

# **Neuropathologisches Spektrum bei Patient\*innen mit ungünstiger Entwicklung kognitiver Leistungen nach Epilepsiechirurgie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Annika Reimers**

aus Herzberg am Harz

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Albert J. Becker
2. Gutachter: Prof. Dr. Florian Mormann

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.06.2024

Aus dem Institut für Neuropathologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Torsten Pietsch

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	6
1.1 Einleitung	6
1.2 Material und Methoden	8
1.3 Ergebnisse	12
1.4 Diskussion	17
1.5 Zusammenfassung	23
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	25
<b>2. Veröffentlichung</b>	31
Abstract	31
Introduction	31
Materials and Methods	32
Results	33
Discussion	36
References	43
<b>3. Danksagung</b>	46

## Abkürzungsverzeichnis

ABC-Reagenz	Avidin/biotinylierte Meerrettichperoxidase
AE	autoimmune Enzephalitis
A/T/N-Klassifikation	Amyloid/Tau/Neurodegeneration-Klassifikation
A $\beta$	Beta-Amyloid
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FCD	fokale kortikale Dysplasie
FDG-PET	18F-Fluor-Desoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
GFAP	saures Gliafaserprotein
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HIER	heat-induced epitope retrieval
HLA-DR	Humanes Leukozyten-Antigen – Isotyp DR
HRP	Meerrettichperoxidase (horseradish-peroxidase)
HS	Hippocampussklerose
iGlio	isolierte Gliose
ILAE	International League against Epilepsy
LE	limbische Enzephalitis
LEAT	long-term epilepsy associated tumor
MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment)
m-RNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NfL	neurofilament light chain

NGS	Normales Ziegenserum (Normal Goat Serum)
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PLNTY	polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters (polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young)
pTau	phosphoryliertes Tau-Protein
SAH	selektive Amygdalahippocampektomie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TLE	Temporallappenepilepsie

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Epilepsien können durch eine Vielzahl verschiedener Ursachen ausgelöst werden und stellen typischerweise die Konsequenz transienter, abnorm synchroner bzw. exzessiver Aktivität neuronaler Zellverbände dar (Fisher et al., 2014). Gegenüber generalisierten, häufig genetisch bedingten Epilepsien, die vielfach bereits im frühen Kindesalter auftreten, sind solche mit fokalem Ursprung zumeist erworben und betreffen Patient\*innen ab dem Jugend- und frühen Erwachsenenalter. Als Besonderheit zeigen fokale Epilepsien bei etwa einem Drittel der betroffenen Patient\*innen eine Pharmakoresistenz, sind jedoch häufig gut operabel, woraus in der Regel bei insgesamt stabilen kognitiven Leistungsspektren eine Anfallskontrolle resultiert (Andersson-Roswall et al., 2010; Vakharia et al., 2018).

Entsprechende epilepsiechirurgische Resektate lassen ein neuropathologisches Spektrum an Primärpathologien erkennen, welches neben niedriggradigen Läsionen insbesondere die Hippocampusklerose (HS) bei Patient\*innen mit pharmakoresistenter Schläfenlappenepilepsie (Temporallappenepilepsie, TLE) umfasst (Blumcke et al., 2017). Diese ist durch einen segmentalen Verlust von Pyramidenzellen, vor allem des CA1 und CA4 Segments, sowie begleitender reaktiver Gliose gekennzeichnet (Blümcke et al., 2013). Auslöser einer Entwicklung des HS-Schädigungsmusters können mit spezifischen Antikörpern vergesellschaftete limbische Enzephalitiden (LE) sein (Bauer und Bien, 2016).

Häufige Epilepsie-assoziierte Läsionen umfassen kortikale Dysplasien und hochdifferenzierte gehirneigene Tumore mit dem Gangliogliom als häufigste Entität (long-term epilepsy associated tumors, LEAT) (Slegers und Blumcke, 2020; Thom et al., 2012). Benachbart zum gehirneigenen Tumor können Störungen der kortikalen Architektur und Organisation, wie z.B. eine Hypoplasie oder eine Aufhebung des sechsschichtigen kortikalen Aufbaus, sowie zelluläre Auffälligkeiten im Sinne von hypertrophen bzw. veränderten Neuronen auftreten (Blumcke et al. 2017). Diese sogenannten fokalen kortikalen Dysplasien (FCDs) sind häufige Befunde bei therapierefraktären Epilepsien und treten auch unabhängig von Tumoren auf. Sie lassen sich neuropathologisch in drei

Unterkategorien klassifizieren, wobei FCD Typ I und II als isolierte Läsionen auftreten und weiter unterteilt werden in Läsionen mit entweder radiärer (Ia) oder tangentialer (Ib) Dyslaminiierung des Kortex und Läsionen mit dem zusätzlichen Vorkommen dysmorpher Neurone ohne (IIa) oder mit sogenannten Ballonzellen (IIb). FCD Typ III hingegen tritt in Kombination mit weiteren Läsionen auf, wie beispielsweise der HS (IIIa) oder einem Epilepsie-assoziierten Tumor (IIIb) (Blümcke et al., 2011).

Entscheidend in Bezug auf den Erfolg epilepsiechirurgischer Eingriffe sind neben der Anfallskontrolle insbesondere die Auswirkungen des Eingriffs auf die kognitiven Fähigkeiten. In Langzeitstudien hat sich erwiesen, dass wesentliche kognitive Fähigkeiten bei der überwältigenden Mehrheit epilepsiechirurgischer Patient\*innen stabil bleiben oder sich im Verlauf eher verbessern (Andersson-Roswall et al., 2010; Helmstaedter et al., 2018; Skirrow et al., 2015). Dies ist jedoch nicht bei allen epilepsiechirurgischen Patient\*innen der Fall.

Diese Arbeit widmet sich daher einer Gruppe von Patient\*innen mit fokalen Epilepsien, die einen ungewöhnlichen postoperativen Leistungsabfall in Bezug auf kognitive Fähigkeiten nach epilepsiechirurgischem Eingriff zeigt. Die Grundhypothese dieser Arbeit lautet, dass Patient\*innen mit einem ungünstigen kognitiven Verlauf nach epilepsiechirurgischen Eingriffen eine neuropathologische Sekundärpathologie aufweisen, welche einem günstigen kognitiven Verlauf postoperativ entgegensteht. Zur detaillierten Untersuchung dieser Hypothese wurden entsprechende Patient\*innen in einem umfassenden retrospektiven Kollektiv identifiziert und neuropathologisch detailliert re-analysiert. Als Kontrolle diente ein Patient\*innenkollektiv mit einem äquivalenten klinischen Profil, jedoch typisch günstigen kognitiven Verlaufsparemtern postoperativ.

## 1.2 Material und Methoden

### 1.2.1 Patient\*innenkohorte und Kontrollkollektiv

In die Studie wurden 24 epilepsiechirurgische Patient\*innen eingeschlossen, welche am Universitätsklinikum Bonn in den Jahren 1988 bis 2019 operativ behandelt worden waren. Retrospektiv wurden von den neuropsychologischen Kollegen mittels Datenbanksuche zunächst alle Patient\*innen erfasst, die postoperativ mindestens zwei neuropsychologische Untersuchungen erhalten hatten ( $n = 355$ ). Innerhalb dieser Patienten\*innengruppe wurden über die Suchwörter „deteriorate\*/decline\*“ diejenigen Patient\*innen ausgewählt, die eine kognitive Verschlechterung von einer zur nächsten Untersuchung gezeigt hatten ( $n = 132$ ). In die Studie mit eingeschlossen wurden weiterhin nur Patient\*innen mit Alter  $>18$  Jahre bei der letzten neuropsychologischen Untersuchung und signifikant kognitivem Abbau postoperativ. Hierbei standen vor allem verbale Fähigkeiten und das figural episodische Gedächtnis sowie exekutive Funktionen im Fokus. Patient\*innen mit primärer Verschlechterung der Stimmung oder mit rein subjektiv empfundener kognitiver Verschlechterung wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patient\*innen mit einer definitiven LE nicht in die Studie involviert, da eine LE in einem Großteil der Fälle mit kognitiven Einschränkungen einhergeht und eine manifeste LE an sich eine Kontraindikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff darstellt. Zu guter Letzt musste genügend reseziertes Gehirngewebe für eine ausführliche neuropathologische Untersuchung vorhanden sein. Endgültig wurden 24 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen.

Als Kontrollkollektiv wurden Patient\*innen mit einem postoperativ stabilen oder sich bessernden kognitiven Verlauf ausgewählt. Die primäre zur Operation führende neuropathologische Diagnose, die Herdlokalisation (Frontal- oder Temporallappen) sowie das Alter bei Beginn der Anfälle und das Alter bei Operation wurden bestmöglich an die zu untersuchende Patient\*innenkohorte angepasst (siehe Übersicht in **Tab. 1**).

Das Patient\*innenalter der untersuchten Kohorte bei Beginn der Anfälle reichte von 2-50 Jahre (MW = 16,5; SD = 11,6) und das Alter bei Operation von 15-66 Jahre (MW = 34,7; SD = 14,5). Im Kontrollkollektiv variierte das Alter bei Beginn der Anfälle von 1-35 Jahre (MW = 10,6; SD = 10,9) und das Alter bei Operation von 13-51 Jahre (MW = 27,2; SD = 12,3).



**Tab. 1: Patient\*innendaten der untersuchten Kohorte und des Kontrollkollektivs**

<b>Nr.</b>	<b>Alter bei Beginn Ep. (J)</b>	<b>Alter bei Op (J)</b>	<b>Erkr.-Dauer (J)</b>	<b>Primärpathologie</b>	<b>Op-Art</b>	<b>Op-Jahr</b>
<b>Patient*innenkohorte mit ungewöhnlichen Verlaufsparemtern postoperativ</b>						
1	19	42	23	keine segmentale Neurodegeneration	SAH re	2012
2	35	37	2	keine segmentale Neurodegeneration	SAH li	2011
3	16	18	2	keine segmentale Neurodegeneration	LäE re + AH	1994
4	23	34	11	HS	SAH li	2019
5	30	34	4	HS	SAH re	2005
6	8	54	46	HS	SAH li	2005
7	18	66	48	HS	SAH re	2002
8	9	19	10	Gewebefragmente, kompatibel mit HS	SAH re	1995
9	6	31	25	HS	SAH li	1995
10	23	25	2	HS	ATLR re	1992
11	50	58	8	HS	SAH re	2004
12	2	22	20	FCD IIa	LäE li fr	2004
13	7	18	11	Astrozytom (WHO°II)	ATLR li	1998
14	16	45	29	diffuse reaktive Astroglie in grauer und weißer Substanz	part Resektion re fr + MST	1995
15	4	20	16	Gangliogliom (WHO°I)	LäE li temp ohne Hippocampus	1992
16	13	19	6	diffuse reaktive Astroglie in grauer und weißer Substanz	Frontalpol-resektion re	1991
17	7	52	45	HS	ATLR li	1991
18	4	42	38	HS	Temporalpol-resektion li + AH	2016
19	26	47	21	HS	SAH li	2015
20	22	50	28	Gangliogliom (WHO°I)	part Resektion li temp	2008
21	6	26	20	HS	SAH li	2008
22	27	32	5	Kavernom	LäE li temp	1996

23	14	27	13	Gangliogliom (WHO°I)	Temporal-resektionen li	1991
24	11	15	4	PLNTY (WHO°I)	ATLR re	1988

Alter bei Ep.-Beginn (J): MW = 16,5; SD = 11,6; Alter bei Op (J): MW = 34,7; SD = 14,5

### Kontrollkollektiv mit günstigen kognitiven Verlaufsparemtern postoperativ

1	35	40	5	keine segmentale Neurodegeneration	ATLR re	1992
2	1	26	25	keine segmentale Neurodegeneration	ATLR li	1991
3	5	19	14	keine segmentale Neurodegeneration	ATLR li	1991
4	21	34	13	HS	SAH li	1998
5	2	26	24	HS	SAH re	1993
6	14	51	37	HS	SAH li	1994
7	1	30	29	HS	SAH li	1997
8	2	19	17	Gewebefragmente, kompatibel mit HS	ATLR re	1989
9	12	17	5	HS	SAH re	1999
10	14	22	8	HS	ATLR re	1992
11	35	51	16	HS	SAH li	1995
12	6	16	10	FCD IIa	LäE li fr	2009
13	13	13	0	Gangliogliom (WHO°I)	LäE re temp	1994
14	9	36	27	diffuse reaktive Astroglie in grauer und weißer Substanz	part Resektion re fr	1989
15	5	14	9	Gangliogliom (WHO°I)	LäE li temp inkl. Hippocampus	1993
16	4	14	10	diffuse reaktive Astroglie in grauer und weißer Substanz	LäE li fr + MST	1997
17	1	35	34	HS	SAH li	1994

Alter bei Ep.-Beginn (J): MW = 10,6; SD = 10,9; Alter bei Op (J): MW = 27,2; SD = 12,3

Abkürzungen: AH = Amygdalahippocampektomie; ATLR = anteriore Temporallappenresektion; Ep. = Epilepsie; Erkr. = Erkrankung; FCD = fokale kortikale Dysplasie; fr = frontal; HS = Hippocampussklerose; J = Jahre; LäE = Läsionsektomie; li = links; MST = multiple subpiale Transsektionen; MW = Mittelwert; Op = Operation; part = partielle; PLNTY = polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters; re = rechts; SAH = selektive Amygdalahippocampektomie; SD = Standardabweichung; temp = temporal; WHO = World Health Organization

### 1.2.2 Immunhistochemie

Die Operationspräparate wurden zunächst in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Mit Hilfe eines Mikrotoms wurden dünne Gewebeschnitte angefertigt und diese mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Immunhistochemische Analysen wurden mittels 3,3'-Diaminobenzidin (DAB)-Färbung durchgeführt. Hierfür wurden die Präparate zunächst unter Anwendung von Xylol und Ethanol in absteigender Konzentration (100 %, 95 %, 75 %, 50 %) entparaffiniert und die endogene Peroxidase mittels 0,3%iger Lösung  $H_2O_2$  in Methanol für 20 Minuten geblockt. Es folgte ein Waschvorgang mittels Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) für 2 x 5 Minuten. Um die Antigen-Reaktivität wieder herzustellen, wurden die Gewebeschnitte in gepufferter Lösung (Antikörper-abhängig wurden entweder 10 mmol/l Citratpuffer pH 6 oder 1 mmol/l EDTA in 10 mmol/l Tris pH 9 verwendet) bei 600 W für 5 Minuten erhitzt (heat-induced epitope retrieval, HIER). Nach einem erneuten Waschvorgang mittels PBS und unspezifischem Block durch eine 10%ige Lösung Normales Ziegenserum (Normal Goat Serum, NGS) in PBS wurden die Primärantikörper mittels entsprechender Verdünnung in 2,5%iger NGS in PBS vorbereitet, auf die Gewebeschnitte aufgetragen und über Nacht bei 4 °C inkubiert. Zur Anwendung kamen Antikörper gegen NeuN (Millipore, Billerica, MA, 1:1000), GFAP (glial fibrillary acidic protein; Agilent/Dako, Glostrup, Denmark, 1:100), Phosphotau (pTau; AT8; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, 1:50), Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ; Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibody 4G8; Roboscreen Diagnostic, Leipzig, Germany, 1:50), Mikrotubuli-assoziiertes Protein 2 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, 1:20000), CD3 (LN10; Leica, Wetzlar, Germany, 1:50), CD8 (C8; Dako, Glostrup, Denmark, 1:50), CD20 (L-26, Dako, 1:250), CD45 (2,811/PD7-26, Dako, 1:1000), CD68 (KP-1, Dako, 1:50), HLA-DR (Humanes Leukozyten-Antigen – Isotyp DR; CR3-43, Dako, 1:1000) und Syndecan (B-B4; ImmuQuest Seamer, North Yorkshire, UK, 1:50). Nach einem Waschvorgang mittels PBS wurde ein biotinylierter Sekundärantikörper mittels entsprechender Verdünnung (1:2000) in 2,5%iger NGS in PBS vorbereitet, auf die Gewebeschnitte aufgetragen und bei Raumtemperatur für 2 Stunden inkubiert. Im nächsten Schritt wurden die Gewebeschnitte nach einem erneuten PBS-Waschvorgang mit ABC-Reagenz (Avidin/biotinylierte Meerrettichperoxidase, HRP) für 30 Minuten bedeckt, danach erneut mit PBS gewaschen und anschließend mit DAB gefärbt. Im letzten Schritt wurde eine Hämalaun-Gegenfärbung durchgeführt, bevor die Schnitte mit Cytoseal eingedeckelt wurden.

