reduktion von ASM, Faktoren zu beseitigen, die sich negativ auf Entwicklung und Kognition auswirken. Es besteht dadurch die Hoffnung auf eine verbesserte kognitive Entwicklung. Das Dreieck entspricht der theoretischen Schwere der epileptiformen Aktivität. Adaptiert aus Braun et al. (26).

In Patient:innen mit therapierefraktärer Epilepsie sollte deshalb frühestmöglich weitere Therapiemöglichkeiten evaluiert werden. Zu diesen alternativen Therapiemöglichkeiten zählen: (i) Medizinische Diäten, (ii) Neurostimulation, (iii) Epilepsiechirurgie.

Medizinische Diäten wie die ketogene Diät

Die ketogene Diät ist eine der ältesten Behandlungsformen der Epilepsie (38). Bei dieser wird eine geringe Menge an Kohlenhydraten und eine hohe Menge an Fett über die Nahrung aufgenommen (39). Es ist unklar, warum eine Ketose einen anfallssupprimierenden Effekt in manchen Patient:innen hat (39).

Neurostimulation

Die Neurostimulation oder Neuromodulation ist eine Therapieoption welche oft in Patient:innen zum Einsatz kommt, welche nicht für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Betracht gezogen werden können (40). Unter dem Begriff Neuromodulation werden eine Vielzahl verschiedener technischer Ansätze zusammengefasst, welche über eine niedrige Stromstärke bestimmte Strukturen des Gehirns aktivieren (41). Hierdurch soll über eine gesteigerte Inhibition die Anfallsfrequenz reduziert werden (40).

1.2 Epilepsiechirurgie

Die Epilepsiechirurgie ist die einzige Möglichkeit, eine strukturelle Epilepsie kurativ zu behandeln (42). Das Ziel ist es hierbei, die für die Entstehung epileptischer Anfälle verantwortliche strukturelle Läsion zu reseziern oder diskonnektieren, möglichst ohne Schädigung funktioneller, d.h. eloquenter, Hirnregionen (43). Hier sind verschiedene zum Teil theoretische Zonen/Läsionen zu unterscheiden (**Abbildung 3**) (44).

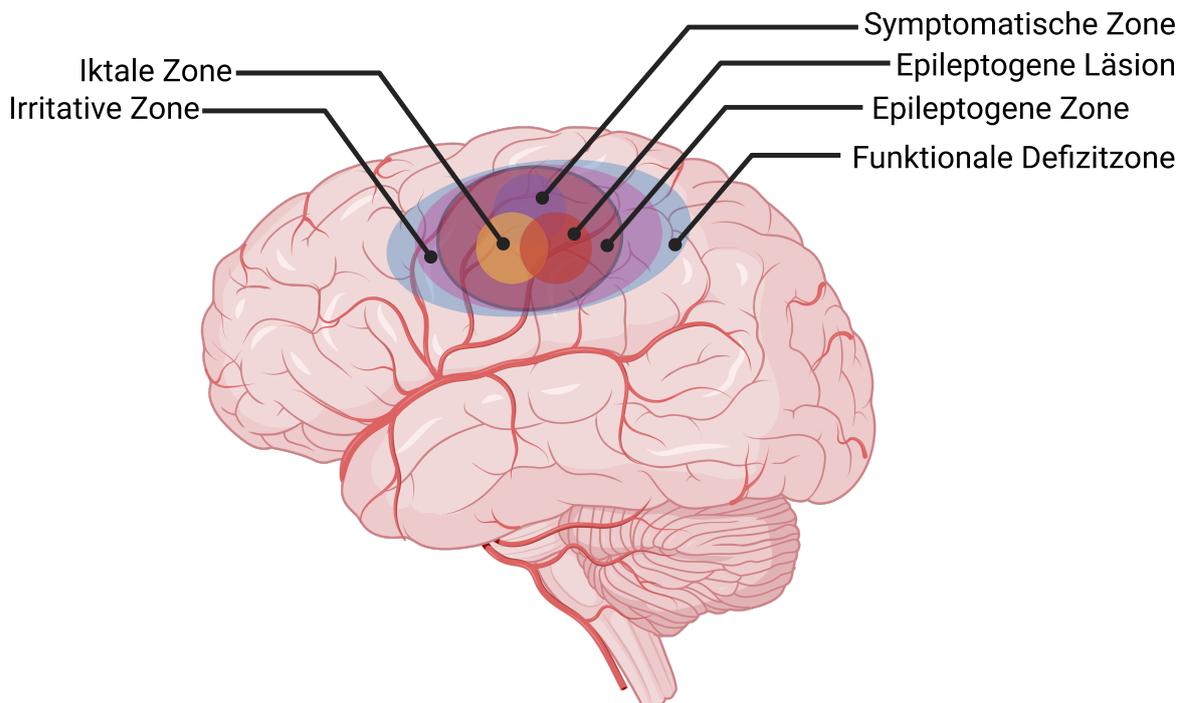


Abbildung 3: Kortikale Epilepsiezonen und -läsionen. *Epileptogene Läsion:* Eine sichtbare anatomische Anomalie bei Inspektion oder in der Bildgebung, welche epileptische Anfälle auslösen kann. Der Bereich sollte reseziert werden, um Anfallsfreiheit zu erreichen. *Epileptogene Zone:* Ein Bereich, der für die Entstehung von fokalen Anfällen verantwortlich ist. Die Resektion

ist notwendig, und ausreichend, um Anfallsfreiheit zu erreichen. *Symptomatische Zone*: Ein Bereich, der für die Entstehung klinischer Symptome relevant ist. Die Resektion ist nicht notwendig, um Anfallsfreiheit zu erreichen. *Irritative Zone*: Ein Bereich, der an der Entstehung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen beteiligt ist. Eine Resektion ist nicht notwendig, um Anfallsfreiheit zu erreichen. *Iktale Zone*: Ein Bereich, von dem die epileptischen Anfälle im iktalen EEG ausgehen. *Funktionale Defizit Zone*: Bereich, der in der funktionellen Bildgebung einen Hypometabolismus aufweist. Dieser ist in der Regel deutlich größer als die epileptogene Zone. Adaptiert aus Obeid et al. (44)

Entsprechend dieser definierten Regionen wird versucht bei einem epilepsiechirurgischen Eingriff die epileptogene Läsion zu reseziieren/diskonnektieren ohne eloquente Bereiche zu verletzen (45). Diese sind funktionelle Areale, welche durch Schädigung oder Resektion zu einem postoperativ funktionellen fokalneurologischen Defizit führen (44). Abhängig der verschiedenen strukturellen Ursachen unterscheiden sich die Größe der chirurgischen Resektion, welche die Resektion einzelner kleiner Läsionen bis zur funktionellen Trennung einer Hemisphäre (Hemisphärotomie) (46).

1.2.1 Prächirurgische Diagnostik

Ziel der prächirurgischen Diagnostik ist es, die epileptogene Läsion zu identifizieren. Diese wird aus der Zusammenschau verschiedener diagnostischer Methoden definiert. Standardmäßig wird eine neurologische Untersuchung, hochauflösende MRT, neuropsychologische Testung und ein Video-EEG (VEEG) durchgeführt (45). Ziel des EEG ist es iktale und interiktale Ereignisse aufzuzeichnen, und damit eine genaue Lokalisation des epileptogenen Ursprungs zu ermitteln. Die Erweiterung auf ein VEEG ermöglicht eine genauere Charakterisierung der Anfallssemiologie sowie eine Abgrenzung nicht epileptischer Ereignisse (45). In Einzelfällen können zudem Einzelphotonen-Emissions-Computertomographien, Positronen-Emissions-Tomographie oder Magnetoenzephalographien (MEG) durchgeführt werden (47, 48). Die pädiatrische Epilepsiechirurgie Taskforce der ILAE setzt, abhängig von der Ätiologie, die Aufzeichnung eines iktalen EEG voraus oder empfiehlt es (45). Langzeit-VEEG werden in vielen Patient:innen mehr als drei Tage bis zu einer Woche aufgezeichnet (49). Trotz dieser aufwendigen und kostenintensiven Diagnostik hat das EEG viele Nachteile. Zum einen hat es eine geringe räumliche Auflösung und kann tiefe Strukturen nicht erfassen und auch bei mittelliniennahen Läsionen zum Teil nicht gut lateralisieren (50). Oft wird trotz intensiver und langtägiger Aufzeichnung kein iktales EEG aufgezeichnet, so dass ASM reduziert oder Provokationsmaßnahmen

durchgeführt werden (49). Dies ist insbesondere bei einer hohen Anfallslast nicht ungefährlich, was in einer Komplikationsrate von bis zu 17 % resultiert (51). Bisher gibt es wenige Daten aus randomisiert kontrollierten Studien welche prächirurgische Diagnostik durchgeführt werden sollte (52, 53). Insbesondere unter dem Aspekt, dass knapp 90 % aller epilepsiechirurgisch behandelten Patient:innen ein histopathologisches Korrelat haben stellt sich die Frage, ob die Aufzeichnung eines ictalen EEG eine Voraussetzung sein sollte um Patient:innen mit klaren bildmorphologischen Läsionen und korrespondierender Anfallssemiologie zu operieren (54). Vereinzelt retrospektive Studien zeigten, dass das EEG in der Indikationsstellung bei klarer bildmorphologischer Läsion nur einen geringen Einfluss hat (55, 56). Jedoch wurde bisher nicht systematisch untersucht, welchen Einfluss das ictale und das interiktale EEG auf das Outcome nach pädiatrischer Epilepsiechirurgie haben.

1.2.2 Outcome und Komplikationen

Die Epilepsiechirurgie ist unter allen Therapien bei therapierefraktären Epilepsien diejenige mit der höchsten Rate an Anfallsfreiheit (42). Diese ist insbesondere von den Operationstechniken, mit der höchsten Rate in hemisphärischen Operationen (57). Rund zwei Drittel aller Patient:innen nach Temporallappenresektion sind anfallsfrei, während die niedrigste Rate an Anfallsfreiheit bei extratemporalen Resektionen zu sehen ist (57). Zudem besteht eine große Variabilität in der Anfallsfreiheit zwischen den verschiedenen Ursachen. Hier sind die meisten Patient:innen nach Tumorsektion anfallsfrei, während es die wenigsten nach der Resektion eines hypothalamischen Hamartom sind (57). Über die Follow-up-Zeit sinkt zudem die Rate an Anfallsfreiheit (**Abbildung 4**) (57). Patient:innen welche ohne sichtbare bildmorphologische Läsion operiert wurden sowie nach inkompletter Resektion sind zeigen zudem eine geringere Rate an Anfallsfreiheit (57).

Neben der möglichen Anfallsfreiheit erwachsen viele weitere Vorteile aus einem epilepsiechirurgischen Eingriff für die Betroffenen. Patient:innen zeigen eine verbesserte Lebensqualität sowie weniger Verhaltensauffälligkeiten (58, 59). Zudem wirkt sich die resultierende Anfallsfreiheit oder -reduktion positiv auf die kognitive Entwicklung aus (24, 60). Dies wird zudem verstärkt durch eine mögliche postoperative Reduktion oder komplettes

Absetzen von ASM (61). Zudem reduziert die Epilepsiechirurgie die Kosten für das Gesundheitssystem in den folgenden Jahren (62).

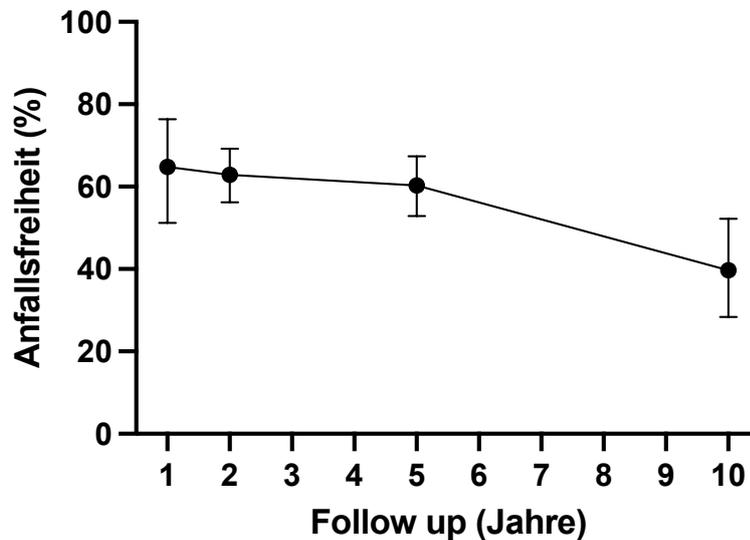


Abbildung 4: Anfallsfreiheit nach pädiatrischer Epilepsiechirurgie. Je länger das Follow-up ist desto geringer wird die gepoolte Anfallsfreiheit (57).

Aufgrund der Vielzahl negativer Effekte einer therapierefraktären Epilepsie erscheint es sinnvoll Säuglingen mit struktureller Epilepsie frühzeitig einen epilepsiechirurgischen Eingriff anzubieten. Dementgegen besteht im Allgemeinen eine Zurückhaltung diese Patient:innen zu operieren. Dies resultiert insbesondere aus der Angst vor chirurgischen und anästhesiologischen Komplikationen (63). So werden pädiatrische Patient:innen im Mittel erst nach einer Krankheitsdauer von $5,3 \pm 4,1$ Jahre operiert. Dabei ist die Epilepsiedauer ein negativer Prädiktor auf Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie (64).

1.3 Ziele und Fragestellung der Studien

Es ist unklar welchen Einfluss das VEEG-Monitoring in der pädiatrischen präepilepsiechirurgischen Evaluation auf das postoperative Outcome hat. Ziel der ersten retrospektiven Studie war es, die Korrelation des interiktalen und des iktalen EEG-Befundes bei Kindern mit eindeutigen MRT-Läsionen, mit dem postoperative Outcome zu untersuchen. In einem ersten Schritt wurde die operierte Kohorte in ihrer Zusammensetzung beschreiben sowie die Ergebnisse des präoperativen VEEG. In einem zweiten Schritt wurde das postoperative Outcome in Hinblick auf die präoperativen VEEG-Ergebnisse analysiert. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- (i) Wie setzte sich die operierte Patient:innenkohorte zusammen?

- (ii) Welche Befunde wurden in der präoperativen VEEG aufgezeichnet?
- (iii) Wie war die Anfallskontrolle mit dem in der Methodik beschriebenen Diagnostikalgorithmus?
- (iv) Korrelierte das präoperative VEEG mit dem postoperativen Outcome?

Resultierend aus der Zurückhaltung, Säuglinge in den ersten Lebensmonaten mit therapierefraktärer Epilepsie zu operieren, gibt es nur einen geringen Erfahrungswert zur Epilepsiechirurgie in den ersten Lebensmonaten. Insbesondere herrscht ein Mangel an Daten zu Outcome, Komplikationen und funktioneller Entwicklung. Um die bisherigen Erfahrungen zur Epilepsiechirurgie in den erstens sechs Lebensmonaten systematisch auszuwerten, wurde diese Metaanalyse durchgeführt. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- (i) Welche Säuglinge wurden in den ersten Lebensmonaten operiert?
- (ii) Welche Operationen wurden durchgeführt?
- (iii) Wie war das Outcome? Gab es Unterschiede hinsichtlich Operationsmethode?
- (iv) Wie war die Komplikationsrate?
- (v) Wie war die funktionelle postoperative Entwicklung?

2. Methodik

2.1 Epilepsiechirurgie und EEG

Es wurden retrospektiv krankheitsspezifische Daten, sowie das Outcome von Kindern- und Jugendlichen, die im Rahmen unseres pädiatrischen epilepsiechirurgischen Programms aufgrund einer therapierefraktären Epilepsie behandelt wurden, untersucht. Ein Ethikvotum liegt für die Studie vor (Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin: Nr. EA2/084/18). Die Auswertung ist in Kenntnis und unter Beachtung der „Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ erfolgt.

2.1.1 Diagnostikalgorithmus

Alle analysierten Patient:innen wurden im Rahmen der Routinebehandlung des Pädiatrischen Epilepsiechirurgieprogramms mit dem gleichen Diagnostikalgorithmus evaluiert (**Abbildung 5**). Hierfür wurde bei allen Patient:innen ein 3 Tesla MRT durchgeführt sowie ein maximal 48-stündiges nichtinvasives VEEG. Bei klarer bildmorphologischer Läsion, die mit der Anfallssemiologie korrelierte, wurde nicht die Aufzeichnung eines ictalen EEG für ein epilepsiechirurgisches Vorgehen vorausgesetzt. Die Indikation zur Operation wurde anhand der Therapierefraktärität, der Anfallssemiologie, des MRT-Befundes und des EEG-Befundes gestellt. Hierfür erfolgte eine Korrelation der Anfallssemiologie und Lokalisation ictaler/interiktaler epileptiformer Entladungen mit der bildmorphologischen Läsion. Bei Kongruenz von Anfallssemiologie und dargestellter Läsion reichte dies, um die Operationsindikation zu stellen. Anschließend erfolgte eine standardisierte Diagnostik zur Erfassung des präoperativen Leistungsniveaus, um die postoperative Entwicklung einschätzen zu können, und frühzeitige funktionelle Defizite zu identifizieren. In Fällen, in denen eine Resektion vermutlich eloquente Hirnareale betraf und das Risiko eines Funktionsverlustes bestand, wurde eine navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) durchgeführt. Mithilfe des präoperativen TMS-Mapping wurde in Kombination mit Diffusions-Tensor-Bildgebungen (DTI) der kortikospinale Trakt beziehungsweise das Sprachnetzwerk dargestellt.

