

Aus dem  
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

**Habilitationsschrift**

**Abhängigkeiten zwischen Prognose und Therapie  
epileptischer Anfälle**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
von  
**Dr. med. Bernd Vorderwülbecke**

**Eingereicht: Mai 2022**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

**1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Susanne Knake, Marburg**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Niels Focke, Göttingen**

## Inhalt

Abkürzungen .....	3
Einleitung .....	4
Epileptische Anfälle.....	4
Epilepsien .....	5
Epidemiologie .....	6
Kausale und symptomatische Therapie .....	6
Primär- und Sekundärprophylaxe.....	7
Auswahl der Anfallsprophylaxe .....	8
Therapieerfolg vs. Pharmakoresistenz.....	8
Epilepsiechirurgie .....	9
Fragestellungen .....	10
Anfälle und Anfallsprophylaxe in der Intensivmedizin .....	10
Langzeitprognose genetischer generalisierter Epilepsien .....	11
Prächirurgische EEG-Quellenlokalisation .....	12
Eigene Arbeiten.....	13
Acute antiepileptic drug use in intensive care units .....	14
Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies .....	25
Absence epilepsy beyond adolescence: an outcome analysis after 45 years of follow-up.....	33
Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy .....	42
High-density Electric Source Imaging of interictal epileptic discharges: How many electrodes and which time point? .....	49
Linear distributed inverse solutions for interictal EEG source localisation .....	59
Automated interictal source localisation based on high-density EEG .....	70
Diskussion.....	78
Anfälle und Anfallsprophylaxe in der Intensivmedizin.....	78
Langzeitprognose genetischer generalisierter Epilepsien .....	80
Prächirurgische EEG-Quellenlokalisation.....	83
Zusammenfassung .....	87
Bedeutung der vorgestellten Arbeiten .....	87
Ausblick .....	87
Literaturverzeichnis .....	89
Danksagung .....	99
Erklärung.....	100

## **Abkürzungen**

AED	Antiepileptikum, Antiepileptika
CAE	Kindliche Absenceepilepsie
DOI	Digital Object Identifier
EEG	Elektroenzephalogramm, Elektroenzephalographie
EGTCS	Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
eLORETA	Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography
ESI	Elektrische Quellenbildung
ETP	Epilepsietypisches Potential, Epilepsietypische Potentiale
GGE	Genetische generalisierte Epilepsie
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
ITS	Intensivstation, Intensivstationen
JAE	Juvenile Absenceepilepsie
JME	Juvenile myoklonische Epilepsie
LAURA	Local Autoregressive Average
LORETA	Low-Resolution Electromagnetic Tomography
MEG	Magnetoenzephalogramm, Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomogramm, Magnetresonanztomographie
sLORETA	Standardised Low-Resolution Electromagnetic Tomography

## Einleitung

### Epileptische Anfälle

Ein epileptischer Anfall ist laut Internationaler Liga gegen Epilepsie (ILAE) definiert als das „*vorübergehende Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen aufgrund einer abnormen exzessiven oder synchronen neuronalen Erregung im Gehirn*“ (Fisher *et al.* 2014, Übersetzung durch den Autor). Die operationale Klassifikation epileptischer Anfallsformen durch die ILAE von 2017 unterscheidet zwischen fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen: Während *fokale* Anfälle in neuronalen Netzwerken nur *einer* Hirnhemisphäre beginnen, entspringen *generalisierte* Anfälle in Netzwerken, die sich über *beide* Hemisphären erstrecken, und breiten sich rasch in diesen aus. Der Anfallsbeginn kann auch unbekannt oder nicht klassifiziert sein. Ferner unterscheidet die Klassifikation *bewusst erlebte* und *nicht-bewusst erlebte* Anfälle sowie *motorisch* (z. B. tonisch) und *nicht-motorisch* beginnende Anfälle (z. B. mit Innehalten), die jeweils noch genauer spezifiziert werden können (Fisher *et al.* 2017).

Eine Sonderform des epileptischen Anfalls ist der *Status epilepticus*. Dieser ist laut Definition der ILAE gekennzeichnet durch eine abnorm lange Anfallsdauer und kann Langzeitfolgen wie neuronalen Zelltod mit persistierenden neurologischen und neuropsychologischen Defiziten nach sich ziehen (Trinka *et al.* 2015). Pathophysiologisch beruht ein Status epilepticus auf einer fortschreitenden Abschwächung anfallsbeendender und einer gleichzeitig fortschreitenden Verstärkung anfallsunterhaltender neuronaler Mechanismen. Dies macht eine rasche und angemessene aggressive Akuttherapie erforderlich (Betjemann und Lowenstein 2015). Der Status epilepticus wird in der vorgelegten Arbeit nur am Rande thematisiert; der Fokus liegt auf selbstlimitierenden Anfällen.

Epileptische Anfälle können spontan, also *unprovokiert*, auftreten. Sie können aber auch Ausdruck einer akuten, direkten oder indirekten Schädigung des Gehirns sein, dann werden sie *akut-symptomatisch* genannt. Die Unterscheidung zwischen akut-symptomatischen und unprovokierten epileptischen Anfällen ist von erheblicher prognostischer Relevanz für die betroffene Person: Einerseits ist die 30-Tages-Mortalität nach akut-symptomatischem Erstanfall neunmal so hoch wie nach unprovokiertem Erstanfall; andererseits beträgt das 10-Jahres-Risiko späterer unprovokierter Rezidivanfälle nach akut-symptomatischem Erstanfall nur ein Fünftel dessen nach unprovokiertem Erstanfall (Hesdorffer *et al.* 2009). Akut-symptomatische Anfälle dürfen demnach nicht mit einer Epilepsie verwechselt werden; im klinischen Alltag wird dennoch oft nicht eindeutig zwischen beiden Konstellationen unterschieden (s. u.)

## Epilepsien

Eine Epilepsie ist laut ILAE definiert als „*Gehirnerkrankung, die durch eine anhaltend erhöhte Bereitschaft gekennzeichnet ist, epileptische Anfälle hervorzubringen, und durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Folgen dieses Zustands*“ (Fisher *et al.* 2014, Übersetzung durch den Autor). Die Diagnose einer Epilepsie kann gestellt werden (1.) nach dem Auftreten zweier unprovoked (oder Reflex-) Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden, (2.) nach dem Auftreten eines einmaligen unprovoked (oder Reflex-) Anfalls, sofern ein 10-Jahres-Risiko von mindestens 60% für weitere Anfälle besteht, oder (3.), falls ein bestimmtes Epilepsiesyndrom diagnostiziert wird (Fisher *et al.* 2014). Nach einem ersten unprovoked Anfall erlauben sowohl der bildgebende Nachweis einer strukturellen Hirnläsion (Hesdorffer *et al.* 2009) als auch die Aufzeichnung epilepsietypischer Potentiale im Elektroenzephalogramm (EEG; Bouma *et al.* 2016) zumeist bereits die Feststellung einer dauerhaft erhöhten Anfallsbereitschaft im Sinne einer Epilepsie und/oder die Diagnose eines Epilepsiesyndroms. Andernfalls spricht man von einem *isolierten unprovoked Anfall* (Holtkamp und Schmitt 2021).

Die ILAE-Klassifikation der Epilepsien (Scheffer *et al.* 2017) baut auf der o. g. ILAE-Anfallsklassifikation auf (Fisher *et al.* 2017). Je nachdem, ob fokale und/oder generalisierte (oder unklassifizierte) Anfälle auftreten, wird die Art einer Epilepsie als *fokal, generalisiert, kombiniert generalisiert und fokal* oder *unklassifiziert* eingeordnet. Darüber hinaus soll, falls möglich, anhand von klinischen und paraklinischen Merkmalen ein spezifisches Epilepsiesyndrom klassifiziert werden. Eine zusätzliche Achse der Klassifikation betrifft die Ätiologie, welche *strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunvermittelt* oder *unbekannt* sein kann. Daneben können Komorbiditäten mitklassifiziert werden (Scheffer *et al.* 2017). Aus Art und Ätiologie einer Epilepsie bzw. aus dem Epilepsiesyndrom ergeben sich therapeutische und prognostische Implikationen: Eine fokale autoimmune Epilepsie kann anders behandelt werden und hat eine andere Prognose als eine generalisierte genetische Epilepsie (Geis *et al.* 2019, Vorderwülbecke *et al.* 2022).

Die dauerhaft erhöhte Anfallsbereitschaft bei Epilepsie kann mit zunehmender Lebensdauer absinken, sodass im Einzelfall schlussendlich keine Anfälle mehr auftreten (Wolf 2016). Eine Epilepsie gilt als *überwunden*, wenn es sich entweder um ein altersbezogenes Epilepsiesyndrom handelte und das Bezugsalter verstrichen ist oder wenn die betroffene Person über mindestens zehn Jahre anfallsfrei geblieben ist und in den letzten fünf Jahren keine medikamentöse Anfallsprophylaxe mehr einnahm (Fisher *et al.* 2014). Für eine adäquate individuelle Behandlung ist wichtig, abschätzen zu können, in welcher Konstellation die Medikation beendet werden kann, ohne dass erneut Anfälle auftreten (s. u.)

## Epidemiologie

Etwa jeder 10. Mensch erleidet im Laufe seines Lebens einen epileptischen Anfall. Das kumulative Risiko für kindliche Fieberkrämpfe innerhalb der ersten 5 Lebensjahre liegt bei ca. 2%, das kumulative Lebenszeitrisiko für afebrile akut-symptomatische Anfälle bei ca. 3%, und das kumulative Lebenszeitrisiko für unprovoked Anfälle bei ca. 5% (Hauser *et al.* 1996). Die weltweite Lebenszeitprävalenz von Epilepsien wird auf 7,6 pro 1.000 Personen geschätzt, die Punktprävalenz für aktive Epilepsien auf 6,4 pro 1.000 Personen (Fiest *et al.* 2017). Die Inzidenzrate für Epilepsien ist im ersten Lebensjahr am höchsten; in Europa liegt sie hier bei jährlich >150 pro 100.000. Während der Kindheit und Jugend sinkt sie kontinuierlich ab bis auf jährlich 20-30 pro 100.000 im jungen Erwachsenenalter, um anschließend mit dem zunehmenden Auftreten erworbener Hirnläsionen bei Menschen über 65 Jahre wieder bis auf jährlich 100 pro 100.000 anzusteigen (Forsgren *et al.* 2005).

## Kausale und symptomatische Therapie

In bestimmten Konstellationen können epileptische Anfälle ursächlich behandelt werden, d. h., durch Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung oder Störung. Zumeist ist dies bei systemisch ausgelösten akut-symptomatischen Anfällen möglich, indem z. B. eine den Anfällen zugrundeliegende metabolische Entgleisung wie Hypoglykämie oder Hyponatriämie ausgeglichen wird (Beleza 2012). Auch können akut-symptomatische Anfälle im Rahmen einer autoimmunen Enzephalitis durch eine Immuntherapie (Bien und Holtkamp 2017) oder Anfälle bei einer Enzephalopathie durch Glucose Typ-1 Transporter-Defizienz mittels ketogener Diät suffizient kausal behandelt werden (Daci *et al.* 2018).

In vielen anderen Fällen wie bei strukturell bedingten Anfällen und Epilepsien ist eine kausale Behandlung nicht ohne weiteres möglich, sodass eine symptomatische medikamentöse Anfallsprophylaxe indiziert ist. Die hierfür genutzten Substanzen firmieren landläufig unter den Überbegriffen „Antikonvulsiva“ und „Antiepileptika“ (Wikipedia 2022). Beide Bezeichnungen sind missverständlich. Die erste suggeriert eine Beschränkung des Einsatzgebiets auf Konvulsionen (*„mit schüttelnden oder zuckenden Bewegungen eines Gliedes oder des ganzen Körpers einhergehender Krampf“*; Duden 2022) bzw. auf konvulsive epileptische Anfälle, wobei die Medikation auch non-convulsiven, also nicht-motorischen epileptischen Anfällen vorbeugt. Die zweite Bezeichnung „Antiepileptika“ legt nahe, dass die Substanzen eine Epilepsie an sich behandeln, indem sie z. B. deren Ausheilung einleiten oder bereits ihre Entwicklung stoppen könnten, im Sinne einer „Anti-Epileptogenese“. Dies ist nicht der Fall; stattdessen reduziert die Medikation lediglich die Auftretenswahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle (lat.: ictus) im Sinne einer „Anti-

iktogenese“. Präziser wäre also der Begriff einer „antiiktalen Medikation“. Im Englischen ist in der Terminologie der ILAE seit 2014 kaum noch von „anti-epileptic drugs“, sondern vornehmlich von „anti-seizure medications“ die Rede (Fisher *et al.* 2014). In der hier vorgelegten Arbeit wird im Deutschen vornehmlich die Übersetzung „medikamentöse Anfallsprophylaxe“ genutzt; in einer der vorgestellten Originalarbeiten (Vorderwülbecke *et al.* 2018) steht allerdings abweichend der Begriff „Antiepileptika“.

### Primär- und Sekundärprophylaxe

Eine medikamentöse *Primärprophylaxe* epileptischer Anfälle z. B. nach Schädel-Hirn-Trauma (Thompson *et al.* 2015) oder Hirninfarkt (Holtkamp *et al.* 2017) wird generell nicht empfohlen. Nach einem oder mehreren ersten epileptischen Anfällen ergibt sich die Indikation zu Beginn, Fortsetzung und Beendigung einer *Sekundärprophylaxe* aus dem individuellen Risiko weiterer Anfälle.