### 1.2.3 Auswertung der neuropathologischen Präparate und Statistik

Die umfassende neuropathologische Re-Analyse der Gehirngewebepräparate der 24 Patient\*innen der Untersuchungskohorte sowie der Gehirngewebepräparate des Kontrollkollektivs erfolgte initial verblindet und unabhängig durch mehrere Untersucher. Die Ergebnisse wurden in einem finalen Schritt in einer konsentierten Evaluation integriert. Zum statistischen Vergleich des Patient\*innenalters bei Epilepsiebeginn und bei Operation (Mittelwert und Standardabweichung) wurde das Softwareprogramm SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY) verwendet.

## 1.3 Ergebnisse

### 1.3.1 Etablierung der Patient\*innenkohorte und des Kontrollkollektivs anhand neurokognitiver Schlüsselparameter

Als Grundlage für die anschließenden neuropathologischen Untersuchungen diene die Charakterisierung von Patient\*innen eines über mehr als 20 Jahre umfassenden retrospektiven epilepsiechirurgischen Kollektivs mit ungewöhnlich ungünstiger Entwicklung neuropsychologischer Parameter postoperativ. Innerhalb dieses Patient\*innenkollektivs zeigten fünf Patient\*innen postoperativ mehrfach kognitive Leistungsverschlechterungen, wobei die neuropsychologischen Untersuchungen sowohl prä- als auch postoperativ mit einer Spannbreite von zwei bis fünf Untersuchungen stattfanden. Von am Projekt beteiligten Neuropsycholog\*innen wurden ausgehend von einem Gesamtkollektiv von 355 Patient\*innen Individuen mit einem signifikanten Verlust neurokognitiver Fähigkeiten postoperativ identifiziert. Im Vordergrund standen hierbei Leistungsverluste des verbalen und figuralen Gedächtnisses sowie der Exekutivfunktionen (Grote et al., 2023; Helmstaedter et al., 2018). Von Patient\*innen mit entsprechend ungünstigem kognitiven Verlauf postoperativ waren für  $n = 24$  aussagekräftige epilepsiechirurgische Biopsate verfügbar, welche auf Basis umfassender neuropathologischer Untersuchungen spezifische Veränderungen erkennen ließen (Kapitel 1.3.2 bis 1.3.4). Ein Kontrollkollektiv von Patient\*innen ohne substanzielle neuropsychologische Verluste postoperativ wurde in Bezug auf wesentliche Parameter, unter anderem Läsionslokalisation, Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung sowie Primärpathologie, zusammengestellt.

### 1.3.2 Spektrum fokaler epilepsiechirurgischer Primärpathologien innerhalb der Patient\*innenkohorte und des Kontrollkollektivs

Die Gewebeproben der untersuchten Patient\*innenkohorte stammten zu 88 % (n = 21) aus dem Temporal- und zu 13 % (n = 3) aus dem Frontallappen, wobei sowohl größere Resektionen (Lobektomien/Läsionsektomien) als auch insbesondere temporal umschriebene Resektionen (selektive Amygdalahippocampektomie, SAH) vorgenommen wurden. Die Primärdiagnosen der 24 untersuchten Patient\*innen umfassten zum Großteil neuropathologische Befunde, die typischerweise bei chronisch fokalen Epilepsien zu finden sind: HS (n = 12), LEATs (Gangliogliom, n = 3; niedrig-gradiges Astrozytom, n = 1; PLNTY (polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters), n = 1), FCD IIa (n = 1) und ein Kavernom (n = 1). Weitere Primärpathologien waren Hippocampi ohne segmentale Neurodegeneration (n = 3) sowie extratemporales Gehirngewebe mit diffuser reaktiver Astroglie (n = 2).

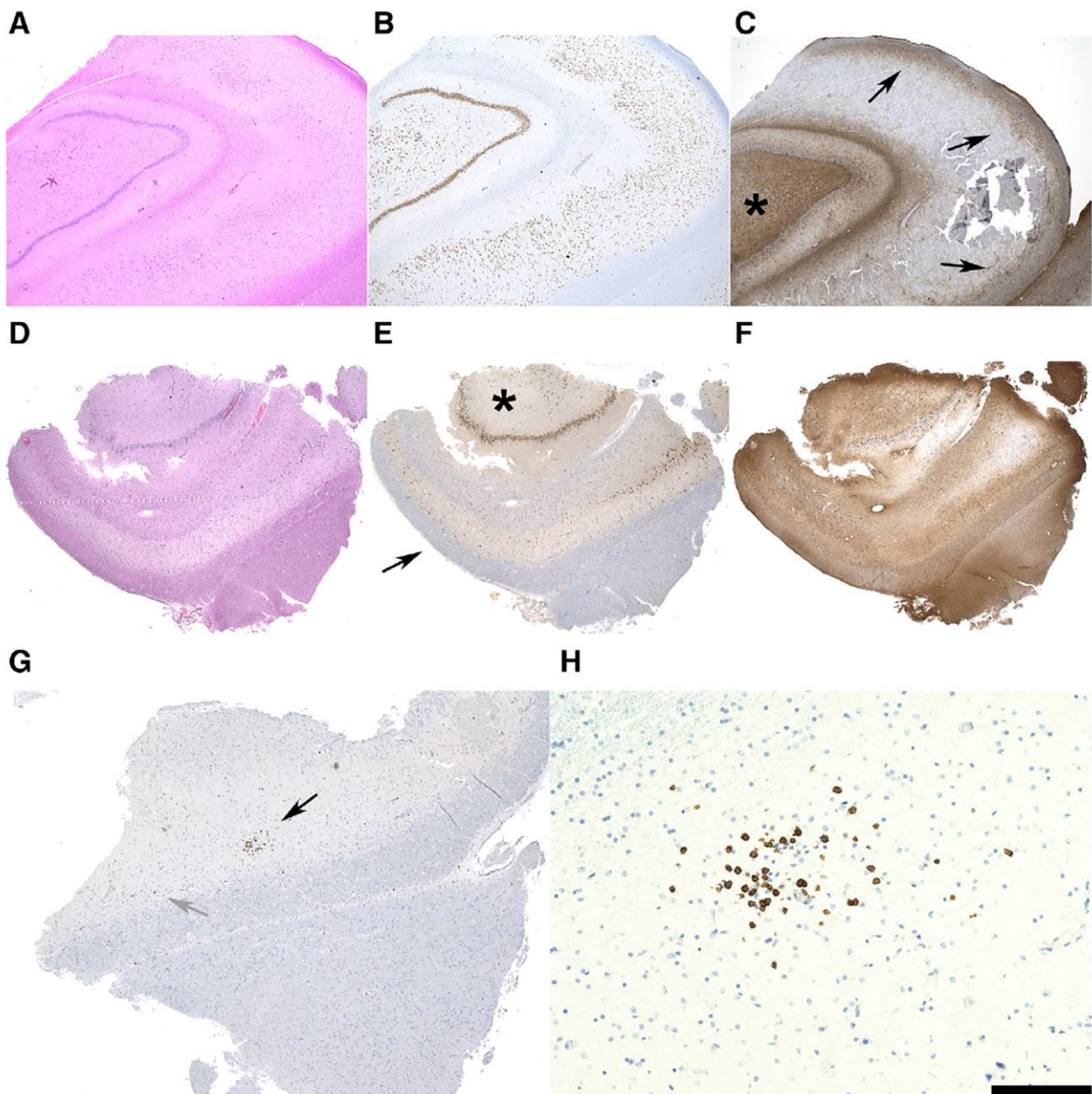
Die Gewebeproben des Kontrollkollektivs stammten zu 82 % (n = 14) aus dem Temporal- und zu 18 % (n = 3) aus dem Frontallappen und zeigten ein ähnliches Spektrum an Primärpathologien: HS (n = 9), Gangliogliom (n = 2), FCD IIa (n = 1), extratemporales Gehirngewebe mit diffuser reaktiver Astroglie (n = 2) sowie Hippocampi ohne segmentale Neurodegeneration (n = 3).

### 1.3.3 Sekundärpathologiespektrum ‚inflammatorische Veränderungen‘

In der umfassenden neuropathologischen Analytik epilepsiechirurgischer Resektate zeigten sich in der Patient\*innenkohorte mit ungünstigem kognitiven Verlauf postoperativ verglichen mit dem Kontrollkollektiv gehäuft über die Primärpathologie hinausgehende Befunde. So ließ eine Subgruppe entsprechender Patient\*innen (n = 3) eine ausgeprägte hippocampale Gliose (isolierte Gliose, ‚iGlio‘) erkennen. Dieses mit einer TLE assoziierte neuropathologische Muster wird von der International League against Epilepsy (ILAE) als ‚no HS, gliosis only‘ geführt (Blümcke et al., 2013). Neuropathologisch standen recht dichte und diffuse Infiltrate reaktiv imponierender Astrozyten mit kräftiger Expression von saurem Gliafaserprotein (GFAP) im Vordergrund des Erscheinungsbildes (**Abb. 1, A-C**). Solche morphologisch hypertrophen Astrozyten sind mit mRNA-Expressionssignaturen vergesellschaftet, die einen ausgeprägt inflammatorischen Charakter entsprechender Zellelemente erkennen lassen (Escartin et al., 2019; Grote et al., 2023; Pekny et al., 2014).

Die von ‚iGlio‘ betroffenen Hippocampi wiesen keinen signifikanten oder gar segmentalen Nervenzellverlust auf. Dieser neuropathologische Aspekt steht in deutlichem Gegensatz zu einem ebenfalls entzündlich imponierenden Befundmuster, welches in einer weiteren Subgruppe von Patient\*innen mit ungünstigem postoperativen kognitiven Verlauf nach epilepsiechirurgischem Eingriff zu finden war. Bei dieser Subgruppe entsprechender Patient\*innen (n = 7) ließ sich ein ausgeprägter hippocampaler Nervenzelluntergang mit einem HS-artigen Schädigungsmuster erkennen. Zudem fand sich ein neuropathologischer Befund, welcher an Veränderungen einer LE (*LE-artig*) erinnert: Abschnittsweise zeigten sich schütterere sowie auch gelegentlich ‚geclustert‘ auftretende CD3- und CD8-positive lymphozytäre Infiltrate (**Abb. 1, D-H**). Insbesondere waren vereinzelte mutmaßlich residuale T-Zellen nach antineuronaler Attacke in Bereichen mit ausgeprägter Neurodegeneration nachweisbar. Die ‚Cluster‘ perineuronal arrangierter zytotoxischer T-Zellen hingegen können das Korrelat einer akuten Inflammation mit Angriff und Zerstörung hippocampaler Neurone darstellen. Nur bei einem der sieben Patient\*innen dieser Subgruppe fanden sich im Gehirngewebeschnitt zusätzliche B-lymphozytäre Infiltrate und Plasmazellen, welche charakteristischerweise mit einer manifesten LE bei Präsenz spezifischer Autoantikörper assoziiert sind (Bauer und Bien, 2016).

Lediglich bei einer Patientin zeigte sich ein einmalig seropositiver Befund mit einem für eine LE eher untypischen anti-Yo Autoantikörper. Diese anti-Yo Positivität lief dabei dem epilepsiechirurgischen Eingriff zeitlich mehrere Jahre voraus und trat bei nachfolgenden serologischen Untersuchungen nicht erneut auf. Die Patient\*innen der vorliegenden Subgruppe erfüllten insgesamt trotz des neuropathologischen Befundmusters adaptiver inflammatorischer Infiltrate nicht die spezifischen Kriterien einer manifesten autoimmunen Enzephalitis (AE)/LE (Graus et al., 2016), sodass die Sekundärpathologie dieser Subgruppe von Patient\*innen in der vorliegenden Arbeit als ‚LE-artig‘ klassifiziert wird. Astroglitische Veränderungen in den Hippocampi dieser Subgruppe von Patient\*innen ließen primär fibrilläre Formationen erkennen.