Um das Vorliegen einer zusätzlichen genetischen Ursachen in Patient:innen mit struktureller Epilepsien zu untersuchen, boten wir allen Patienten vor der Operation im Rahmen

der präoperativen Untersuchung eine Chromosomenanalyse, eine CGH-Array-Analyse und eine Whole-Exome-Sequenzierung an.

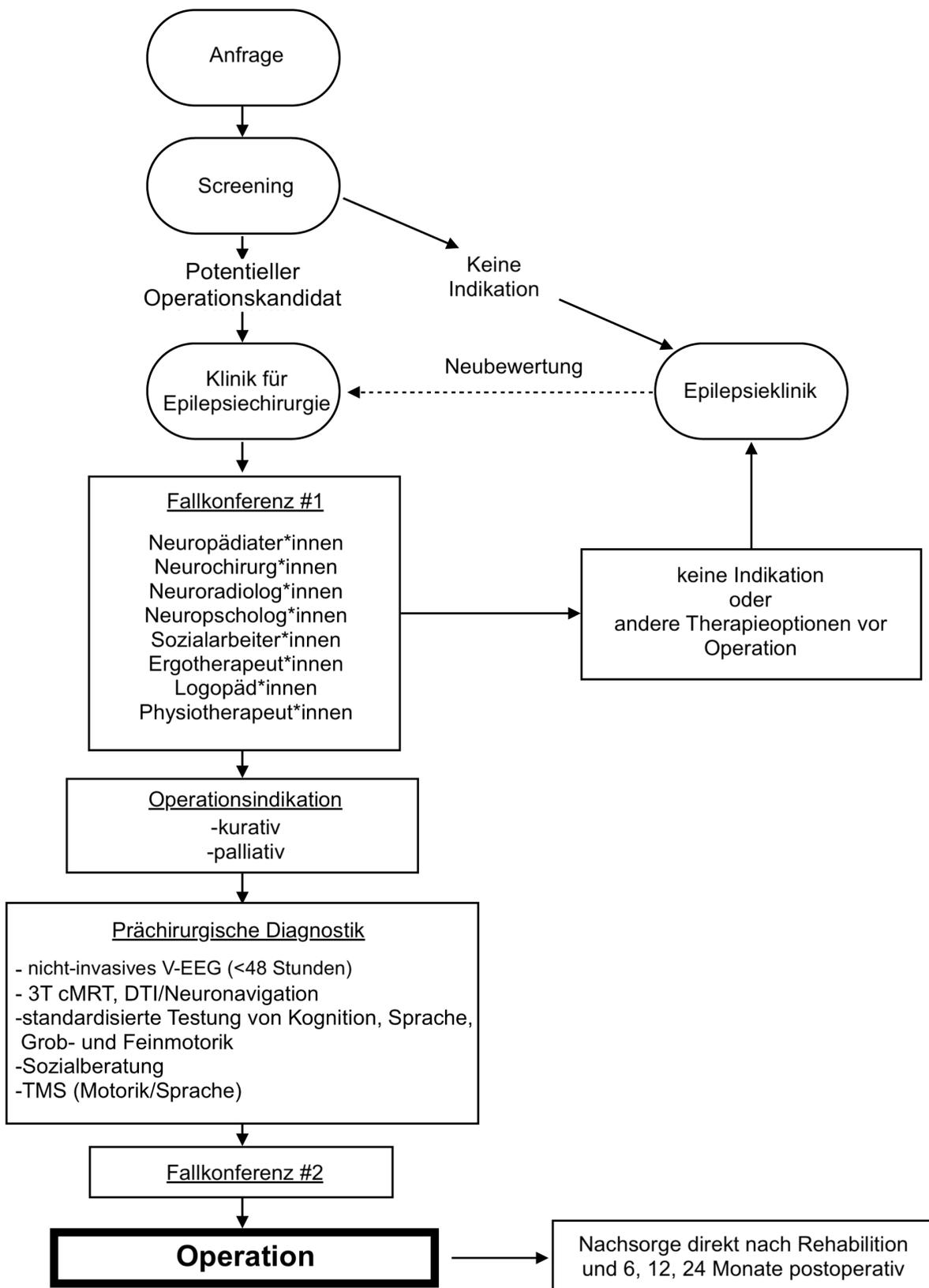


Abbildung 5: Algorithmus zur Evaluation eines epilepsiechirurgischen Eingriffes. Nach Screening der Patient:innenunterlagen potenzieller Operationskandidaten erfolgte eine erste Vorstellung in der Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie zur ausführlichen Anamnese- und Befunderhebung sowie zur Beratung. In interdisziplinären Fallkonferenzen erfolgte eine Evaluation der individuellen Möglichkeiten, und es schloss sich bei Indikationsstellung für eine Epilepsiechirurgie eine detaillierte prächirurgische Diagnostik und eine Beratung im Bereich Pädiatrische Neurochirurgie an. Nach einer Operation wurden Patient:innen standardmäßig direkt nach der postoperativen Rehabilitation sowie sechs, 12 und 24 Monate nach der Operation in der Nachsorgesprechstunde mitbeurteilt.

2.1.2 Datenerhebung

Für die Erhebung der Daten wurde ein standardisierter Erfassungsbogen verwendet. Daten wurden aus dem Software-System der Charité „SAP“ sowie den analogen Patient:innenakten extrahiert. Erhobene Daten waren neben allgemeinen Variablen (Alter, Geschlecht) und soziodemografischen insbesondere krankheitsspezifische Variablen (Alter bei Krankheitsbeginn, Ursache, Krankheitsdauer, bisherige Therapie) sowie Daten im Zusammenhang zur Epilepsiechirurgie (prächirurgische Diagnostik, Operation, Komplikationen, Outcome). Das Outcome wurde entsprechend der ILAE-Klassifikation eingeteilt (**Tabelle 1**).

Tabelle 1. ILAE-Outcome-Klassifikation. Übersetzt aus (65).

Klasse	Outcome
1	Anfallsfrei, ohne Auren
2	Anfallsfrei, isolierte Auren
3	Maximal drei Anfallstage pro Jahr ± Auren
4	Mehr als 4 Anfallstage pro Jahr bis zu einer maximal 50 % Reduktion ± Auren
5	Bis zu 100 % Anfallszunahme oder weniger als 50 % Reduktion ±Auren
6	Mehr als 100 % Anfallszunahme ±Auren

2.1.3 Statistische Analyse

Nach der standardisierten Datenerhebung wurden die kumulativen Daten in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 28 importiert. Mittels deskriptiver Statistik erfolgte eine Beschreibung der Kohorte. Für den Vergleich zwischen kategorialer Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Wilcoxon-Test wurde für gepaarte Variablen verwendet. P-Werte mit $p < 0.05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Im Falle einer Reoperation wurde die Operation als eine separate unabhängige Operation gewertet. Mittels Shapiro-Will-Test erfolgte eine Analyse der Daten auf Normalverteilung, (Tabelle 2).

Tabelle 2: Analyse der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Tests. Abkürzungen: ASM, Anfallssupprimierende Medikamente.

Variabel	Statistik	df	Signifikanz	normalverteilt
Alter bei Epilepsiebeginn	0,788	55	< 0,001	nein
Alter bei Operation	0,973	55	0,251	ja
Dauer bis zur Operation	0,936	55	0,006	nein
Tage auf Intensivstation	0,427	55	< 0,001	nein
Totale Anzahl ASM	0,966	55	0,117	ja
Anzahl ASM präoperativ	0,898	55	< 0,001	nein
ASM sechs Monate postoperativ	0,906	46	0,001	nein
ASM 12 Monate postoperativ	0,858	34	< 0,001	nein
ASM 24 Monate postoperativ	0,861	19	0,01	nein

2.2 Epilepsiechirurgie im Säuglingsalter

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Metaanalyse wurde entsprechend der „*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*“ (PRISMA) guidelines durchgeführt. Für diese Metaanalyse wurden alle Studien eingeschlossen, welche über epilepsiechirurgische Eingriffe in den ersten sechs Lebensmonaten berichteten. Um eingeschlossen zu werden, mussten für Patient:innen Alter bei der Operation, Operationstechnik und Angaben zur Anfallssituation nach der Operation extrahierbar sein. Bis auf Kallosotomien wurde jede Operationstechnik eingeschlossen. Jede Studie musste mindestens drei Patient:innen mit den o.g. Kriterien inkludiert haben, um aufgenommen zu werden. Dieser Cut-off wurde gewählt, um einen möglichen Publikationsbias entgegenzuwirken. Zudem wurden nur Studien, welche nach dem Jahr 1999 publiziert wurden, eingeschlossen. Diese Grenze ist begründet durch die großen Fortschritte in Bildgebung, Operationsmethoden und weitere technische Fortschritte, welche einen möglichen Einfluss auf das Operationsoutcome haben könnten. Dies betrifft auch insbesondere Komplikationen. Studien mussten zudem in englischer verfasst worden sein.

2.2.2 Suchstrategie

Um Studien zu identifizieren, wurde auf PubMed/Medline eine standardisierte Suche durchgeführt. Hierzu wurde folgender Search-String benutzt:

“((((infants[MeSH Terms]) OR (infant[All Fields])) OR (infants[All Fields])) OR (newborn[All Fields])) AND (((Drug Resistant Epilepsy surgery[MeSH Terms]) OR (epilepsy surgery[MeSH Terms])) OR (“drug resistant epilepsy surgery”[All Fields])) OR (“Epilepsy surgery”[All Fields]))”

Zudem wurde von den jeweiligen identifizierten Studien die Literaturliste analysiert, um weitere Studien zu identifizieren.

2.2.3 Datenerhebung

Mittels eines standardisierten Excel Datenerhebungsbogen wurden zu analysierenden Parameter aus den jeweiligen Studien extrahiert. Aufgrund des großen Zeitraums von einzuschließenden Studien und daraus resultierend unterschiedlichen Klassifikationssystemen des Outcomes wurde dieses folgenderweise klassifiziert: (i) Anfallsfreiheit (Engel

1/ILAE 1 oder eine Klassifizierung ähnlich dieser beiden Klassifikation); (ii) erfolgreiche Operation durch eine signifikanten Anfallsreduktion (Engel 2-3/ILAE 2-4, oder eine Klassifizierung ähnlich dieser beiden Klassifikation); (iii) erfolglose Operationen (Engel 4/ILAE 5-6 oder eine Klassifizierung ähnlich dieser beiden Klassifikation). Falls im Rahmen einer Reoperation nur das Outcome nach dieser Operation verfügbar war, wurde dieses in die Analyse aufgenommen. Falls vorhanden wurden die jeweiligen berichteten Komplikationen aufgenommen, wobei nur operationsspezifische Komplikationen inkludiert wurden. Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Operationstechniken wurden diese wie folgt eingeteilt: jede Hemisphärotomie-Technik als hemisphärische Operation, Lobektomien und Läsionektomien als fokale Operation.

2.2.4 Statistische Analyse

Die Analyse der extrahierten Daten erfolgte mit der Programmiersprache R in RStudio. Für die Analyse wurden die Packages „*metafor*“ und „*meta*“ benutzt (66, 67). Aufgrund der hohen Heterogenität in den Studien (Kohorte, Operationstechniken, Altersvarianz) wurde ein Random-effects-Modell verwendet. Um Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben zu analysieren wurde der Mann-Whitney-Test und für verbundene Stichproben der Wilcoxon-Test angewendet, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Korrelation des präoperativen EEG mit dem postoperative Outcome nach pädiatrischer Epilepsiechirurgie

Diese retrospektive Datenanalyse aller epilepsiechirurgisch operierten Patient:innen wurde insbesondere mit der Frage des Outcomes mit einem läsionsorientierten Ansatz sowie der Korrelation der präoperativen VEEG-Ergebnisse auf dieses durchgeführt. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert (68).

3.1.1 Kohorte

Es wurden insgesamt 52 operierte pädiatrische Patient:innen eingeschlossen, mit einem durchschnittlichen Alter von $8,3 \pm 4,8$ Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von $5,5 \pm 3,9$ Jahren (**Abbildung 6A**). Bis zur Operation wurden insgesamt $4,4 \pm 1,8$ verschiedene ASM verschrieben, wobei die meisten Patient:innen insgesamt vier verschiedene ASM erhalten hatten (**Abbildung 6B**).

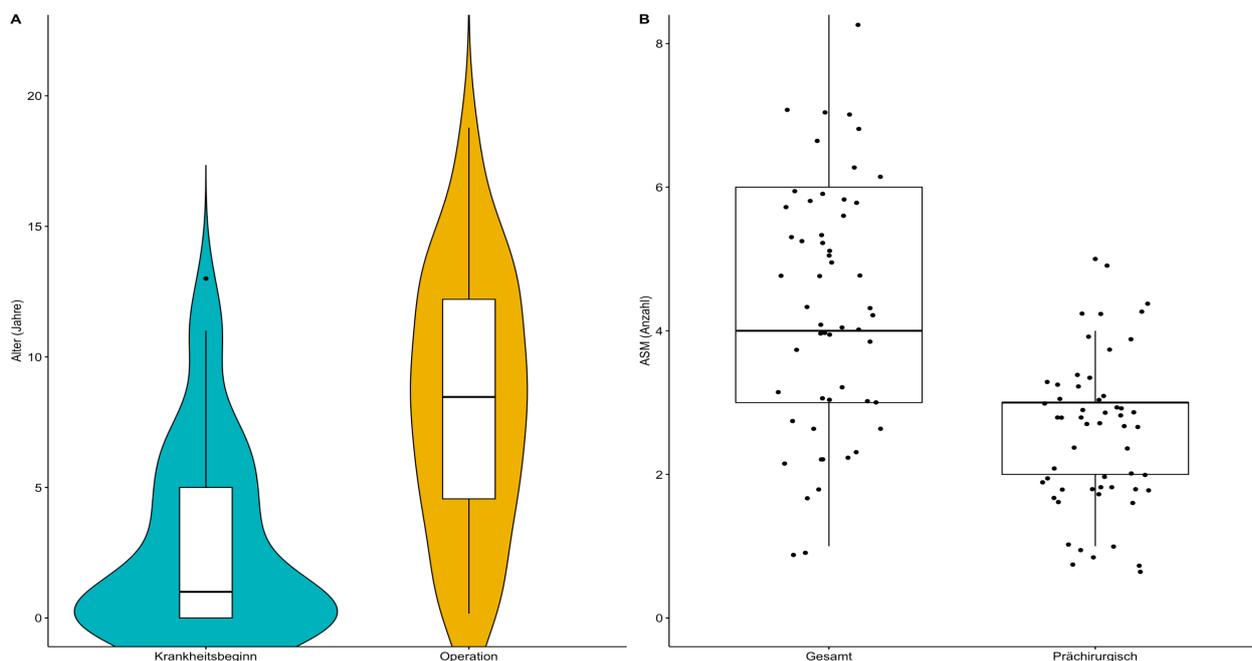


Abbildung 6: Patientenkohorte vor Operation.A. Violinplot zur Darstellung des Alters bei Krankheitsbeginn und Operation B. Boxplot zur Darstellung der Gesamtzahl an ASM bis zur Operation ($4,4 \pm 1,8$) und bei Operation ($2,6 \pm 0,9$). Ergebnisse aus (68). Abkürzungen: ASM, Anfalls-supprimierende Medikamente.

3.1.2 Prächirurgische Diagnostik

In jedem Patienten wurde ein 3 Tesla MRT in der präoperativen Diagnostik durchgeführt. Häufigste Ursachen waren kortikale Malformationen in 21 Patient:innen und Infarkte in zwölf Patient:innen (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Epilepsieursachen der operierten Patient:innen. Ergebnisse aus (68).