Nach *akut-symptomatischen* Anfällen aufgrund systemischer Störungen sind zwar weitere akut-symptomatische Anfälle möglich (Brown *et al.* 2015), sodass die zugrundeliegende Störung auch langfristig suffizient behandelt werden sollte. Allerdings bergen sie laut übereinstimmender Meinung von Expert:innen kein relevantes Risiko späterer unprovoked Anfälle (Delanty *et al.* 1998, Beleza 2012, Gavvala und Schuele 2016). Nach akut-symptomatischem Erstanfall aufgrund einer strukturellen Hirnläsion beträgt das kumulative Risiko späterer unprovoked Anfälle innerhalb von 5-10 Jahren 20-40% (Hesdorffer *et al.* 2009, Galovic *et al.* 2018). Diese Risiken rechtfertigen nach aktuellen klinischen Leitlinien keine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe nach akut-symptomatischem Anfall; lediglich eine Kurzzeitprophylaxe während der akuten Phase kann erwogen werden (Huff *et al.* 2014, Elger *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2017). Ob diese Empfehlungen im klinischen Alltag umgesetzt werden, ist fraglich (s. u.)

Zeigt nach einem ersten *unprovoked* Anfall die Bildgebung keine potentiell epileptogene Hirnläsion und das EEG keine epilepsietypischen Potentiale, liegt das Risiko für einen weiteren unprovoked Anfall in den nächsten 5 Jahren bei 30-40% (Hauser *et al.* 1998, Kim *et al.* 2006). In diesem Fall spricht man von einem *isolierten unprovoked Anfall*, der *per se* noch keine medikamentöse Anfallsprophylaxe rechtfertigt (Elger *et al.* 2017). Ein zweiter oder dritter unprovoked Anfall birgt demgegenüber bereits ein Risiko weiterer Anfälle von ca. 75% in 5 Jahren (Hauser *et al.* 1998). Daher definieren laut ILAE zwei separate unprovoked Anfälle eine *Epilepsie* (Fisher *et al.* 2014), einhergehend mit einer klaren Indikation zu einer längerfristigen medikamentösen Sekundärprophylaxe (Elger *et al.* 2017).

Ein erster unprovoked epileptischer Anfall bei gleichzeitig vorliegender *Hirnläsion* ist mit einem Risiko weiterer unprovoked Anfälle von ca. 65% in 10 Jahren assoziiert (Hesdorffer *et al.* 2009). Zeigen sich nach einem ersten unprovoked Anfall *epilepsietypische Potentiale* im EEG, liegt die Wahrscheinlichkeit für weitere unprovoked Anfälle bei ca. 75% (Bouma *et al.* 2016). Beide Konstellationen erfüllen die Kriterien der ILAE, dass bei einem Risiko weiterer Anfälle von >60% in 10 Jahren bereits nach einem ersten unprovoked Anfall eine *Epilepsie* diagnostiziert werden kann (Fisher *et al.* 2014), sodass auch hier in der Regel eine medikamentöse Dauerbehandlung indiziert ist (Elger *et al.* 2017).

### Auswahl der Anfallsprophylaxe

Insgesamt sind derzeit ca. 30 Substanzen zur medikamentösen Anfallsprophylaxe in Mono- und Kombinationstherapie zugelassen (Löscher und Klein 2021). Alle von ihnen können milde bis schwere unerwünschte Effekte auslösen (Burakgazi und French 2016). Die Auswahl eines konkreten Medikaments hängt von der individuellen Fallkonstellation ab: Angestrebt wird eine möglichst gute Wirksamkeit auf die Anfälle bei gleichzeitig möglichst guter Verträglichkeit. In Zusammenschau von Wirksamkeit und Verträglichkeit gilt Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien (Marson *et al.* 2021b) und Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl bei generalisierten Epilepsien (Marson *et al.* 2021a). Allerdings darf Lamotrigin aufgrund des Risikos idiosynkratischer Hautreaktionen nur langsam aufdosiert werden, und Valproinsäure soll wegen seiner teratogenen Effekte nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter gegeben werden. Zudem interagieren beide Substanzen mit dem Cytochrom-P450-System, was den Metabolismus anderer Pharmaka erheblich beeinflussen kann. Hingegen hat z. B. Levetiracetam kein Interaktionspotential, wirkt gegen fokale wie auch generalisierte Anfälle, kann rasch aufdosiert und auch intravenös verabreicht werden (Burakgazi und French 2016). Entsprechend häufig findet Levetiracetam Verwendung in der Akutmedizin (Vorderwülbecke *et al.* 2018); allerdings birgt es ein relevantes Risiko unerwünschter psychiatrischer Effekte wie Depressivität (Burakgazi und French 2016).

### Therapieerfolg vs. Pharmakoresistenz

Mit dem ersten eingesetzten Medikament werden 50% der Menschen mit Epilepsie für mindestens ein Jahr anfallsfrei, mit dem zweiten Medikament weitere knapp 12% (Chen *et al.* 2018). Andererseits klagen je nach eingesetzter Substanz und individueller Konstellation 10-40% der behandelten Patient:innen spontan über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Perucca und Gilliam 2012), und insgesamt mehr als 15% aller medikamentösen Therapieversuche werden aufgrund intolerabler Nebenwirkungen innerhalb von 6 Monaten abgebrochen (Alsfouk *et al.* 2020). Wenn eine medikamentöse Anfallsprophylaxe nicht mehr



indiziert ist, d. h., nach längerer Anfallsfreiheit und bei einem als niedrig eingeschätzten Risiko weiterer Anfälle, kann und sollte daher versucht werden, die medikamentöse Anfallsprophylaxe ausschleichend abzusetzen.

Laut retrospektiven Beobachtungsstudien hat etwa die Hälfte der Personen mit Epilepsie nach Absetzen der Medikation in den folgenden 5-10 Jahren ein Anfallsrezidiv; die andere Hälfte bleibt dauerhaft anfallsfrei. Mit einem hohen Risiko neuerlicher Anfälle sind z. B. höheres Lebensalter, strukturelle Ätiologie der Epilepsie und nur kurzdauernde Anfallsfreiheit vor Beendigung der Anfallsprophylaxe assoziiert (Lamberink *et al.* 2017, Beghi *et al.* 2021). Inzwischen gibt es evidenzbasierte Online-Kalkulatoren zur Bestimmung des individuellen Risikos neuerlicher epileptischer Anfälle nach Absetzen der Medikation, die bei der Beratung und Entscheidungsfindung im Einzelfall helfen sollen (UMC Utrecht 2017).

Werden Menschen mit Epilepsie hingegen nicht durch das erste oder zweite eingesetzte Medikament anfallsfrei, so liegt die Wahrscheinlichkeit beim dritten Medikament nur noch bei ca. 4% und bei jedem weiteren bei ca. 2% (Chen *et al.* 2018). Die ILAE definiert eine ausbleibende Anfallsfreiheit trotz Therapieversuchen mit mindestens zwei geeigneten, gut vertragenen und ausreichend dosierten Medikamenten in Mono- oder Kombinationstherapie als *Pharmakoresistenz* (Kwan *et al.* 2010); dies betrifft etwa ein Drittel aller Menschen mit Epilepsie (Chen *et al.* 2018).

### Epilepsiechirurgie

Im Fall fokaler, pharmakoresistenter Epilepsie gibt es eine potentiell kurative Therapieoption: die Epilepsiechirurgie. Anders als bei generalisierten Epilepsien ist es bei fokalen Epilepsien prinzipiell möglich, den Anfallsursprung operativ zu eliminieren, meist durch Resektion, aber im Einzelfall auch durch Diskonnektion, Radio-, Thermo- oder Laserablation. Dem geht eine gründliche multimodale prächirurgische Diagnostik voraus, um den Anfallsursprung so präzise wie möglich zu lokalisieren und von funktionstragenden Gehirnarealen abzugrenzen, deren Entfernung zu bleibenden Defiziten führen würde. Zu den obligaten Kernmethoden der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gehören neben einer gründlichen Anamnese ein iktales Video-EEG, ein hochauflösendes strukturelles Magnetresonanztomogramm (MRT) sowie eine neuropsychologische Testung. Wenn diese Methoden eine ausreichend sichere Lokalisierung des Anfallsfokus erlauben, kann bereits eine Operation empfohlen werden. Andernfalls kommen weitere nicht-invasive Verfahren wie interiktale Positronenemissionstomographie, iktales Einzelphotonenemissions-Computertomographie, Magnetoenzephalographie (MEG) sowie EEG- bzw. MEG- Quellenlokalisierung zum Einsatz. Sofern auch dann keine hinreichende Festlegung möglich ist, kann ein invasives EEG mit subduralen oder

intrazerebralen Elektroden abgeleitet werden (Ryvlin *et al.* 2014, Zijlmans *et al.* 2019). Im Durchschnitt werden zwei Drittel der Operierten anfallsfrei, je nach Selektion der Patient:innen. Prädiktoren für postoperative Anfallsfreiheit sind u. a. präoperative MRT-Läsion, Operation bereits nach nicht-invasiver Diagnostik und mesiale temporale Sklerose (West *et al.* 2019). Bei stabiler postoperativer Anfallsfreiheit kann die medikamentöse Anfallsprophylaxe ausschleichend abgesetzt werden, wobei es noch keine ausreichende Evidenz zum hierfür günstigsten Zeitpunkt gibt (Strozzi *et al.* 2015).

### Fragestellungen

Menschen mit epileptischen Anfällen bedürfen maßgeschneiderter, evidenzbasierter Beratung und Behandlung. Dabei variiert die Komplexität der medizinischen Fragestellungen erheblich zwischen erstem epileptischem Anfall und pharmakoresistenter Epilepsie; auch die ärztliche Zuständigkeit ist unterschiedlich. Erstmalige Anfälle werden meist akutmedizinisch behandelt, also in Rettungsstellen, in internistischen und allgemein-neurologischen Abteilungen sowie auf Intensivstationen. Menschen mit länger bestehender, vielleicht schwierig zu behandelnder Epilepsie suchen über Jahre und Jahrzehnte hinweg eine neurologische Praxis oder Epilepsie-Ambulanz auf. Zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist wiederum die Einweisung in ein hochspezialisiertes Epilepsiezentrum notwendig.

All diesen Ebenen ist gemein, dass therapeutische Entscheidungen unmittelbar mit der Anfallsprognose verknüpft sind – in beide Richtungen: Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie ergibt sich aus der individuellen Anfallswahrscheinlichkeit; die Therapie hat wiederum das Ziel, die individuelle Anfallswahrscheinlichkeit zu verringern. Die hier vorgelegte Schrift fasst die Arbeiten des Autors zu Prognose und Therapie epileptischer Anfälle auf den verschiedenen Ebenen von der akutmedizinischen Anfallsbehandlung über die ambulante Langzeittherapie von Epilepsien bis hin zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik zusammen.

### *Anfälle und Anfallsprophylaxe in der Intensivmedizin*

Die Akuttherapie epileptischer Anfälle findet häufig auf der Intensivstation statt. Einerseits machen Anfallsserien, Status epilepticus oder prolongierte Bewusstseinsstörung nach einem Anfall regelhaft eine intensivmedizinische Überwachung und Therapie notwendig (Hantus 2016, Doudoux *et al.* 2020); andererseits können intensivmedizinische Krankheitsbilder und Konstellationen wie schwere metabolische Entgleisung, Intoxikations- und Entzugssyndrome, Meningitis, Enzephalitis, Hirninfarkt, intrazerebrale Blutung sowie Zustände nach intrakranieller Chirurgie durch akut-symptomatischer Anfälle verkompliziert werden (Beghi *et al.* 2010, Beleza 2012). Während seiner einjährigen Tätigkeit auf einer interdisziplinären

Neurointensivstation fiel dem Autor auf, wie häufig Patient:innen eine medikamentöse Anfallsprophylaxe erhielten, ohne dass diese immer indiziert gewesen wäre. In der Literatur gab es bis dahin keine Untersuchungen zur Prävalenz von Anfällen und dem akuten Einsatz medikamentöser Anfallsprophylaxen in der Intensivmedizin.

Die erste hier aufgeführte Studie (Vorderwülbecke *et al.* 2018) hatte daher zum Ziel, mittels einer retrospektiven Untersuchung auf sieben fachverschiedenen, universitätsmedizinischen Intensivstationen Häufigkeit, Indikationen und Umstände des Einsatzes anfallsvorbeugender Medikamente in der Intensivmedizin zu erheben und zu hinterfragen. Ein Schwerpunkt der Arbeit war herauszufinden, ob korrekt zwischen akut-symptomatischen und unprovokierten Anfällen unterschieden und die Dauer der medikamentösen Therapie auf die längerfristige Anfallsprognose ausgerichtet wurde, insbesondere vor dem Hintergrund, dass nur ca. 5% der Intensivstationen in Deutschland neurologisch und weitere ca. 6% neurochirurgisch geführt werden (Boldt und Haisch 2000).

#### *Langzeitprognose genetischer generalisierter Epilepsien*

Die genetischen generalisierten Epilepsien beinhalten vier Syndrome, welche sich im Kindes- und Jugendalter manifestieren und bis ins Erwachsenenalter persistieren können. Im Einzelnen sind dies die kindliche Absenceepilepsie (CAE), die juvenile Absenceepilepsie (JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) und die Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (EGTCS). Für diese vier Syndrome kann laut ILAE weiterhin der Begriff „idiopathisch“ verwendet werden (Scheffer *et al.* 2017), welcher bis 2010 für alle Epilepsien mutmaßlich genetischer Ätiologie genutzt wurde (Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1989, Berg *et al.* 2010) und auch in einer der hier vorgestellten Arbeiten Verwendung fand (Vorderwülbecke *et al.* 2019).