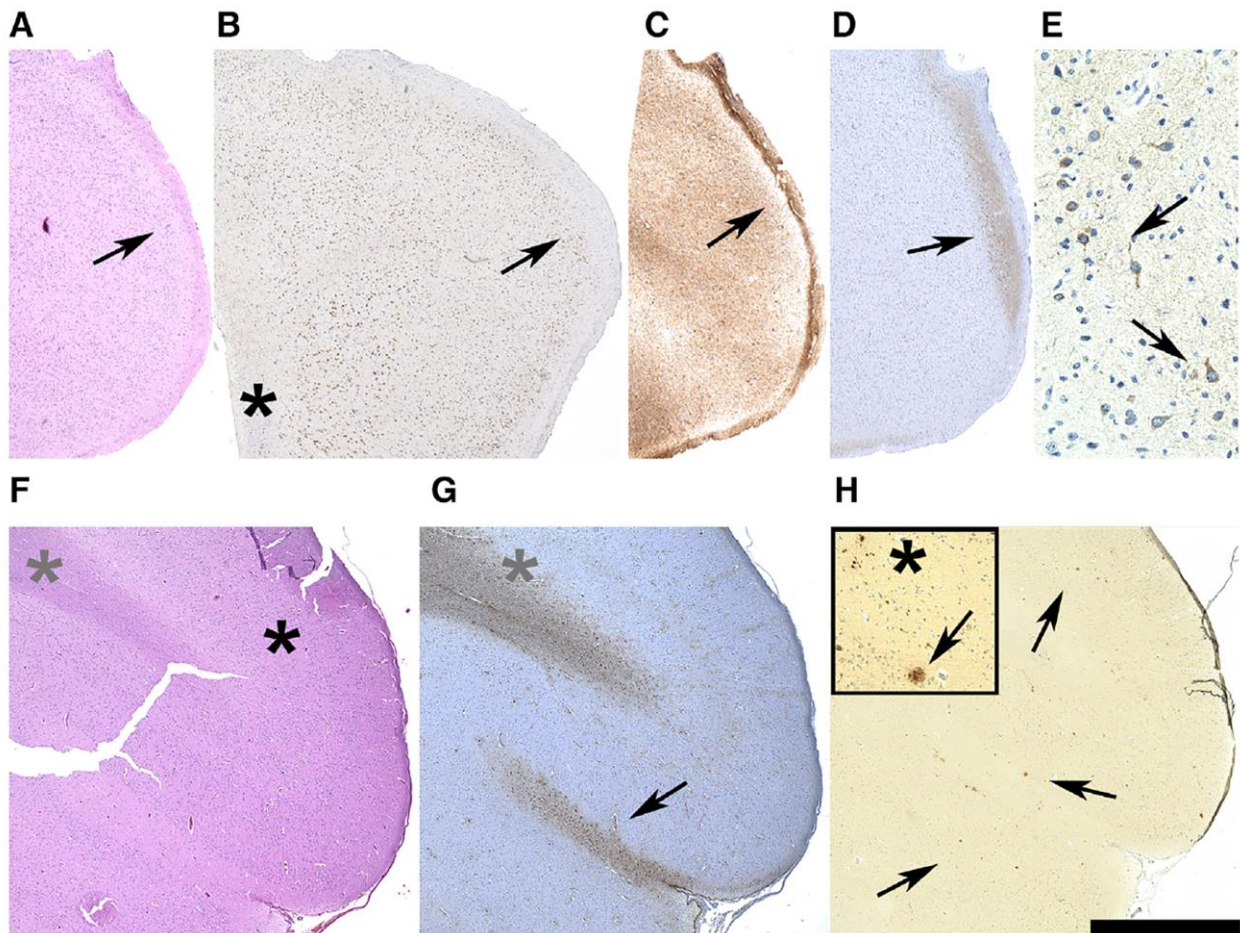


**Abb. 1: Inflammatorische Veränderungen in epilepsiechirurgischen Biopsaten.** (A-C; Patient #3) Hippocampusformation mit Veränderungen im Sinne einer 'Gliose', wobei *kein* segmentaler neuronaler Zellverlust erkennbar ist (A & B; A - HE, B - NeuN Immunhistochemie (IHC)). Eine zelluläre Astrogliose ist akzentuiert in CA1 zu beobachten (Pfeile in C) sowie im Hilus/CA4 (Stern in C; C - GFAP IHC). (D-H; Patientin #4) Hippocampusanteile mit Veränderungen im Sinne einer HS mit segmentalem Nervenzelluntergang in CA1 (Pfeil in E) sowie im Hilus/CA4 (Stern in E; E - NeuN IHC) und diffuser fibrillärer Gliose (F - GFAP IHC). Zytotoxische T-Zellen in CA1. Diese zeigen sich einerseits eingestreut, möglicherweise als Residuen einer fulminant stattgehabten Entzündung mit ausgeprägtem Nervenzelluntergang (grauer Pfeil in G), sowie angrenzend als dichte T-Zell-Konglomerate, deren Verteilung an einen Angriff auf CA1 Neurone denken lässt (schwarzer Pfeil in G; G, H - CD8 IHC; Balkendiagramm entspricht 500 µm in A-F, sowie 250 µm in & 50 µm in H) (adaptiert nach Reimers et al., 2023).



### 1.3.4 Sekundärpathologie ‚neurodegenerative Veränderungen‘

Bei sieben Patient\*innen mit ungünstigen kognitiven Verlaufsparemtern nach epilepsiechirurgischem Eingriff zeigten sich neurodegenerative Veränderungen in Form von A $\beta$ -Ablagerungen oder pTau-assoziierten Pathologiemustern (hyperphosphoryliertes Tau, pTau; **Abb. 2**).



**Abb. 2: Neurodegenerative Sekundärveränderungen in epilepsiechirurgischen Biopsaten.** (A-E; Patientin #15; Lokalisation – temporaler Kortex) Der Kortex zeigt einen regulären sechsschichtigen Aufbau (Pfeile in A & B; A - HE, B - NeuN IHC) und eine deutliche Grenze zum Marklager (Stern in B) sowie diffuse und ‚Chaslin‘ Astroglioseveränderungen (Pfeil in C; GFAP IHC). Es findet sich eine Anreicherung von pTau in Lamina II Neuronen des Kortex (Pfeil in D; AT8 IHC). pTau-positive Neuriten entsprechender Neurone lassen eine Architektur im Sinne neurofibrillärer ‚Tangles‘ erkennen (Pfeile in E; AT8 IHC). (F-H; Patient #16; Lokalisation – frontaler Kortex) Kortikales Gewebe mit scharfer Grenze zwischen grauer (schwarzer Stern in F) und weißer Substanz (grauer Stern in F, G; F - HE, G - GFAP IHC) sowie subpial (schwarzer Pfeil in G) und im Marklager lokalisierter Astrogliose (grauer Stern in G). Wiederholt sind Amyloid-Plaques (Pfeil in H, Hauptbild und Einschub) und auch umschriebene punktförmige Amyloidkonglomerate erkennbar (Stern in H Einschub; H - 4G8 IHC; Balkendiagramm entspricht 500  $\mu$ m in A-D & F-H, 250  $\mu$ m in Einschub von H sowie 50  $\mu$ m in E) (adaptiert nach Reimers et al., 2023).



Ablagerungen von A $\beta$  waren dabei vorrangig in frontalen Gehirngeweberregionen der betroffenen Patient\*innen nachweisbar (frontal n = 3, temporal n = 1), pTau-assoziierte Veränderungen waren hingegen ausschließlich temporal lokalisiert (n = 3). Die pTau-Pathologie spiegelte sich vor allem in Form pathologischer intrazellulärer Aggregate, sogenannten AT8-positiven ‚neurofibrillären Tangles‘, wider. Betroffen waren dabei insbesondere die Hippocampusformation sowie Lamina II Neurone des temporalen Neocortex (**Abb. 2, D-E**). A $\beta$ -Ablagerungen zeigten sich in Form von extrazellulären 4G8-positiven äußerst umschriebenen, punktartigen Ansammlungen sowie umfangreicheren, Plaques-ähnlichen Formationen (**Abb. 2, H**). Beide neurodegenerativen Pathologiebefunde (pTau und A $\beta$ ) fanden sich zudem im Kontext typischer Epilepsie-assoziiierter Primärbefunde. pTau war insbesondere assoziiert mit HS (n = 2) und fand sich zudem bei einer Patientin mit Gangliogliom. Das Vorkommen von A $\beta$  war assoziiert mit dysplastischen (FCD Typ IIa, n = 1) und neoplastischen (Astrozytom, n = 1) Pathologien sowie diffuser reaktiver Astroglie (n = 2). In keinem der vorliegenden Fälle traten pTau- und A $\beta$ -assoziierte Pathologiebefunde parallel auf.

#### 1.3.5 Fälle und Kontrollen ohne Nachweis spezifischer Sekundärpathologie

Bei einem Teil der Patient\*innen mit ungünstigem postoperativen Verlauf hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit ließ sich trotz detaillierter neuropathologischer Untersuchungen keine spezifische Sekundärpathologie im Gehirngewebe feststellen (n = 7). Die neuropathologischen Primärbefunde dieser Patient\*innen zeigten heterogene Befunde aus HS (n = 3), temporalen LEATs (Gangliogliom, n = 2; PLNTY, n = 1) und einem Kavernom (n = 1). In dem Kontrollkollektiv von Patient\*innen ohne substantielle neuropsychologische Verluste postoperativ ließen sich im Gehirngewebe keine entsprechenden Kombinationen spezifischer Epilepsie-assoziiierter Primärpathologien und sekundärer Pathologiemuster erkennen.

#### 1.4 Diskussion

Unsere Studie ergab eine hohe Inzidenz von Sekundärpathologien bei 71 % der Patient\*innen mit ungünstigen kognitiven Verläufen nach epilepsiechirurgischem Eingriff. Es zeigten sich insbesondere inflammatorische (‚LE-artig‘ und ‚Glio‘) sowie neurodegenerative Veränderungen (A $\beta$ -positive Akkumulate und pTau-positive Tangles). Vergleichbare Befunde waren im Kontrollkollektiv nicht nachweisbar. Diese Konstellation

lässt die Interpretation einer relevanten Bedeutung oben genannter Sekundärveränderungen im Kontext der Epilepsie für die kognitive Leistungsfähigkeit zu. In der untersuchten Patient\*innenkohorte wurden in gleichem Maße sowohl größere (Lobektomien/Läsionsektomien) als auch kleinere Resektionen (SAH) durchgeführt, was gegen das Ausmaß der Resektion als entscheidenden Parameter für den kognitiven Verlauf spricht. A $\beta$ - und pTau-positive Akkumulate zeigten sich insbesondere benachbart zu vorbestehenden epileptogenen Läsionen. Dieses Verteilungsmuster legt nahe, dass diese mit Neurodegeneration assoziierten Veränderungen eher im Zuge der Schädigung neuronaler Netzwerke krankheits- und verlaufsmodifizierend als primär epileptogen wirken. Angeborene inflammatorische Veränderungen hingegen erzeugen häufig ausgedehnte, diffizil abgrenzbare epileptogene Zonen, welche auch zu ungünstigen Krankheitsverläufen in Bezug auf die Anfallsfrequenz führen (Grote et al., 2023).

Astrozyten und Mikroglia sind für die angeborene Immunantwort des Gehirns von besonderer Bedeutung. Pathophysiologisch spielen im Rahmen der durch Astrozytenvermittelten Epileptogenese verschiedene Mechanismen eine Rolle: insbesondere eine Dysbalance von Ionen und Neurotransmittern (Coulter und Eid, 2012), die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren aus aktivierten Astrozyten sowie eine geschädigte Blut-Hirn-Schranke (Friedman et al., 2009). Gewebemanipulationen während eines operativen Eingriffs können angeborene Immunreaktionen im Sinne einer Astro- und Mikrogliose *per se* stimulieren (Li et al., 2021). Die durch Gliazellen vermittelte neuronale Erregung und Inflammation triggert nicht nur epileptische Anfälle, sondern kann betroffene neuronale Netzwerke im Sinne epileptogener Veränderungen nachhaltig hyperexzitabel ‚reprogrammieren‘ (Devinsky et al., 2013). Solche Veränderungen könnten postoperativ mit verzögerter kognitiver Erholung bzw. kognitivem Abbau einhergehen.

In MRT-Bildgebungen zeigte sich, dass bei Patient\*innen mit ‚iGlio‘ häufiger dezente bilaterale hippocampale Veränderungen mit abgeschwächtem Signal in der T2-Wichtung vorliegen (Hattingen et al., 2018). Die kognitive Leistung von Patient\*innen mit TLE hängt stark von der strukturellen und funktionellen Integrität des Hippocampus ab (Witt et al., 2015). Eine bilaterale und eher diffuse Pathologie entzieht sich daher nicht nur einer operativ effektiven Behandlung, sondern geht auch mit einem höheren Risiko eines ungünstigen postoperativen Verlaufs einher (Grote et al., 2023).

In diese Studie wurden nur Patient\*innen eingeschlossen, welche die streng gefassten diagnostischen Kriterien einer AE bzw. LE nicht erfüllten (Graus et al., 2016). Definitive AE/LE können als hinreichende Begründungen für ungünstige kognitive Verläufe bei Patient\*innen mit Epilepsien dienen, und eine aktive autoimmun bedingte LE stellt in aller Regel eine Kontraindikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff dar. In einer vorherigen Studie wurde nachgewiesen, dass die T-Zell-Anzahl bei Patient\*innen mit TLE mit dem Ausmaß des neuronalen Zellverlusts, jedoch nicht mit der epileptischen Anfallsaktivität korreliert (Tröscher et al., 2021). Des Weiteren sind Fälle von Patient\*innen mit LE und Autoantikörpern gegen intrazelluläre Antigene beschrieben, bei denen es zu einer massiven Zerstörung neuronaler Populationen präferentiell von Hippocampus und von weiteren Strukturen des limbischen Systems kommt (Malter et al., 2010). Solche Pathomechanismen wären mit einem ungünstigen postoperativen kognitiven Verlauf bei Patient\*innen mit HS und zugrundeliegender LE gut in Einklang zu bringen. Da die von uns untersuchte Patient\*innenkohorte postoperativ einen deutlichen kognitiven Abbau zeigte, sind ähnliche Pathomechanismen wie im Rahmen einer manifesten LE denkbar.

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass spezifische Autoantikörper nur bei einem Teil der Patient\*innen mit starkem Verdacht auf LE nachzuweisen sind (Kuehn et al., 2020). In einer weiteren von uns durchgeführten Studie stellte sich zudem heraus, dass die Inzidenz spezifischer Autoantikörper bei Patient\*innen mit früher Diagnosestellung einer möglichen LE höher ist als bei Patient\*innen mit später Diagnosestellung (Reimers et al., 2021). In unserer Patient\*innensubgruppe ‚LE-artig‘ waren abgesehen von der transienten Seropositivität einer Patientin keine Autoantikörper nachweisbar, was bei oben genannten Daten jedoch nicht gegen das Vorliegen einer LE spricht. Ferner wird eine virale Beteiligung bei Patient\*innen mit TLE und LE diskutiert, wobei insbesondere HHV-6 untersucht wurde. Eine solche Konstellation kann mit klinischen und neuropathologischen Veränderungen einer Enzephalitis einhergehen (Niehusmann et al., 2010, 2016). Erste aktuelle Studien weisen zudem auf das Vorkommen neuropathologischer Veränderungen bei fokalen Epilepsien hin, welche primär im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen angetroffen werden (siehe Übersicht in **Tab. 2**).