Ursache	Anzahl (%)
Kortikale Malformation	21 (38 %)
Infarkt	12 (22 %)
Tumor	8 (15 %)
Intraventrikuläre Hämorrhagie	6 (11 %)
Rasmussen Encephalitis	6 (11 %)
Residuen nach Hypoglykämie	1 (2 %)
Residuen nach Herpes-Virus Infektion	1 (2 %)

Für die Auswertung des EEG wurden die jeweiligen präoperativ durchgeführten EEG analysiert. Epilepsietypische Potentiale (ETP) wie Spikes, Spike-Wave-Komplexe und Sharp Waves wurde in 44 Patient:innen (80 %) ipsilateral der bildmorphologischen Läsion aufgezeichnet (**Abbildung 7A und B**). In 18 Patient:innen (32 %) konnten diese zudem auf der kontralateralen non-läsionellen Hemisphäre aufgezeichnet werden. Es gelang, trotz maximal 48-stündiger Aufzeichnung, in 35 Patient:innen (64 %) ein iktales EEG auf der Läsionsseite aufzuzeichnen. Zudem wurde in zwei Patient:innen ein generalisierter Anfall aufgezeichnet werden, welche palliativ operiert wurden. Bei Analyse alleinig von Patient:innen mit kurativem Operationsansatz (n=53) konnten in 79 % ETP auf der Läsionsseite aufgezeichnet werden und in 29 % auf der kontralateralen Hemisphäre (**Abbildung 7C und D**). In 64 % der Patient:innen konnte ein iktales EEG aufgezeichnet werden. Dieses wurde in den Patient:innen alleinig auf der Läsionsseite aufgezeichnet, und in keinem auf der kontralateralen Hemisphäre

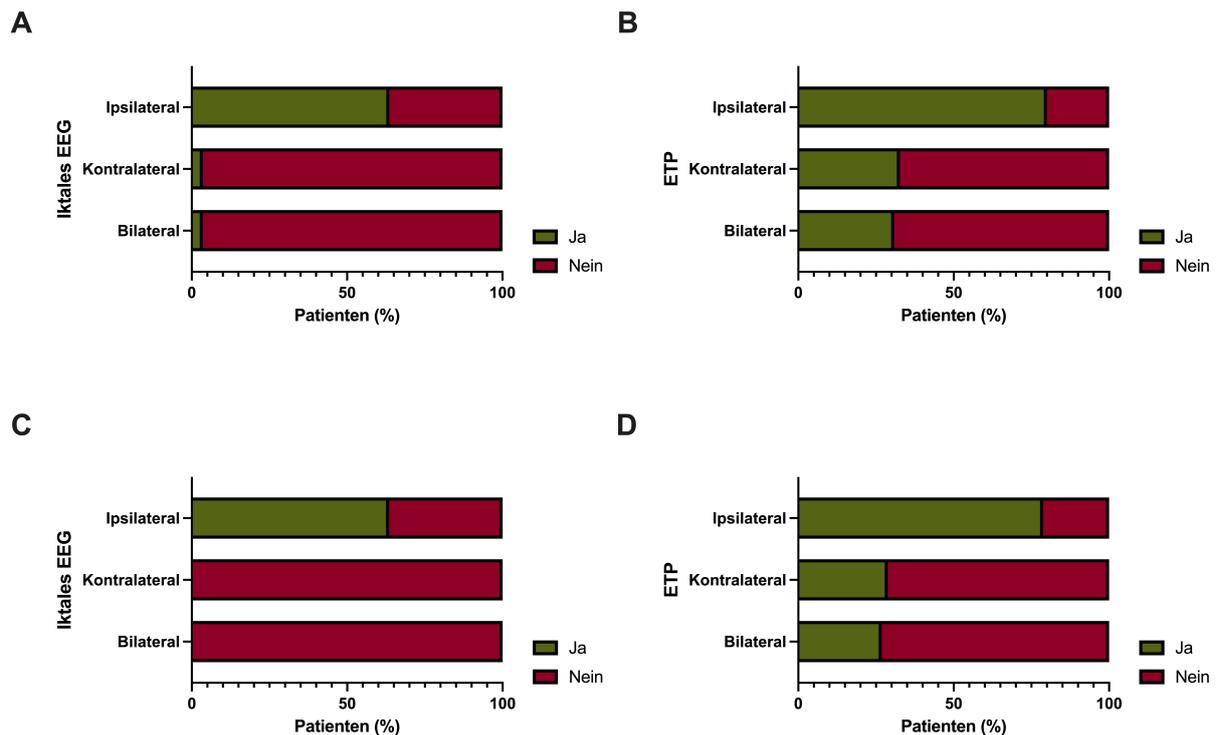


Abbildung 7: Präoperative EEG-Diagnostik der Patient:innen vor Epilepsiechirurgie. A. und B. Ergebnisse aller operierten Patient:innen. **C und D:** Ergebnisse von Patient:innen mit kurativem Operationsansatz. Alleinig Patient:innen mit palliativem Operationsansatz zeigen kontralateral zur Läsionsseite ein iktales EEG. Epileptiforme Entladungen wie Spikes, Spike-Wave-Komplexe und Sharp Waves wurden als Epilepsietypischen Potentiale definiert. Ergebnisse aus (68). Abkürzungen: EEG, Elektroenzephalogramm; ETP, Epilepsietypische Potentiale.

3.1.3 Outcome

Entsprechend der Ursachenverteilung in der Kohorte, war die häufigste durchgeführte Operation eine Hemisphärotomie in 31 Patient:innen (56 %), gefolgt von einer Läsionektomie in 14 Patient:innen (26 %) (**Tabelle 4**). Durchschnittlich waren Patient:innen $2,6 \pm 4,02$ Tage auf der Intensivstation hospitalisiert.

Tabelle 4: Epilepsiechirurgische Interventionen und Anfallsfreiheit. Ergebnisse aus (68).

Operation	Anzahl (%)	Anfallsfreiheit (%)
Hemisphärotomie	31 (56)	84
Läsionektomie	14 (26)	100
Lobektomie	8 (15)	88
Temporo-parietal-occipitale Diskonnektion	1 (2)	100
Kallosotomie	1 (2)	0

Mit einem medianen Follow-Up von 20,45 Monaten waren 87 % aller Patient:innen anfallsfrei (**Abbildung 8**). Betrachtet man nur Patient:innen mit einem kurativen Therapieansatz waren 92 % anfallsfrei (Hemisphärotomien: 87 %) mit einem medianem Follow-up von 21,6 Monaten. Die Rate an anfallsfreien Patient:innen ist zudem über den standardisierten Erhebungszeitraum von 6, 12 und 24 Monaten konstant geblieben.

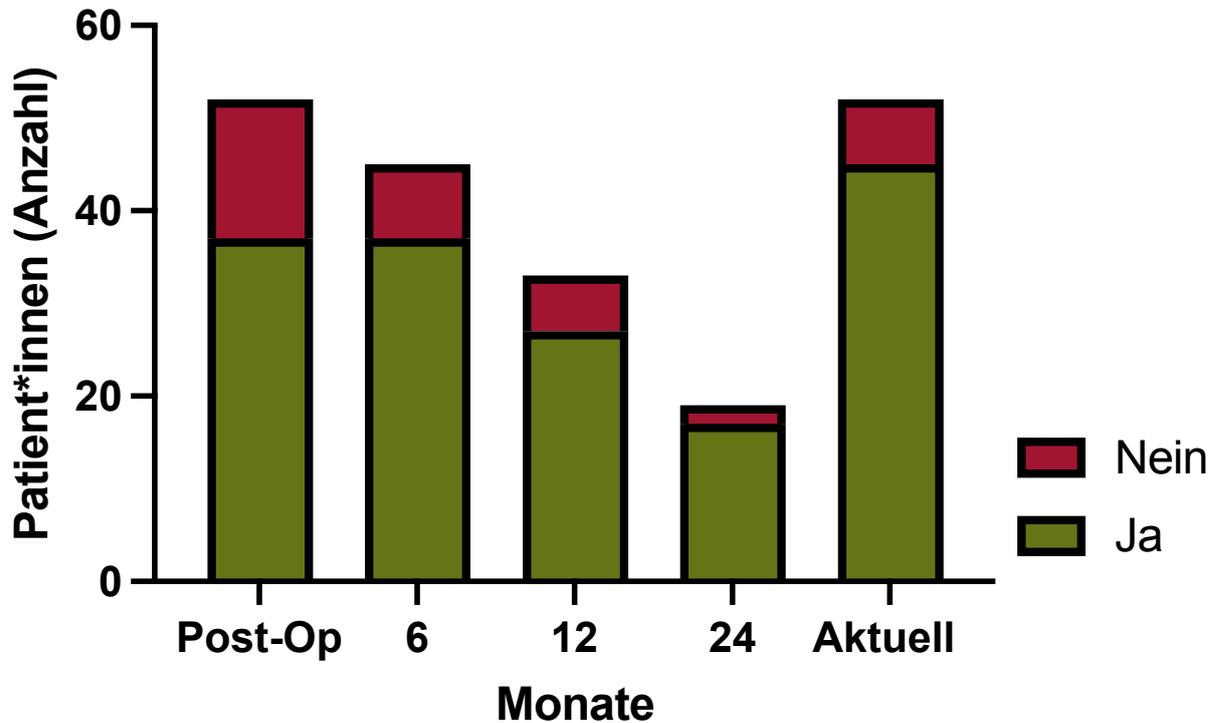


Abbildung 8: Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie. Aktuell sind einem medianen Follow-Up von 20,45 Monaten 87 % aller Patient:innen anfallsfrei. Ergebnisse aus (68).

Präoperativ wurden durchschnittlich $2,5 \pm 1$ verschiedene ASM eingenommen. Die Anzahl an ASM konnte signifikant sechs, 12 und 24 Monate nach Operation auf $1,9 \pm 1,1$, $1,4 \pm 1,2$ und $1,2 \pm 1,2$ reduziert werden ($p < 0,001$) (**Abbildung 9A**). ASM wurden fast ausschließlich in anfallsfreien Patient:innen reduziert ($p = 0,019$) (**Abbildung 9B**).

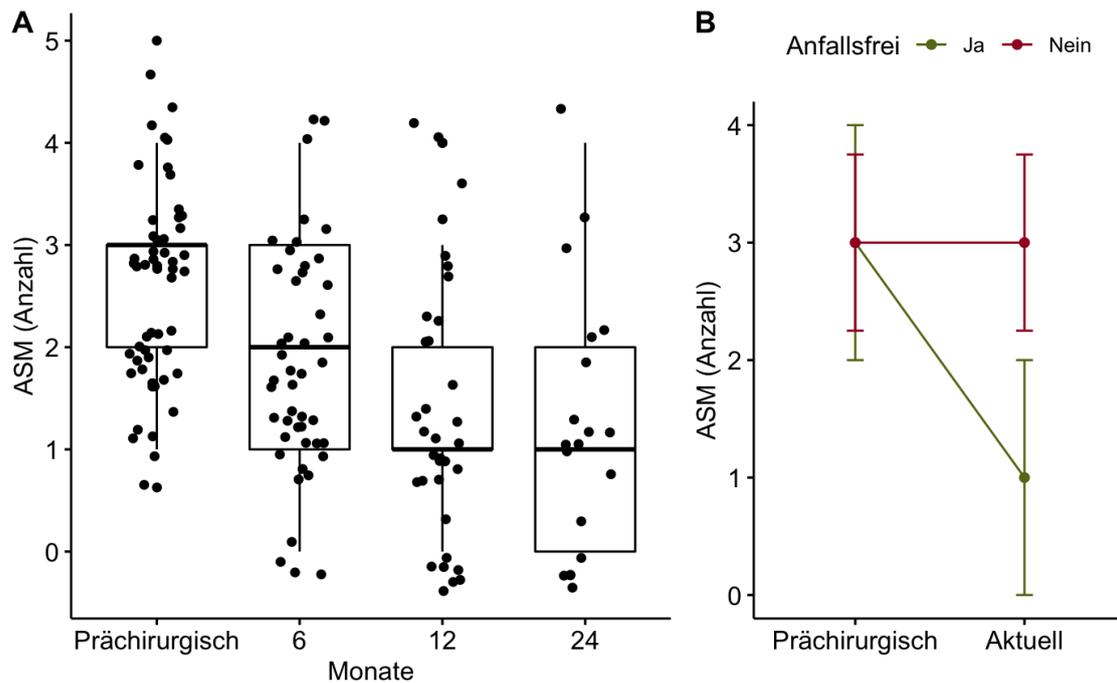


Abbildung 9: ASM-Reduktion nach Epilepsiechirurgie. A: Über den standardisierten Follow-up Zeitraum von 24 Monaten konnten kontinuierlich ASM reduziert werden. **B:** ASM wurden fast ausschließlich in anfallsfreie Patient:innen reduziert. Ergebnisse aus (68). Abkürzungen: ASM, Anfallssupprimierende Medikamente.

3.1.4 Korrelation des präoperativen EEG mit dem Outcome

Als nächstes wurde analysiert, ob der präoperative EEG-Befund mit dem Outcome korreliert. Hier zeigte sich, dass die Aufzeichnung eines iktalen ipsilateralen EEG keinen Einfluss auf das Outcome hat (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,697$). Zudem hatte auch die Aufzeichnung von einzelnen interiktalen epileptiformen Muster auf der Läsionsseite (Exakter Test nach Fisher, $p = 1$), kontralateralen und bilateralen Seite (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,182$) keinen Einfluss auf die Anfallsfreiheit. Nur die Aufzeichnung eines iktalen EEG kontralateral zur Läsionsseite korrelierte mit einem schlechteren Outcome (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,016$). Dies resultiert aus den Aufzeichnungen von zwei Patient:innen mit palliativem Ansatz. In keinem der Patient:innen mit kurativem Ansatz wurde ein kontralateral oder bilateral beginnender epileptischer Anfall aufgezeichnet. Betrachtet man nun nur Patient:innen mit einem kurativem Ansatz korrelierte das iktale EEG weiterhin nicht mit Outcome (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,618$). Dies zeigte sich auch für ipsilaterale (Exakter Test nach Fisher, $p = 1$), kontralaterale (Exakter Test nach Fisher, $p = 1$) und bilaterale epileptiforme Muster (Exakter Test nach Fisher, $p = 1$).

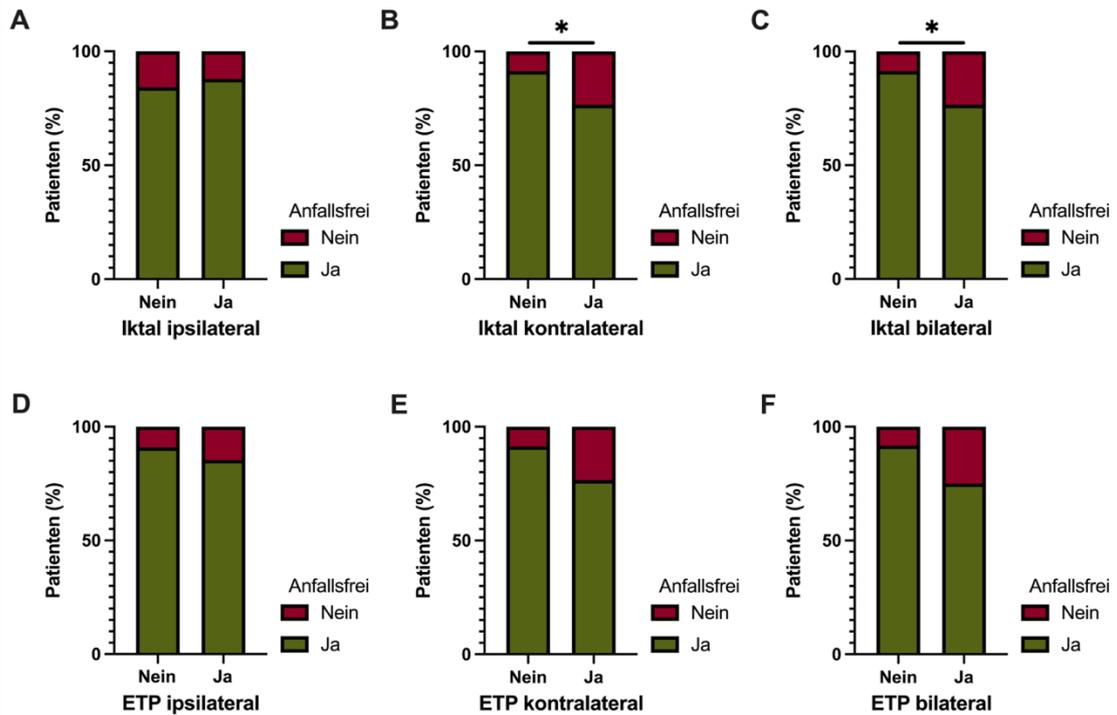


Abbildung 10: Outcome abhängig von präoperativer EEG-Diagnostik. A-F: Dargestellt sind die jeweiligen Raten an Anfallsfreiheit abhängig von den präoperativen EEG-Ergebnissen. Einzig die Aufzeichnung eines kontralateral und bilateral beginnenden Anfalles korrelierte mit einem schlechteren Operationsergebnis. Ergebnisse aus (68).

3.2 Epilepsiechirurgie im frühen Säuglingsalter

Dieses systematische Review und Metaanalyse wurde zum Outcome nach Epilepsiechirurgie im frühen Säuglingsalter durchgeführt. Die Ergebnisse wurden bereits publiziert (69).

3.2.1 Identifikation von Studien

Mittels oben genannter standardisierten Suchkriterien identifizierten wir 1873 Studien in Medline und 39 weitere aus den Referenzen (**Abbildung 11**). Nach Entfernung von Duplikaten sowie publizierten Studien vor 2000 wurden 1450 Abstracts gescreent. Insgesamt wurden 207 Volltexte analysiert, wovon 16 Studien in das Review aufgenommen (70-85). Diese 16 Studien berichten insgesamt über 158 operierte Säuglinge.