Phänotypische Überlappungen erschweren eine klare diagnostische Abgrenzung der vier Syndrome voneinander; dennoch wurden sie nach geltender Lehrmeinung als eigenständige Entitäten mit spezifischen Langzeitverläufen eingeordnet (Vorderwülbecke *et al.* 2022). Die CAE wurde z. B. als klar selbstlimitierend angesehen (Loiseau *et al.* 2002), während die JME einer lebenslangen medikamentösen Behandlung bedürfe (Janz 1985). Über Jahrzehnte hinweg erhobene Langzeitdaten zur Prognose der vier Syndrome fehlten jedoch.

Aufbauend auf dem Ambulanzarchiv von Prof. Dr. med. Dieter Janz (1920-2016), zusammengetragen von den 1950er bis frühen 2000er Jahren in Heidelberg und Berlin, hatten drei weitere Arbeiten des Autors (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018, Vorderwülbecke *et al.* 2019) zum Ziel, retrospektiv die Langzeitprognose der vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndrome zu vergleichen und mit Anfallsfreiheit

assoziierte Variablen zu identifizieren. Insbesondere wurde untersucht, welche Patient:innen auch nach Beendigung einer medikamentösen Anfallsprophylaxe anfallsfrei blieben.

### *Prächirurgische EEG-Quellenlokalisierung*

In der prächirurgischen Epilepsiediagnostik ist die EEG-Quellenlokalisierung eine quantitative, d. h., computerbasierte Auswertungsmethode des Langzeit-EEGs. Um die räumliche Auflösung der klassischen, visuellen EEG-Analyse zu verbessern, werden die Quellen des EEG-Signals mithilfe bioinformatischer Algorithmen innerhalb eines dreidimensionalen Gehirnmodells rekonstruiert. Die Methode ist nicht-invasiv und wird auf routinemäßig erhobene Daten angewandt; sie geht also ohne zusätzliche Belastungen für die Patient:innen einher (Mégevand und Seeck 2020). Prospektiv eingesetzt, hat die Methode bei etwa einem Drittel der untersuchten Personen einen diagnostischen Mehrwert. Ziel ist, die nicht-invasive Lokalisation des Anfallsfokus‘ zu verbessern und eventuelle invasive Ableitungen besser zu planen oder, im Idealfall, möglichst vielen Patient:innen ganz zu ersparen (Foged *et al.* 2020).

Die letzten drei hier zusammengefassten Arbeiten des Autors entstanden am Universitäts-spital Genf/CH (Vorderwülbecke *et al.* 2020, Carboni *et al.* 2021, Vorderwülbecke *et al.* 2021b) und untersuchten retrospektiv die diagnostische Genauigkeit der interiktalen EEG-Quellenlokalisierung an resektiv operierten Personen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Verschiedene Elektrodensätze und Algorithmen wurden anhand der Übereinstimmung von ermitteltem Quellenmaximum und der resezierten Zone, jeweils in Abhängigkeit von der Anfallssituation im ersten Jahr nach der Operation, miteinander verglichen.

## **Eigene Arbeiten**

## Acute antiepileptic drug use in intensive care units

(Vorderwülbecke et al. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9069-3>)

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Hintergrund. Auf Intensivstationen (ITS) werden Antiepileptika (AED) für mannigfaltige Indikationen eingesetzt. Dies ist die erste Arbeit, welche die Prävalenz des akuten Gebrauchs von AED auf ITS untersucht und damit assoziierte klinische Variablen identifiziert.*

*Methoden. Alle Patient:innen auf sieben Erwachsenen-ITS eines deutschen Universitätsklinikums im Jahr 2016 wurden retrospektiv evaluiert. Die Daten wurden aus dem computerisierten intensivmedizinischen Informationssystem extrahiert und manuell begutachtet. Akute AED-Behandlung wurde definiert als während der ITS-Behandlung oder  $\leq 6$  Stunden vor ITS-Aufnahme initiiert, ausgenommen Benzodiazepine und Sedativa.*

*Ergebnisse. Von 2.335 evaluierten Patient:innen erhielten 8,8% akut begonnene AED: 5,1% wegen epileptischer Anfälle, zumeist akut-symptomatisch, und 3,7% wegen anderer Indikationen wie Schmerz, post-hypoxischem Myoklonus und Singultus. Multivariablen Analysen zufolge war akuter AED-Einsatz unabhängig assoziiert mit intrakraniellen Ursachen für die ITS-Aufnahme und langen ITS-Aufenthaltsdauern, aber nicht mit erhöhter Krankheitsschwere oder Mortalität. Levetiracetam war die am häufigsten zur Behandlung epileptischer Anfälle (88%) und Pregabalin die für andere Zustände (49%) eingesetzte Substanz. Akut eingesetzte, anfallsbezogene AED wurden bei 86% der überlebenden Patient:innen über die ITS-Entlassung hinaus fortgesetzt und nicht-anfallsbezogene AED bei 78%, selbst wenn jeweils kein Grund für eine langfristige AED-Behandlung erkennbar war.*

*Schlussfolgerungen. Eine:r von elf ITS-Patient:innen erhält akute AED, in knapp der Hälfte der Fälle aus nicht-anfallsbezogener Indikation. Akuter AED-Gebrauch ist ein Marker für intrakranielle ITS-Indikationen und lange ITS-Behandlungen. Üblicherweise werden AED neuerer Generation mit vorteilhaften pharmakokinetischen und Sicherheitsprofilen eingesetzt. Dennoch sollten akut begonnene AED, wo immer möglich, vor der Entlassung von der ITS abgesetzt werden.“*

(Übersetzung durch den Autor)

In der hier dargestellten Untersuchung, die immerhin 1‰ der im Untersuchungszeitraum in ganz Deutschland intensivmedizinisch behandelten Personen einschloss (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2022b), erhielt eine:r von 20 Intensivpatient:innen eine akute medikamentöse Anfallsprophylaxe. Mindestens die Hälfte derjenigen, bei denen die akut begonnene Anfallsprophylaxe auch über die Entlassung von der Intensivstation hinaus fortgesetzt wurde, hatte eindeutig akut-symptomatische Anfälle gehabt. Allerdings wurden diese nur in Einzelfällen (5%) im Verlegungsbrief korrekt als akut-symptomatisch klassifiziert (Vorderwülbecke *et al.* 2018).

Nach Entlassung von einer Intensivstation werden überlebende Patient:innen zunächst auf Normalstationen des Akutkrankenhauses oder in Rehabilitationseinrichtungen, später ambulant weiter behandelt. Wenn eine fortgesetzte medikamentöse Anfallsprophylaxe nicht dahingehend gekennzeichnet ist, dass sie auf akut-symptomatische Anfälle zurückgeht, kann die Indikation in der stationären und ambulanten Weiterbehandlung nicht adäquat hinterfragt werden.

Das Anpassen und kritische Hinterfragen einer medikamentösen Anfallsprophylaxe ist auch eine zentrale Aufgabe in der Betreuung von Menschen mit Epilepsie. Etwa drei Viertel von Personen mit genetischer generalisierter Epilepsie werden durch eine adäquate medikamentöse Behandlung anfallsfrei (Vorderwülbecke *et al.* 2022). Bislang war allerdings kaum bekannt, wie sich die Anfalls- und psychosoziale Prognose im Langzeitverlauf entwickeln, und unter welchen Umständen die medikamentöse Anfallsprophylaxe beendet werden kann, ohne ein hohes Risiko erneuter Anfallsrezidive zu haben.

Die erste der drei folgenden Arbeiten untersuchte retrospektiv die Langzeitprognose der drei im Jugendalter beginnenden genetischen generalisierten Epilepsiesyndrome JAE, JME und EGTCS.

Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies

(Vorderwülbecke et al. 2017; <https://doi.org/10.1111/epi.13761>)

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Zielsetzung: Bisher war unklar, ob sich die drei Subsyndrome der im Jugendalter beginnenden generalisierten genetischen Epilepsie (GGE) in ihrer Langzeitprognose unterscheiden. Daher zielte diese Studie darauf ab, die Langzeit-Anfallsprognose bei juveniler Absenceepilepsie (JAE), juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) und Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (EGTCS) zu vergleichen.*

*Methoden: Diese retrospektive Studie basiert auf dem Archiv einer institutionellen Ambulanz der tertiären Gesundheitsversorgung für erwachsene Patient:innen mit Epilepsie. Die Akten von 870 ambulanten Epilepsiepatient:innen wurden begutachtet, von denen 176 eine im Jugendalter beginnende GGE hatten (53 JAE, 66 JME, 57 EGTCS). Das mediane Alter zur Untersuchung lag bei 60 Jahren; die mediane Beobachtungsdauer betrug 42,5 Jahre. Sofern möglich, wurden Patient:innen mit GGE zusätzlich zu psychosozialen und klinischen Variablen interviewt.*

*Ergebnisse: Das Alter beim ersten Anfall war bei Patient:innen mit EGTCS (median 18 Jahre) signifikant höher als bei Patient:innen mit JAE oder JME (jeweils 14 Jahre;  $p \leq 0,001$ ). Die Langzeit-Anfallsprognose unterschied sich kaum zwischen den drei Subsyndromen. Am Ende der Beobachtungsdauer waren 60% aller Patient:innen in 5-jähriger terminaler Anfallsremission, und bei 14% war die Epilepsie sogar überwunden (>10 Jahre ohne Anfälle, >5 Jahre ohne Pharmakotherapie). 20% der Patient:innen hatten fortbestehende Anfälle noch im letzten Beobachtungsjahr. Über alle Patient:innen hinweg berichteten 23% eine psychiatrische Begleiterkrankung, 87% hatten geheiratet, und 57% hatten eine Hochschulreife erlangt.*

*Bedeutung: Die Langzeitprognose erwies sich als über alle Subsyndrome der im Jugendalter beginnenden GGE hinweg sehr ähnlich. Sogar in einer Selektion schwer behandelbarer Epilepsiepatient:innen in einer Epilepsieambulanz für Erwachsene werden die meisten anfallsfrei. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sind prospektive Studien notwendig.“*

(Übersetzung durch den Autor)



Den drei im Jugendalter beginnenden genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen JAE, JME und EGTCS ist gemein, dass die Diagnose zumeist noch (neuro-)pädiatrisch gestellt wird, die Betroffenen nach Erreichen der Volljährigkeit dann aber langjährig in der Erwachsenenmedizin bzw. -neurologie weiter behandelt werden. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Syndromen sind den Behandelnden also gleichermaßen bekannt.

Anders verhält es sich zwischen der kindlichen und der juvenilen Form der Absenceepilepsie. Für die JAE gilt das oben Gesagte; die CAE hingegen manifestiert sich typischerweise im Schulkindalter, und ca. 80% der Betroffenen werden vor Erreichen des Transitionsalters in die Erwachsenenmedizin dauerhaft anfallsfrei (Vorderwülbecke *et al.* 2022). Aus pädiatrischer Sicht stellt sich die CAE daher als eine benigne, selbstlimitierende Erkrankung dar (Loiseau *et al.* 2002), während sich aus Sicht der Erwachsenenmedizin kaum Unterschiede zwischen einer ins Erwachsenenalter persistierenden CAE und einer klassischen JAE ergeben, zumal in etwa einem Fünftel der Fälle die syndromatische Abgrenzung schwerfällt (Trinka *et al.* 2004). Die folgende Arbeit verglich den Verlauf von kindlicher und juveniler Absenceepilepsie in einer erwachsenen Kohorte mit medianer Beobachtungszeit von viereinhalb Jahrzehnten.