**Tab. 2: Überblick wesentlicher Publikationen zur Präsenz neurodegenerativer Marker bei TLE und Korrelation zu kognitivem Abbau**

Studie	Fragestellung	Kernaussage	Korrelation zu kognitivem Abbau
<i>Toscano et al., 2023</i>	Vorkommen von A $\beta$ , pTau und TDP-43 bei TLE-Pat. <60 Jahre und Assoziation zu kognitivem Abbau	höhere Expression von pTau bei TLE-Pat. als in Kontrollen, A $\beta$ und TDP-43 nicht nachweisbar	Korrelation von pTau mit Aufmerksamkeitsdefiziten und erhöhter Anfallsfrequenz
<i>Silva et al., 2021</i>	Prävalenz von A $\beta$ -Plaques und pTau bei pharmakoresistenter TLE	geringe Prävalenz von A $\beta$ -Plaques (7 %) und pTau (3,5 %)	keine Korrelation von A $\beta$ -Plaques und präop verminderter Kognition
<i>Prada Jardim et al., 2018</i>	Charakterisierung der HS-Subtypen inkl. degenerativer Veränderungen und Korrelation mit prä- und postop kognitiver Funktion	moderate verbale und visuelle Defizite bei allen HS-Subtypen	signifikante Korrelation von Tau-Pathologie im Gyrus dentatus und Subiculum und „naming-decline“ ein Jahr postop
<i>Tai et al., 2016</i>	Tau- und A $\beta$ -Pathologie bei TLE-Pat. zwischen 50-65 Jahre und Assoziation zu kognitivem Abbau	94 % zeigten Tau-Pathologie, A $\beta$ -Plaques in 15 % nachweisbar	signifikante Korrelation von Tau-Pathologie mit kognitivem Abbau bis zu einem Jahr postop, insbesondere verbale Fähigkeiten betroffen
<i>Thom et al., 2011</i>	Braak-Stadien bei pharmakoresistenten Epilepsie-Pat. verglichen mit altersangepasster Kontrollgruppe	höhere Braak-Stadien III/IV in früherem Lebensalter bei Epilepsie-Pat. als in Kontrollen	keine Korrelation
<i>Mackenzie und Miller, 1994</i>	Vorkommen seniler Plaques im Gewebe von TLE-Pat.	10 % senile Plaques, alterskorreliert höhere Inzidenz an senilen Plaques bei TLE-Pat. als bei Kontrollen	nicht untersucht
<i>Sheng et al., 1994</i>	Expression von $\beta$ -APP und IL-1 $\alpha$ bei TLE	höhere Expression von $\beta$ -APP (Isoform 770 und 751) und IL-1 $\alpha$ bei TLE-Pat. als in Kontrollen	nicht untersucht

Abkürzungen: A $\beta$  = Beta-Amyloid; HS = Hippocampussklerose; IL-1  $\alpha$  = Interleukin-1 alpha; Pat. = Patient\*innen; postop = postoperativ; präop = präoperativ; pTau = phosphoryliertes Tau-Protein;  $\beta$ -APP = beta-amyloid precursor protein; TDP-43 = transactive response DNA binding protein 43 kDa; TLE = Temporallappenepilepsie

Unsere Studie fokussierte sich im Gegensatz zu diesen bisher publizierten Arbeiten auf eine hochgradig selektierte Patient\*innenkohorte mit der Beobachtung streng gefasster neuropsychologischer Parameter prä- und postoperativ, von denen neuropathologisch aussagekräftiges Gehirngewebe zur Verfügung stand. Der Nachweis neurodegenerativer Veränderungen in Gewebe epileptischer Foci hängt stark von der Stratifizierung zugrundeliegender Kriterien ab, sodass in unselektierten Serien eine nur geringe Inzidenz von A $\beta$ - oder pTau-Pathologien emergent wird (Silva et al., 2021).

pTau-positive neurofibrilläre Tangles waren in unserer Studie ausschließlich temporal zu finden (n = 3). A $\beta$ -Ablagerungen hingegen zeigten eine Prädilektion für den Frontallappen (n = 3). Auch im Frühstadium einer Alzheimer-Krankheit sind A $\beta$ -Plaques typischerweise zunächst in neokortikalen Bereichen lokalisiert (Trejo-Lopez et al., 2022). Der ursächliche Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und neurodegenerativen Veränderungen bei Patient\*innen der vorliegenden Subgruppe ist nicht eindeutig zu klären. Die folgenden Gesichtspunkte sind im betreffenden Kontext der Berücksichtigung wert: Gegen das Vorliegen einer eigenständigen sekundären neurodegenerativen Erkrankung, wie der Alzheimer-Krankheit oder der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD), spricht das junge Alter der Patient\*innen innerhalb der vorliegenden Subgruppe. Epileptische Anfälle finden sich teilweise in frühen Alzheimer-Stadien und bei Patient\*innen mit dem Beginn einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) und gehen nicht selten der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit oder MCI zeitlich voraus. Interessanterweise zeigt sich bei solchen Patient\*innen eine frühere kognitive Beeinträchtigung als bei Alzheimer-Patient\*innen ohne epileptische Aktivität (Vossel et al., 2013, 2017).

Aufgrund des teilweise sehr jungen Patient\*innenalters unserer Kohorte ist anzunehmen, dass die epileptische Aktivität eine wichtige pathophysiologische Rolle in der Entwicklung und möglicherweise sogar in der Entstehung neurodegenerativer Veränderungen spielt. Damit vereinbar wäre auch die Beobachtung, dass A $\beta$ -Ablagerungen (und auch pTau-Pathologien) in benachbartem Gehirngewebe von spezifischen pathologischen Läsionen zu finden sind und damit typische periläsionelle epileptogene Netzwerkstrukturen betreffen. A $\beta$ - und pTau-assoziierte Veränderungen stellen in der vorliegenden

Subgruppe exklusive neurodegenerative Pathologien dar. Sie traten in keinem der vorliegenden Fälle kombiniert auf.

Unsere aktuellen Daten, die auf eine Rolle neurodegenerativer, insbesondere pTau-assoziierter Veränderungen bei epilepsiechirurgischen Patient\*innen mit ungünstigem kognitiven Verlauf postoperativ hinweisen, stehen in Einklang mit zuletzt publizierten Daten. Diese zeigten eine Korrelation zwischen Akkumulationsmustern von pTau und reduzierten Kognitionsparametern, insbesondere verbaler Fähigkeiten (Tai et al., 2016). Eine weitere aktuelle Studie fand eine Korrelation von pTau mit sowohl ungünstiger Kognitionsperformance als auch erhöhter Anfallsfrequenz (Toscano et al., 2023). Der detaillierte kausalpathogenetische Zusammenhang zwischen epileptischer Anfallsaktivität, Kognitionsleistungen und neurodegenerativen Veränderungen ist durch neuropathologische Untersuchungen nicht erschöpfend zu klären. Dennoch spricht unser Befund von äußerst heterogenen Epilepsie-assozierten Primärpathologien in der vorliegenden Subgruppe von Patient\*innen mit ungünstigem kognitiven Verlauf postoperativ und neurodegenerativen Sekundärveränderungen für die epileptiforme Netzwerkaktivität als gemeinsames Bindeglied, welches Primär- und Sekundärpathologie verknüpft.

Die Ergebnisse unserer vorliegenden Arbeit weisen auf ein hohes Potential intensivierter präoperativer Untersuchungen von Patient\*innen mit chronischen fokalen Epilepsien hin. Eine solche umfassende präoperative Diagnostik bietet die Möglichkeit, die seltene Gruppe von Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko für ungünstige neuropsychologische Verläufe nach epilepsiechirurgischen Verfahren vorab erkennen und alternativen Therapiestrategien zuführen zu können. Hier ergeben sich verschiedene Perspektiven: Insbesondere in Bezug auf neurodegenerative sowie autoimmun-bedingte Veränderungen kann auf bereits für andere Patient\*innenkohorten existierende Untersuchungsansätze zurückgegriffen werden. Liquoruntersuchungen mit Bestimmung von A $\beta$ 42 (sowie A $\beta$ 42/40-Verhältnis), pTau und Gesamt-Tau stellen etablierte Biomarker in der Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung dar (Scheltens et al., 2016). Analysepanels für Patient\*innen mit Verdacht auf primär neurodegenerative Erkrankungen, wie z. B. die A/T/N-Klassifikation (Amyloid/Tau/Neurodegeneration-Klassifikation), umfassen auch bildgebende Verfahren wie Amyloid-, Tau-, FDG-PET und

MRT-Bildgebungen (Jack et al., 2016; Lloret et al., 2019). Weiterhin kann das ‚neurofilament light chain‘ (NfL) perspektivisch im Zusammenhang neurodegenerativer Aspekte bei Patient\*innen mit Epilepsie und ungewöhnlichem kognitiven Abbau eine Perspektive als adaptierter, potenzieller Biomarker bieten (Ashton et al., 2019; Gafson et al., 2020).

Ein kürzlich etablierter Untersuchungsalgorithmus für die Detektion und Identifizierung bisher unbekannter Autoantikörper bei Patient\*innen mit starkem Verdacht auf eine autoimmun-bedingte Enzephalitis kann bei Patient\*innen mit Epilepsie und unerwartet ungünstigem kognitiven Verlauf genutzt werden, um künftig entsprechenden Patient\*innen mit Verdacht auf eine LE alternative Therapiekonzepte anbieten zu können (Kuehn et al., 2020).

### 1.5 Zusammenfassung

Bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien spielen epilepsiechirurgische Verfahren eine entscheidende Rolle in der Therapie. Während die Mehrzahl entsprechender Patient\*innen sowohl hinsichtlich der Anfallsfrequenz als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit von einem operativen Eingriff profitiert, zeigt ein Bruchteil von Patient\*innen postoperativ einen schweren kognitiven Abbau mit dramatischen Folgen für die Lebensqualität.

Die Grundhypothese dieser Arbeit lautete daher, dass Patient\*innen mit einem ungünstigen kognitiven Verlauf nach epilepsiechirurgischer Versorgung eine neuropathologische Sekundärpathologie aufweisen, welche einem günstigen kognitiven Verlauf entgegensteht. Retrospektiv wurde eine Patient\*innenkohorte aus 24 epilepsiechirurgischen Patient\*innen mit ungünstigen kognitiven Verlaufsparemtern postoperativ identifiziert und detailliert neuropathologisch re-analysiert. Als Kontrollgruppe diente ein Patient\*innenkollektiv mit äquivalenten Epilepsie-relevanten klinisch-neuropathologischen Parametern, jedoch charakteristisch günstigen kognitiven Verläufen postoperativ.

Das Spektrum der neuropathologischen Primärdiagnosen der Patient\*innenkohorte und des Kontrollkollektivs entsprach insgesamt typischen Diagnosen chronisch fokaler Epilepsien. In der untersuchten Patient\*innenkohorte fanden sich insbesondere HS (n =

12), neoplastische (LEATs, n = 5) und dysplastische (FCD, n = 1) Läsionen sowie vaskuläre Malformationen (Kavernom, n = 1). Bei 71 % der Patient\*innen der untersuchten Kohorte fand sich eine spezifische Sekundärpathologie: (1) hippocampale isolierte Gliose (,iGlio‘) ohne segmentale Neurodegeneration, (2) Schädigungsmuster ,analog zu limbischer Enzephalitis‘ (,LE-artig‘), (3) neurodegenerative Prozesse mit Präsenz von extrazellulären A $\beta$ -Akkumulaten und intrazellulären hyperphosphorylierten pTau-Aggregaten. Im Kontrollkollektiv fanden sich keine entsprechenden Kombinationen von Primär- und Sekundärpathologien.

Epilepsie-Patient\*innen mit unerwarteter kognitiver Verschlechterung postoperativ wiesen eine markante Häufung von Kombinationen typischer Primär- und unerwarteter Sekundärpathologien auf. Repetitive neuropsychologische Untersuchungen sowie serologische Analysen können präoperativ sinnvoll sein, um Patient\*innen mit entsprechendem Risiko frühzeitig zu erkennen und ihnen die Möglichkeit alternativer Therapiealgorithmen zu eröffnen.



## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1977–1985

Ashton NJ, Leuzy A, Lim YM, Troakes C, Hortobágyi T, Höglund K, Aarsland D, Lovestone S, Schöll M, Blennow K, Zetterberg H, Hye A. Increased plasma neurofilament light chain concentration correlates with severity of post-mortem neurofibrillary tangle pathology and neurodegeneration. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7: 5

Bauer J, Bien CG. Neuropathology of autoimmune encephalitides. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 107–120

Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widman G, Schramm J, Becker A, Braun KP, Leijten F, Baayen JC, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kudernatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, Hartl E, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinkka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Garganis K, Rosenow F, Hermsen A, Oertzen TJ von, Diepgen TL, Avanzini G. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017; 377: 1648–1656

Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshé SL, Oz B, Özkara Ç, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54: 1315–1329

Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi

L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158–174

Coulter DA, Eid T. Astrocytic regulation of glutamate homeostasis in epilepsy. *Glia* 2012; 60: 1215–1226

Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013; 36: 174–184

Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage M-A. Questions and (some) answers on reactive astrocytes. *Glia* 2019; 67: 2221–2247

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482

Friedman A, Kaufer D, Heinemann U. Blood-brain barrier breakdown-inducing astrocytic transformation: novel targets for the prevention of epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 85: 142–149

Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien J-P, Kuhle J, Leppert D, Nixon RA, Weller RO, Zetterberg H, Matthews PM. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain* 2020; 143: 1975–1998

Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering K-P, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391–404

Grote A, Heiland D-H, Taube J, Helmstaedter C, Ravi VM, Will P, Hattingen E, Schüre J-R, Witt J-A, Reimers A, Elger C, Schramm J, Becker AJ, Delev D. 'Hippocampal innate inflammatory gliosis only' in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2023; 146: 549–560

Hattingen E, Enkirch SJ, Jurcoane A, Kruse M, Delev D, Grote A, Becker A. Hippocampal "gliosis only" on MR imaging represents a distinct entity in epilepsy patients. *Neuroradiology* 2018; 60: 161–168

Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure* 2018; 62: 116–123

Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; 87: 539–547

Kuehn JC, Meschede C, Helmstaedter C, Surges R, von Wrede R, Hattingen E, Vatter H, Elger CE, Schoch S, Becker AJ, Pitsch J. Adult-onset temporal lobe epilepsy suspicious for autoimmune pathogenesis: Autoantibody prevalence and clinical correlates. *PLoS One* 2020; 15: e0241289

Li L, Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun* 2021; 91: 740–755

Lloret A, Esteve D, Lloret M-A, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, Monllor P. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5536

Mackenzie IR, Miller LA. Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 504–510

Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470–478

Niehusmann P, Mittelstaedt T, Bien CG, Drexler JF, Grote A, Schoch S, Becker AJ. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia* 2010; 51: 2478–2483

Niehusmann P, Widman G, Eis-Hübinger AM, Greschus S, Robens BK, Grote A, Becker AJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis and central nervous HHV-6B reactivation: Causality or coincidence? *Neuropathology* 2016; 36: 376–380

Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Lett* 2014; 565: 30–38

Prada Jardim A, Liu J, Baber J, Michalak Z, Reeves C, Ellis M, Novy J, de Tisi J, McEvoy A, Miserocchi A, Targas Yacubian EM, Sisodiya S, Thompson P, Thom M. Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and postoperative memory deficit. *Brain Pathol* 2018; 28: 143–154

Reimers A, Helmstaedter C, Elger CE, Pitsch J, Hamed M, Becker AJ, Witt J-A. Neuropathological Insights into Unexpected Cognitive Decline in Epilepsy. *Ann Neurol* 2023; 93: 536–550

Reimers A, Hummel CA, Eis-Hübinger AM, Surges R, Niehusmann P, Schoch S, Becker AJ, Pitsch J. Analysis of autoantibody spectrum and human herpesvirus 6 in adult patients with 'early' versus 'late' diagnosis of 'possible limbic encephalitis'. *Epilepsy Res* 2021; 176: 106698

Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388: 505–517

Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem* 1994; 63: 1872–1879

Silva JC, Vivash L, Malpas CB, Hao Y, McLean C, Chen Z, O'Brien TJ, Jones NC, Kwan P. Low prevalence of amyloid and tau pathology in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2021; 62: 3058–3067