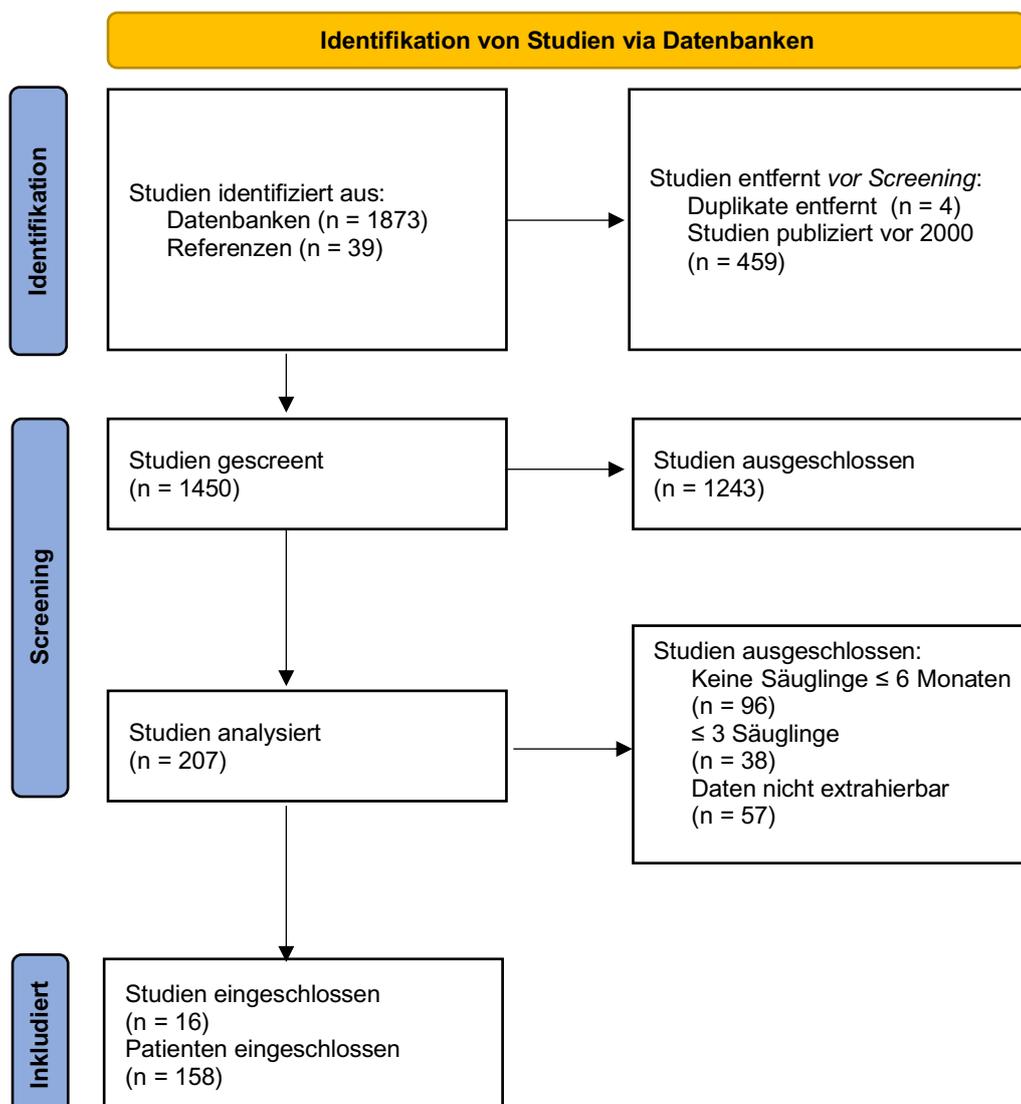


Abbildung 11: Prisma Flow Chart. Übersetzt aus (69).

3.2.2 Studienkohorte und Outcome

Studien berichteten im median von vier Säuglingen (IQR: 5,5). Die meisten Patient:innen wurden mit einer Hemimegalenzephalie operiert (n=54), gefolgt von kortikalen Dysplasien und Malformationen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Epilepsieursachen der operierten Säuglinge. Ergebnisse aus (69).

Ursache	Anzahl (%)
Hemimegalenzephalie	54 (34)
Kortikale Dysplasie	64 (41)
Kortikale Malformation	13 (8)
Unbekannt	10 (6)
Tuberöse Sklerose	7 (4)
Gangliogliom	2 (1)
Sturge-Weber Syndrom	2 (1)
Desmoplastischer infantiles Gangliogliom	1 (1)
Hamartom	1 (1)
Gliose	1 (1)
Hämatom	1 (1)
Infarkt	1 (1)
Astrozytom	1 (1)

In acht Studien gab es Angaben zum mittleren Erkrankungsalter, welches bei einem gewichteten Mittel von 10 Tagen lag. Säuglinge wurden in einem Alter von 98 Tagen operiert. Für insgesamt 148 Patient:innen waren präzise Angaben zur durchgeführten Operationsmethode verfügbar. Entsprechend der Ursachenverteilung wurden in den meisten Patient:innen eine Hemisphärotomie durchgeführt (62 %), wohingegen Lobektomien und Läsionektomien im gleichen Verhältnis durchgeführt wurden.

Für insgesamt 157 Patient:innen war die postoperative Anfallshäufigkeit angegeben. Die gepoolte Anfallsfreiheit lag bei 66 % [KI 57,9; 72,6], mit einer Spanne von 33 bis 100 % (**Abbildung 12**).

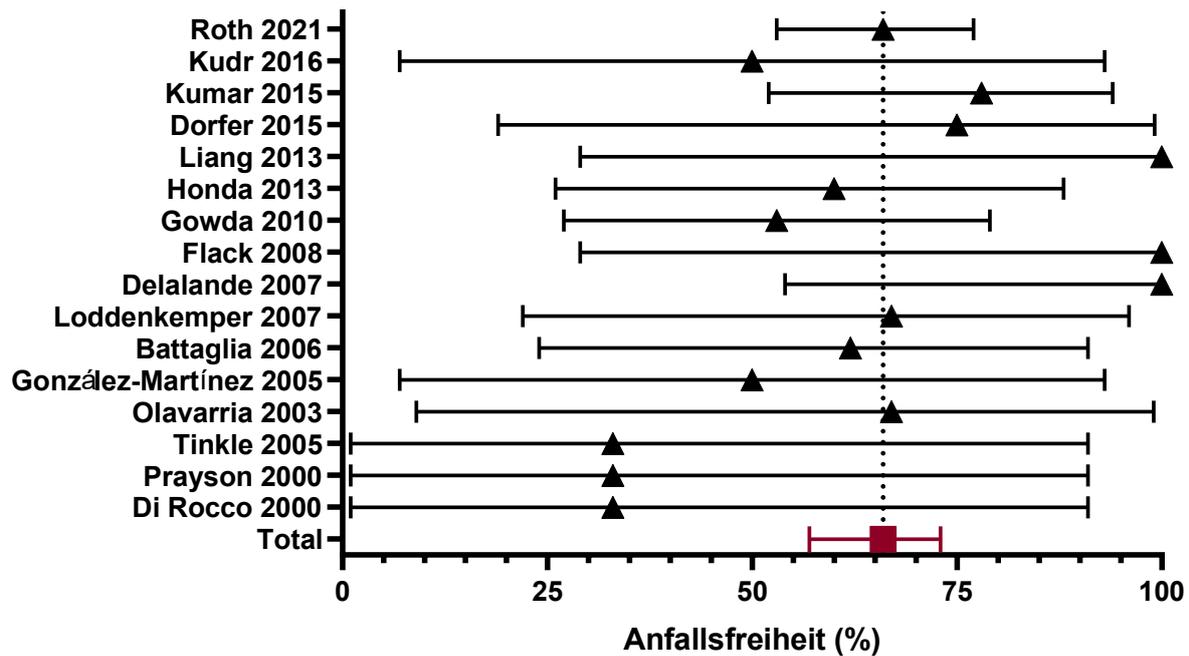


Abbildung 12: Gepoolte Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff. Ergebnisse aus (69).

Im Mittel zeigten Patient:innen nach hemisphärischer Operation, mit einer Anfallsfreiheit von 78 %, eine höhere Rate im Vergleich zu fokalen Operationen (58 %) (**Abbildung 13A**). Insgesamt waren 66 % aller Patient:innen (103/157) anfallsfrei (**Abbildung 13B**).

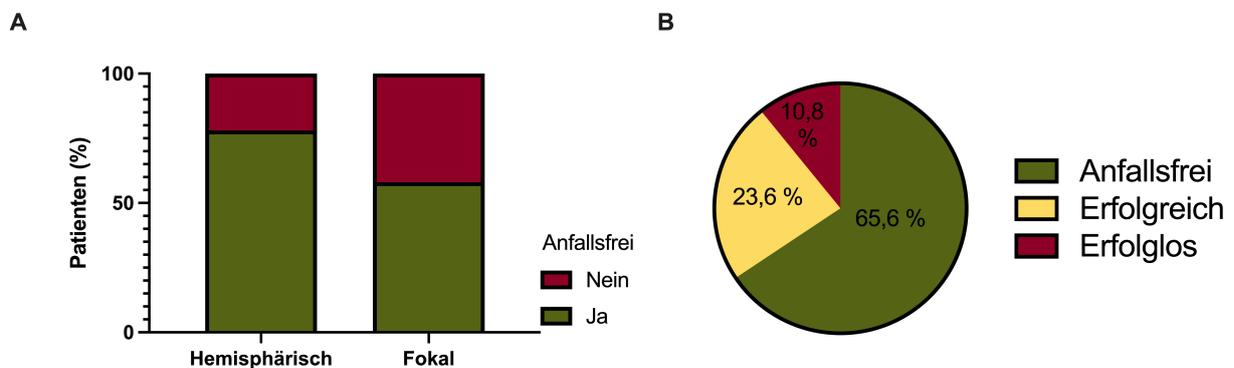


Abbildung 13: Outcome nach früher Epilepsiechirurgie. **A.** Patient:innen welche hemisphärotomiert wurden zeigten im Mittel eine höhere Anfallsfreiheit (71 % vs. 58 %). **B.** Neben den 66 % anfallsfreien Patient:innen zeigten 24 % ein zufriedenstellendes Operationsergebnis. Ergebnisse aus (69).

In 121 Patient:innen waren Information zu der Häufigkeit von Reoperationen verfügbar, welche in 28 % [20,8; 36,8] aller Patient:innen durchgeführt wurden. Detaillierte Informationen waren nur in 18 Patient:innen verfügbar waren (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Reoperationen nach früher Epilepsiechirurgie. Ergebnisse aus (69).

Erste Operation	Reoperation	Anzahl (%)
Funktionelle Hemisphärotomie	Anatomische Hemisphärotomie	5 (28)
Fokale Resektion	Hemisphärotomie	4 (22)
Fokale Resektion	Erweiterte fokale Resektion	4 (22)
zweizeitige Hemisphärotomie		4 (22)
Hemisphärotomie	Lobektomie	1 (6)

Insbesondere für die kognitive postoperative Entwicklung ist die Reduktion von ASM relevant. Hierfür gab es Angaben von 93 Patient:innen. In 22 % [14,3; 31] aller Patient:innen konnten alle ASM abgesetzt werden, zudem in 70 % [51,5; 97,2] reduziert werden. Das heißt, dass in mehr als 90 % aller Patienten*innen postoperativ eine Reduktion möglich gewesen ist.

3.2.3 Komplikationen

Die möglichen Vorteile eines epilepsiechirurgischen Eingriffes, müssen gegen mögliche chirurgische und anästhesiologische Komplikationen abgewogen werden. Neben dem Hydrocephalus (n=20), waren postoperative Erythrozytenkonzentrate (n=16) und Wundkomplikationen (n=7) die häufigsten genannten Komplikationen. Von allen berichteten Komplikationen wurden 58 % als schwerwiegend eingeschätzt. Insgesamt sind zwei Säuglinge verstorben, mit ausschließlich Informationen zu einem Patienten. Kumar et al. beschreibt den Tod eines Patienten mit Hemimegalenzephalie, welcher, nach einer komplikationslosen Hemisphärotomie, im Alter von zwei Monaten auf der kontralateralen Seite epileptische Anfälle zeigte (73). Hieraufhin wurde die medizinische Versorgung eingestellt. Der zweite Patient ist ein sechs Monate alter Säugling, welcher nach Lobektomie verstarb, ohne weitere Informationen (85).

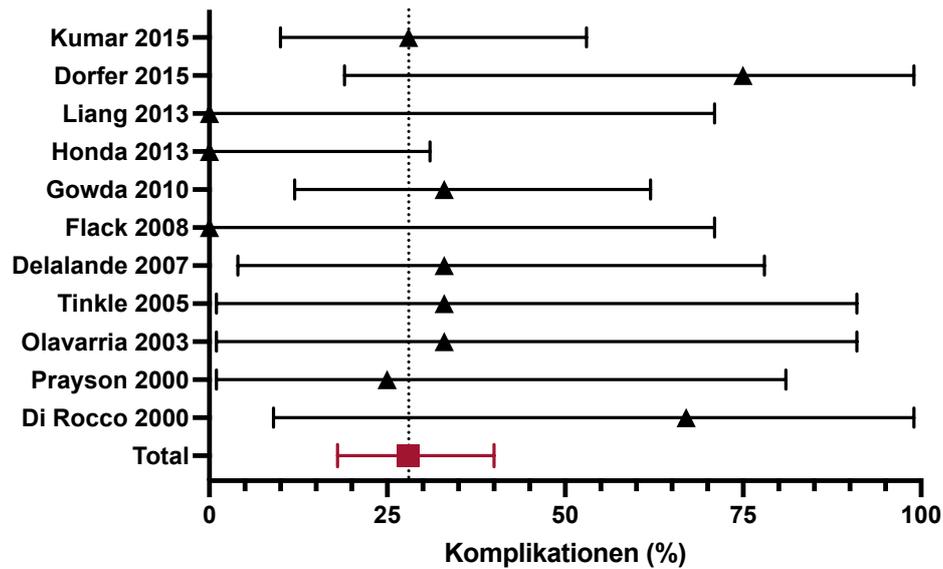


Abbildung 14: Gepoolte Komplikationsrate nach früher Epilepsiechirurgie. Ergebnisse aus (69).

Die gepoolte Komplikationsrate konnte aus 72 Patient:innen ermittelt werden und lag bei 28 % [17,9; 40] mit einer Spannweite von 0 % bis 75 % (**Abbildung 14**). Hierbei wurden in drei Studien angegeben, dass es zu keinen Komplikationen gekommen ist. Sechs Studien berichten von einer Komplikationsrate <50 %, während zwei Studien in mehr als 50 % aller Patient:innen von Komplikationen berichteten. Intraoperativ erhielten fast alle Patient:innen Erythrozytenkonzentrate (89/91; 98 % [91,6; 99,5] (**Abbildung 15**).

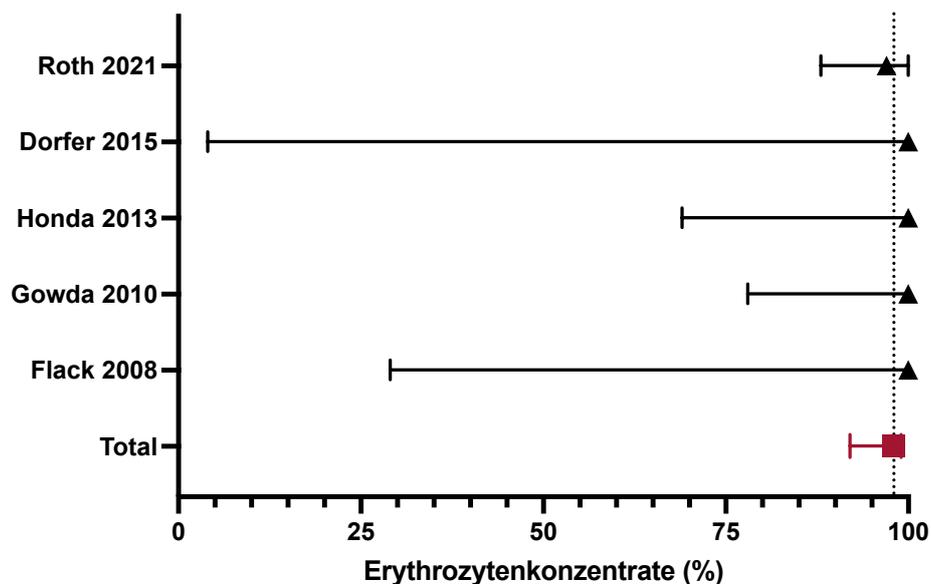


Abbildung 15: Gepoolte Rate an intraoperativen Erythrozytenkonzentraten. Ergebnisse aus (69).

3.2.4 Kognitives Outcome

In nur vier Studien wurde ein standardisierter Entwicklungstest prä- und postoperativ in 26 Patient:innen durchgeführt. In diesem Alter wird ein Entwicklungsquotient (EQ) ermittelt, welcher einen Mittelwert von 100 mit einer Standardabweichung von 15 hat. Mit einem durchschnittlichen EQ von $43,6 \pm 32,2$ zeigte sich präoperativ im Mittel ein deutlich unterdurchschnittliches Ergebnis mit einer hohen Streuung. Die einzelnen EQ-Werte reichten hier von 0 bis 113. Nur vier Säuglinge zeigten eine altersentsprechende kognitive Entwicklung präoperativ. Insgesamt stieg der EQ im Mittel auf $49,4 \pm 31$ (Wilcoxon-Test, $z = -0,915$, $p = 0,36$) (**Abbildung 16A**). Zehn Säuglinge (38 %) zeigten kognitive Verluste und zwölf Säuglinge (45 %) kognitive Zuwächse. Die restlichen vier Patient:innen blieben auf dem präoperativen Niveau. Patient:innen gewannen im Mittel $26,6 \pm 19,9$ EQ-Punkte hinzu, während sie $-9,4 \pm 32,9$ EQ-Punkte verloren. Kognitive Zugewinne waren fast ausschließlich in Anfallsfreien Patient:innen vorhanden, während bei persistierenden Anfällen sich kognitive Verluste zeigten ($+13,8 \pm 25,6$ vs. $-9,4 \pm 32,9$, Mann-Whitney-Test, $p = 0,058$, **Abbildung 16B**).