Absence epilepsy beyond adolescence: an outcome analysis after 45 years of follow-up  
(Holtkamp\*, Janz\* et al. 2018; <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317052>)

\* Geteilte Erstautorenschaft

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Zielstellung. Abhängig vom Alter bei Beginn wird die Absenceepilepsie weiter unterteilt in eine kindliche und eine juvenile Form. Absenzen können mehrfach täglich (pyknoleptischer Verlauf) oder weniger häufig als täglich (nicht-pyknoleptischer Verlauf) auftreten. Typischerweise enden die Anfälle vor dem Erwachsenenalter, aber ein Viertel der Patient:innen benötigt eine über die Adoleszenz hinaus fortgesetzte Behandlung. Wenig ist über deren Anfalls- und psychosoziale Prognose im Langzeitverlauf bekannt.*

*Methoden. Akten von 135 ambulanten Patient:innen mit Absenceepilepsie (76 weiblich; 123 hatten zusätzliche generalisierte tonisch-klonische Anfälle) wurden retrospektiv nach einer medianen Beobachtungszeit von 45,4 Jahren (Interquartilsabstand: 31,9 - 56,2) analysiert. 82 Personen führten ein zusätzliches Interview durch. Die Patient:innen wurden dichotomisiert je nach ihrem Alter zu Epilepsiebeginn (kindlich: n=82; juvenil: n=53) und nach dem Verlauf ihrer Absenzen (pyknoleptisch: n=80; nicht-pyknoleptisch: n=55).*

*Ergebnisse. Über alle Patient:innen hinweg erreichten 53% eine terminale 5-jährige Anfallsfreiheit, 16% ohne Medikation. Das mediane Alter beim letzten Anfall war unter Patient:innen mit kindlichem Beginn der Absenceepilepsie (37,7 Jahre) niedriger als bei juvenilem Beginn (44,4 Jahre;  $p \leq 0,01$ ). Dennoch waren die Raten und die Dauer der terminalen Anfallsfreiheit vergleichbar. Ein pyknoleptischer vs. nicht-pyknoleptischer Verlauf der Absenzen bedeutete keinen Unterschied für die langfristige Anfallsprognose. Eine multivariate Analyse identifizierte lediglich höheres Alter zur Untersuchung als assoziiert mit terminaler 5-jähriger Anfallsfreiheit. Aspekte der psychosozialen Prognose betreffend gab es keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Subgruppen.*

*Schlussfolgerungen. Diese Daten zeigen an, dass sich bei über die Adoleszenz hinaus persistierender Absenceepilepsie das langfristige Anfalls- und psychosoziale Outcome nicht zwischen kindlichem und juvenilem Beginn bzw. zwischen pyknoleptischem und nicht-pyknoleptischem Verlauf der Absenzen unterscheidet. Allerdings erhöht ein höheres Lebensalter die Chance auf terminale Anfallsfreiheit.“*

(Übersetzung durch den Autor)

Wie gezeigt, unterscheidet sich die langfristige Anfallsprognose im fortgeschrittenen Erwachsenenalter nicht relevant zwischen den einzelnen genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018). Doch was bedeutet dies für den Einzelfall? Bei langjähriger Anfallsfreiheit unter medikamentöser Anfallsprophylaxe stellt sich früher oder später die Frage, ob eine Medikation weiterhin indiziert ist.

Die als nächstes dargestellte Arbeit ist retrospektiv der Frage nachgegangen, welche Variablen mit einem hohen bzw. niedrigen Risiko erneuter Anfälle nach Beendigung der medikamentösen Anfallsprophylaxe bei langjähriger genetischer generalisierter Epilepsie assoziiert sind.

Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy

(Vorderwülbecke et al. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09457-z>)

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Hintergrund. Wenn Erwachsene mit langjähriger idiopathischer generalisierter Epilepsie eine stabile Anfallsfreiheit erreicht haben, können Patient:innen oder Ärzt:innen versuchen, die medikamentöse Anfallsprophylaxe zu beenden. Bisher ist das Risiko eines anschließenden Anfallsrezidivs über die vier idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndrome hinweg weitgehend unbekannt; dasselbe gilt für die damit assoziierten klinischen Variablen.*

*Methoden. Für diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden 256 erwachsene ambulante Patient:innen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie evaluiert. Die Daten wurden aus den Krankenakten und, sofern möglich, über zusätzliche telefonische oder briefliche Interviews erhoben.*

*Ergebnisse. Bei 84 Patient:innen (33%) wurde die medikamentöse Anfallsprophylaxe mindestens einmal beendet. Das mediane Lebensalter bei Ende der antiepileptischen Medikation betrug 33 Jahre, und die mediane Dauer der folgenden Nachbeobachtung lag bei 20 Jahren. Bei 46% der Patient:innen traten nach einer medianen Latenz von 11 Monaten erneut Anfälle auf. Einer multivariablen Analyse zufolge war ein Anfallsrezidiv unabhängig mit kurzer Dauer der vorigen Anfallsfreiheit assoziiert. Wenn die Medikation nach <5 Jahren Anfallsfreiheit abgesetzt wurde, hatten zwei Drittel der Patient:innen ein Anfallsrezidiv, während bei denen mit ≥5 Jahren Remission nur ein Drittel ein Rezidiv hatte.*

*Schlussfolgerungen. Das Beenden einer medikamentösen Anfallsprophylaxe kann bei jeder zweiten erwachsenen Person mit langjähriger idiopathischer generalisierter Epilepsie erfolgreich sein. Eine kurze Dauer der vorangegangenen Anfallsfreiheit scheint ein relevanter Prädiktor für die Wiederkehr von Anfällen zu sein.“*

(Übersetzung durch den Autor)

Wie gezeigt, kann prinzipiell bei allen vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen die Medikation erfolgreich abgesetzt werden. Dies widerspricht dem interessanterweise von Dieter Janz selbst aufgestellten und über lange Zeit tradierten Dogma, dass dies z. B. bei JME nicht möglich sei (Janz 1985). Wichtig ist also immer eine individuelle Beurteilung des jeweiligen Falls.

Gewissermaßen im Kontrast zur überwundenen genetischen generalisierten Epilepsie steht die pharmakoresistente fokale Epilepsie. Während die erste Situation durch eine mindestens zehnjährige Anfallsfreiheit und gleichzeitig mindestens fünf Jahre ohne Medikation gekennzeichnet ist (Fisher *et al.* 2014), bedeutet die zweite Situation fortgesetzte Anfälle trotz Einsatzes von mindestens zwei adäquat ausgewählten und dosierten Medikamenten (Kwan *et al.* 2010). Anders als eine generalisierte Epilepsie kann eine fokale Epilepsie allerdings durch interventionelle Elimination des Anfallsfokus potentiell geheilt werden. Voraussetzung hierfür ist eine umfassende multimodale prächirurgische Evaluation (Ryvlin *et al.* 2014, Zijlmans *et al.* 2019).

Eine innovative, aber hinreichend validierte und zunehmend in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik eingesetzte Methode ist die EEG-Quellenlokalisierung (Mégevand und Seeck 2020). Für die technischen Details der Anwendung gibt es viele Möglichkeiten, aber noch keine präzisen Vorgaben. Die folgende Arbeit untersuchte retrospektiv die diagnostische Genauigkeit der EEG-Quellenlokalisierung interiktaler epilepsietypischer Potentiale in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik in Abhängigkeit von verschiedenen Konfigurationen des 257-Kanal-EEGs und verschiedenen Zeitpunkten während des gemittelten epilepsietypischen Potentials. Als Referenz diente das resezierte Gehirnareal bei 45 epilepsiechirurgisch operierten Patient:innen in Abhängigkeit von der Anfallssituation 12 Monate nach dem Eingriff.

High-density Electric Source Imaging of interictal epileptic discharges: How many electrodes and which time point?

(Vorderwülbecke\*, Carboni\* et al. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.018>)

\* Geteilte Erstautorenschaft

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Ziel: Den Wert kaudaler EEG-Elektroden über Wangen und Nacken für die hochauflösende elektrische Quellenbildgebung (ESI) in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zu untersuchen, und den besten Zeitpunkt während gemittelter interiktaler epilepsietypischer Potentiale (ETP) für eine optimale Genauigkeit der ESI zu identifizieren.*

*Methoden: Wir untersuchten retrospektiv prächirurgische 257-Kanal-EEG-Aufnahmen von 45 Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie. Durch schrittweise Entfernung von Elektroden über Wangen und Nacken wurden gemittelte ETP auf 219, 204 und 156 EEG-Kanäle herabgerechnet. Zudem wurde die ESI zur Mitte des aufsteigenden ETP-Schenkels mit anderen Zeitpunkten verglichen. Die jeweiligen Quellen mit der maximalen Aktivität wurden mit dem resezierten Gehirnareal und dem postoperativen Outcome verglichen.*

*Ergebnisse: Kaudale Kanäle hatten überproportional viele Artefakte. Bei 30 Patient:innen mit günstigem Outcome lieferte die 204-Kanal-Anordnung die akkuratesten Ergebnisse; ESI-Maxima lagen bei 67% < 10 mm von der Resektion entfernt und bei 83% innerhalb der betroffenen Sub-Lappen. Weder bei temporalen noch bei extratemporalen Fällen verbesserte der komplette 257-Kanal-Aufbau die Genauigkeit der ESI. Die ESI war bei 50% des aufsteigenden ETP-Schenkels am akkuratesten.*

*Schlussfolgerung: Information aus Elektroden über Wangen und Nacken verbesserten nicht die Genauigkeit der hochauflösenden ESI, wahrscheinlich aufgrund einer höheren Artefaktbelastung und einer suboptimalen biophysikalischen Modellierung.*

*Bedeutung: Sehr kaudale EEG-Elektroden sollten für die ESI mit Vorsicht genutzt werden.“*

(Übersetzung durch den Autor)

Neben verschiedenen EEG-Elektrodensätzen und verschiedenen Zeitpunkten stehen für die EEG-Quellenlokalisierung auch unterschiedliche biophysikalische und informatische Modelle zur Verfügung. Zwei Typen von Modellen sind unerlässlich, erstens das sogenannte Vorwärts- oder Kopfmodell, welches die Konduktion des elektrischen Signals durch die verschiedenen anatomischen Kompartimente des Kopfes möglichst exakt rekonstruiert, und zweitens das sogenannte Rückwärtsmodell, welches aus einer gegebenen EEG-Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche die plausibelste Verteilung elektrischer Aktivität innerhalb des Gehirns ermittelt. Verschiedene Klassen von Rückwärtsmodellen wurden entwickelt, darunter Modelle mit einzelnen Dipolen und solche mit vielen verteilten (distribuierten) Dipolen (He *et al.* 2018).

Die folgende Arbeit verglich die Genauigkeit der EEG-Quellenlokalisierung mit sechs verschiedenen, linearen distribuierten Rückwärtsmodellen. Hierfür nahm der Autor einerseits, analog zur vorigen Arbeit (Vorderwülbecke *et al.* 2020), eine klinische Validierung anhand des resezierten Gehirnareals von 30 postoperativ anfallsfreien Patient:innen vor. Zusätzlich wurden Computersimulationen durchgeführt, um das klinische Resultat zu überprüfen und die Robustheit der Modelle gegenüber Rauschen im Signal zu untersuchen.

## Linear distributed inverse solutions for interictal EEG source localisation

(Carboni et al. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.10.008>)

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Ziel: Ein Vergleich der räumlichen Genauigkeit von sechs verschiedenen linearen distribuierten Rückwärtsalgorithmen für die EEG-Quellenlokalisation: Minimum Norm, gewichtete Minimum Norm, Low-Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA), Local Autoregressive Average (LAURA), standardisierte LORETA (sLORETA) und exakte LORETA (eLORETA).*

*Methoden: Die räumliche Genauigkeit wurde klinisch erfasst durch retrospektiven Vergleich des Quellenmaximums gemittelter interiktaler Entladungen mit dem resezierten Gehirnareal bei 30 Patient:innen mit erfolgreicher Epilepsiechirurgie, ausgehend vom 204-Kanal-EEG. Zusätzlich wurden die Lokalisationsfehler der Rückwärtsalgorithmen in Computersimulationen untersucht, wobei zum Signal verschiedene Niveaus an Rauschen sowohl im Sensorraum als auch im Quellraum hinzugefügt wurden.*

*Ergebnisse: In den klinischen Evaluationen lag das Quellenmaximum bei 50-57% der Patient:innen innerhalb des resezierten Areals, wenn LORETA und LAURA zum Einsatz kamen, wohingegen alle anderen Rückwärtsalgorithmen signifikant schlechter abschnitten (17-30%; korrigiertes  $p < 0,01$ ). In den Simulationsstudien hatten LORETA und LAURA bei höheren Rauschniveaus als 10% substantiell geringere Lokalisierungsfehler als die anderen Rückwärtsalgorithmen.*

*Schlussfolgerungen: LORETA und LAURA lieferten die höchste räumliche Genauigkeit sowohl bei klinischen als auch bei simulierten Daten, einhergehend mit einer vergleichsweise hohen Robustheit gegenüber Rauschen.*

*Bedeutung: Unter den verschiedenen getesteten linearen Rückwärtsalgorithmen sollten LORETA und LAURA für die interiktale EEG-Quellenlokalisation bevorzugt werden.“*

(Übersetzung durch den Autor)



Für die interiktale EEG-Quellenlokalisierung werden im aufgezeichneten EEG epilepsietypische Potentiale wie Spikes oder Sharp Waves üblicherweise visuell identifiziert, markiert, zu homogenen Clustern gruppiert und gemittelt, um ein prototypisches epilepsietypisches Potential möglichst ohne relevantes Hintergrundrauschen zu isolieren. Weil die visuelle Markierung zeitaufwendig und subjektiven Einschätzungen unterworfen ist, wurde alternativ eine automatisierte Detektion und Gruppierung vorgeschlagen und an niedrigauflösendem EEG validiert (van Mierlo *et al.* 2017).

Die nächste und letzte hier aufgeführte Arbeit untersuchte Praktikabilität und Genauigkeit einer automatisierten interiktalen EEG-Quellenlokalisierung ausgehend von hochauflösendem EEG mit 257 Elektroden. Zudem wurde verglichen, ob ein Herunterrechnen der Elektroden-dichte auf minimal 25 Elektroden mit einer veränderten Genauigkeit einherging.