Skirrow C, Cross JH, Harrison S, Cormack F, Harkness W, Coleman R, Meierotto E, Gaiottino J, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome. *Brain* 2015; 138: 80–93

Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 27

Tai XY, Koepp M, Duncan JS, Fox N, Thompson P, Baxendale S, Liu JYW, Reeves C, Michalak Z, Thom M. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain* 2016; 139: 2441–2455

Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumors. *Brain Pathol* 2012; 22: 350–379

Thom M, Liu JYW, Thompson P, Phadke R, Narkiewicz M, Martinian L, Marsdon D, Koepp M, Caboclo L, Catarino CB, Sisodiya SM. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain* 2011; 134: 2969–2981

Toscano ECB, Vieira ÉLM, Grinberg LT, Rocha NP, Brant JAS, Paradelo RS, Giannetti AV, Suemoto CK, Leite REP, Nitrini R, Rachid MA, Teixeira AL. Hyperphosphorylated Tau in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: a Neuropathological and Cognitive Study. *Mol Neurobiol* 2023; 60: 2174-2185

Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* 2022; 19: 173–185

Tröscher AR, Sakaraki E, Mair KM, Köck U, Racz A, Borger V, Cloppenburg T, Becker AJ, Bien CG, Bauer J. T cell numbers correlate with neuronal loss rather than with seizure activity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2021; 62: 1343–1353

Vakharia VN, Duncan JS, Witt J-A, Elger CE, Staba R, Engel J Jr. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2018; 83: 676–690


Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, Nelson AB, Seeley WW, Geschwind MD, Gorno-Tempini ML, Shih T, Kirsch HE, Garcia PA, Miller BL, Mucke L. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1158–1166

Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017; 16: 311–322

Witt J-A, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, Helmstaedter C. Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2015; 262: 2214–2224



# Neuropathological Insights into Unexpected Cognitive Decline in Epilepsy

Annika Reimers, MS,<sup>1</sup> Christoph Helmstaedter, PhD,<sup>2</sup> Christian E. Elger, MD,<sup>2</sup>  
Julika Pitsch, PhD,<sup>2</sup> Motaz Hamed, MD,<sup>3</sup> Albert J. Becker, MD,<sup>1</sup> and  
Juri-Alexander Witt, PhD <sup>2</sup>

**Objective:** Some patients unexpectedly display an unfavorable cognitive course after epilepsy surgery subsequent to any direct cognitive sequelae of the surgical treatment. Therefore, we conducted in-depth neuropathological examinations of resective specimens from corresponding patients to provide insights as to the underlying disease processes.

**Methods:** In this study, cases with significant cognitive deterioration following a previous postoperative assessment were extracted from the neuropsychological database of a longstanding epilepsy surgical program. An extensive reanalysis of available specimens was performed using current, state-of-the-art neuropathological examinations. Patients without cognitive deterioration but matched in regard to basic pathologies served as controls.

**Results:** Among the 355 operated patients who had undergone more than one postoperative neuropsychological examination, 30 (8%) showed significant cognitive decline in the period after surgery. Of the 24 patients with available specimens, 71% displayed further neuropathological changes in addition to the typical spectrum (ie, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasias, vascular lesions, and low-grade tumors), indicating (1) a secondary, putatively epilepsy-independent neurodegenerative disease process; (2) limbic inflammation; or (3) the enigmatic pathology pattern of "hippocampal gliosis" without segmental neurodegeneration. In the controls, the matched individual principal epilepsy-associated pathologies were not found in combination with the secondary pathology patterns of the study group.

**Interpretation:** Our findings indicate that patients who unexpectedly displayed unfavorable cognitive development beyond any direct surgical effects show rare and very particular pathogenetic causes or parallel, presumably independent, neurodegenerative alterations. A multicenter collection of such cases would be appreciated to discern presurgical biomarkers that help with surgical decision-making.

ANN NEUROL 2023;93:536–550

## Introduction

Epilepsy surgery has become the therapy of choice for pharmacoresistant patients with focal epilepsy.<sup>1</sup> The majority of epilepsy surgical interventions involve temporal lobe structures (temporal lobe epilepsy [TLE]). The most common neuropathological diagnoses include hippocampal sclerosis (HS)<sup>2</sup> and highly differentiated, typically

glioneuronal tumors (gangliogliomas, "long-term epilepsy-associated tumors" [LEATs]),<sup>3–5</sup> as well as focal cortical dysplasias (FCDs).<sup>6,7</sup>

The chance of obtaining seizure freedom after epilepsy surgery is accompanied by a risk of postoperative neuropsychological sequelae, for example, episodic memory decline after temporal lobe surgery.<sup>1,8–10</sup> Major

View this article online at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.com). DOI: 10.1002/ana.26557

Received Feb 15, 2022, and in revised form Oct 10, 2022. Accepted for publication Nov 17, 2022.

Address correspondence to Dr Witt, Department of Epileptology, University Hospital Bonn (UKB), Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; E-mail: [juri-alexander.witt@ukbonn.de](mailto:juri-alexander.witt@ukbonn.de) and Dr Becker, Section for Translational Epilepsy Research, Department of Neuropathology, University of Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany; E-mail: [albert\\_becker@uni-bonn.de](mailto:albert_becker@uni-bonn.de)

A.J.B. and J.-A.W. contributed equally.

From the <sup>1</sup>Section for Translational Epilepsy Research, Institute of Neuropathology, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany; <sup>2</sup>Department of Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany; and <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Additional supporting information can be found in the online version of this article.

536 © 2022 The Authors. *Annals of Neurology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Neurological Association.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDeriv](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

determinants of the postsurgical cognitive outcome are the type and quality of surgery (extent, side, site, degree of selectivity, collateral damage, complications),<sup>11–13</sup> the functional integrity of resected and surgically affected tissues,<sup>14</sup> individual reserve capacities (ie, functional integrity of the remnant brain or homologue contralateral structures),<sup>15</sup> and the degree of functional plasticity,<sup>16</sup> postsurgical control of epileptic activity,<sup>17</sup> and changes in antiepileptic medication<sup>18</sup> (for review, see Vakharia et al<sup>1</sup>).

Whereas most cognitive outcome studies have limited observation intervals with an emphasis on the first year after surgery, more and more studies address the neuropsychological longer term outcome.<sup>19</sup> Most cohort studies with varying observation intervals of up to 22 years after epilepsy surgery have reported a stable or even improved cognitive status.<sup>20–22</sup> Seizure freedom is a relevant factor for a favorable, neuropsychological longer term outcome.<sup>22</sup> More selective individually tailored resections were associated with an improved longer-term memory outcome after epilepsy surgery in childhood.<sup>21</sup> In a large study from our department, a late significant cognitive decline from the 1-year to the longer term follow-up (5–22 years after temporal lobe surgery) was rare, ranging from 0 to 7% in seizure-free patients versus 11 to 14% in patients with recurrent seizures.<sup>22</sup>

Evidently, a small subset of patients experience a significant cognitive decline following surgery for TLE, independent of and in addition to the eventual cognitive sequelae of the surgical treatment. Who are these patients, and what are the underlying causes? Considering these precedents, we hypothesized that a systematic neuropathological analysis of resective specimens of TLE patients with unfavorable cognitive development following epilepsy surgery will provide novel insights into relevant pathological parameters. To this end, we selected a large retrospective epilepsy-surgical cohort for cases with an unexpected significant cognitive decline and carried out a systematic in-depth neuropathological analysis. A patient group with the same primary pathologies but stable or even recovered cognitive functions in the period after epilepsy surgery served as controls.

## Patients and Methods

### Patients

The starting point for this retrospective study at the level 4 epilepsy center in Bonn was to perform a database search of all patients with at least 2 neuropsychological reassessments following epilepsy surgery. First, we searched for the terms “deteriorate\*/decline\*” in all postoperative neuropsychological reports. The study focused on cognitive decline from one postsurgical assessment to

subsequent postoperative testing. Pre- to postsurgical changes were not of interest. Next, we performed a screening of the individual neuropsychological reports with subsequent elimination of irrelevant cases (eg, deterioration in mood and not cognition, or subjective cognitive decline with no objective confirmation). Finally, by thoroughly inspecting postsurgical neuropsychological test performances, we ensured the major inclusion criterion: a significant cognitive decline (according to reliable change indices [RCIs]) in at least one domain (primarily verbal or figural episodic memory, but also executive functions) in the period following surgery (cf Fig S1). Further criteria included age of >18 years at the last follow-up assessment and, at a minimum, the availability of neuropsychological data on verbal and figural episodic memory. Patients with manifest autoimmune encephalitis/limbic encephalitis (LE) according to consensus criteria were not included, because manifest LE is associated with cognitive restrictions and per se a contraindication for epilepsy surgery.<sup>23–25</sup> For neuropathological studies with respect to secondary pathology patterns in addition to the primary epilepsy-associated pathological alterations, a control group of patients with stable or recovered cognitive functions in the relevant period following epilepsy surgery was assembled according to the most relevant parameters in the epilepsy disease context, including primary (epilepsy-associated) pathological diagnosis and focus localization determining surgical type/target zone (frontal vs TLE surgery), taking into consideration an optimal approximation of age at seizure onset and age at surgery. The other inclusion criteria were identical.

Informed and written consent was obtained from all patients for additional histopathological studies. Ethical approval for experimental studies of biopsy samples was obtained by the local ethics committee under 007/08. All procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Neuropathological Analyses

Surgical specimens were fixed in formaldehyde overnight, embedded in paraffin, and further processed by neuropathological standard procedures as previously described.<sup>26,27</sup> The neuropathological workup was performed by an experienced neuropathologist (A.J.B.) and included stainings with hematoxylin and eosin, as well as immunohistochemical analyses with antibodies against NeuN (Millipore, Billerica, MA), glial fibrillary acidic protein (Agilent/Dako, Glostrup, Denmark), phosphotau (pTau; AT8; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ; Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibody 4G8; Roboscreen Diagnostic, Leipzig, Germany), microtubule-associated protein 2 (Sigma-Aldrich, St Louis,



MO), CD3 (LN10; Leica, Wetzlar, Germany), CD8 (C8; Dako, Glostrup, Denmark), CD20 (L-26, Dako), CD45 (2,811/PD7-26, Dako), CD68 (KP-1, Dako), HLA-DR (CR3-43, Dako), and Syndecan (B-B4; ImmunoQuest Seamer, North Yorkshire, UK).

### Neuropsychological Assessments

Standardized neuropsychological examinations were conducted as part of the comprehensive presurgical workup<sup>28</sup> and as outcome assessments after epilepsy surgery. The core test battery focused on frontal and temporal lobe functions, that is, attention and executive functions and material-specific episodic memory functions, respectively.<sup>29</sup>

Verbal memory performance was assessed using the Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT),<sup>30</sup> a modified German version of the Rey Auditory Verbal Learning Test.<sup>31</sup> The VLMT is the most frequently employed verbal learning and memory test at epilepsy centers in German-speaking countries.<sup>29</sup> The test requires serial learning and immediate recall of 15 words in 5 consecutive learning trials and free recall after distraction, as well as free recall and recognition of the target words after a 30-minute delay. The main parameters considered were learning performance (total number of words learned in 5 trials) and delayed free recall performance. The VLMT has been shown to be sensitive to left temporal lobe dysfunction, left mesiotemporal pathology, and left-sided temporal lobe surgery.<sup>32–36</sup>

Nonverbal figural memory was assessed using the revised version of the Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS-R).<sup>37</sup> The test requires learning and reconstructing 9 abstract designs in 5 consecutive trials. After a retention interval of 30 minutes, recognition memory is tested. The main parameters considered were the number of correctly learned designs over 5 learning trials, as well as the final learning performance. The DCS-R is sensitive to right temporal lobe dysfunction, to right mesiotemporal pathology, and also to right-sided temporal lobe surgery.<sup>37–40</sup>

To minimize practice effects, parallel versions of the memory tests were employed at the postoperative assessments.

The assessment of attention and executive functions varied over the years and included tests on psychomotor speed (Trail-Making Test A),<sup>41</sup> attention shifting (Trail-Making Test B),<sup>41</sup> response inhibition (Cerebraler Insuffizienz Test),<sup>42</sup> visual planning (maze tests),<sup>43</sup> phonemic fluency (subtest of the Leistungs-Prüf-System),<sup>44</sup> and working memory (subtest of the revised version of the Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene).<sup>45</sup> EpiTrack was introduced in 2005 and identifies and

merges major aspects of the aforementioned tests into a single score for attention and executive function.<sup>46</sup>

Statistically significant intraindividual cognitive decline was determined using practice-corrected 90% RCIs based on test–retest data of 81 to 144 healthy controls. RCIs require the calculation of a change score confidence interval and practice effects due to repeated assessment.<sup>47</sup> To calculate the change score confidence interval, the following formula was applied: critical difference =  $\pm 1.64 \times$  standard error of difference. Practice effects are reflected by the mean changes from the first to the second assessment. To finally obtain a practice-corrected RCI, the lower and upper border of the calculated change score confidence interval is adjusted according to these mean changes. A change score beneath the lower border of the RCI or above its upper border indicates a statistically significant intraindividual change.

### Statistical Analyses

Descriptive statistics (mean [M] and standard deviation [SD]) were performed with SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY).

## Results

### Neuropsychology-Based Patient Cohort Establishment

The neuropsychological database search revealed  $n = 355$  cases with at least 2 cognitive assessments following epilepsy surgery. Next, we searched for the terms “deteriorate\*/decline\*” in the neuropsychological reports, which resulted in  $n = 132$  of the 355 cases. A detailed further screening of the individual neuropsychological reports to eliminate irrelevant cases left  $n = 69$  cases. By thoroughly inspecting the postsurgical neuropsychological courses to ensure significant cognitive decline (as compared to a previous postsurgical assessment), we identified  $n = 30$  relevant cases. Resective specimens that allowed for a systematic, in-depth neuropathological examination were available for 24 (80%) of these patients.

### Clinical Characteristics

The final sample was comprised of 24 patients with unexpected cognitive decline who had undergone epilepsy surgery in the years between 1988 and 2019 (Table 1). The age at epilepsy onset ranged from 2 to 50 years ( $M = 16.5$ ,  $SD = 11.6$ ), and the age at surgery ranged from 15 to 66 years ( $M = 34.7$ ,  $SD = 14.5$ ). The vast majority of patients (88%) underwent temporal lobe surgery ( $n = 21$ ). Three frontal lobe surgeries were performed, one combined with multiple subpial transections. Furthermore, 14 patients (58%) were operated on within

**TABLE 1. Overview on Epilepsy Surgery-Related Parameters of the Patients with Unexpected Cognitive Decline Included in the Neuropathological Reexamination**

No.	Age at Epilepsy Onset, yr	Age at Surgery, yr	Type of Surgery	Year of Surgery
1	19	42	Right SAH	2012
2	35	37	Left SAH	2011
3	16	18	Right LE + AH	1994
4	23	34	Left SAH	2019
5	30	34	Right SAH	2005
6	8	54	Left SAH	2005
7	18	66	Right SAH	2002
8	9	19	Right SAH	1995
9	6	31	Left SAH	1995
10	23	25	Right ATR	1992
11	50	58	Right SAH	2004
12	2	22	Left frontal LE	2004
13	7	18	Left ATR	1998
14	16	45	Right frontal partial resection + MST	1995
15	4	20	Left temporal LE without hippocampus	1992
16	13	19	Right frontal pole resection	1991
17	7	52	Left ATR	1991
18	4	42	Left temporal pole resection + AH	2016
19	26	47	Left SAH	2015
20	22	50	Left temporal partial resection	2008
21	6	26	Left SAH	2008
22	27	32	Left temporal LE	1996
23	14	27	Left temporal resections	1991
24	11	15	Right ATR	1988

Abbreviation: AH = amygdalohippocampectomy; ATR = anterior temporal lobe resection; LE = lesionectomy; MST = multiple subpial transections; SAH = selective AH.

the left hemisphere, and 10 patients (42%) were operated on within the right one.