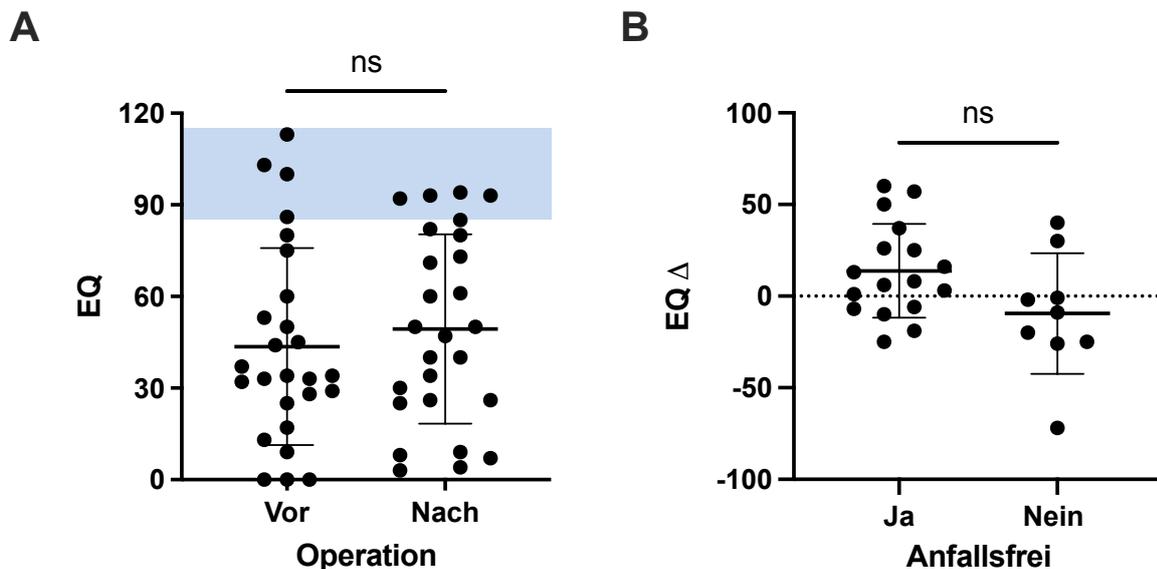


Abbildung 16: Kognitives Outcome nach früher Epilepsiechirurgie. **A:** Die Entwicklungsquotienten blieben im Mittel stabil (Wilcoxon-Test, $z = -0,915$, $p = 0,36$). **B:** Kognitive Zugewinne zeigten sich fast nur in anfallsfreien Patient:innen. Ergebnisse aus (69). Abkürzungen: EQ, Entwicklungsquotient; Δ , Delta.

3.2.5 Heterogenität und Publikationsbias

Die jeweiligen gepoolten Ergebnisse zeigten nur geringe Heterogenität zwischen den Studien (**Tabelle 7**). Moderate Heterogenität zeigte sich in den jeweiligen gepoolten Ergebnissen zur Komplikationsrate und der postoperativen Reduktion von ASM.

Tabelle 7: Heterogenität der untersuchten Studien. Ergebnisse aus (69).

Parameter	τ^2	τ	I^2 % (KI 95 %)	H (KI 95 %)
Anfallsfreiheit	0	0	0 [0; 62,4]	1 [1; 1,63]
Reoperation	0	0	0 [0; 62,4]	1 [1; 1,63]
ASM abgesetzt	0	0	0 [0; 79,2];	1 [1; 2,19]
ASM reduziert	2,0126	1,4187	28,9 [0; 72,3]	1,2 [1; 1,9]
Erythrozytenkonzentrate	0	0	0 [0; 79,2]	1 [1; 2,19]
Komplikationen	0,0530	0,2302	0 [0; 60,2]	1 [1; 1,59]

Mittels Funnel-Plots wurde das Vorhandensein eines möglichen Publikationsbias analysiert. Hier zeigte sich eine symmetrische Verteilung. Aufgrund der geringen Studienanzahl ist diese nur eingeschränkt beurteilbar. (**Abbildung 17**).

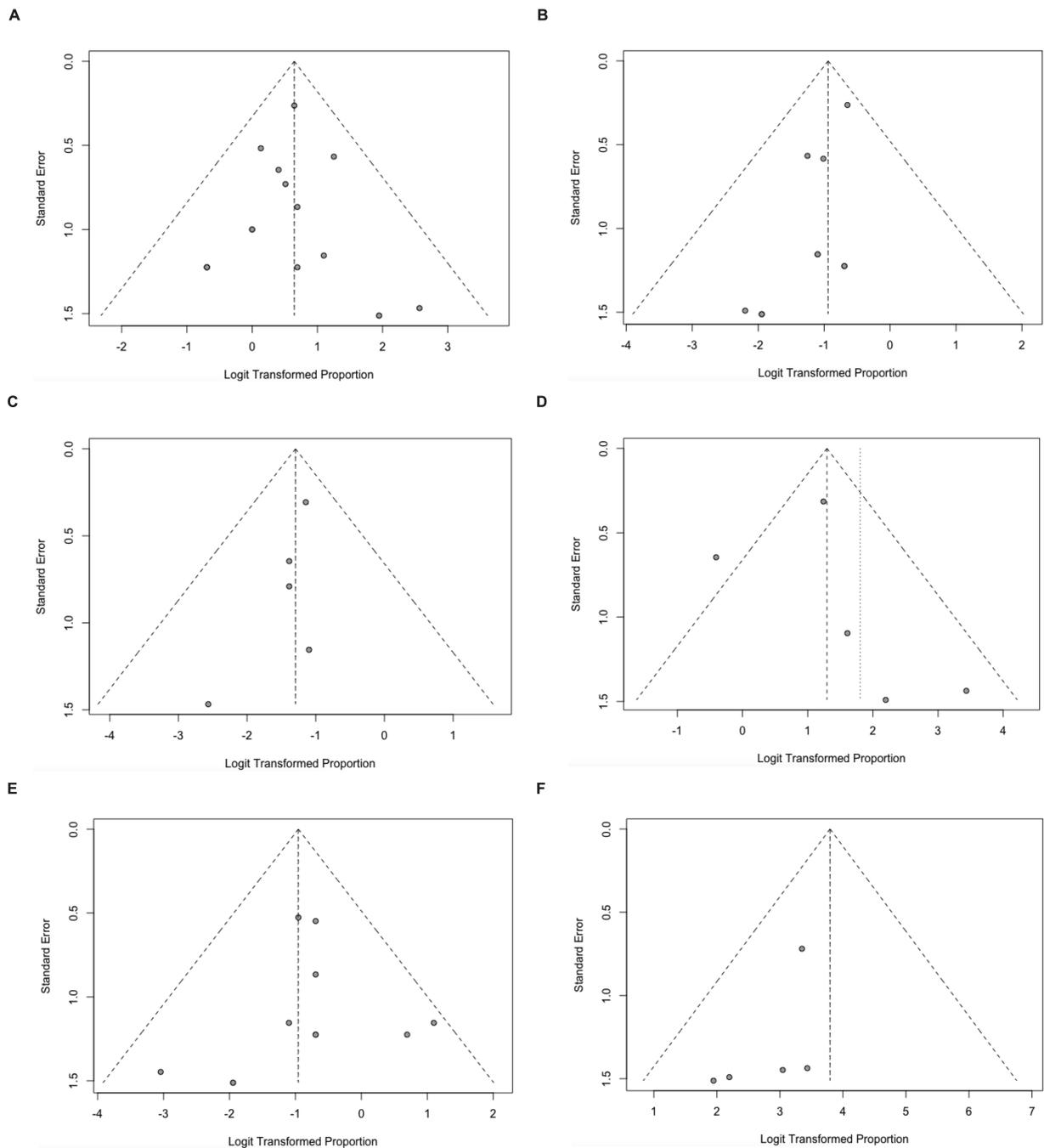


Abbildung 17: Funnel Plots zur Analyse des Publikationsbias. A: Anfallsfreiheit. **B:** Reoperationen. **C:** ASM abgesetzt. **D:** ASM reduziert. **E:** Komplikationen. **F:** Intraoperative Erythrozytenkonzentrate. Ergebnisse aus (69).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ersten Arbeit wurde in einer retrospektiven Datenanalyse aller epilepsiechirurgisch behandelten pädiatrischen Patient:innen die Korrelation des postoperativen Outcomes mit des prächirurgisch durchgeführten EEG untersucht. In der ausgewerteten pädiatrischen Epilepsiekohorte waren bei einem medianen Follow-up von 20,5 Monaten 86 % der Patient:innen anfallsfrei. Der Großteil aller Patient:innen hatte kortikale Malformationen und wurde mit einer kurativen Indikation operiert. In allen Patient:innen korrelierte die bildmorphologische Läsion mit der Anfallssemiologie, wohingegen nur in 65 % ein auf der Läsionsseite beginnender Anfall aufgezeichnet wurde. Kontralateral oder bilateral beginnende Anfälle wurde nur in Patient:innen mit palliativem Operationsansatz aufgezeichnet. In Patient:innen mit kurativem Operationsansatz korrelierte die Aufzeichnung eines iktales sowie eines interiktalen EEG nicht mit dem Outcome.

Aufgrund der vorhandenen Zurückhaltung und daraus resultierenden geringen Datenlage zur frühen Epilepsiechirurgie im Säuglingsalter wurde eine Metaanalyse zum Outcome nach Operation in den ersten sechs Lebensmonaten durchgeführt. In der Metaanalyse konnten insgesamt 158 Säuglingen aus 16 Studien identifiziert werden. Die gepoolte Anfallsfreiheit lag bei 66 % und war im Mittel in hemisphärischen Operationen höher als in fokalen Operationen. In einem Großteil aller Patient:innen konnten im Verlauf ASM reduziert, oder abgesetzt werden. Die Komplikationsrate lag bei gepoolt 28 % bei einer sehr heterogenen Klassifikation. 15 % aller Patient:innen entwickelten im Verlauf einen Hydrozephalus, und die meisten Patient:innen benötigten intraoperative Erythrozytenkonzentrate. In nur einem geringen Teil aller Patient:innen gab es postoperative Daten zur kognitiven Entwicklung. Diese zeigten im Mittel einen leichten Anstieg, welcher allerdings fast ausschließlich in anfallsfreien Patient:innen zu sehen war.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

In unserer Kohorte waren die meisten Patient:innen mit kurativem Operationsansatz anfallsfrei welche im Vergleich zu anderen pädiatrischen Studien im Mittel etwas höher ist. Widjaja et al. ermittelten eine gepoolte Anfallsfreiheit von 65 % nach einem Jahr (57). Dieser Unterschied ist insbesondere durch die hohe Anzahl an Hemisphärotomien und damit verbundene im Mittel bessere Anfallskontrolle zu erklären. Insbesondere da eine

lange Epilepsiedauer zu kognitiven Einschränkungen, schlechterem Operationsoutcome und geringerer Lebensqualität führt sollte bei Vorliegen einer strukturellen Epilepsie frühzeitig operiert werden. Jedoch besteht, wie beschrieben, eine Zurückhaltung Säuglinge mit einer strukturellen Epilepsie zu operieren. Dies zeigt sich in der geringen Datenlage von 16 Studien berichteten Säuglingen. Das Outcome in dieser Kohorte ist vergleichbar mit älteren Patient:innen (57). Zudem zeigt sich ebenfalls der Trend, dass nach hemisphärischer Operation eine höhere Anfallsfreiheit besteht (57). Unter dem Begriff „hemisphärische Operation“ sind verschiedene Operationstechniken zusammengefasst. Ob sich das Outcome zwischen verschiedenen Techniken unterscheidet, kann aus der vorhandenen Datenlage nicht ermittelt werden. Zudem ist unklar, ob bestimmte Operationsmethoden das Komplikationsrisiko verringern. Das sich das Outcome zwischen verschiedenen hemisphärischen Operationsmethoden unterscheidet konnte in einer Post-hoc-Analyse der HOPS (Hemispheric Surgery Outcome Prediction Scale) Daten gezeigt werden (86). Patient:innen mit lateralem Operationsansatz zeigten eine höhere Rate an Anfallsfreiheit. Es ist unklar, warum diese Unterschiede bestehen. Es könnte sein, dass bei einem vertikalen Zugangsweg ein größeres Risiko einer inkompletten Diskonnektion stehen, was ein unabhängiger Prädiktor für postoperativ weiter bestehende Anfälle ist (87). Basierend auf diesen Daten kann keine generelle Empfehlung abgeleitet werden Säuglinge mit einem lateralen Zugangsweg zu operieren, insbesondere da bei einem vertikalen Zugangsweg weniger intraoperative Erythrozytenkonzentrate benötigt werden (88). Da fast alle Säuglinge Erythrozytenkonzentrate benötigten würde dieser Operationsansatz gegebenenfalls das Risiko für hämodynamische Komplikationen erhöhen. Außerdem scheint das postoperative Hydrocephalus Risiko bei einer lateralen Hemisphärotomie geringgradig höher zu sein (2-20 % vs. 3–16 %) (86).

Im Allgemeinen scheint die Komplikationsrate mit rund 27 % geringfügig höher zu sein in den ersten sechs Lebensmonaten, ist aber vergleichbar mit der von epilepsiechirurgischen Eingriffen in den ersten drei Lebensjahren (89, 90). Dementgegen ist die ermittelte Hydrocephalus Rate von 15 % nicht signifikant höher als in älteren Patient:innen (91). Jedoch bestand bei der Definition einer Komplikation eine große Heterogenität. Aus diesem Grund bedarf es prospektiver multizentrischer Studien, um realistisch das Komplikationsrisiko bei früher Epilepsiechirurgie einschätzen zu können. Ebenfalls zu der kognitiven postoperativen Entwicklung gab es nur wenig standardisierte Daten (n = 26). Die meisten Säuglinge zeigten eine kognitive Einschränkung, wie ältere therapierefraktären Epilepsie-Patient:innen (92). In dieser Kohorte zeigte ein größerer Teil der Patient:innen

deutliche kognitive Zugewinne im Vergleich zu später operierten Patient:innen (93). Dies könnte zum einen daran liegen, dass eine kürzere Krankheitsdauer ein Prädiktor für größere kognitive Zugewinne nach Epilepsiechirurgie ist, und diese Säuglinge nur mehrere Monate nach Krankheitsbeginn operiert wurden (60, 94). Auf der anderen Seite kann es sich bei diesem Zuwachs theoretisch auch um keinen realen Zuwachs handeln, als Konsequenz der Regression zur Mitte (95). Dies bedeutet, dass Extremwerte (zu hoher/niedriger EQ) bei einer wiederholten Messung näher am wahren Wert liegen. Aus diesem Grund sollte für die postoperative Entwicklung eine Betrachtung der Rohwerte erfolgen, da nur mit diesen eine individuelle Einschätzung der Entwicklung erfolgen kann. Durch die Polypharmazie, Begleiterkrankung und oft hohe Anfallslast sind Säuglinge mit therapierefraktärer Epilepsie eine an sich schwer zu testende Kohorte. Auch durch die im Verlauf des Heranwachsens wechselnde Testbatterien erschweren einen direkten Vergleich. Aus diesem Grund besteht hier ein dringender Bedarf an Daten zur funktionellen und kognitiven Entwicklung. Neben einer standardisierten Testung der Säuglinge sollten zudem standardisierte Interviews mit den Eltern durchgeführt werden, um hierrüber die Entwicklung der operierten Säuglinge einschätzen zu können. Nichtsdestotrotz zeigen die vorhandenen Daten die großen Chancen für die früh operierte Säuglinge mit kurzer Krankheitsdauer. Diese können sich, im besten Fall, ohne die Einflüsse von Anfällen und ASM entwickeln.