## Automated interictal source localisation based on high-density EEG

(Vorderwülbecke et al. 2021b; <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.020>)

Der folgende Text entspricht wörtlich übersetzt dem Abstract der Arbeit:

*„Ziel: Die Genauigkeit der automatisierten interiktalen EEG-Quellenlokalisierung von hochauflösendem EEG zu untersuchen und mit niedrigauflösendem EEG zu vergleichen.*

*Methoden: 30 wegen pharmakoresistenter fokaler Epilepsie operierte Patient:innen wurden retrospektiv untersucht. Zwölf Monate nach resektiver Epilepsiechirurgie waren 18 anfallsfrei oder hatten nur noch ‚Auren‘, während 12 weiterhin Anfälle hatten. Das prächirurgische 257-Kanal-EEG von 3-20 Stunden Dauer wurde für separate Analysen herabgerechnet auf 25, 40 und 204 Kanäle. Für jeden Elektrodensatz wurden die interiktalen Spikes automatisiert detektiert, gruppiert und gemittelt, gefolgt von einer Validierung per Expertenbegutachtung. Ein individuelles 6-schichtiges Finite-Differenzen-Kopfmodell und die standardisierte Low-Resolution Electromagnetic Tomography wurden eingesetzt, um die maximale Quellenaktivität des häufigsten Spikes zu lokalisieren. Die sublobäre Übereinstimmung mit dem resezierten Gehirnareal wurde visuell erhoben und mit günstigem vs. ungünstigem Operationsergebnis ins Verhältnis gesetzt.*

*Ergebnisse: Abhängig vom EEG-Elektrodensatz wurden epileptische Spikes bei 21-24 Patient:innen (70-80%) detektiert. Die mediane Anzahl an Einzelspikes lag bei 470 (Bereich 17-15.066). Die diagnostische Sensitivität der EEG-Quellenlokalisierung lag bei 58-75%, die Spezifität bei 50-67%, und die Gesamtgenauigkeit bei 55-71%. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen niedrig- und hochauflösenden EEG-Setups mit 25-257 Elektroden.*

*Schlussfolgerung: Die automatisierte hochauflösende EEG-Quellenlokalisierung liefert in der Mehrzahl der Fälle aussagekräftige Informationen. Werden Hunderte von Einzelspikes gemittelt, ist die diagnostische Genauigkeit von hoch- und niedrigauflösendem EEG ähnlich. Daher könnte niedrigauflösendes EEG für die interiktale EEG-Quellenlokalisierung ausreichen, wenn Spikes in hoher Zahl vorliegen.“*

(Übersetzung durch den Autor)

## Diskussion

Die hier vorgestellten Arbeiten untersuchten das Wechselspiel von Prognose und Therapie epileptischer Anfälle von der Akutmedizin über die langjährige ambulante Epilepsiebehandlung bis hin zur hochspezialisierten prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

### Anfälle und Anfallsprophylaxe in der Intensivmedizin

Insgesamt 2.335 Personen wurden im Jahr 2016 für jeweils mindestens 48 Stunden auf den sieben fachverschiedenen Intensivstationen für Erwachsene am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt. Über alle Intensivstationen hinweg wurde bei 5,1% der Patient:innen akut eine medikamentöse Anfallsprophylaxe begonnen, zumeist mit Levetiracetam; nicht berücksichtigt wurden Benzodiazepine und Sedativa. Eine Analyse der Verlaufsdokumentation ergab, dass 45% der Anfälle, die eine akute Anfallsprophylaxe nach sich zogen, akut-symptomatisch waren (Vorderwülbecke *et al.* 2018). Das heißt, sie hatten sich in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten direkten oder indirekten Hirnschädigung manifestiert (Beghi *et al.* 2010). Nur knapp 20% der Anfälle waren eindeutig unprovokiert gewesen, z. B. im Rahmen einer bekannten Epilepsie. Bei weiteren knapp 20% war eine retrospektive Unterscheidung zwischen akut-symptomatisch und unprovokiert nicht möglich, und weitere gut 15% der putativen Anfälle waren möglicherweise gar nicht epileptischer Natur (Vorderwülbecke *et al.* 2018).

Der Einsatz einer medikamentösen Anfallsprophylaxe war nicht mit einer erhöhten allgemeinen Morbidität oder Mortalität assoziiert, wohl aber mit intrakraniellen Pathologien und mit langen Dauern der Intensivbehandlung. Etwa 90% der auf die Anfallsprophylaxe bezogenen Therapieentscheidungen erschienen nachvollziehbar begründet. Als problematisch fielen drei Umstände auf. Erstens wurde die Anfallsprophylaxe bei 45% der Sterbenden, die bis dahin eine solche erhalten hatten, mit Einleitung einer palliativen Sterbebegleitung beendet. Aus Sicht der Studienautoren sollte der Schutz vor epileptischen Anfällen und Status epilepticus jedoch auch im Rahmen einer *Therapia minima* aufrechterhalten werden. Zweitens blieben in etwa einem Sechstel der Fälle mit akut begonnener Anfallsprophylaxe deutliche Zweifel, ob die zur Therapieinitiierung führende Symptomatik tatsächlich einem epileptischen Anfall entsprach. Aufgrund einer nur kurzen Begleitdokumentation wie „Krampf“ war in diesen Fällen keine abschließende Einordnung und Bewertung möglich (Vorderwülbecke *et al.* 2018).

Drittens wurde im intensivmedizinischen Alltag kaum zwischen akut-symptomatischen und unprovokierten epileptischen Anfällen unterschieden. In einem Fünftel der Fälle war es dem Autor nicht möglich, anhand der Falldokumentation retrospektiv eine Festlegung auf akut-

symptomatisch oder unprovziert zu treffen (Vorderwülbecke *et al.* 2018). Auch wenn die dokumentierten Anfälle die Definitionskriterien für eine akut-symptomatische Genese erfüllten (Beghi *et al.* 2010), wurde die begonnene Behandlung bei >90% der überlebenden Patient:innen über die Intensivbehandlung hinaus fortgesetzt, ohne dass im Verlegungsbrief die akut-symptomatische Genese benannt worden wäre. Von allen Personen, die mit einer akut begonnenen Anfallsprophylaxe von der Intensivstation entlassen wurden, hatten 50% akut-symptomatische Anfälle gehabt, 17% unspezifiziert akut-symptomatische vs. unprovzierte Anfälle und 11% nur fraglich epileptische Anfälle. Lediglich in 22% waren die Anfälle unprovziert, meist im Sinne einer Epilepsie (Vorderwülbecke *et al.* 2018).

Wie in der Einleitung beschrieben, ist eine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe nur bei einem Risiko weiterer unprovzierter Anfälle von > 60% in 10 Jahren indiziert (Fisher *et al.* 2014). Da dieses Risiko nach strukturell bedingten akut-symptomatischen Anfällen nur bei 20-40% liegt (Hesdorffer *et al.* 2009, Galovic *et al.* 2018) und bei nicht-strukturell bedingten akut-symptomatischen Anfällen noch deutlich niedriger (Beleza 2012), war eine längerfristige Behandlung folglich in 50-80% der Fälle nicht indiziert (Huff *et al.* 2014, Elger *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2017). Es darf befürchtet werden, dass die Medikation in der Weiterbehandlung ohne hinreichende Information aus den Verlegungsbriefen unkritisch weitergeführt wurde: Selbst, wenn eine akut-symptomatische Genese bekannt ist, werden >80% der bei Entlassung aus einem Krankenhaus bestehenden medikamentösen Therapien über den ersten folgenden Ambulanzbesuch hinaus fortgesetzt (Punia *et al.* 2021).

Die vorgestellte Arbeit umfasste gut 1‰ der in ganz Deutschland im selben Zeitraum behandelten Intensivpatient:innen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2022b). Wenn man die erhobenen Daten vereinfachend auf ganz Deutschland hochrechnet, indem man sie mit 1.000 multipliziert, werden jährlich in Deutschland zwischen 40.000 und 65.000 Personen mit einer nicht indizierten medikamentösen Anfallsprophylaxe von der Intensivstation in die Weiterbehandlung entlassen. Zwar ist die Intensivmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, einem universitären Maximalversorger in Berlin, nicht repräsentativ für die gesamte Intensivmedizin deutschlandweit. Dennoch darf bezweifelt werden, dass das Bewusstsein von Intensivmediziner:innen für Klassifikation, Prognose und Therapie epileptischer Anfälle im Bundesdurchschnitt erheblich stärker ausgeprägt ist als am Virchow-Klinikum. Als Konsequenz sollte darauf hingewirkt werden, dass eine eventuelle medikamentöse Anfallsprophylaxe nach akut-symptomatischem Anfall regelhaft vor Entlassung von der Intensivstation oder aus dem Krankenhaus beendet wird.

## Langzeitprognose genetischer generalisierter Epilepsien

Die Diagnose einer genetischen generalisierten Epilepsie stützt sich auf die korrekte Feststellung stattgehabter generalisierter Anfälle vom Typ Absence, myoklonischer Anfall oder tonisch-klonischer Anfall sowie auf typische EEG-Befunde mit ictalen oder interiktalen, generalisierten (Poly-)Spike-Wave-Komplexen von ca. 3 pro Sekunde. Mittel der ersten Wahl gegen Absencen ist Ethosuximid, gegen myoklonische und tonisch-klonische Anfälle Valproinsäure. Allerdings darf letzteres wegen seiner teratogenen Effekte in der Regel nicht bei Mädchen und gebärfähigen Frauen eingesetzt werden. Als Mittel der zweiten Wahl gilt Levetiracetam, gegen tonisch-klonische Anfälle auch Lamotrigin (Vorderwülbecke *et al.* 2022).

Die drei dargestellten Arbeiten (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018, Vorderwülbecke *et al.* 2019) untersuchten an einer Kohorte von insgesamt 258 Patient:innen die Anfallsprognose der genetischen generalisierten Epilepsien mit und ohne Medikation im Langzeitverlauf über mehr als vier Jahrzehnte. Aufbauend auf demselben Archiv von Dieter Janz waren zuvor bereits zwei separate Arbeiten zur Langzeitprognose der JME (Senf *et al.* 2013) und der EGTCS erschienen (Holtkamp *et al.* 2014). Andere Arbeiten hatten eine mittlere Beobachtungszeit von 20-25 Jahren (Trinka *et al.* 2004, Baykan *et al.* 2008, Camfield und Camfield 2009, Geithner *et al.* 2012) oder deutlich kürzere Beobachtungszeiträume vorzuweisen (Wirrell *et al.* 1996, Unterberger *et al.* 2001, Grosso *et al.* 2005, Callenbach *et al.* 2009, Berg *et al.* 2014, Danhofer *et al.* 2014, Höfler *et al.* 2014). Offen geblieben waren bisher die Prognose der Absenceepilepsien in weiter fortgeschrittenem Lebensalter und die Frage, inwiefern sich die vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndrome im Langzeitverlauf unterscheiden.

Die Forschungsgruppe um Samuel Berkovic aus Melbourne/AU hatte bereits 1987 postuliert, dass es sich bei der kindlichen und der juvenilen Form der Absenceepilepsie nicht um separate klinische Entitäten handelt, sondern um ein übergreifendes neurobiologisches Kontinuum (Berkovic *et al.* 1987); 1995 formulierten die Autoren diese These auch für die im Jugendalter beginnenden genetischen generalisierten Epilepsien JAE, JME und EGTCS (Reutens und Berkovic 1995). Als Argumente hierfür wurden die phänotypischen Übereinstimmungen zwischen den Syndromen inklusive des guten Ansprechens auf Valproinsäure angeführt. Tatsächlich ist eine phänotypische Unterscheidung zwischen den Syndromen im Einzelfall oft kaum möglich: Etwa ein Fünftel der Fälle von Absenceepilepsie kann nicht klar der kindlichen oder der juvenilen Form zugeordnet werden, weil Manifestationsalter und pyknoleptischer vs. nicht-pyknoleptischer Verlauf nicht zueinander zu

passen scheinen (Trinka *et al.* 2004, Holtkamp *et al.* 2018); bei CAE geht die Epilepsie in etwa einem Siebtel der Fälle in eine JME über (Wirrell *et al.* 1996, Grosso *et al.* 2005).

In den hier vorgestellten Arbeiten zeigte sich auch im Langzeitverlauf über 40-45 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen den vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen, weder hinsichtlich der psychosozialen Prognose, extrapoliert aus den Markern psychiatrische Begleiterkrankung, Heirat und Abitur, noch hinsichtlich der Anfallsprognose: Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 41 Jahren (JAE) bis 48 Jahren (CAE) hatten 51% (CAE) bis 63% (ECTCS) der Patient:innen eine 5-jährige terminale Anfallsfreiheit erreicht. Bei 9% (JAE) bis 22% (CAE) war die Epilepsie gar überwunden (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018), d. h., die Betroffenen waren mindestens 10 Jahre anfallsfrei und hatten mindestens 5 Jahre lang keine Anfallsprophylaxe mehr eingenommen (Fisher *et al.* 2014). Über alle Syndrome hinweg war lediglich ein höheres Lebensalter signifikant ( $p < 0,001$ ; Holtkamp *et al.* 2018) bzw. knapp nicht signifikant ( $p = 0,054$ ; Vorderwülbecke *et al.* 2017) als unabhängige Variable mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für 5-jährige terminale Anfallsfreiheit assoziiert. Dies unterstreicht einerseits die hohe Wertigkeit des langen Nachverfolgungszeitraums und unterstützt andererseits die Beobachtung, dass bei Epilepsie die individuelle Anfallsbereitschaft mit steigendem Lebensalter graduell abnimmt (Sillanpää *et al.* 2015, Wolf 2016). Als relevanter Prädiktor für bleibende Anfallsfreiheit nach Beendigung einer medikamentösen Anfallsprophylaxe konnte eine mindestens fünfjährige anfallsfreie Phase vor dem Absetzen der Medikation identifiziert werden. Auch hier ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen (Vorderwülbecke *et al.* 2019). Allerdings war die Studienkohorte nicht ausreichend groß, um Unterschiede zwischen den Syndromen ausschließen zu können. Hierzu sind multizentrische Studien bzw. Metaanalysen notwendig.