The medical history (Table S1) indicated a psychiatric comorbidity in 7 patients (29%), including borderline personality disorder, depression, anxiety disorder, and a history of psychosis. Perinatal hypoxia or asphyxia was reported in 2 patients (8%), a forceps delivery in 2 further patients (8%), a spina bifida in 1 (4%), and meningitis as an infant in 2 other cases (8%). Furthermore, 1 patient (4%) had neurofibromatosis type I and a chiasma glioma,

1 (4%) had Klinefelter syndrome, and 1 (4%) had head trauma.

The control sample included 17 patients without cognitive decline in the time following epilepsy surgery in the years between 1989 and 2009. The age at epilepsy onset ranged from 1 to 35 years ( $M = 10.6$ ,  $SD = 10.9$ ), and the age at surgery ranged from 13 to 51 years ( $M = 27.2$ ,  $SD = 12.3$ ). Temporal lobe surgeries were performed in 82% and frontal lobe surgeries in 18% of the control cohort. Left- versus right-sided surgeries were

performed in 59% versus 41% of the patients, respectively.

### Cognitive Decline

The number of postoperative neuropsychological examinations ranged from 2 to 5 assessments (see Table S1 and Fig S1). The final cognitive assessments were conducted 11 to 255 months after the surgical procedure. Objectively assessed deterioration in cognition was mostly observed once during the postsurgical course and, predominantly, at the latest postoperative assessment (see Table S1 and Fig S1). Five patients showed repeated cognitive decline, 4 of them displayed repeated occurrences twice, and 1 even 3 times. The most frequently affected cognitive domain was verbal memory (96%), followed by figural memory (33%) and executive functions (25% including 1 patient with global decline; see Table S1 and Fig S1).

In 1 patient, brain imaging indicated the development of atherosclerotic macro- and microangiopathy following surgery; in another patient, global and predominantly right hippocampal atrophy plus atherosclerotic microangiopathy was found. In a further case, a progressive contralateral temporal lesion was described, and in another patient, oligoclonal bands were registered in the time after surgery. In all 5 patients with tumors, no evidence of tumor recurrence was found that could have been responsible for the cognitive decline and no radiotherapy was given in addition to the resective treatment.

### Potential Contributing Factors in Regard to Cognitive Decline

A major potential contributing factor with regard to cognitive decline is the postsurgical seizure status (see Table S1). Only 4 patients (17%) have been continuously seizure-free, although 2 further patients (8%) became seizure-free after early postsurgical seizures. A late relapse was reported in 10 patients (42%), 3 of whom had a single paroxysmal event, whereas a new semiology was discussed in 4 patients (1 of them with a contralateral seizure onset). Among the remaining patients with ongoing seizures after epilepsy surgery, 2 displayed an increased late seizure frequency, 2 showed a late status epilepticus (1 with convulsive status), and 1 displayed declining seizure frequency.

In 1 patient (4%), the introduction of antiseizure medications with adverse neuropsychological side effect profiles (here: topiramate and clobazam) might have contributed to the observed cognitive decline.

Further potential impact factors included de novo head trauma, de novo depression, and pregnancy in 1 patient each (see Table S1).

### Neuropathological Spectrum

The neuropathological specimens of all patients included in the present series (n = 24) revealed primary diagnoses that reflect the typical spectrum of chronic focal epilepsy-associated pathology. Those included (“compatible with”) HS (n = 12), low-grade LEATs (comprising gangliogliomas [World Health Organization (WHO) grade I, n = 3], low-grade astrocytoma [WHO grade II, n = 1], and polymorphous low-grade neuroepithelial tumor [n = 1]), cortical dysplasia (type IIa, n = 1), a vascular lesion fulfilling morphological criteria of cavernoma (n = 1), hippocampi lacking segmental neurodegeneration (n = 3), and extratemporal brain tissue with “diffuse reactive gliosis” (n = 2; Table 2). Notably, 88% (n = 21) of biopsy specimens were from temporal and 13% (n = 3) from frontal localization. For both localizations, no preponderance for either extensive or minimal resections was detected.

Intriguingly, the majority of biopsy specimens (71%) revealed pathology patterns that are unexpected within the context of epilepsy surgery, including “hippocampal gliosis only” (n = 3), reflecting the “no HS, gliosis only” International League against Epilepsy classification<sup>2</sup>; LE-like infiltrates (n = 7); and neurodegenerative alterations (n = 7). No significant differences were noted with respect to the age distribution among the 4 different groups of secondary pathology/no secondary pathology. Whereas “gliosis only” hippocampi lacked the HS-typical segmental neuronal cell loss and fibrillary astroglial pattern pronounced in the damaged areas (Fig 1A–C), hippocampi with LE-like characteristic alterations revealed the damage pattern of HS plus varying lymphocytic infiltrates. In addition to all patients in this LE pattern group harboring interspersed or clustered hippocampal T cells (see Fig 1D–H), only 1 resective specimen (Patient 10) revealed additional significant B-lymphoid and plasma cellular infiltrates (Table 3). Seropositivity was encountered in only a single patient of those with LE-characteristic alterations (Patient 4, anti-Yo autoantibody). However, this positivity was only transient (in 2015) and not present at the time of epilepsy surgery (2019). None of the patients harboring LE-like findings in the surgical biopsies fulfilled criteria of manifest autoimmune LE.

Distinct neurodegenerative alterations reflected by A $\beta$  or tau pathology, in addition to primary focal epilepsy-associated pathology patterns, were observed in biopsy specimens of n = 7 patients of the present series. A $\beta$  was mainly present in frontal specimens (n = 3; extrafrontal, n = 1), whereas pTau was detected in exclusively temporal specimens (n = 3). The presence of AT8-positive pTau structures was associated with HS (n = 2) and was also present in the preexisting temporal cortex of a

**TABLE 2. Summary of Neuropathological Findings in the Patients with Unexpected Cognitive Decline**

No.	Primary pathology	Localization
In secondary pathology group "hippocampal gliosis only"		
1	No segmental neurodegeneration	Temporal
2	No segmental neurodegeneration	Temporal
3	No segmental neurodegeneration	Temporal
In secondary pathology group "LE-like"		
4	HS	Temporal
5	HS	Temporal
6	HS	Temporal
7	HS	Temporal
8	Hippocampal fragments, compatible with HS	Temporal
9	HS	Temporal
10	HS	Temporal
In secondary pathology group "neurodegenerative"		
11	HS	Temporal
12	FCD type IIa	Frontal
13	Astrocytoma (WHO grade II)	Temporal
14	Gray & white matter with diffuse reactive astrogliosis	Frontal
15	Ganglioglioma (WHO grade I)	Temporal
16	Gray & white matter with diffuse reactive astrogliosis	Frontal
17	HS	Temporal
No secondary pathology		
18	HS	Temporal
19	HS	Temporal
20	Ganglioglioma (WHO grade I)	Temporal
21	HS	Temporal
22	Cavernoma	Temporal
23	Ganglioglioma (WHO grade I)	Temporal
24	PLNTY (WHO grade I)	Temporal

Abbreviation: FCD = focal cortical dysplasia; HS = hippocampal sclerosis; LE = limbic encephalitis; PLNTY = polymorphous low-grade neuroepithelial tumor; WHO = World Health Organization.

ganglioglioma (n = 1). A $\beta$  pathology was associated with dysplastic (n = 1) and neoplastic (n = 1) lesions as well as with unspecific changes in the sense of "diffuse

astrogliosis" (n = 2). The A $\beta$  deposits and pTau-positive neurofibrillary tangle recapitulating structures were virtually exclusive in these specimens (Table 4).

AT8-positive, pTau-containing neurons were present in hippocampal as well as extrahippocampal biopsy tissue. In neocortical area upper layers, preferentially layer II neurons were AT8-positive (Fig 2A–E). A $\beta$  deposits were present in frontal (n = 3) and temporal (n = 1) locations. They comprised small dotted extracellular positivity patterns, as well as structures recapitulating the morphological architecture of amyloid plaques (see Fig 2F–H).

The spectrum of primary pathologies in resective specimens that lacked other—inflammatory or specific neurodegenerative—alterations was remarkably diverse, comprising HS (n = 3), LEATs (n = 3), and cavernoma (n = 1; see Table 2).

A cohort matched as closely as possible with respect to individual parameters including a corresponding principal pathology spectrum and identical surgical interventions with the study group but with stable cognitive findings or even recovery in the postoperative period served as control (Tables 5 and 6). None of these control patients revealed the combination of the primary epilepsy-associated pathology in concert with the specific secondary pathology pattern observed in the primary study cohort.

## Discussion

Our study addressed the issue of unexpected cognitive decline in epilepsy and took advantage of the unique opportunity that epilepsy surgery provides for gaining insight into what may be the underlying pathology. We conducted state-of-the-art neuropathological reexaminations of specimens from patients who unexpectedly had an unfavorable cognitive course following epilepsy surgery and subsequent to any (direct) cognitive sequelae of the surgical treatment.

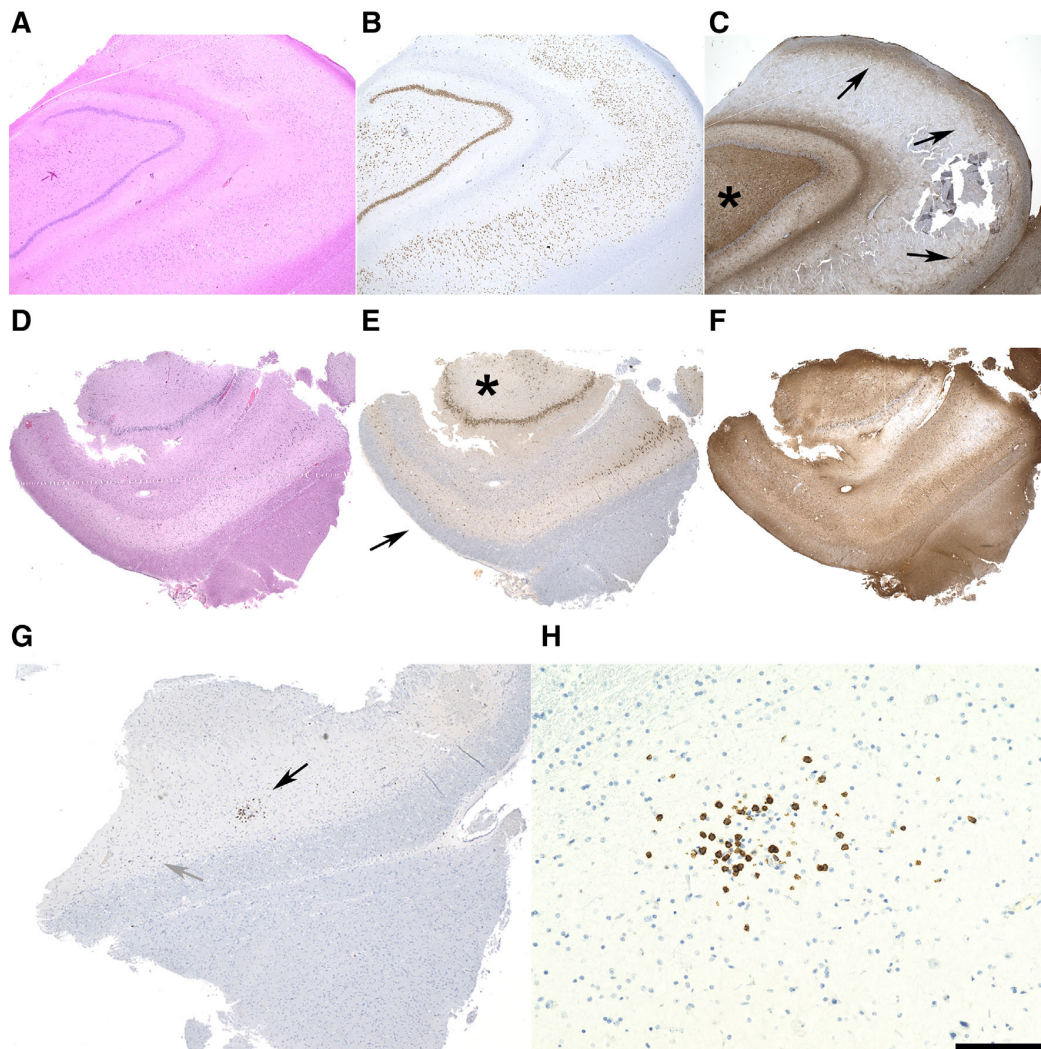
## Neuropsychology

Eight percent of all 355 patients with at least 2 neuropsychological assessments after epilepsy surgery showed a relevant cognitive decline from one postoperative follow-up examination to a subsequent evaluation.

The most frequently affected cognitive domain by far was verbal memory (96%), followed by figural memory (33%) and executive functions (25%). Repeated cognitive declines in the time after surgery were observed in 5 of the 24 patients (21%).

The medical reports of only 3 of the final 24 patients reported de novo structural brain alterations including atrophy, macro- and microangiopathy, or a progredient contralateral temporal lesion. In 1 patient, oligoclonal bands were found.





**FIGURE 1:** Spectrum of inflammatory alterations in epilepsy surgical specimens. (A–C) Patient 3. (A, B) Hippocampal specimen with the pattern of "gliosis only," lacking segmental neuronal cell loss (A, hematoxylin–eosin, B, NeuN immunohistochemistry [IHC]). (C) Cellular astroglia pronounced in CA1 (arrows) and hilus/CA4 (asterisk; glial fibrillary acidic protein [GFAP] IHC). (D–H) Patient 4. (E, F) Hippocampal fragments with hippocampal sclerosis including segmental neuronal cell loss in CA1 (arrow in E) and hilus/CA4 (asterisk in E; E, NeuN IHC) and diffuse fibrillary gliosis (F, GFAP IHC). (G,H) Cytotoxic T cells present in CA1: interspersed, presumably remnant T lymphocytes in areas with extensive neuronal degeneration (gray arrow in G) and adjacent dense T-cell clusters attacking CA1 neurons (black arrow in G; G, H, CD8 IHC). Bar corresponds to 500 $\mu$ m in A–F, to 250 $\mu$ m in G, and 50 $\mu$ m in H. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

We performed an in-depth inspection of the patients' medical reports to identify any potential confounders with regard to the observed cognitive decline. A seizure relapse was seen in 42% of the patients, and a worsening of the seizure status was found in an additional 21%. Only 25% achieved early (17%) or late (8%) seizure freedom, which has been identified as a relevant factor for a favorable cognitive longer term outcome.<sup>22</sup> In 1 patient, antiseizure medication with known adverse cognitive profiles (topiramate<sup>48,49</sup> and clobazam<sup>50</sup>) was introduced. Other potentially relevant factors were single cases with a

de novo head trauma, de novo depression, and pregnancy.<sup>51</sup> All of these factors may have contributed to (in varying degrees) the observed intraindividual cognitive decline.