Nicht nur in Säuglingen, sondern auch in Kindern- und Jugendlichen dauert es sehr lange – im Mittel fünf Jahre – bis diese epilepsiechirurgisch therapiert werden (96). Ein Grund dafür ist, dass in der präoperativen Diagnostik oft die Aufzeichnung eines korrespondierenden ictalen EEG vorausgesetzt wird (45). Allerdings können die EEG-Ergebnisse bei Kindern, bei denen genetische und strukturelle Ursachen nebeneinander bestehen können, irreführend sein. Zudem können auch in pädiatrischen Patient:innen mit klarer bildmorphologischer epileptogener Läsion bilateral oder generalisierte epileptoforme Entladungen auftreten (97). Garzon et al. berichteten in einer Kohorte von 68 in Kindern mit hemisphärischen Läsionen (98). In dieser konnten in sechs Kindern paradoxerweise ictale epileptoforme Entladungen auf der gesunden Seite aufgezeichnet werden (98). Diese Patient:innen wurden trotzdem auf Basis einer übereinstimmenden Anfallssemiologie (4/6 Patient:innen) operiert (98). Nagarajan et al. berichteten ebenfalls von sechs Patient:innen mit unilateraler hemisphärischer Läsion in welchen im EEG ictale Anfallsmuster von der kontralateralen Seite oder bilaterale Anfälle aufgezeichnet wurden (99). All diese Patient:innen sind nach Hemisphärotomie anfallsfrei. Takajama et al. beschrieben zwei

Kinder mit Hemiatrophie und kontralateralen ictalen und interiktalen EEG-Mustern. Auch diese Patient:innen wurden bei Kongruenz der Anfallssemiologie zur Läsionsseite hemisphärotomiert und anfallsfrei (100). Doch auch in Patient:innen mit kleineren Läsionen können EEG-Muster inkongruent sein, wie in zwei Patienten mit einer FCD und eines dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumors beschrieben wurde (101). Ebenfalls zeigen nur rund 50 % aller Patienten mit einer kortikalen Dysplasie einen Fokus im EEG, unabhängig von der angewandten Operationstechnik und MRT-Läsion (102). Remi et al. untersuchten die Kongruenz bzw. Inkongruenz des ictalen und interiktalen EEG mit den MRT-Läsionen in pädiatrischen Patient:innen welche epilepsiechirurgisch evaluiert wurden (103). Die Autor*innen reproduzierten die bereits beschriebene mögliche Inkongruenz des EEG und der Läsion. Interessanterweise beschreiben die Autoren jedoch auch, obwohl nicht formal untersucht, dass Patient:innen mit inkongruenten Ergebnissen mit gleicher Wahrscheinlichkeit ein epilepsiechirurgischer Eingriff empfohlen wurde und sich das Outcome nicht unterscheidet (103).

Da das EEG in vielen Fällen also in der prächirurgischen Diagnostik inkongruente Ergebnisse ergibt, wurde der hier dargestellte Diagnostikalgorithmus entwickelt. Trotz der nur 48-stündigen Aufzeichnung wurde in einer großen Anzahl der Patient:innen ein ictales EEG aufgezeichnet (65 %), bei einer ausgezeichneten postoperativen Anfallskontrolle. In früheren Arbeiten wurde bereits die diagnostische Relevanz des EEG in der Epilepsiechirurgie hinterfragt. In einer großen monozentrischen retrospektiven Auswertung von 353 pädiatrischen Patient:innen hatten die Aufzeichnung des EEG keinen Einfluss auf die Indikationsstellung bei Vorliegen einer klar definierten Läsion (55). Jedoch wurde in dieser Studie der Einfluss der EEG-Aufzeichnung nicht im Hinblick auf das Outcome untersucht. Dies wurde dahingegen von Hur et al. untersucht (104). In 115 pädiatrischen Patient:innen hatte das ictale EEG keinen Einfluss auf das Outcome unabhängig von struktureller Ursache. Jedoch wurde hier nur der Einfluss des ictalen EEG analysiert (104). In dieser retrospektiven Untersuchung wurde deshalb die Korrelation des ictalen und interiktalen EEG mit dem Operationsoutcome untersucht. Die Ergebnisse, trotz der retrospektiven Auswertung und des vorliegenden Selektionsbias zeigen, dass in pädiatrischen Patient:innen mit klarer bildmorphologischen Läsion und korrespondierender Anfallssemiologie die Aufzeichnung eines ictalen und interiktalen EEG keinen Einfluss auf das Outcome hat. Dies gilt nicht für Patient:innen mit mehreren Läsionen, nicht korrespondierender Anfallssemiologie, oder MRT negativer Patient:innen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von 117 Kindern- und Jugendlichen mit fokaler Resektion wurden ähnliche

Ergebnisse publiziert (105). Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss des ictalen EEG auf das postoperative Outcome festgestellt werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie, korrelierte einzig in den Patient:innen mit Tumoren und FCD das interiktale EEG nicht mit dem Outcome. In der gesamten Kohorte dahingegen zeigte sich ein Trend zu einer schlechteren Anfallskontrolle bei Inkongruenz des interiktalen EEG. Dies könnte durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Kohorten erklärt werden. In unserer Studie wurden die meisten Patient:innen hemisphärotomiert und hatten Malformationen der kortikalen Entwicklung oder Infarkte als zugrundeliegende Ursache ihrer Epilepsie. Aus diesem Grund bedarf es nun größerer, multizentrischer Studien, um den Einfluss des EEG auf das Outcome abhängig von der Ätiologie zu untersuchen. Nichtsdestotrotz zeigen diese Daten, dass der bisherige Standard einer Aufzeichnung eines ictalen EEG und ggf. interiktalen in einem großen Teil der pädiatrischen Patient:innen keine Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Epilepsiechirurgie sein sollte. Dies gilt insbesondere für Kinder- und Jugendliche mit unilateralen großen strukturellen non progressiven Läsionen, Epilepsie-assoziierten Tumoren, Infarkten und fokal kortikalen Dysplasien. Eine Reduktion der EEG-Diagnostik sollte jedoch aufgrund der bisherigen geringen Datenlage nur an erfahrenen großen Epilepsiezentren erfolgen.

5. Schlussfolgerungen

Der bisherige Standard in der prächirurgischen Diagnostik schreibt dem EEG einen großen Stellenwert hinzu, und bedingt dadurch eine verzögerte Indikationsstellung. Einzelne bisher veröffentlichte Fallberichte und Studien zeigten bereits, dass das EEG nur einen geringen Beitrag zur Indikationsstellung liefert. Hier untersuchten wir erstmalig spezifisch, ob die präoperative EEG-Diagnostik mit dem Outcome korreliert. Wir konnten zeigen, dass in Patient:innen mit klarer bildmorphologischer Läsion und korrelierender Anfallssemiologie das EEG nicht mit dem Outcome korreliert. Dies bedeutet, dass in der pädiatrischen Kohorte die umfangreiche EEG-Diagnostik unter den genannten Voraussetzungen reduziert werden könnte. Weitere Arbeiten müssen untersuchen, ob dies für alle strukturellen Ätiologien und damit verbunden Operationsmethoden gilt, da in unserer Kohorte die meisten Patient*innen aufgrund kortikaler Malformationen und Infarkten hemisphärotomiert wurden.

In einer zweiten Arbeit konnten wir zeigen, dass ein früher epilepsiechirurgischer Eingriff im Säuglingsalter eine postoperative Anfallskontrolle vergleichbar mit später operierten Kindern- und Jugendlichen erreicht. In vielen Patient:innen konnten im Verlauf ASM reduziert, oder komplett abgesetzt werden. Die Hydrocephalusrate scheint nicht erhöht zu sein, jedoch benötigen fast alle Säuglinge Erythrozytenkonzentrate. Aus diesem Grund sollte ein epilepsiechirurgischer Eingriff in dieser Altersgruppe nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Daten zu Komplikationen und kognitiver Entwicklung waren nur spärliche und inhomogen vorhanden, so dass hier multizentrische Studien notwendig sind, um die Therapie in dieser Altersgruppe zu verbessern. Aus diesem Grund führen wir aktuell eine multizentrische retrospektive Datenerhebung in deutschen und schweizerischen Epilepsiezentren zur Epilepsiechirurgie in den ersten sechs Lebensmonaten durch mit einem besonderen Fokus auf kognitiver Entwicklung und Komplikationen.

Literaturverzeichnis

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
3. Meeraus WH, Petersen I, Chin RF, Knott F, Gilbert R. Childhood epilepsy recorded in primary care in the UK. *Archives of Disease in Childhood*. 2013;98(3):195-202.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
5. Ladino LD, Balaguera P, Rascovsky S, Delgado J, Llano J, Hernández-Ronquillo L, Gómez-Arias B, Téllez-Zenteno JF. Clinical Benefit of 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging Rescanning in Patients With Focal Epilepsy and Negative 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Rev Invest Clin*. 2016;68(3):112-8.
6. Weber YG, Biskup S, Helbig KL, Von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(8):739-50.
7. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, Woodward C, Davis MB, Smith SJ, Cross JH, Appleton RE, Yendle SC, McMahon JM, Bellows ST, Jacques TS, Zuberi SM, Koepp MJ, Martinian L, Scheffer IE, Thom M, Sisodiya SM. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2982-3010.
8. Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. *Brain Commun*. 2021;3(4):fcab222.
9. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, Löscher W. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(2):211-34.
10. Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.

11. Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
12. Fang Z, Yang Y, Chen X, Zhang W, Xie Y, Chen Y, Liu Z, Yuan W. Advances in Autoimmune Epilepsy Associated with Antibodies, Their Potential Pathogenic Molecular Mechanisms, and Current Recommended Immunotherapies. *Frontiers in Immunology*. 2017;8.
13. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE, Lassmann H. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002;51(3):311-8.
14. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, Hagmann C, Pisani F, Boylan GB. Neonatal Seizures-Are We there Yet? *Neuropediatrics*. 2019;50(5):280-93.
15. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701.
16. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology*. 2016;86(8):779-86.
17. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5).
18. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
19. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
20. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-33.
21. Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. Active Epilepsy and Seizure Control in Adults - United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(15):437-42.
22. Veersema TJ, van Schooneveld MMJ, Ferrier CH, van Eijsden P, Gosselaar PH, van Rijen PC, Spliet WGM, Mühlebner A, Aronica E, Braun KPJ. Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav*. 2019;94:209-15.

23. Conway L, Smith ML, Ferro MA, Speechley KN, Connolly MB, Snead OC, Widjaja E. Correlates of health-related quality of life in children with drug resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(8):1256-64.
24. Helmstaedter C, Beeres K, Elger CE, Kuczaty S, Schramm J, Hoppe C. Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: A monocentric 1-year follow-up study in 306 patients of school age. *Seizure*. 2020;77:86-92.
25. Holmes GL. Effect of Seizures on the Developing Brain and Cognition. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):120-6.
26. Braun KP. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(2):140-7.
27. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf*. 2012;35(7):519-33.
28. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*. 2009;23(2):121-37.
29. Rozensztrauch A, Kołtuniuk A. The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(4):2277.
30. Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;82:38-45.
31. Baki O, Erdogan A, Kantarci O, Akisik G, Kayaalp L, Yalcinkaya C. Anxiety and depression in children with epilepsy and their mothers. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):958-64.
32. Strzelczyk A, Griebel C, Lux W, Rosenow F, Reese JP. 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*. 2017;8:712.
33. Rheims S, Sperling MR, Ryvlin P. Drug-resistant epilepsy and mortality—Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality. *Epilepsia*. 2022;63(12):3020-36.
34. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017;19(1):1-9.

35. Cramer JA, Wang ZJ, Chang E, Powers A, Copher R, Cherepanov D, Broder MS. Healthcare utilization and costs in children with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;32:135-41.
36. Widjaja E, Demoe L, Yossofzai O, Guttman A, Tomlinson G, Rutka J, Snead OC, Sander B. Health Care System Costs Associated With Surgery and Medical Therapy for Children With Drug-Resistant Epilepsy in Ontario. *Neurology.* 2022;98(12):e1204-e15.
37. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, Dubinsky S, Newmark ME, Leibson C, So EL, Rocca WA. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia.* 2000;41(3):342-51.
38. Yuen AW, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;33:110-4.
39. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019;13:5.
40. DeGiorgio CM, Krahl SE. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2013;19(3 Epilepsy):743-55.
41. Simpson HD, Schulze-Bonhage A, Cascino GD, Fisher RS, Jobst BC, Sperling MR, Lundstrom BN. Practical considerations in epilepsy neurostimulation. *Epilepsia.* 2022;63(10):2445-60.
42. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, Garg A, Bal CS, Tripathi M, Dwivedi SN, Sagar R, Sarkar C, Tripathi M. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1639-47.
43. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol.* 2020;20(1):4-14.
44. Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2009;13(2):102-14.
45. Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH, Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery CfP, Epilepsy tDCotILA. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia.* 2014;55(4):507-18.
46. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology.* 2014;13(11):1114-26.

47. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2020;77:15-28.
48. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J, Jr., Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;71(20):1594-601.
49. Kobulashvili T, Höfler J, Dobesberger J, Ernst F, Ryvlin P, Cross JH, Braun K, Dimova P, Francione S, Hecimovic H, Helmstaedter C, Kimiskidis VK, Lossius MI, Malmgren K, Marusic P, Steinhoff BJ, Boon P, Craiu D, Delanty N, Fabo D, Gil-Nagel A, Guekht A, Hirsch E, Kalviainen R, Mameniskienė R, Özkara Ç, Seeck M, Rubboli G, Krsek P, Rheims S, Trinka E. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure*. 2016;38:38-45.
50. Miller JW, Cole AJ. Is it necessary to define the ictal onset zone with EEG prior to performing resective epilepsy surgery? *Epilepsy & behavior*. 2011;20(2):178-81.
51. van Griethuysen R, van Asch CJJ, Otte WM, Sander JW, Braun KPJ. Yield and risk associated with prolonged presurgical video-EEG monitoring: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2022;24(6):1-13.
52. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, Wieshmann U, Woolacott N, Soares M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. 2012.
53. Kwon CS, Chang EF, Jetté N. Cost-Effectiveness of Advanced Imaging Technologies in the Presurgical Workup of Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2020;20(1):7-11.
54. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widman G, Schramm J, Becker A, Braun KP, Leijten F, Baayen JC, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, Hartl E, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B,

- Garganis K, Rosenow F, Hermsen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1648-56.
55. Patil SG, Cross JH, Kling Chong W, Boyd SG, Harkness WJ, Neville BG, Scott RC. Is streamlined evaluation of children for epilepsy surgery possible? *Epilepsia*. 2008;49(8):1340-7.
56. Tanaka H, Gotman J, Khoo HM, Olivier A, Hall J, Dubeau F. Neurophysiological seizure-onset predictors of epilepsy surgery outcome: a multivariable analysis. *J Neurosurg*. 2019:1-10.
57. Widjaja E, Jain P, Demoe L, Guttman A, Tomlinson G, Sander B. Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*. 2020;94(7):311-21.
58. Lendt M, Helmstaedter C, Kuczaty S, Schramm J, Elger CE. Behavioural disorders in children with epilepsy: early improvement after surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(6):739-44.
59. Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, Bleasel AF, Bye AM. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology*. 2006;66(4):557-61.
60. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*. 2005;46(4):561-7.
61. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CSPM, Polster T, van Nieuwenhuizen O, Braun KPJ. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):784-91.
62. Sánchez Fernández I, Amengual-Gual M, Barcia Aguilar C, Romeu A, Jonas R, Torres A, Gaínza-Lein M, Douglass L. Health care resource utilization and costs before and after epilepsy surgery. *Seizure*. 2022;104:22-31.
63. Makridis KL, Prager C, Tietze A, Atalay DA, Triller S, Elger CE, Thomale U-W, Kaindl AM. Case Report: Hemispherotomy in the First Days of Life to Treat Drug-Resistant Lesional Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2021;12(2476).
64. Lamberink HJ, Boshuisen K, van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KP. Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia*. 2015;56(5):717-25.

65. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Lüders H, Pedley TA. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282-6.
66. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36(3):1 - 48.
67. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.
68. Makridis KL, Prager C, Atalay DA, Triller S, Rosenstock T, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM. Ictal EEG recording is not mandatory in all candidates for paediatric epilepsy surgery with clear MRI lesions and corresponding seizure semiology. *Epileptic Disord*. 2022;24(4):657-66.
69. Makridis KL, Atalay DA, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM. Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2022;96:109-17.
70. Roth J, Constantini S, Ekstein M, Weiner HL, Tripathi M, Chandra PS, Cossu M, Rizzi M, Bollo RJ, Machado HR, Santos MV, Keating RF, Oluigbo CO, Rutka JT, Drake JM, Jallo GI, Shimony N, Treiber JM, Consales A, Mangano FT, Wisoff JH, Teresa Hidalgo E, Bingaman WE, Gupta A, Erdemir G, Sundar SJ, Benifla M, Shapira V, Lam SK, Fallah A, Maniquis CAB, Tisdall M, Chari A, Cinalli G, Blount JP, Dorfmueller G, Christine B, Uliel-Sibony S. Epilepsy surgery in infants up to 3 months of age: Safety, feasibility, and outcomes: A multicenter, multinational study. *Epilepsia*. 2021;62(8):1897-906.
71. Kudr M, Krsek P, Maton B, Malone S, Jahodova A, Komarek V, Jayakar P, Duchowny M. Ictal SPECT is useful in localizing the epileptogenic zone in infants with cortical dysplasia. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):384-90.
72. Dorfer C, Ochi A, Snead OC, 3rd, Donner E, Holowka S, Widjaja E, Rutka JT. Functional hemispherectomy for catastrophic epilepsy in very young infants: technical considerations and complication avoidance. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(11):2103-9.
73. Kumar RM, Koh S, Knupp K, Handler MH, O'Neill BR. Surgery for infants with catastrophic epilepsy: an analysis of complications and efficacy. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(9):1479-91.
74. Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Nakagwa E, Sasaki M, Otsuki T. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for

hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):30-5.

75. Liang QC, Otsuki T, Takahashi A, Enokizono T, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Posterior disconnection in early infancy to treat intractable epilepsy with multilobar cortical dysplasia: three case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(1):47-52.