Der Autor stellte stratifizierte Daten aus der Janz'schen Kohorte für eine Metaanalyse zu pharmakoresistenter JME zur Verfügung, in welche Daten aus 43 Studienkohorten über insgesamt 3.311 Patient:innen eingingen. Insgesamt waren 35% der JME-Fälle pharmakoresistent, und nach Absetzen der medikamentösen Anfallsprophylaxe hatten 78% ein Anfallsrezidiv (Stevellink *et al.* 2018). Diese Zahlen sind deutlich höher als die 15% Fälle mit Pharmakoresistenz und die 21% mit Anfallsrezidiv nach Absetzen der Medikation in der hier vorgestellten Arbeit (Vorderwülbecke *et al.* 2017). Der Grund ist im unterschiedlichen Lebensalter zu suchen: In der Metaanalyse hatten Kohorten mit jungem Lebensalter hohe Raten an Pharmakoresistenz und Anfallsrezidiven nach Beenden der Medikation. Kohorten mit hohem Lebensalter hatten niedrige Raten (Stevellink *et al.* 2018), so wie in der hier dargestellten Studie (Vorderwülbecke *et al.* 2017). Als weitere Indikatoren für Pharmakoresistenz erwiesen sich u. a. das Vorliegen mehrerer Anfallstypen inklusive Absencen.

Die Daten aus der Janz'schen Kohorte stimmen damit überein, auch wenn dieser Aspekt nicht primär untersucht worden war (Vorderwülbecke *et al.* 2017).

Eine von der hier vorgestellten Kohorte unabhängige Metaanalyse über insgesamt 1.769 Personen mit unterschiedlichsten Epilepsiesyndromen untersuchte das Risiko erneuter Anfälle nach Beendigung der medikamentösen Anfallsprophylaxe (Lamberink *et al.* 2017). Analog zu den Ergebnissen der hier dargestellten Arbeit (Vorderwülbecke *et al.* 2019) war die Länge des vorausgegangenen anfallsfreien Intervalls unabhängig mit bleibender Anfallsfreiheit assoziiert. Weitere Faktoren waren u. a. eine kurze Zeitspanne mit Anfällen vor Eintreten einer Remission, normale Intelligenz, das Vorliegen eines selbstlimitierenden Epilepsiesyndroms sowie das Fehlen epilepsietypischer Potentiale im EEG (Lamberink *et al.* 2017). Das EEG wurde in den hier dargestellten drei Arbeiten nicht gesondert berücksichtigt (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018, Vorderwülbecke *et al.* 2019), da es für Dieter Janz' Management genetischer generalisierter Epilepsien nur eine untergeordnete Rolle spielte.

In der genannten Metaanalyse hatten nur 30 von 978 Personen mit bekanntem Epilepsiesyndrom eine JME (3%) und weitere 183 (19%) eine selbstlimitierende Epilepsie einschließlich der Absenceepilepsien (Lamberink *et al.* 2017). Daher ist die Aussagekraft des anhand der Metaanalyse erstellten Online-Prädiktors zum Rezidivrisiko nach Beendigung der Medikation (UMC Utrecht 2017) für Menschen mit genetischer generalisierter Epilepsie begrenzt. Weitere Arbeiten spezifisch zu genetischen generalisierten Epilepsien sind notwendig und in Arbeit (s. u., Zusammenfassung).

Eine grundsätzliche Schwäche im Studiendesign der hier vorgestellten Arbeiten ist die retrospektive Datenerhebung anhand einer hochgradig selektierten Studienkohorte. Die Untersuchten waren zumeist über Jahrzehnte hinweg von Dieter Janz persönlich behandelt worden, einem ausgewiesenen Spezialisten für genetische generalisierte Epilepsien. Dies zeigt einen besonders hohen Beratungsbedarf der Patient:innen an. Auch die Tatsache, dass 91% der Personen mit Absenceepilepsie tonisch-klonische Anfälle hatten (Holtkamp *et al.* 2018), welche eine eher ungünstige Anfallsprognose anzeigen (Trinka *et al.* 2004), weist auf eine Selektion schwierig zu therapierender Fälle hin. Zudem waren in der untersuchten Kohorte ca. 30% der Patient:innen privat krankenversichert (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018), verglichen mit weniger als 10% in der Allgemeinbevölkerung zu Beginn der 1990er Jahre (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2022a), was einen relativ hohen sozioökonomischen Status anzeigt. Die aus der Kohorte gewonnenen absoluten Zahlen können also nicht als repräsentativ für alle Menschen mit genetischer generalisierter Epilepsie gelten. Dieses grundsätzliche Problem betrifft alle retrospektiven

Studien, die an Kohorten aus tertiären Epilepsiezentren und Spezialsprechstunden durchgeführt werden.

Für verallgemeinerbare Aussagen sind prospektive Studien notwendig, die Patient:innen direkt nach Manifestation der Erkrankung einschließen. Prospektiv einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahrzehnten zu erreichen, ist aber extrem herausfordernd. Die Beobachtung von knapp 800 Personen mit erstmaligen epileptischen Anfällen über mehr als 10 Jahre im britischen „National General Practice Survey of Epilepsy“ scheiterte beispielsweise an zwischenzeitlich verschärften Datenschutzvorgaben; danach konnte lediglich noch die Mortalität beurteilt werden (MacDonald *et al.* 2000, Keezer *et al.* 2016). Dem Autor ist nur eine prospektive Studie mit mehreren Jahrzehnten Beobachtungsverlauf bekannt, die in Finnland an 133 Personen die Anfallsprognose von im Kindesalter manifestierten Epilepsien über eine mediane Zeitspanne von 44 Jahren prospektiv untersuchte. Die Wahrscheinlichkeit für 10-jährige terminale Anfallsfreiheit ohne Medikation lag bei „idiopathischen“ Epilepsien (d. h., mit hauptsächlich mutmaßlich genetischer Ätiologie) mit ca. 80% erheblich höher als bei „kryptogenen“ und „symptomatischen“ Epilepsien (d. h., mit vorwiegend unbekannter oder struktureller Ätiologie) mit ca. 60% und ca. 20%, und stieg insgesamt mit zunehmendem Lebensalter an (Sillanpää *et al.* 2015).

Weitere solcher prospektiven Untersuchungen sind nötig. Retrospektive Studien an selektierten Kohorten haben dennoch ihre Berechtigung, denn über die bessere Machbarkeit hinaus bilden sie realistisch diejenigen Patient:innen ab, welche sich typischerweise in Spezialambulanzen für Anfallserkrankungen beraten lassen.

### Prächirurgische EEG-Quellenlokalisierung

Einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik sollten sich alle Menschen unterziehen, bei denen eine pharmakoresistente fokale Epilepsie besteht. In den USA und Europa sind von den 1990er bis frühen 2010er Jahren die Zahlen derjenigen gestiegen, die eine prächirurgische Diagnostik durchlaufen, nicht aber die Zahlen der Operationen (Engel 2018). Gründe dafür sind zum einen eine gestiegene Zurückhaltung von Patient:innen gegenüber der Operation, zum anderen auch eine zunehmende Schwierigkeit, den Fokus zu definieren, weil z. B. das strukturelle MRT keine potentiell epileptogene Läsion zeigt (Cloppenburg *et al.* 2016).

Die EEG-Quellenlokalisierung ist eine Methode der nicht-invasiven Zusatzdiagnostik, um die diagnostische Sicherheit der prächirurgischen Evaluation zu verbessern. Sowohl die Quellenlokalisierung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen als auch die von EEG-Anfallsmustern hat eine diagnostische Sensitivität von ca. 80%. Das heißt, bei vier von fünf



Patient:innen, die nach einer Operation anfallsfrei werden, stimmt das Ergebnis der EEG-Quellenlokalisierung mit dem Resektionsgebiet überein (Sharma *et al.* 2019).

Für die technische bzw. informatische Durchführung der EEG-Quellenlokalisierung gibt es eine Reihe verschiedener Optionen. Die *iktale* EEG-Quellenlokalisierung zur Identifizierung der Anfallsursprungszone ist besonders diffizil, weil das eigentliche Anfallsmuster zunächst aus der Hintergrundaktivität und den häufigen Artefakten herausdestilliert werden muss, bevor es der eigentlichen Quellenlokalisierung zugeführt werden kann (van Mierlo *et al.* 2020). Deutlich einfacher ist die *interiktale* Quellenlokalisierung, welche die irritative Zone lokalisiert, den Ursprung von interiktalen epilepsietypischen Potentialen wie Spikes und Sharp Waves. Üblicherweise werden Potentiale derselben Topographie und Morphologie zu Clustern gruppiert und gemittelt („Averaging“), um ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen; aber auch Einzelpotentiale können lokalisiert werden (Plummer *et al.* 2010).

Zur Wahl stehen ferner verschiedene biophysikalische Kopf- oder Vorwärtsmodelle, die folgendes, eindeutig lösbares *Vorwärtsproblem* lösen sollen: Welche Spannungsverteilung auf der Kopfoberfläche resultiert aus einer gegebenen Aktivität der elektrischen Potentialgeneratoren im Gehirn? Und diverse mathematische Rückwärtsmodelle nähern sich dem nicht eindeutig lösbaren *Rückwärtsproblem* an: Welche elektrische Aktivität ist die wahrscheinlichste Ursache für eine gegebene Spannungsverteilung auf der Kopfoberfläche (He *et al.* 2018, Michel und Brunet 2019)? Insbesondere die Wahl eines geeigneten Rückwärtsmodells beeinflusst die Präzision der EEG-Quellenlokalisierung (Mahjoory *et al.* 2017). Weitere Detailfragen betreffen den geeignetsten Zeitpunkt während eines gemittelten epilepsietypischen EEG-Potentials oder die Frage, wie viele EEG-Elektroden genutzt werden sollten (Lantz *et al.* 2003a, Lantz *et al.* 2003b, Plummer *et al.* 2019). Zur Beantwortung dieser Fragen im klinischen Kontext ist jeweils eine klinische Validierung notwendig.

Zwei der hier vorgestellten Arbeiten basierten auf derselben Kohorte von 45 epilepsiechirurgisch behandelten Personen, von denen 30 (67%) im ersten Jahr nach der Operation keine behindernden Anfälle mehr aufwiesen. Vor der Operation hatten sich alle einem hochauflösenden EEG mit 257 Elektroden unterzogen (Vorderwülbecke *et al.* 2020, Carboni *et al.* 2021). War man bisher davon ausgegangen, dass die Präzision der Quellenlokalisierung mit zunehmender Anzahl an EEG-Elektroden immer besser wird (Lantz *et al.* 2003a, Brodbeck *et al.* 2011), so wurden die besten Ergebnisse nun mit einem auf 204 EEG-Kanäle reduzierten Elektrodensatz erzielt, bei denen die kaudalsten Elektroden über Wangen und Nacken entfernt worden waren. Kaudale Elektroden bedeuten zwar eine bessere räumliche Abdeckung des gesamten Kopfs und damit eine komplettere räumliche Erfassung der elektrischen Potentialverteilung, sind aber überproportional durch Muskel- und Bewegungs-

artefakte belastet (Vorderwülbecke *et al.* 2020). Zudem sind Schädelbasis und Gesichtsschädel anatomisch viel komplexer konfiguriert als die Schädelkonvexität, was Herausforderungen für das Kopfmodell bedeutet (Montes-Restrepo *et al.* 2014).

Interessanterweise ließ sich die Überlegenheit des auf 204 Elektroden reduzierten Satzes gegenüber den kompletten 257 Elektroden in der letzten hier dargestellten Studie nicht reproduzieren: In einer anderen Kohorte als der zuvor untersuchten wurde die automatisierte interiktale EEG-Quellenlokalisierung basierend auf 25, 40, 204 und 257 Elektroden evaluiert, und die 204 Elektroden schnitten am schlechtesten ab – wenn auch die Unterschiede aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht statistisch signifikant waren. Genutzt wurde hier ein realistisches Finite-Differenzen-Kopfmodell mit sechs berücksichtigten Kompartimenten (graue und weiße Hirnsubstanz, Liquor, Knochen, Kopfhaut und Luft; Vorderwülbecke *et al.* 2021b), während in der vorigen Arbeit ein sphärisches Modell mit drei Kompartimenten genutzt worden war (Gehirn, Knochen und Kopfhaut; Vorderwülbecke *et al.* 2020). Offenbar konnte das realistische Kopfmodell die Information aus den kaudalen Elektroden nutzbringend integrieren, während dies dem sphärischen Kopfmodell nicht gelang. Die Entscheidung für ein bestimmtes Kopfmodell zur EEG-Quellenlokalisierung hat also Konsequenzen für die Wahl der zu berücksichtigenden Elektroden.