### Neuropathology

With respect to the macro- and microscopic neuropathological findings in resective tissue samples of the present series of patients with unfavorable cognitive development in the postsurgical course, it is striking that the extent of the resection that was obtained, particularly in temporal

**TABLE 3. Semiquantitative Assessment of Key Neuropathological Findings in the "Limbic Encephalitis-Like" Cohort**

No.	CD3	CD8	CD20	Syndecan
4	+++	+++	–	–
5	++	++	–	–
6	++	++	–	–
7	++	++	–	–
8	++	++	–	–
9	++	++	–	–
10	+++	+++	++	++

Abbreviation: – = absent; + = weak; ++ = intermediate; +++ = strong infiltrates.

**TABLE 4. Semiquantitative Assessment of Key Neuropathological Findings in the "Neurodegenerative" Cohort**

No.	Neurodegenerative features
11	Neurofibrillary tangles
12	Patchy A $\beta$ deposits
13	Patchy A $\beta$ deposits
14	A $\beta$ plaquelike structures
15	Neurofibrillary tangles
16	A $\beta$ plaquelike structures
17	Neurofibrillary tangles

Abbreviation: A $\beta$  = amyloid  $\beta$ .

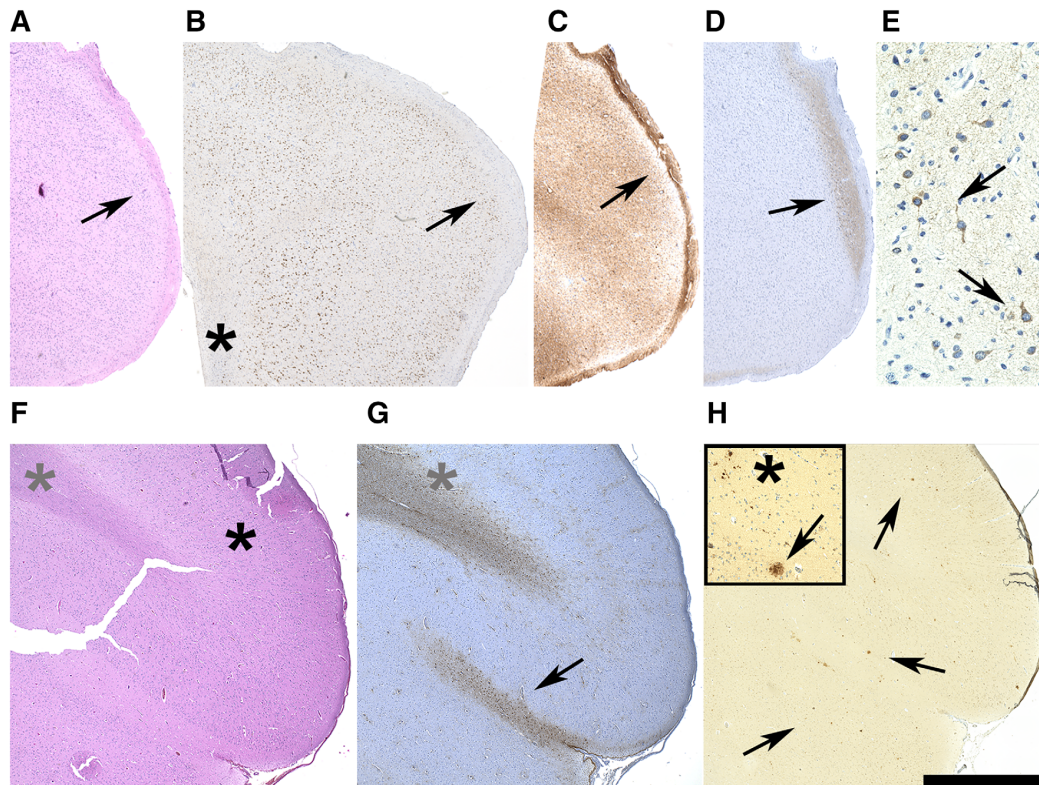
localization, from which tissue of large (lobectomies/ lesionectomies plus amygdalohippocampectomy) or only minimal resections (selective amygdalohippocampectomies), did not lead to a robust overrepresentation of either group in the present patient cohort. This observation may argue that factors other than the extent of resection in temporal localization are decisive for unfavorable cognitive courses after temporal epilepsy surgery.<sup>21</sup> In the vast majority of cases (88%), temporal structures were affected and the major secondary pathology patterns involved inflammatory infiltrates of the hippocampal formation given as (1) signs reflecting encephalitis as well as (2) “no HS, gliosis only.”<sup>2,52</sup>

Notably, all patients, other than 2 individuals with a frontal seizure focus as well as 3 patients with

hippocampal “gliosis only,” had a specific diagnosis that is typical in the context of epilepsy surgical specimens. These diagnoses are HS, dysplasia, LEAT, and vascular malformation. For Patients 14 and 16 with frontal seizure foci, it remains an open question whether “diffuse reactive astrogliosis” represents an unspecific finding or the extrahippocampal surrogate of “gliosis only.”<sup>53</sup> In the “gliosis only” biopsies, a robust cellular astrogliosis component is encountered that is typically absent in HS, with a more fibrillary gliosis pattern in segments with strong neurodegeneration.<sup>53</sup> Additional pathology patterns in the present resective specimens of patients were characterized to recapitulate features of adaptive inflammation termed “LE-like,” as well as “neurodegenerative,” given as A $\beta$  deposits or pTau-positive neuropil threads or neurofibrillary tangles. The observation that these pathological findings were virtually exclusive may suggest that each individual alteration, that is, adaptive immunity, A $\beta$  deposits, and pTau positivity, per se and independently, can be associated with an unfavorable cognitive development. A $\beta$  deposits and pTau positivity do not occur independently of a primary epileptogenic lesion, again assuming “diffuse reactive astrogliosis” to be an extrahippocampal surrogate of “gliosis only.” Thus, these alterations represent disease modifiers with respect to network function rather than primary epileptogenic alterations. In contrast, LE-like and “gliosis only” alterations may constitute seizure foci *and* harm neuronal network function,<sup>54,55</sup> manifesting as poor neuropsychological performance.

**Gliosis Only.** We recently reported on magnetic resonance imaging of this lesion pattern in patients with pharmacoresistant TLE and hippocampal specimens lacking significant segmental neuronal cell loss,<sup>53</sup> which reflects the category “no HS, gliosis only” of the corresponding classification of the International League against Epilepsy.<sup>2</sup> Our own unpublished data suggest that approximately 20% of the patients with hippocampal seizure origin lack the damage pattern of HS and correspond to “no HS, gliosis only.” “Gliosis only” putatively due to the diffuse cellular pattern, which lacks focality, might only be poorly controllable with surgery.<sup>55</sup> Astrogliosis represents a main substrate of innate immune signaling.<sup>56</sup> Tissue manipulation may even stimulate the innate immune signaling. Glia-mediated excitation and inflammation may not only mediate or trigger seizures,<sup>52</sup> but be well suited to constitute a sustained condition of neuronal network impairment. This manifests with a lower-than-average postsurgical cognitive recovery, and persistent or even declining neuropsychological performance. The potential molecular mechanisms are manifold and involve





**FIGURE 2:** Spectrum of neurodegenerative alterations in epilepsy surgical specimens. (A–E) Patient 15; localization: temporal cortex. (A–C) Cortex with regular architecture (arrows in A and B; A, hematoxylin–eosin (H&E); B, NeuN immunohistochemistry [IHC]) and clear demarcation from underlying white matter (asterisk in B) and diffuse as well as "Chaslin" astroglia (arrow in C; glial fibrillary acidic protein [GFAP] IHC). (D) Accumulation of phosphotau (pTau) by layer 2 neurons (arrow; AT8 IHC). (E) Note the neurofibrillary tangle shape of neurites containing pTau in those neurons (arrows; AT8 IHC). (F–H) Patient 16; localization: frontal cortex. (F, G) Cortical specimen with sharp demarcation of gray (black asterisk in F) and white matter (gray asterisks in F, G; F, H&E; G, GFAP IHC) as well as subpial (arrow in G) astroglia. (H) Multiple amyloid plaque formations (arrows in main and insert) and also smaller dotlike amyloid deposits (asterisk in insert; 4G8 IHC). Bar corresponds to 500 $\mu$ m in A–D and F–H, 250 $\mu$ m in H insert, and 50 $\mu$ m in E). [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

increased oxidative stress, impaired astroglial glutamate metabolism, and extracellular matrix remodeling.<sup>57–59</sup> Importantly, the present hippocampal specimens with the pattern of "no HS, gliosis only" lacked significant lymphocytic or plasma cellular infiltrates such that the differential diagnosis of LE could be virtually excluded.

**LE-like.** Decline of cognitive function has been associated with different autoantibodies related to LE, including such targeting molecules at the neuronal surface, GAD65 and so-called onconeural antibodies.<sup>60–69</sup> In the present study cohort, only patients were included who did not fulfill key diagnostic criteria for autoimmune encephalitis/LE,<sup>23,25</sup> because active autoimmune LE per se is generally regarded as a contraindication for epilepsy surgery and furthermore the neuropsychological sequelae of LE do not meet the features of "unexpected" postsurgical memory decline, the major feature of our study cohort. With

respect to Patient 4, anti-Yo was found only once in 2015, and was negative in several follow-up tests. Considering the rather weak link of anti-Yo with LE,<sup>70,71</sup> seronegative results of repetitive autoantibody testing for the time after 2015 in Patient 4, and also clinical criteria incompatible with a definite diagnosis of LE, the patient underwent epilepsy surgery due to pharmacorefractory temporal lobe epilepsy in 2019. Because the patient did not fulfill the criteria for LE, the neuropathological diagnosis was not "compatible with LE" but rather "LE-like."

The LE-like hippocampi showed prominent T cells but only very few B cells or plasma cells, that is, inflammatory components characteristically reported in manifest LE.<sup>72</sup> In particular, the neuropathological coincidence of neurodegenerative tissue damage in concert with the invasion of T lymphocytes in hippocampal specimens may be compatible with the presence of an adaptive immune reaction against intracellularly localized target structures as

**TABLE 5. Overview of Epilepsy Surgery-Related Parameters of the Control Patients Included in the Neuropathological Reexamination**

No.	Age at Epilepsy Onset, yr	Age at Surgery, yr	Type of Surgery	Year of Surgery
1	35	40	Right ATR	1992
2	1	26	Left ATR	1991
3	5	19	Left ATR	1991
4	21	34	Left SAH	1998
5	2	26	Right SAH	1993
6	14	51	Left SAH	1994
7	1	30	Left SAH	1997
8	2	19	Right ATR	1989
9	12	17	Right SAH	1999
10	14	22	Right ATR	1992
11	35	51	Left SAH	1995
12	6	16	Left frontal LE	2009
13	13	13	Right temporal LE	1994
14	9	36	Right frontal partial resection	1989
15	5	14	Left temporal LE including hippocampus	1993
16	4	14	Left frontal LE + MST	1997
17	1	35	Left SAH	1994

Abbreviation: ATR = anterior temporal lobe resection; LE = lesionectomy; MST = multiple subpial transections; SAH = selective amygdalohippocampectomy.

known, for example, for anti-GAD65 and onconeural antibodies.<sup>60,73,74</sup> In LE-like hippocampi, only few, putatively residual cytotoxic T cells are found in hippocampal areas where extensive neurodegeneration has already taken place, and clusters of perineuronally arranged cytotoxic T cells are present at adjacent sites, presumably subject of acutely active inflammatory destruction of neurons (see Fig 1). Importantly, recent data indicate that per se T-cell numbers in TLE biopsy tissue correlate with neuronal cell loss. This may be a feature importantly linked to cognitive performance rather than to seizure activity.<sup>75</sup> Extensive destruction of gray matter extending to the hippocampus and limbic structures has been reported for LE patients with anti-GAD65 and other intracellularly located antibody targets.<sup>60,61</sup> These neuropathological substrates may be well compatible with unfavorable postsurgical cognitive outcomes in patients with HS on the basis of LE.<sup>24,67</sup> Our present data, which include patients with extremely poor postsurgical cognitive follow-up parameters, argue for pathomechanisms similar to those in manifest LE as a

major determinant in this context. That the majority of patients in this subgroup lack proof of seropositivity for specific autoantibodies is compatible with recently published data on the presence of seropositivity for specific autoantibodies in only a subfraction of patients strongly suspicious for LE.<sup>71</sup> Of note, a history of a definitely expired LE is not perceived as a contraindication for epilepsy surgery. An emerging, static lesion generally given by HS secondary to a previous (and now inactive) inflammatory process may be a surgical target for the treatment of epilepsy after the careful clinicoserological confirmation of the expired LE status of the patient.

The lack of corresponding "LE-like" findings in the control group may indicate that the neuropsychological course of patients has a strong potential impact to identify "LE-like" HS patients. These data may emphasize the necessity of intensified presurgical analyses for biomarkers including potentially new autoantibodies in serum and cerebrospinal fluid to determine LE(-like) status features



**TABLE 6. Summary of the "Primary Pathology" Control Group<sup>a</sup>**

No.	Primary Pathology	Localization
No secondary pathology pattern "hippocampal gliosis only"		
1	No segmental neurodegeneration	Temporal
2	No segmental neurodegeneration	Temporal
3	No segmental neurodegeneration	Temporal
No secondary pathology pattern "LE-like"		
4	HS	Temporal
5	HS	Temporal
6	HS	Temporal
7	HS	Temporal
8	Hippocampal fragments, compatible with HS	Temporal
9	HS	Temporal
10	HS	Temporal
No secondary pathology pattern "neurodegenerative"		
11	HS	Temporal
12	FCD type IIa	Frontal
13	Ganglioglioma (WHO grade I)	Temporal
14	Gray & white matter with diffuse reactive astrogliosis	Frontal
15	Ganglioglioma (WHO grade I)	Temporal
16	Gray & white matter with diffuse reactive astrogliosis	Frontal
17	HS	Temporal

<sup>a</sup>Patients included in this control group shared the primary pathology with the study group, but in contrast lack (1) corresponding neuropsychological decline and (2) the combinatory pathology patterns observed in the study cohort affected by neuropsychological parameter decline.