76. Gowda S, Salazar F, Bingaman WE, Kotagal P, Lachhwani DL, Gupta A, Davis S, Niezgodá J, Wyllie E. Surgery for catastrophic epilepsy in infants 6 months of age and younger. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(6):603-7.

77. Flack S, Ojemann J, Haberkern C. Cerebral hemispherectomy in infants and young children. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(10):967-73.

78. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics.* 2007;119(5):930-5.

79. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, Viguier D, Dorfmueller G, Jambaqu e I. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery.* 2007;60(2 Suppl 1):ONS19-32; discussion ONS.

80. Battaglia D, Chieffo D, Lettori D, Perrino F, Di Rocco C, Guzzetta F. Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(8):744-59.

81. Tinkle BT, Schorry EK, Franz DN, Crone KR, Saal HM. Epidemiology of hemimegalencephaly: a case series and review. *Am J Med Genet A.* 2005;139(3):204-11.

82. Gonz alez-Mart nez JA, Gupta A, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E, L uders HO, Bingaman WE. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia.* 2005;46(9):1518-25.

83. Olavarria G, Petronio JA. Epilepsy surgery in infancy. A review of four cases. *Pediatr Neurosurg.* 2003;39(1):44-9.

84. Di Rocco C, Iannelli A. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: complications of hemispherectomy and their correlations with the surgical technique. A report on 15 cases. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33(4):198-207.

85. Prayson RA. Clinicopathological findings in patients who have undergone epilepsy surgery in the first year of life. *Pathol Int.* 2000;50(8):620-5.

86. Fallah A, Lewis E, Ibrahim GM, Kola O, Tseng CH, Harris WB, Chen JS, Lin KM, Cai LX, Liu QZ, Lin JL, Zhou WJ, Mathern GW, Smyth MD, O'Neill BR, Dudley RWR,

Ragheb J, Bhatia S, Delev D, Ramantani G, Zentner J, Wang AC, Dorfer C, Feucht M, Czech T, Bollo RJ, Issabekov G, Zhu H, Connolly M, Steinbok P, Zhang JG, Zhang K, Hidalgo ET, Weiner HL, Wong-Kisiel L, Lapalme-Remis S, Tripathi M, Sarat Chandra P, Hader W, Wang FP, Yao Y, Champagne PO, Brunette-Clément T, Guo Q, Li SC, Budke M, Pérez-Jiménez MA, Raftopoulos C, Finet P, Michel P, Schaller K, Stienen MN, Baro V, Cantillano Malone C, Pocięcha J, Chamorro N, Muro VL, von Lehe M, Vieker S, Oluigbo C, Gaillard WD, Al-Khateeb M, Al Otaibi F, Krayenbühl N, Bolton J, Pearl PL, Weil AG. Comparison of the real-world effectiveness of vertical versus lateral functional hemispherotomy techniques for pediatric drug-resistant epilepsy: A post hoc analysis of the HOPS study. *Epilepsia*. 2021;62(11):2707-18.

87. Volpon Santos M, Teixeira TL, Ioriatti ES, Thome U, Paula de Andrade Hamad A, Machado HR. Risk factors and results of hemispherotomy reoperations in children. *Neurosurg Focus*. 2020;48(4):E5.

88. Iwasaki M, Uematsu M, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Interhemispheric Vertical Hemispherotomy: A Single Center Experience. *Pediatr Neurosurg*. 2015;50(5):295-300.

89. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, Tachimori H, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Ikegaya N, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Takahashi A, Sugai K, Otsuki T. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2021;28(4):395-403.

90. Dunkley C, Kung J, Scott RC, Nicolaidis P, Neville B, Aylett SE, Harkness W, Cross JH. Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Research*. 2011;93(2):96-106.

91. Lew SM, Matthews AE, Hartman AL, Haranhalli N. Posthemispherectomy hydrocephalus: results of a comprehensive, multiinstitutional review. *Epilepsia*. 2013;54(2):383-9.

92. Sorg A-L, von Kries R, Borggraefe I. Cognitive disorders in childhood epilepsy: a comparative longitudinal study using administrative healthcare data. *Journal of Neurology*. 2022;269(7):3789-99.

93. Van Schooneveld MM, Braun KP. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev*. 2013;35(8):721-9.

94. Westerveld M, Sass KJ, Chelune GJ, Hermann BP, Barr WB, Loring DW, Strauss E, Trenerry MR, Perrine K, Spencer DD. Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *Journal of neurosurgery*. 2000;92(1):24-30.

95. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.* 2004;3(11):663-72.
96. Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Fauser S, Grewe P, Hopf JL, Kalbhenn T, Polster T, Schulz R, Woermann FG, Bien CG. Differences in pediatric and adult epilepsy surgery: A comparison at one center from 1990 to 2014. *Epilepsia.* 2019;60(2):233-45.
97. Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Brigo F, Zimmermann G, Höfler J, Leitinger M, Dobesberger J, Kalss G, Rohracher A, Neuray C, Wakonig A, Ernst F, Braun KPJ, Mouthaan BE, Van Eijsden P, Ryvlin P, Cross JH, Trinka E. Diagnostic and prognostic value of noninvasive long-term video-electroencephalographic monitoring in epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY consortium. *Epilepsia.* 2018;59(12):2272-83.
98. Garzon E, Gupta A, Bingaman W, Sakamoto AC, Lüders H. Paradoxical ictal EEG lateralization in children with unilateral encephaloclastic lesions. *Epileptic Disord.* 2009;11(3):215-21.
99. Nagarajan L, Ghosh S, Palumbo L, Lee S, Shipman P, Dyke J. Discordant electroencephalogram epileptiform activity and hemispherectomy in children with refractory epilepsy and encephaloclastic lesions: a case series. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2022;64(3):387-94.
100. Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y. Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities. *Brain Dev.* 2018;40(7):601-6.
101. Catarino CB, Vollmar C, Noachtar S. Paradoxical lateralization of non-invasive electroencephalographic ictal patterns in extra-temporal epilepsies. *Epilepsy Research.* 2012;99(1):147-55.
102. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, Sankar R, Donald Shields W, Engel J, Jr., Fried I, Cepeda C, Andre VM, Levine MS, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia.* 2009;50(6):1310-35.
103. Rémi J, Shen S, Tacke M, Probst P, Gerstl L, Peraud A, Kunz M, Vollmar C, Noachtar S, Borggraefe I. Congruence and Discrepancy of Interictal and Ictal EEG With MRI Lesions in Pediatric Epilepsies. *Clinical EEG and Neuroscience.* 2020;51(6):412-9.
104. Hur YJ, Kim AJ, Nordli DR, Jr. MRI supersedes ictal EEG when other presurgical data are concordant. *Seizure.* 2017;53:18-22.

105. Castro-Villablanca F, Moeller F, Pujar S, D'Arco F, Scott RC, Tahir MZ, Tisdall M, Cross JH, Eltze C. Seizure outcome determinants in children after surgery for single unilateral lesions on magnetic resonance imaging: Role of preoperative ictal and interictal electroencephalography. *Epilepsia*. 2022;63(12):3168-79.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Konstantin Lazarus Makridis versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter; Epilepsy surgery in childhood and adolescents*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Konstantin L. Makridis hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Makridis KL, Prager C, Atalay DA, Triller S, Rosenstock T, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM, Ictal EEG recording is not mandatory in all candidates for paediatric epilepsy surgery with clear MRI lesions and corresponding seizure semiology, *Epileptic Disorders*, 2022

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse des gesamten Datensatzes inkl. Inhalt und Erstellung aller Abbildungen sowie Tabellen, erstellen der ersten Manuskriptversion und weiterer Korrekturprozess des Manuskriptes

Publikation 2: Makridis KL, Atalay DA, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM, *Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis*, *Seizure*, 2022

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenanalyse des gesamten Datensatzes inkl. Inhalt und Erstellung aller Abbildungen sowie Tabellen, erstellen der ersten Manuskriptversion und weiterer Korrekturprozess des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 204 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	33,050	30.039	0.062420
2	Nature Reviews Neurology	11,029	27.000	0.028770
3	Alzheimers & Dementia	16,289	17.127	0.042180
4	ACTA NEUROPATHOLOGICA	21,908	14.251	0.040740
5	JAMA Neurology	10,471	13.608	0.043110
6	BRAIN	53,282	11.337	0.067050
7	NEURO-ONCOLOGY	12,950	10.247	0.029050
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	8,077	9.613	0.013000
9	ANNALS OF NEUROLOGY	37,304	9.037	0.044120
10	NEUROLOGY	90,213	8.770	0.103530
11	MOVEMENT DISORDERS	27,638	8.679	0.031140
12	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	30,621	8.234	0.028510
13	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	2,232	7.724	0.008400
14	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,992	7.500	0.005960
15	Journal of Stroke	1,247	7.470	0.004240
16	STROKE	66,466	7.190	0.078010
17	Brain Stimulation	6,537	6.565	0.015580
18	NEUROSCIENTIST	5,188	6.500	0.007220
19	Alzheimers Research & Therapy	3,876	6.116	0.011650
20	EPILEPSIA	26,560	6.040	0.029790

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Neurotherapeutics	4,998	6.035	0.009520
22	Translational Stroke Research	2,274	5.780	0.004520
23	BRAIN PATHOLOGY	5,308	5.568	0.007020
24	Pain and Therapy	354	5.526	0.001230
25	PAIN	37,753	5.483	0.035730
26	Multiple Sclerosis Journal	11,792	5.412	0.019460
27	BIPOLAR DISORDERS	4,838	5.410	0.006610
28	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,421	5.000	0.002960
29	International Journal of Stroke	4,853	4.882	0.015560
30	CEPHALALGIA	11,053	4.868	0.011970
31	NEUROSURGERY	29,977	4.853	0.021690
32	SLEEP	22,296	4.805	0.024610
33	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	3,898	4.797	0.007600
34	CNS DRUGS	4,768	4.786	0.007670
35	Stroke and Vascular Neurology	496	4.765	0.002000
36	JOURNAL OF PAIN	10,887	4.621	0.015040
37	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	11,015	4.516	0.017330
38	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
39	Current Neurology and Neuroscience Reports	3,429	4.376	0.006810
40	Nature and Science of Sleep	728	4.375	0.001970
41	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	11,179	4.361	0.013670
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,749	4.333	0.011150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,437	4.207	0.008280
44	HEADACHE	8,695	4.041	0.009380
45	NEUROMODULATION	2,895	4.029	0.005770
46	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,448	3.982	0.008230
47	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,589	3.968	0.027880
48	JOURNAL OF NEUROLOGY	15,456	3.956	0.021690
49	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	10,006	3.926	0.017470
50	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	32,869	3.892	0.055920
51	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,597	3.853	0.013120
52	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	15,388	3.793	0.021530
53	Expert Review of Neurotherapeutics	4,191	3.743	0.006180
54	Annals of Clinical and Translational Neurology	2,571	3.660	0.011170
55	Neurosurgical Focus	7,703	3.642	0.011260
56	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,945	3.623	0.007370
57	Journal of Clinical Sleep Medicine	6,820	3.586	0.012770
58	Neurology-Genetics	804	3.509	0.003670
59	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	7,111	3.505	0.007930
60	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	7,579	3.492	0.009730
61	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,342	3.487	0.003300
62	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,135	3.381	0.027120
63	CNS SPECTRUMS	2,479	3.356	0.003480
64	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,696	3.351	0.004260

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	Epilepsy Currents	889	3.345	0.001530
66	Current Treatment Options in Neurology	1,355	3.340	0.002610
67	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	4,136	3.288	0.004760
68	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	3,399	3.286	0.005100
69	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	12,200	3.267	0.016380
70	Pain Physician	4,529	3.251	0.006930
71	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	19,764	3.214	0.020260
72	Spine Journal	9,877	3.191	0.018420
73	Clinical Neuroradiology	935	3.183	0.002710
74	JPAD-Journal of Prevention of Alzheimers Disease	275	3.149	0.000860
75	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	6,262	3.121	0.009340
76	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	18,170	3.115	0.022200
76	NEUROMUSCULAR DISORDERS	4,882	3.115	0.008260
78	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	10,897	3.077	0.014840
79	Current Alzheimer Research	4,243	3.047	0.006240
80	SLEEP MEDICINE	10,630	3.038	0.016490
81	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	8,067	3.011	0.011410
82	Journal of Neurogastroenterology and Motility	1,466	3.008	0.002940
83	Current Pain and Headache Reports	2,448	2.985	0.003730
84	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	1,674	2.968	0.001880
85	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	7,567	2.946	0.011780
86	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,608	2.928	0.001600

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,263	2.923	0.007160
88	NEUROLOGIC CLINICS	2,443	2.910	0.003310
89	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,956	2.893	0.008760
89	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,128	2.893	0.001630
91	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,578	2.890	0.008460
92	Frontiers in Neurology	9,998	2.889	0.028270
92	Multiple Sclerosis and Related Disorders	2,406	2.889	0.006490
94	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,642	2.814	0.006070
95	NEUROGENETICS	1,235	2.774	0.002200
96	BRAIN TOPOGRAPHY	2,633	2.759	0.004280
97	Neurocritical Care	4,233	2.720	0.006930
98	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,699	2.698	0.005800
99	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,983	2.684	0.006610
100	Global Spine Journal	1,410	2.683	0.004360
101	NEUROSURGICAL REVIEW	2,762	2.654	0.003410
102	SPINE	44,797	2.646	0.026250
103	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,899	2.576	0.006490
104	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,385	2.553	0.001770
105	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,978	2.522	0.009860
106	JOURNAL OF NEURO-OPTHALMOLOGY	1,731	2.513	0.002130
107	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,834	2.510	0.005740

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
108	EPILEPSY & BEHAVIOR	11,202	2.508	0.016950
109	MUSCLE & NERVE	12,272	2.505	0.013650
110	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	1,666	2.466	0.002110
111	EUROPEAN SPINE JOURNAL	15,857	2.458	0.018570
112	Journal of Clinical Neurology	1,489	2.439	0.003070
113	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	1,103	2.423	0.001810
114	Neurodegenerative Diseases	1,515	2.418	0.001900
115	NEUROLOGICAL SCIENCES	5,978	2.415	0.009380
116	CHILD NEUROPSYCHOLOGY	2,223	2.405	0.002900
117	NEUROLOGICAL RESEARCH	3,970	2.401	0.004110
118	Behavioral Sleep Medicine	1,405	2.390	0.002240
119	Journal of Pain Research	3,235	2.386	0.008420
120	BMC Neurology	5,731	2.356	0.011710
121	Brain Tumor Pathology	647	2.348	0.001060
122	JOURNAL OF NEUROIMAGING	2,219	2.321	0.004170
123	DEMENCIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,582	2.310	0.003390
124	NEUROLOGIA	1,280	2.283	0.002110
125	Pain Practice	2,568	2.258	0.004870
126	NEURORADIOLOGY	5,713	2.238	0.006020
127	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	3,567	2.232	0.003440
128	EPILEPSY RESEARCH	6,607	2.208	0.008680
129	JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,523	2.192	0.002240

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
130	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,649	2.186	0.004390
131	Sleep and Breathing	3,129	2.162	0.005090
132	Neuropsychiatric Disease and Treatment	6,067	2.157	0.013210
133	Pain Research & Management	1,741	2.153	0.002920
134	JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY AND NEUROLOGY	1,691	2.125	0.001710
135	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,414	2.117	0.008420
136	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,048	2.112	0.001870
137	ALZHEIMER DISEASE & ASSOCIATED DISORDERS	3,402	2.098	0.003480
138	BEHAVIOURAL NEUROLOGY	1,561	2.093	0.002260
139	PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING	5,414	2.063	0.007190
140	SEMINARS IN NEUROLOGY	1,920	2.034	0.002980
141	ACTA NEUROLOGICA BELGICA	1,230	1.989	0.002020
142	JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY	5,334	1.958	0.003720
143	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,808	1.957	0.002300
144	REVUE NEUROLOGIQUE	1,954	1.911	0.002710
145	Operative Neurosurgery	1,183	1.886	0.002780
146	NEUROLOGIA MEDICO-CHIRURGICA	3,143	1.836	0.002780
147	World Neurosurgery	15,010	1.829	0.034650
148	ACTA NEUROCHIRURGICA	9,661	1.817	0.009830
149	JOURNAL OF SPINAL CORD MEDICINE	2,456	1.816	0.002720
150	SPINAL CORD	5,677	1.773	0.004930
151	CLINICAL EEG AND NEUROSCIENCE	1,075	1.765	0.001690