In der letzten Studie ließ sich zudem kein relevanter Unterschied in der Genauigkeit der EEG-Quellenlokalisierung mit niedrigauflösendem EEG mit 25 oder 40 Elektroden und hochauflösendem EEG mit 204 oder 257 Elektroden feststellen. Die Kohorte war zu klein, als dass eine Nichtunterlegenheit des niedrigauflösenden EEGs hätte belegt werden können (Vorderwülbecke *et al.* 2021b). Jedoch fand auch eine Metaanalyse von 19 Studien mit insgesamt 515 Patient:innen keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Sensitivität der interiktalen EEG-Quellenlokalisierung mit niedrig- vs. hochauflösendem EEG (86% vs. 84%;  $p = 0,75$ ; Sharma *et al.* 2019). Sofern sich in der EEG-Aufzeichnung eine ausreichend hohe Zahl an interiktalen epilepsietypischen Potentialen finden lässt, reicht niedrigauflösendes EEG mit einem konventionellen Elektrodensatz innerhalb des 10-10-Systems offenbar aus. In der dargestellten Arbeit waren es dank automatisierter EEG-Auslesung im Median 470 epilepsietypische Potentiale pro Cluster. Nachteil der automatisierten Auswertung war hingegen, dass nur ca. 40% der vom Algorithmus definierten Cluster tatsächlich epilepsietypischen Potentialen entsprachen (Vorderwülbecke *et al.* 2021b), sodass eine menschliche Plausibilitätsprüfung auch bei automatisierter Auswertung notwendig bleibt.

Hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts während eines gemittelten epilepsietypischen Potentials fand sich in beiden vorgestellten Studien die höchste Genauigkeit der EEG-

Quellenlokalisierung zur Mitte des aufsteigenden Schenkels (Vorderwülbecke *et al.* 2020, Vorderwülbecke *et al.* 2021b). In anderen Arbeiten erzielten hingegen vereinzelt auch frühere Zeitpunkte (Plummer *et al.* 2019) oder die Spitze des Potentials (van Mierlo *et al.* 2017) die besten Ergebnisse. Die jetzigen Ergebnisse bestätigen aber die Einschätzung, dass die Mitte des aufsteigenden Schenkels als „goldene Mitte“ einen guten Kompromiss zwischen möglichst wenig Propagation zu Beginn des Potentials und einem möglichst hohen Signal-Rausch-Verhältnis zum Zeitpunkt der Spitze bedeutet (Merlet *et al.* 1997, Lantz *et al.* 2003b, Bast *et al.* 2006, Plummer *et al.* 2010).

Im Vergleich von sechs linearen distribuierten Rückwärtsmodellen erwiesen sich die Algorithmen LORETA und LAURA als einander gleichwertig und vier anderen Modellen überlegen (Carboni *et al.* 2021). Dies ist besonders bedeutsam, weil LORETA (Pascual-Marqui *et al.* 1994) und LAURA (Grave de Peralta Menendez *et al.* 2001) nicht nur eine höhere räumliche Genauigkeit als ihre Vorläufer Minimum Norm (Hämäläinen und Ilmoniemi 1994) und gewichtete Minimum Norm (Pascual-Marqui 1999) erreichten, sondern auch als ihre Weiterentwicklungen, nämlich standardisierte LORETA (Pascual-Marqui 2002) und exakte LORETA (Pascual-Marqui *et al.* 2006). In Computersimulationen konnte zwar die postulierte fehlerfreie Exaktheit von standardisierter und exakter LORETA zur Lokalisierung einzelner Dipole bei rauschfreiem Signal reproduziert werden. Sobald aber mehrere Dipole gleichzeitig aktiv waren, sank die Genauigkeit ab; und sobald dem EEG-Signal im Quellen- und Sensorraum mehr als 10% Rauschen beigefügt waren, wurden die Ergebnisse der standardisierten und exakten LORETA schlechter als die von LAURA und LORETA (Carboni *et al.* 2021). Während sich vor allem die standardisierte LORETA in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik besonderer Beliebtheit erfreut (Baroumand *et al.* 2018, Duez *et al.* 2019, Habib *et al.* 2020, Ricci *et al.* 2021, Ye *et al.* 2021), scheint es angesichts der vorgestellten Erkenntnisse ratsamer, stattdessen LORETA oder LAURA einzusetzen (Carboni *et al.* 2021).

## Zusammenfassung

### Bedeutung der vorgestellten Arbeiten

Die ersten vier hier dargestellten Studien unterstreichen, dass bei epileptischen Anfällen Therapieentscheidungen und individuelle Anfallsprognose konsequent zusammengedacht werden müssen. Im klinischen Alltag geschieht dies noch zu selten; so gibt es aktuell bei 50-75% derjenigen, die mit einer akut begonnenen medikamentösen Anfallsprophylaxe von einer Intensivstation entlassen werden, wegen des geringen Risikos weiterer Anfälle keine Indikation für eine langfristige Behandlung (Vorderwülbecke *et al.* 2018).

Die Arbeiten zum Langzeitverlauf genetischer generalisierter Epilepsien sind einzigartig hinsichtlich der Gruppengröße und des Beobachtungszeitraums von über vier Jahrzehnten. Sie zeigen, dass sich die Anfallsprognose mit zunehmendem Lebensalter immer weiter bessert, sodass nach langjähriger Anfallsfreiheit ein Ende der Anfallsprophylaxe erwogen werden sollte. Auch demonstrieren die Studien eine überraschende Homogenität der Prognose zwischen den vier genetischen generalisierten Epilepsiesyndromen (Vorderwülbecke *et al.* 2017, Holtkamp *et al.* 2018, Vorderwülbecke *et al.* 2019). Dies unterstützt die Hypothese, dass es sich bei ihnen um unterschiedliche Ausprägungsarten desselben neurobiologischen Kontinuums handelt, wie der Autor kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammenfasste (Vorderwülbecke *et al.* 2022).

Die letzten drei dargestellten Studien zur interiktalen EEG-Quellenlokalisierung unterstreichen, dass die verschiedenen möglichen Herangehensweisen mit Bedacht ausgewählt werden müssen, so z. B. die verwendeten Elektroden in Abhängigkeit vom genutzten Kopfmodell (Vorderwülbecke *et al.* 2020). Von besonderer Bedeutung sind die Feststellungen, dass vermeintlich modernere Algorithmen nicht zwangsläufig eine verbesserte Präzision mit sich bringen (Carboni *et al.* 2021) und dass das hochauflösende EEG mit mehr als 64 Elektroden dem konventionellen, niedrigauflösenden EEG für die interiktale EEG-Quellenlokalisierung nicht zwangsläufig überlegen ist (Vorderwülbecke *et al.* 2021b).

### Ausblick

Um die Evidenz zu derzeitiger Behandlungspraxis und Prognose akut-symptomatischer Anfälle zu stärken, hat der Autor 2018 eine multizentrische Beobachtungsstudie initiiert, deren Rekrutierung 2021 abgeschlossen werden konnte (Herzig-Nichtweiß *et al.* 2021). Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, dass im neurointensivmedizinischen Alltag künftig besser zwischen akut-symptomatischen und unprovzierten Anfällen unterschieden wird und dass eine medikamentöse Anfallsprophylaxe nach akut-symptomatischem Anfall möglichst noch

vor Entlassung von der Intensivstation oder aus dem Krankenhaus beendet wird, sofern nicht individuelle Gründe dagegensprechen.

Individuelle Daten von Menschen mit JME aus der „Janz’schen Kohorte“ sind in eine Metaanalyse über insgesamt 2.518 Personen eingeflossen, die derzeit im Peer Review begutachtet wird (Stevelink *et al.*, in Begutachtung). Ziel ist ein Online-Kalkulator zur Abschätzung des individuellen Risikos für Pharmakoresistenz und für erneute Anfälle nach Absetzen der medikamentösen Anfallsprophylaxe bei JME.

Der klinische Datensatz zu 45 Patient:innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und bekannter Anfallssituation 12 Monate nach resektiver Epilepsiechirurgie, welcher zwei der vorgestellten Arbeiten zugrunde lag (Vorderwülbecke *et al.* 2020, Carboni *et al.* 2021), wird im laufenden Jahr anonymisiert frei zur Verfügung gestellt werden, zusammen mit einem „Data Descriptor Paper“ (Vorderwülbecke *et al.*, in Vorbereitung). Dies soll es Forschungsgruppen weltweit ermöglichen, verschiedene technisch-informatische Herangehensweisen an die EEG-Quellenlokalisierung vergleichend zu validieren. Zudem führt der Autor derzeit eine prospektive Studie zu Aufwand und Ertrag der Implementierung der niedrigauflösenden, interiktalen EEG-Quellenlokalisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik durch (Vorderwülbecke *et al.* 2021a) und plant eine Machbarkeitsstudie zur Einbeziehung minimal-invasiver Sphenoidalelektroden in die ansonsten nicht-invasive EEG-Quellenlokalisierung.

Alle diese Vorhaben eint das übergeordnete Ziel, Menschen mit epileptischen Anfällen einer optimalen, maßgeschneiderten Therapie auf Basis ihrer individuellen Anfallsprognose zuzuführen.

## Literaturverzeichnis

- Alsfook BAA, Brodie MJ, Walters M, Kwan P, Chen Z. Tolerability of Antiseizure Medications in Individuals With Newly Diagnosed Epilepsy. *JAMA Neurol* 2020;77(5):574-581. 10.1001/jamaneurol.2020.0032
- Baroumand AG, van Mierlo P, Strobbe G, Pinborg LH, Fabricius M, Rubboli G, et al. Automated EEG source imaging: a retrospective, blinded clinical validation study. *Clin Neurophysiol* 2018. 10.1016/j.clinph.2018.09.015
- Bast T, Boppel T, Rupp A, Harting I, Hoechstetter K, Fauser S, et al. Noninvasive source localization of interictal EEG spikes: effects of signal-to-noise ratio and averaging. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(6):487-497. 10.1097/01.wnp.0000232208.14060.c7
- Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2123-2129. 70/22\_Part\_2/2123 [pii];10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d [doi]
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51(4):671-675. EPI2285 [pii];10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x [doi]
- Beghi E, Beretta S, Colombo M, Bianchi E, Carone D, Zanchi C, et al. Discontinuation of antiseizure medications in seizure-free patients with long-term follow-up: Patients' profile, seizure recurrence, and risk factors. *Epilepsy Behav* 2021;117:107871. 10.1016/j.yebeh.2021.107871
- Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *Neurologist* 2012;18(3):109-119. 10.1097/NRL.0b013e318251e6c3
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676-685. EPI2522 [pii];10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x [doi]
- Berg AT, Levy SR, Testa FM, Blumenfeld H. Long-term seizure remission in childhood absence epilepsy: might initial treatment matter? *Epilepsia* 2014;55(4):551-557. 10.1111/epi.12551 [doi]
- Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987;37(6):993-1000.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14(6):615-624. S1474-4422(15)00042-3 [pii];10.1016/S1474-4422(15)00042-3 [doi]
- Bien CG, Holtkamp M. "Autoimmune Epilepsy": Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Curr* 2017;17(3):134-141. 10.5698/1535-7511.17.3.134

- Boldt J, Haisch G. The situation of intensive care in Germany - results of a questionnaire. *Intensivmed* 2000;37(3):195-205.
- Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol* 2016;23(3):455-463. 10.1111/ene.12739
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliémoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011;134(Pt 10):2887-2897. awr243 [pii];10.1093/brain/awr243 [doi]
- Brown JW, Lawn ND, Lee J, Dunne JW. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(1):60-64. 10.1136/jnnp-2013-307529
- Burakgazi E, French JA. Treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord* 2016;18(3):228-239. 10.1684/epd.2016.0836
- Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, Peeters EA, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res* 2009;83(2-3):249-256. S0920-1211(08)00356-2 [pii];10.1016/j.eplepsyres.2008.11.011 [doi]
- Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73(13):1041-1045. 73/13/1041 [pii];10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f [doi]
- Carboni M, Brunet D, Seeber M, Michel CM, Vulliémoz S, Vorderwülbecke BJ. Linear distributed inverse solutions for interictal EEG source localisation. *Clin Neurophysiol* 2021;133:58-67. 10.1016/j.clinph.2021.10.008
- 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):279-286. 10.1001/jamaneurol.2017.3949
- Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(12):1322-1329. 10.1136/jnnp-2016-313831
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-399.
- Daci A, Bozalija A, Jashari F, Krasniqi S. Individualizing Treatment Approaches for Epileptic Patients with Glucose Transporter Type1 (GLUT-1) Deficiency. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). 10.3390/ijms19010122

- Danhofer P, Brazdil M, Oslejskova H, Kuba R. Long-term seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy; a retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure* 2014;23(6):443-447. S1059-1311(14)00068-5 [pii];10.1016/j.seizure.2014.03.002 [doi]
- Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998;352(9125):383-390. 10.1016/S0140-6736(98)02158-8
- Doudoux H, Fournier M, Vercueil L. Postictal syndrome: The forgotten continent. An overview of the clinical, biochemical and imaging features. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(1-2):62-74. 10.1016/j.neurol.2019.02.005
- Duden. Konvulsion, <https://www.duden.de/rechtschreibung/Konvulsion>; 2022 [Stand 02.02.2022].
- Duez L, Tankisi H, Hansen PO, Sidenius P, Sabers A, Pinborg LH, et al. Electromagnetic source imaging in presurgical workup of patients with epilepsy: A prospective study. *Neurology* 2019;92(6):e576-e586. 10.1212/WNL.0000000000006877
- Elger CE, Berkenfeld R, Bast T, Bauer J, Hamer HM, Malter M, et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie H, Hrsg. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2017.
- Engel J, Jr. The current place of epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 2018;31(2):192-197. 10.1097/WCO.0000000000000528
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296-303. 10.1212/WNL.0000000000003509
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-482. 10.1111/epi.12550 [doi]
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522-530. 10.1111/epi.13670 [doi]
- Foged MT, Martens T, Pinborg LH, Hamrouni N, Litman M, Rubboli G, et al. Diagnostic added value of electrical source imaging in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A prospective study. *Clin Neurophysiol* 2020;131(1):324-329. 10.1016/j.clinph.2019.07.031
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12(4):245-253. 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x



- Galovic M, Döhler N, Erdelyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018;17(2):143-152. 10.1016/S1474-4422(17)30404-0
- Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA* 2016;316(24):2657-2668. 10.1001/jama.2016.18625
- Geis C, Planaguma J, Carreno M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest* 2019;129(3):926-940. 10.1172/JCI125178
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53(8):1379-1386. 10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x [doi]
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung nach Krankenkasse/-versicherung 1993, [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=17250840&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=471&p\\_version=1&p\\_ansnr=12110768](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=17250840&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=471&p_version=1&p_ansnr=12110768); 2022a [Stand 16.03.2022].
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Intensivmedizinische Versorgung/Intermediate Care in Krankenhäusern (Betten) sowie Aufenthalte (Behandlungsfälle und Berechnungs-/Belegungstage) 2016, [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_page?p\\_uid=gast&p\\_aid=98323020&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=841&p\\_ansnr=72303342&p\\_version=4&D.000=3738&D.923=11857](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gast&p_aid=98323020&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=841&p_ansnr=72303342&p_version=4&D.000=3738&D.923=11857); 2022b [Stand 17.03.2022].
- Grave de Peralta Menendez R, Gonzalez Andino SL, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr* 2001;14(2):131-137.
- Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia* 2005;46(11):1796-1801. EPI277 [pii];10.1111/j.1528-1167.2005.00277.x [doi]
- Habib MA, Ibrahim F, Mohktar MS, Kamaruzzaman SB, Lim KS. Recursive independent component analysis (ICA)-decomposition of ictal EEG to select the best ictal component for EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2020;131(3):642-654. 10.1016/j.clinph.2019.11.058
- Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 1994;32(1):35-42. 10.1007/BF02512476
- Hantus S. Epilepsy Emergencies. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):173-190. 10.1212/CON.0000000000000285

- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71(6):576-586. 10.4065/71.6.576
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338(7):429-434. 10.1056/NEJM199802123380704
- He B, Sohrabpour A, Brown E, Liu Z. Electrophysiological Source Imaging: A Noninvasive Window to Brain Dynamics. *Annu Rev Biomed Eng* 2018;20:171-196. 10.1146/annurev-bioeng-062117-120853
- Herzig-Nichtweiß J, Salih F, Berning S, Malter M, Pelz J, Lochner P, et al. Studienprotokoll: Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle (PROSA-Register) – eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie. *Z Epileptol* 2021;34:349–354. 10.1007/s10309-021-00444-x
- Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50(5):1102-1108. EPI1945 [pii];10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x [doi]
- Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinkka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy--a long-term observational study. *Epilepsy Res* 2014;108(10):1817-1824. S0920-1211(14)00241-1 [pii];10.1016/j.eplepsyres.2014.09.008 [doi]
- Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann. Neurol* 2014;75(2):298-302. 10.1002/ana.24103 [doi]
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal* 2017;2(2):103-115. 10.1177/2396987317705536
- Holtkamp M\*, Janz D\*, Kirschbaum A, Kowski AB, Vorderwülbecke BJ. Absence epilepsy beyond adolescence: an outcome analysis after 45 years of follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2018;89(6):603-610. jnnp-2017-317052 [pii];10.1136/jnnp-2017-317052 [doi]. \* Geteilte Erstautorenschaft
- Holtkamp M, Schmitt FC. Definitionen. In: Holtkamp M, Stefan H, Schmitt FC, Hrsg. *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter*. Berlin: Springer; 2021, S. 3-10.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen ME, Jagoda AS, Fesmire FM. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann. Emerg. Med* 2014;63(4):437-447. S0196-0644(14)00080-8 [pii];10.1016/j.annemergmed.2014.01.018 [doi]

- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72(5):449-459. 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00900.x
- Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 2016;86(8):704-712. 10.1212/WNL.0000000000002390
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, group MMS. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5(4):317-322. 10.1016/S1474-4422(06)70383-0
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-1077. EPI2397 [pii];10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x [doi]
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16(7):523-531. S1474-4422(17)30114-X [pii];10.1016/S1474-4422(17)30114-X [doi]
- Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003a;114(1):63-69. 10.1016/s1388-2457(02)00337-1
- Lantz G, Spinelli L, Seeck M, de Peralta Menendez RG, Sottas CC, Michel CM. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2003b;20(5):311-319.
- Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, Hrsg. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence*. Eastleigh: John Libbey Eurotext; 2002, S. 285-303.
- Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021;35(9):935-963. 10.1007/s40263-021-00827-8
- MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48(6):833-841.
- Mahjoory K, Nikulin VV, Botrel L, Linkenkaer-Hansen K, Fato MM, Haufe S. Consistency of EEG source localization and connectivity estimates. *Neuroimage* 2017;152:590-601. 10.1016/j.neuroimage.2017.02.076

- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021a;397(10282):1375-1386. 10.1016/S0140-6736(21)00246-4
- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021b;397(10282):1363-1374. 10.1016/S0140-6736(21)00247-6
- Mégevand P, Seeck M. Electric source imaging for presurgical epilepsy evaluation: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(5):405-412. 10.1080/17434440.2020.1748008
- Merlet I, Paetau R, Garcia-Larrea L, Uutela K, Granstrom ML, Mauguiere F. Apparent asynchrony between interictal electric and magnetic spikes. *Neuroreport* 1997;8(5):1071-1076. 10.1097/00001756-199703240-00002
- Michel CM, Brunet D. EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Front Neurol* 2019;10:325. 10.3389/fneur.2019.00325 [doi]
- Montes-Restrepo V, van Mierlo P, Strobbe G, Staelens S, Vandenberghe S, Hallez H. Influence of skull modeling approaches on EEG source localization. *Brain Topogr* 2014;27(1):95-111. 10.1007/s10548-013-0313-y
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18(1):49-65.
- Pascual-Marqui RD. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagn* 1999;1(1):75-86.
- Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl D:5-12.
- Pascual-Marqui RD, Pascual-Montano AD, Lehmann D, Kochi K, Esslen M, Jancke L, et al. Exact low resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA). *Neuroimage* 2006;31(Suppl 1).
- Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11(9):792-802. S1474-4422(12)70153-9 [pii];10.1016/S1474-4422(12)70153-9 [doi]
- Plummer C, Wagner M, Fuchs M, Harvey AS, Cook MJ. Dipole versus distributed EEG source localization for single versus averaged spikes in focal epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2010;27(3):141-162. 10.1097/WNP.0b013e3181dd5004

- Plummer C, Vogrin SJ, Woods WP, Murphy MA, Cook MJ, Liley DTJ. Interictal and ictal source localization for epilepsy surgery using high-density EEG with MEG: a prospective long-term study. *Brain* 2019;142(4):932-951. 10.1093/brain/awz015
- Punia V, Honomichl R, Chandan P, Ellison L, Thompson N, Sivaraju A, et al. Long-term continuation of anti-seizure medications after acute stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(9):1857-1866. 10.1002/acn3.51440
- Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995;45(8):1469-1476.
- Ricci L, Tamilia E, Alhilani M, Alter A, Scott Perry M, Madsen JR, et al. Source imaging of seizure onset predicts surgical outcome in pediatric epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2021;132(7):1622-1635. 10.1016/j.clinph.2021.03.043
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1114-1126. 10.1016/S1474-4422(14)70156-5
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-521. 10.1111/epi.13709
- Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013;81(24):2128-2133. 01.wnl.0000437303.36064.f8 [pii];10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8 [doi]
- Sharma P, Seeck M, Beniczky S. Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2019;10:1250. 10.3389/fneur.2019.01250
- Sillanpää M, Anttinen A, Rinne JO, Joutsa J, Sonninen P, Erkinjuntti M, et al. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia* 2015;56(11):1774-1783. 10.1111/epi.13187 [doi]
- Stevelink R, Al-Toma D, Jansen FE, Lamberink HJ, Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M, et al. Individualised prediction of drug resistance and of seizure recurrence after medication withdrawal in patients with juvenile myoclonic epilepsy. In *Begutachtung*.
- Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur. J. Neurol* 2018. 10.1111/ene.13811 [doi]
- Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2):CD001902. 10.1002/14651858.CD001902.pub2
- Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8):CD009900. 10.1002/14651858.CD009900.pub2

- Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J. Neurol* 2004;251(10):1235-1241. 10.1007/s00415-004-0521-1 [doi]
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-1523. 10.1111/epi.13121 [doi]
- UMC Utrecht. AED withdrawal risk retrieval, <http://epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal>; 2017 [Stand 09.03.2022].
- Unterberger I, Trinka E, Luef G, Bauer G. Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal: clinical data and genetics. *Epilepsy Res* 2001;44(1):19-25. S0920-1211(00)00210-2 [pii]
- van Mierlo P, Strobbe G, Keereman V, Birot G, Gadeyne S, Gschwind M, et al. Automated long-term EEG analysis to localize the epileptogenic zone. *Epilepsia Open* 2017;2(3):322-333. 10.1002/epi4.12066
- van Mierlo P\*, Vorderwülbecke BJ\*, Staljanssens W, Seeck M, Vulliémox S. Ictal EEG source localization in focal epilepsy: Review and future perspectives. *Clin Neurophysiol* 2020;131(11):2600-2616. 10.1016/j.clinph.2020.08.001. \* Geteilte Erstautorenschaft
- Vorderwülbecke BJ, Carboni M, Tourbier S, Spinelli L, Korff CM, Momjian S, et al. High-density EEG source localisation of averaged interictal epileptic discharges validated by surgical outcome. In Vorbereitung.
- Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia* 2017;58(7):1244-1250. 10.1111/epi.13761 [doi]
- Vorderwülbecke BJ, Lichtner G, von Dincklage F, Holtkamp M. Acute antiepileptic drug use in intensive care units. *J Neurol* 2018;265(12):2841-2850. 10.1007/s00415-018-9069-3
- Vorderwülbecke BJ, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Holtkamp M. Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol* 2019;266(10):2554-2559. 10.1007/s00415-019-09457-z
- Vorderwülbecke BJ\*, Carboni M\*, Tourbier S, Brunet D, Seeber M, Spinelli L, et al. High-density Electric Source Imaging of interictal epileptic discharges: How many electrodes and which time point? *Clin Neurophysiol* 2020;131(12):2795-2803. 10.1016/j.clinph.2020.09.018. \* Geteilte Erstautorenschaft.
- Vorderwülbecke BJ, Baag T, Holtkamp M. Studiendokument DRKS00023852. Aufwand und Ertrag einer Implementierung der EEG-Quellenlokalisierung in der prächirurgischen

- Epilepsiediagnostik, [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00023852](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00023852); 2021a [Stand 06.07.2021].
- Vorderwülbecke BJ, Baroumand AG, Spinelli L, Seeck M, van Mierlo P, Vulliémoz S. Automated interictal source localisation based on high-density EEG. *Seizure* 2021b;92:244-251. 10.1016/j.seizure.2021.09.020
- Vorderwülbecke BJ, Wandschneider B, Weber Y, Holtkamp M. Genetic generalized epilepsies in adults - challenging assumptions and dogmas. *Nat Rev Neurol* 2022;18:71-83. 10.1038/s41582-021-00583-9
- West S, Nevitt SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD010541. 10.1002/14651858.CD010541.pub3
- Wikipedia. Antikonvulsivum, <https://de.wikipedia.org/wiki/Antikonvulsivum>; 2022 [Stand 02.02.2022].
- Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47(4):912-918.
- Wolf P. Remission of epilepsy as a function of time. *Epilepsy Behav* 2016;61:46-50. 10.1016/j.yebeh.2016.04.043
- Ye S, Yang L, Lu Y, Kucewicz MT, Brinkmann B, Nelson C, et al. Contribution of Ictal Source Imaging for Localizing Seizure Onset Zone in Patients With Focal Epilepsy. *Neurology* 2021;96(3):e366-e375. 10.1212/WNL.0000000000011109
- Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 2019;15(10):594-606. 10.1038/s41582-019-0224-y

## **Danksagung**

Allen voran danke ich Professor Dr. med. Martin Holtkamp, Berlin, für seine jahrelange Förderung, seine jederzeit konstruktiv-kritische Begleitung und die menschlich sehr angenehme Zusammenarbeit. Unter meinen weiteren akademischen Mentoren will ich Herrn Dr. med. Andreas Zakrzewicz und Herrn PD Dr. med. Pascal Grosse, beide Berlin, sowie Professor Serge Vulliémoz MD PhD, Genf/CH, hervorheben, von denen ich jeweils so vieles und so Unterschiedliches lernen durfte.

Stellvertretend für meine zahlreichen Kolleg:innen und Mitstreiter:innen danke ich besonders Herrn Dr. med. Julian Maroski (†), Berlin, und Frau Margherita Carboni PhD, Genf/CH bzw. Luzern/CH, für die intensive und fruchtbare Kooperation.

In meinem persönlichen Umfeld danke ich vor allem meinen Eltern, die von Anfang an meine Kreativität und meinen Forschungsdrang gefördert haben, und in ganz herausgehobener Weise meiner großartigen Frau Leonora für ihr Verständnis, ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihre Zuneigung.



## Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

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

---

Datum

---

Unterschrift