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
152	JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE	8,601	1.760	0.013860
153	NEUROPATHOLOGY	1,769	1.758	0.002110
153	Parkinsons Disease	1,344	1.758	0.002080
155	APHASIOLOGY	2,966	1.720	0.002370
156	CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES	2,769	1.714	0.003080
157	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	5,955	1.713	0.007180
158	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	8,817	1.712	0.011860
159	Developmental Neurorehabilitation	1,036	1.707	0.001650
160	NEUROREHABILITATION	2,801	1.654	0.003720
161	CURRENT NEUROVASCULAR RESEARCH	985	1.649	0.001150
162	JOURNAL OF NERVOUS AND MENTAL DISEASE	8,037	1.647	0.005890
163	Journal of Neurosurgical Sciences	850	1.645	0.001380
164	Clinical Spine Surgery	1,057	1.594	0.003720
165	NEUROPEDIATRICS	1,646	1.549	0.002050
166	American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias	2,195	1.544	0.002810
167	CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY	6,142	1.530	0.009370
168	BRAIN & DEVELOPMENT	3,904	1.504	0.003990
169	Applied Neuropsychology-Adult	557	1.488	0.001620
170	INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY	1,482	1.479	0.002690
171	JOURNAL OF CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	3,015	1.434	0.002810
172	Korean Journal of Pain	502	1.431	0.000860
173	Journal of Neurological Surgery Part B-Skull Base	896	1.397	0.002140

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
174	Journal of Korean Neurosurgical Society	2,119	1.376	0.002830
175	Brain Impairment	376	1.356	0.000440
176	CHILDS NERVOUS SYSTEM	5,893	1.298	0.005960
177	CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY	1,926	1.295	0.001190
178	Applied Neuropsychology-Child	310	1.293	0.000930
179	BRITISH JOURNAL OF NEUROSURGERY	3,173	1.290	0.003300
180	Seminars in Pediatric Neurology	1,086	1.281	0.001360
181	EPILEPTIC DISORDERS	1,383	1.276	0.002440
182	NEUROCHIRURGIE	859	1.214	0.001300
183	EUROPEAN NEUROLOGY	3,007	1.182	0.002440
184	JOURNAL OF NEUROSCIENCE NURSING	931	1.109	0.001000
185	CLINICAL NEUROPATHOLOGY	858	1.103	0.000690
186	Neurologia i Neurochirurgia Polska	881	1.025	0.001340
187	PEDIATRIC NEUROSURGERY	2,041	0.985	0.000740
188	SCHMERZ	748	0.964	0.000840
189	Turkish Neurosurgery	1,360	0.963	0.001950
190	Sleep and Biological Rhythms	665	0.925	0.000810
191	Annals of Indian Academy of Neurology	1,089	0.905	0.001480
191	Journal of Neurological Surgery Part A-Central European Neurosurgery	530	0.905	0.001090
193	NEUROLOGIST	859	0.886	0.000600
194	NEUROCASE	1,086	0.830	0.001150
195	NERVENARZT	1,502	0.824	0.001330

Druckexemplar der Publikation

Ictal EEG recording is not mandatory in all candidates for paediatric epilepsy surgery with clear MRI lesions and corresponding seizure semiology

<https://doi.org/10.1684/epd.2022.1436>

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 208 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	43,457	44.182	0.059560
2	Nature Reviews Neurology	15,738	42.937	0.029580
3	Alzheimers & Dementia	21,824	21.566	0.045940
4	JAMA Neurology	17,086	18.302	0.043360
5	ACTA NEUROPATHOLOGICA	28,031	17.088	0.036970
6	BRAIN	64,627	13.501	0.061550
7	NEURO-ONCOLOGY	17,812	12.300	0.029210
8	SLEEP MEDICINE REVIEWS	11,218	11.609	0.014840
9	ANNALS OF NEUROLOGY	43,728	10.422	0.039960
10	MOVEMENT DISORDERS	35,072	10.338	0.030790
11	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	37,094	10.154	0.026380
12	NEUROLOGY	109,905	9.910	0.097500
13	Brain Stimulation	9,206	8.955	0.015960
14	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	3,863	8.485	0.008390
15	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	4,791	8.090	0.004640
16	STROKE	78,912	7.914	0.068320
17	Neurotherapeutics	6,764	7.620	0.009400
18	NEUROSCIENTIST	5,949	7.519	0.005010
19	Epilepsy Currents	1,246	7.500	0.001750
20	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	5,400	7.277	0.008140

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Alzheimers Research & Therapy	5,593	6.982	0.011680
22	Journal of Stroke	1,692	6.967	0.003950
23	PAIN	45,325	6.961	0.031030
24	Translational Stroke Research	3,377	6.829	0.003920
25	BIPOLAR DISORDERS	6,185	6.744	0.007510
26	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	2,328	6.570	0.004000
27	BRAIN PATHOLOGY	6,559	6.508	0.006220
28	Multiple Sclerosis Journal	15,551	6.312	0.016680
29	CEPHALALGIA	12,756	6.292	0.011940
30	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	14,490	6.089	0.016730
31	HEADACHE	10,445	5.887	0.009580
32	EPILEPSIA	33,890	5.864	0.026030
33	SLEEP	28,688	5.849	0.023920
34	JOURNAL OF PAIN	13,655	5.820	0.014690
35	Neurology and Therapy	711	5.814	0.001590
36	CNS DRUGS	5,948	5.749	0.007070
37	Pain and Therapy	620	5.725	0.001240
38	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	6,723	5.710	0.008480
39	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	16,571	5.449	0.011470
40	Nature and Science of Sleep	1,240	5.346	0.002290
41	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	5,451	5.270	0.005150
42	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	19,004	5.269	0.018210

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	International Journal of Stroke	6,321	5.266	0.014130
44	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	5,454	5.188	0.004700
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	7,865	5.176	0.008440
46	JOURNAL OF NEUROSURGERY	43,275	5.115	0.027680
47	Current Neurology and Neuroscience Reports	4,549	5.081	0.007300
48	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	13,777	5.067	0.013440
49	Pain Physician	6,424	4.965	0.006760
50	Journal of Neurogastroenterology and Motility	2,217	4.924	0.003800
51	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	13,674	4.891	0.018700
52	JOURNAL OF NEUROLOGY	21,116	4.849	0.021660
53	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	46,992	4.839	0.062720
54	NEUROMODULATION	4,447	4.722	0.005540
55	JPAD-Journal of Prevention of Alzheimers Disease	649	4.671	0.001470
56	NEUROSURGERY	34,635	4.654	0.022250
57	Expert Review of Neurotherapeutics	5,314	4.618	0.005630
58	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	8,999	4.600	0.011190
59	Annals of Clinical and Translational Neurology	4,188	4.511	0.012270
60	Sleep Health	2,255	4.450	0.006090
61	CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH	2,164	4.435	0.002530
62	Multiple Sclerosis and Related Disorders	5,292	4.339	0.008880
63	NEUROMUSCULAR DISORDERS	6,588	4.296	0.007410
64	Spine Journal	12,504	4.166	0.016130

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	8,158	4.153	0.010010
66	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	15,608	4.130	0.016390
67	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	4,709	4.092	0.005160
68	Stroke and Vascular Neurology	1,005	4.081	0.002390
69	Journal of Clinical Sleep Medicine	9,720	4.062	0.013760
70	Neurosurgical Focus	9,818	4.047	0.011120
71	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,819	4.025	0.002850
72	Frontiers in Neurology	18,626	4.003	0.040660
73	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	8,023	3.981	0.007750
74	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,988	3.956	0.001470
75	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	9,204	3.931	0.009110
76	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	6,710	3.919	0.006880
77	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	27,423	3.825	0.024030
78	NEUROLOGIC CLINICS	3,097	3.806	0.003060
79	CNS SPECTRUMS	3,177	3.790	0.003600
80	NEUROPHYSIOLOGIE CLINIQUE-CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	1,825	3.734	0.001950
81	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	23,593	3.708	0.018330
82	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	11,189	3.685	0.006630
83	Clinical Neuroradiology	1,298	3.649	0.002610
83	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,491	3.649	0.001510
85	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	15,063	3.612	0.015920
86	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	10,175	3.602	0.011700

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	Current Treatment Options in Neurology	1,809	3.598	0.002790
87	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	10,724	3.598	0.013180
89	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	8,972	3.575	0.007300
90	CLINICAL NEUROPSYCHOLOGIST	5,144	3.535	0.003220
91	Current Alzheimer Research	5,357	3.498	0.005380
92	Current Pain and Headache Reports	3,117	3.494	0.003550
92	JOURNAL OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	2,264	3.494	0.001980
94	Neurospine	498	3.492	0.000920
94	SLEEP MEDICINE	14,810	3.492	0.016190
96	Neurology-Genetics	1,218	3.485	0.003910
97	SPINE	53,384	3.468	0.024770
98	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	1,475	3.447	0.001920
99	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	8,589	3.442	0.007510
100	SEMINARS IN NEUROLOGY	2,594	3.420	0.003420
101	PEDIATRIC NEUROLOGY	7,192	3.372	0.007700
102	BEHAVIOURAL NEUROLOGY	2,030	3.342	0.002390
103	NEUROLOGICAL SCIENCES	8,857	3.307	0.009240
104	Brain Tumor Pathology	866	3.298	0.001020
105	NEUROEPIDEMIOLOGY	4,484	3.282	0.004260
106	MUSCLE & NERVE	15,760	3.217	0.012520
107	Neurocritical Care	5,603	3.210	0.006420
108	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	8,457	3.209	0.006230

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
109	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	8,044	3.184	0.010950
110	Pain Practice	3,187	3.183	0.003750
111	JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES	22,390	3.181	0.018500
112	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	3,856	3.140	0.005240
113	EUROPEAN SPINE JOURNAL	20,361	3.134	0.018870
114	Journal of Pain Research	5,058	3.133	0.010270
115	NEUROLOGIA	1,877	3.109	0.002140
116	Journal of Clinical Neurology	2,091	3.077	0.003400
117	EPILEPSY RESEARCH	8,587	3.045	0.007730
118	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	2,206	3.042	0.002660
118	NEUROSURGICAL REVIEW	3,616	3.042	0.003650
120	Pain Research & Management	2,523	3.037	0.002830
121	BRAIN TOPOGRAPHY	3,130	3.020	0.003750
122	Korean Journal of Pain	792	3.016	0.000970
123	Neurodegenerative Diseases	1,798	2.977	0.001400
124	Behavioral Sleep Medicine	2,032	2.964	0.002610
125	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	5,326	2.959	0.003020
126	EPILEPSY & BEHAVIOR	14,990	2.937	0.016830
127	Global Spine Journal	2,389	2.915	0.005530
128	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	8,866	2.892	0.005620
129	Sleep and Breathing	4,728	2.816	0.005870
130	NEURORADIOLOGY	6,702	2.804	0.005900

Druckexemplar der Publikation

Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.00>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.009>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

- 1 **Makridis KL**,* Triller S,* Atalay DA, Prager C, Elger CE, Kaindl AM. Case Report: Behavioral Disorder Following Hemispherotomy: A Valproate Effect? *Front Neurol.* 2021;12:764376.
* gleichwertiger Beitrag
Impact Factor: 4.003
- 2 **Makridis KL**, Prager C, Tietze A, Atalay DA, Triller S, Elger CE, Thomale UW, Kaindl AM. Case Report: Hemispherotomy in the First Days of Life to Treat Drug-Resistant Lesional Epilepsy. *Front Neurol.* 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.818972.
Impact Factor: 4.003
- 3 **Makridis KL**, Atalay DA, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM. Epilepsy surgery in the first six months of life: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2022 Mar; 96:109-117. doi: 10.1016/j.seizure.2022.02.009. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35196642.
Impact Factor: 3.414
- 4 **Makridis KL**, Bast T, Prager C, Kovacevic-Preradovic T, Bittigau P, Mayer T, Breuer E, Kaindl AM. Real-World Experience Treating Pediatric Epilepsy Patients With Cenobamate. *Front Neurol.* 2022 Jul 12;13:950171. doi: 10.3389/fneur.2022.950171. PMID: 35937072; PMCID: PMC9350548.
Impact Factor: 4.003
- 5 **Makridis KL**, Prager C, Atalay DA, Triller S, Rosenstock T, Thomale UW, Tietze A, Elger CE, Kaindl AM. Ictal EEG recording is not mandatory in all candidates for paediatric epilepsy surgery with clear MRI lesions and corresponding seizure semiology. *Epileptic Disord.* 2022 Aug 1;24(4):1-10. English. doi: 10.1684/epd.2022.1436. PMID: 35770763.
Impact Factor: 2.333
- 6 Bünger I, Kreye J, **Makridis KL**, Höltje M, Foverskov Rasmussen H, van Hoof S, Ullrich T, Sedlin E, Hoffmann C, Milovanovic D, Paul F, Meckies J, Verlohren S, Henrich W, Chaoui R, Kaindl AM, Prüss H. Synapsin autoantibodies during pregnancy are associated with fetal abnormalities. *medRxiv* 2022.09.23.22280284; doi: 10.1101/2022.09.23.22280284
- 7 **Makridis KL**, Friedo AL, Kellinghaus C, Losch FP, Schmitz B, Boßelmann C, Kaindl AM. Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate. *Epilepsia.* 2022 Sep 29. doi: 10.1111/epi.17427. Epub ahead of print. PMID: 36176237.
Impact Factor: 6.740

-
- 8 Zaqout S, Manna A, Klein O, Krajewski A, Klose J, Luise-Becker L, Elsabagh A, Ferih K, Kraemer N, Ravindran E, **Makridis K**, Kaindl AM. Proteome changes in autosomal recessive primary microcephaly. *Ann Hum Genet.* 2022 Nov 29. doi: 10.1111/ahg.12489. Epub ahead of print. PMID: 36448252.
Impact Factor: 2.18
- 9 Ravindran E, Arashiki N, Becker LL, Takizawa K, Lévy J, Rambaud T, **Makridis KL**, Goshima Y, Li N, Vreeburg M, Demeer B, Dickmanns A, Stegmann APA, Hu H, Nakamura F, Kaindl AM. Monoallelic CRMP1 gene variants cause neurodevelopmental disorder. *Elife.* 2022 Dec 13;11:e80793. doi: 10.7554/eLife.80793. Epub ahead of print. PMID: 36511780.
Impact Factor: 8.14
- 11 Bünger I,* **Makridis KL**,* Kreye J, Nikolaus M, Sedlin E, Ullrich T, Hoffmann C, Tromm JV, Rasmussen HF, Milovanovic D, Höltje M, Prüss H and Kaindl AM (2023) Maternal synapsin autoantibodies are associated with neurodevelopmental delay. *Front. Immunol.* 14:1101087. doi: 10.3389/fimmu.2023.1101087
* gleichwertiger Beitrag
Impact Factor: 8.786
- 12 Kühne F, Becker LL, Bast T, Bertsche A, Borggraefe I, Boßelmann CM, Fahrbach J, Hertzberg C, Herz NA, Hirsch M, Holtkamp M, Janello C, Kluger GJ, Kurlemann G, Lerche H, **Makridis KL**, von Podewils F, Pringsheim M, Schubert-Bast S, Schulz J, Schulze-Bonhage A, Steinbart D, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Syrbe S, De Vries H, Wagner C, Wagner J, Wilken B, Prager C, Klotz KA, Kaindl AM. Real world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: a retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open.* 2023 Jan 24. doi: 10.1002/epi4.12699. Epub ahead of print. PMID: 36693811.
Impact Factor: 4.026.
- 13 Hoyer S, **Makridis KL**, Atalay DA, Thomale UW, Prager C, Elger CE, Kaindl AM. Family Burden and Epilepsy Surgery in Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Neuropediatrics.* 2023 Mar 15. doi: 10.1055/s-0043-1764215. Epub ahead of print. PMID: 36921608.
Impact Factor: 1.696
- 14 **Makridis KL**, Hoyer S, Elger CE, Kaindl AM. Is there a cognitive decline in pediatric patients following epilepsy surgery? *Pediatric Neurology*, 2023, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.03.020
Impact Factor: 4.21

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation und meiner wissenschaftlichen Karriere unterstützt und inspiriert haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Mentorin, Frau Prof. Dr. Angela M. Kaindl, für ihre hervorragende Betreuung. Durch ihre motivierende Art und ihr Engagement wurde meine wissenschaftliche Entwicklung maßgeblich gefördert. Für ihre stetige Unterstützung und die Freiheit, eigene Forschungsschwerpunkte zu setzen, bin ich ihr zutiefst dankbar.

Ein weiterer Dank gilt allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe am Institut für Zell- und Neurobiologie für die exzellente Einführung in die Grundlagenforschung, insbesondere Dr. Ethiraj Ravindran, Dr. Lena-Luise Becker, Dr. Shyamala Mani, Sabrina Pommer, Yan Yan Wang, Dr. Pascal Fenske, und Jessica Fassbender. Ich danke auch Prof. Dr. David Oswald und seiner Arbeitsgruppe am Institut für Neurophysiologie, insbesondere Marcel Heim, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt auch den vielen Kolleginnen und Kollegen für ihre methodische und fachliche Beratung, insbesondere Prof. Dr. Christian E. Elger, Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale, Prof. Dr. Ingo Borggräfe, PD Dr. Anna Tietze PD Dr. Petra Bittigau und Dr. Christine Prager.

Mein besonderer Dank gilt der Sonnenfeld Stiftung für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit durch die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freunden danken. Ihre Unterstützung und Ermutigung haben mich auf meinem wissenschaftlichen Weg maßgeblich begleitet. Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich in jeder Phase meiner wissenschaftlichen Laufbahn unterstützt und motiviert hat. Hierfür möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken. Ihre bedingungslose Unterstützung, Geduld und Liebe haben mich stets begleitet und mir die Kraft gegeben, meine Ziele zu verfolgen.