Abbreviation: FCD = focal cortical dysplasia; HS = hippocampal sclerosis; LE = limbic encephalitis; WHO = World Health Organization.

presurgically and, depending on the results, a reconsideration of patient management.<sup>71</sup>

**Neurodegeneration: A $\beta$ - and pTau-Related Pathologies.** Neurodegenerative-associated pathology patterns have been debated in the context of TLE, and only recently, a study observed only a low prevalence of characteristic neuropathological patterns.<sup>76</sup> Several aspects of

patients from the present series affected by A $\beta$ - or pTau-related pathologies appear remarkable. Seizure foci were either frontal or temporal instead of only temporal in all patients of all other pathology subgroups. More than 50% of the patients with such neuropathological changes of the present series had a temporal seizure focus. The main "specific neurodegenerative" feature of these TLE patients were AT8-positive neurofibrillary tangles (3 of 4 patients). In contrast, all patients (3 of 3 patients) with frontal resections revealed A $\beta$ -associated deposits; that is, at an anatomical site where A $\beta$  deposits are often primarily observed in Alzheimer disease (AD).<sup>77</sup> Intriguingly, both alterations, AT8-positive neurofibrillary tangles and A $\beta$  plaques, were present *adjacent* to lesions—including low-grade tumors and dysplasias—in preexisting central nervous system tissue portions. In the present cases, we did not observe expression of A $\beta$  or pTau by dysplastic neuronal elements in low-grade tumors or malformations as demonstrated by others before.<sup>78,79</sup>

Several patients at the time of surgery were rather young for the presence of A $\beta$  pathology. This aspect may argue against the presence of a neurodegenerative disorder, including AD or frontotemporal lobar degeneration (FTLD), as a secondary independent disease. Consequently, seizure-associated changes may constitute the preferential pathogenetic scenario. A typical neuropathological substrate of chronic focal epilepsy given by FCD type IIa was only present in 1 of 3 patients with frontal seizure focus and A $\beta$  deposits. In the other 2 affected patients, A $\beta$  deposits co-occurred in concert with reactive astrogliosis. However, it cannot be determined whether the A $\beta$  deposits are consequential in this context, promoting or even causing recurrent seizures and cognitive dysfunction.

With respect not only to the localization, but also to the primary focal epilepsy-associated neuropathological findings, the "neurodegenerative" patient cohort showed the highest degree of heterogeneity of the present series, being even more diverse than the "no secondary pathology" group. Thus, seizure activity itself but not a distinct primary pathology represents the common denominator associated with the observed A $\beta$ - or pTau-related changes observed here. Interestingly, inflammation-associated seizure foci such as antibody-associated LE are not at all encountered here as primary pathology.

pTau-positive neurofibrillary tangles were only observed in temporal localization, including the hippocampal formation as well as layer II neurons, thus reflecting patterns that were recently reported to correlate with cognitive decline in chronic epilepsy patients with temporal lobe resections.<sup>80,81</sup> Our present findings corroborate these observations and are in favor of the role of

distinct pTau distribution patterns to elicit network impairment manifesting with severely compromised cognitive performance. Considering the particular distribution pattern, we interpret the present pTau deposits as epilepsy-associated alterations rather than the neuropathological equivalent of, for example, AD or FTL. However, it must be noted that the available surgical specimens do not allow a systematic staging of A $\beta$ - or pTau-related pathology patterns such as in the AD scheme.<sup>82,83</sup> In cognitively normal subjects, AD-type alterations were described in a  $\geq 40$ -year age range and A $\beta$  deposition was not observed in the absence of neurofibrillary tangles.<sup>84</sup> Given that some of the patients in our present cohort are rather young, seizure activity may be perceived as a pathogenetically promoting factor for neurodegenerative alterations. Follow-up information on the development of an independent neurodegenerative disease would have been particularly interesting for our present patients, but was unfortunately not available.

Several reports are in favor of abundant A $\beta$  deposits under epilepsy conditions, whereby the significance of cognitive impairments was diverse between different studies. Immunohistochemically, the A $\beta$  precursor protein was abundant in temporal lobectomy tissue compared to age-matched controls.<sup>85</sup> Other studies described an age-accelerated presence of senile plaques in 10% of the epilepsy cohort, and A $\beta$  plaques in 15% of cases in surgical specimens of patients aged 50 to 65 years without a significant correlation to postsurgical cognitive outcome.<sup>80,86</sup> A large postmortem study observed A $\beta$  plaques in 44% of individuals with chronic epilepsy, but did not find a correlation to premortem cognitive assessments.<sup>87</sup>

Neurofibrillary tangles reportedly manifested in an age-accelerated pattern of advanced Braak stages (III/IV) in a postmortem series of 40- to 60-year-old pharmacoresistant epilepsy patients compared to age-matched controls.<sup>87</sup> A recent study demonstrated increased pTau according to age in temporal lobe resection specimens to be significantly correlated to a decline in verbal skills.<sup>80</sup> More subtle hyperphosphorylated tau within the dentate gyrus and subiculum in a younger series with HS was significantly associated with naming score decline 1 year postoperatively.<sup>88</sup>

**No “Secondary” Pathology.** This group is mainly comprised of HS and temporal LEATs. We cannot exclude false negative lack of detection of secondary pathology, for example, due to sampling constraints. With respect to HS, it cannot be excluded that distinct coinciding patterns of pathogenetic features, including particular neurodegenerative and network reorganization characteristics, manifest in those patients having an extremely poor postsurgical cognitive outcome. So far, several studies have

reported on different correlations of such morphological aspects with memory function (for review, see Tai et al<sup>89</sup>).

**Limitations.** This is a retrospective analysis with all associated limitations. Furthermore, not all patients underwent brain imaging at the time when the cognitive decline was detected. Based on a comprehensive in-depth inspection of the medical history of each patient, we identified potentially relevant impact factors that may have also contributed to the unexpected cognitive decline. However, all these additional factors may have contributed (in varying degrees) to the observed intraindividual cognitive decline, but we cannot see that any of the identified factors could fully explain the cognitive decline.

## Conclusions

Neuropathological reanalysis of patients displaying unexpected cognitive decline following epilepsy surgery revealed rare and very particular pathogenetic causes, or parallel, presumably independent, neurodegenerative alterations. We found a high incidence of innate or adaptive immune as well as neurodegenerative mechanisms not present in a control series without postsurgical cognitive decline. Therefore, our present major neuropathological findings have several implications. In clinical practice, inflammatory conditions and neurodegenerative changes need to be taken into account in case of an unexpected cognitive decline in epilepsy. Prior to performing epilepsy surgery, repetitive neuropsychological assessments may help to disclose any cognitive dynamics that could indicate an underlying inflammatory pathology. Postsurgically, the neuropathological workup of epileptogenic tissue should systematically take inflammatory and neurodegenerative aspects into account. A multicenter collection of such cases would be appreciated, to discern (presurgical) biomarkers that help with surgical decision-making. In concert with neuropsychological assessments after epilepsy surgery, patients with inflammatory as well as neurodegenerative disease aspects may profit from more tailored postsurgical treatments in the future.

---

## Acknowledgments

Our work is supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 1089 and FOR2715 to A.J.B.), CONNECT-GENERATE (FKZ01GM1908C to A.J.B.), and the EKFS-Promotionskolleg "NeuroImmunology" by the Else Kröner-Fresenius Foundation (A.R.).

We thank the Bonn Medical Faculty for providing the framework of the Epilepsy-Surgical Biobank. The present work fulfils the first author's obligations for A.R.'s written thesis to obtain the MD degree according to the

"Doctoral Degree Regulations" at the University of Bonn Medical Faculty. We thank Dr J. Schramm, a neurosurgeon with long-term contribution to the epilepsy surgery program, for critical comments on the manuscript. We thank K. Wörmann for proofreading and language editing. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Author Contributions

C.E.E., C.H., A.J.B., A.R., and J.-A.W. contributed to the conception and design of the study. All authors contributed to the acquisition and analysis of data. All authors contributed to drafting the text or preparing the figures.

### Potential Conflicts of Interest

Nothing to report.

### Data Availability Statement

Available data are presented in the tables and in the supplementary material.

### References

- Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, et al. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2018;83:676–690.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–1329.
- Blümcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours - the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol* 2016;12:732–740.
- Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated tumours. *Brain Pathol* 2012;22:350–379.
- Koh HY, Kim SH, Jang J, et al. BRAF somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors. *Nat Med* 2018;24:1662–1668.
- Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017;377:1648–1656.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2011;52:158–174.
- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525–537.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311–318.
- Baxendale S. The cognitive costs, contraindications and complications of epilepsy surgery in adults. *Curr Opin Neurol* 2020;33:207–212.
- Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, et al. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:323–326.
- Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15:221–239.
- Witt J-A, Hoppe C, Helmstaedter C. Neuropsychologist's (re-)view: Resective versus ablative amygdalohippocampectomies. *Epilepsy Res* 2018;142:161–166.
- Witt J-A, Coras R, Schramm J, et al. Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2015;262:2214–2224.
- Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. In: Stefan H, Andermann F, Chauvel P, Shorvon S, eds. *Advances in neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 271–279.
- Davies KG, Bell BD, Bush a J, Wyler a R. Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998;39:820–828.
- Tanriverdi T, Dudley RWR, Hasan A, et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010;113:1164–1175.
- Helmstaedter C, Elger CE, Witt JA. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure* 2016;36:63–69.
- Witt J-A, Helmstaedter C. Cognition in epilepsy: current clinical issues of interest. *Curr Opin Neurol* 2017;30:1.
- Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology* 2010;74:1977–1985.
- Skirrow C, Cross JH, Harrison S, et al. Temporal lobe surgery in childhood and neuroanatomical predictors of long-term declarative memory outcome. *Brain* 2015;138:80–93.
- Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure* 2018;62:116–123.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404.
- Hansen N, Ernst L, Rüber T, et al. Pre- and long-term postoperative courses of hippocampus-associated memory impairment in epilepsy patients with antibody-associated limbic encephalitis and selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Behav* 2018;79:93–99.
- Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, et al. Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:894–899.
- Campos AR, Clusmann H, von Lehe M, et al. Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNT) variants: clinical profile, MRI, and histopathology. *Neuroradiology* 2009;51:433–443.
- Niehusmann P, Becker AJ, Malter MP, et al. Focal cortical dysplasia type IIc associates with multiple cerebral cavernomas. *Epilepsy Res* 2013;107:190–194.
- Kral T, Clusmann H, Urbach J, et al. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn algorithm). *Zentralbl Neurochir* 2002;63:106–110.
- Witt J-A, Helmstaedter C. Neuropsychologie bei Epilepsie Teil II: Gibt es eine gemeinsame Basis zur Etablierung diagnostischer Leitlinien? *Fortschritte der Neurol Psychiatr* 2009;77:691–698.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test GmbH, 2001.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Witt J-A, Coras R, Schramm J, et al. The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 2014;24:446–454.

33. Witt J-A, Coras R, Becker AJ, et al. When does conscious memory become dependent on the hippocampus? The role of memory load and the differential relevance of left hippocampal integrity for short- and long-term aspects of verbal memory performance. *Brain Struct Funct* 2019;224:1599–1607.
34. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia* 2004;45:960–962.
35. Helmstaedter C, Elger CE. Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia* 1996;37:171–180.
36. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, et al. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997;35:110–131.
37. Helmstaedter C, Pohl C, Hufnagel A, Elger CE. Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1991;27:547–555.
38. Zentner J, Wolf HK, Helmstaedter C, et al. Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1999;91:59–67.
39. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:665–669.
40. Helmstaedter C, Richter S, Röske S, et al. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:88–97.
41. Reitan RM. *Trail making test: manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory, 1992.
42. Lehl S. *C.I.-Test zur raschen Objektivierung cerebraler Insuffizienzen*. Ebersberg: Vless-Test, 1984.
43. Der CF. *Labyrinthtest*. Bem: Hans Huber, 1959.
44. Horn W. *L-P-S Leistungsprüfsystem*. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe, 1983.
45. Tewes U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991*. Bem: Huber, 1991.
46. Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:708–714.
47. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12–19.
48. Meschede C, Witt JA, Brömling S, et al. Changes in cognition after introduction or withdrawal of zonisamide versus topiramate in epilepsy patients: a retrospective study using Bayes statistics. *Epilepsia* 2020;61:1481–1490.
49. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716–721.
50. Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983;24:S55–S63.
51. de Groot RHM, Vuurman EFP, Hornstra G, Jolles J. Differences in cognitive performance during pregnancy and early motherhood. *Psychol Med* 2006;36:1023–1032.
52. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013;36:174–184.
53. Hattingen E, Enkirch SJ, Jurcoane A, et al. Hippocampal “gliosis only” on MR imaging represents a distinct entity in epilepsy patients. *Neuroradiology* 2018;60:161–168.
54. Pitsch J, van Loo KMJ, Gallus M, et al. CD8+ T-lymphocyte-driven limbic encephalitis results in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2021;89:666–685.
55. Grote A, Heiland DH, Taube J, et al. “Hippocampal innate inflammatory gliosis only” in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2022;awac293.
56. Li L, Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun* 2021;91:740–755.
57. Kim SY, Senatorov VV, Morrissey CS, et al. TGFβ signaling is associated with changes in inflammatory gene expression and perineuronal net degradation around inhibitory neurons following various neurological insults. *Sci Rep* 2017;7:7711.
58. Müller J, Timmermann A, Henning L, et al. Astrocytic GABA accumulation in experimental temporal lobe epilepsy. *Front Neurol* 2020;11:614923.
59. Pauletti A, Terrone G, Shekh-Ahmad T, et al. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy. *Brain* 2019;142:e39.
60. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010;67:470–478.
61. Pitsch J, Kamalzade D, Braun A, et al. Drebrin autoantibodies in patients with seizures and suspected encephalitis. *Ann Neurol* 2020;87:869–884.
62. Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:965–972.
63. Mueller C, Langenbruch LM, Rau JMH, et al. Determinants of cognition in autoimmune limbic encephalitis—a retrospective cohort study. *Hippocampus* 2021;31:1092–1103.
64. Wagner-Altendorf TA, Wandinger K-P, Frydrychowicz A, et al. Anti-Amphiphysin-associated limbic encephalitis in a 72-year-old patient with aortic angiosarcoma. *BMJ Case Rep* 2019;12:e226798.
65. Di Giacomo R, Deleo F, Pastorì C, et al. Predictive value of high titer of GAD65 antibodies in a case of limbic encephalitis. *J Neuroimmunol* 2019;337:577063.
66. Helmstaedter C, Hansen N, Leelaarporn P, et al. Specific B- and T-cell populations are associated with cognition in patients with epilepsy and antibody positive and negative suspected limbic encephalitis. *J Neurol* 2021;268:455–466.
67. Hansen N, Widman G, Witt J-A, et al. Seizure control and cognitive improvement via immunotherapy in late onset epilepsy patients with paraneoplastic versus GAD65 autoantibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsy Behav* 2016;65:18–24.
68. Frisch C, Malter MP, Elger CE, Helmstaedter C. Neuropsychological course of voltage-gated potassium channel and glutamic acid decarboxylase antibody related limbic encephalitis. *Eur J Neurol* 2013;20:1297–1304.
69. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychological evaluations in limbic encephalitis. *Brain Sci* 2021;11:576.
70. Adam VN, Budinčević H, Mršić V, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon: a case report. *J Clin Anesth* 2013;25:491–495.
71. Kuehn JC, Meschede C, Helmstaedter C, et al. Adult-onset temporal lobe epilepsy suspicious for autoimmune pathogenesis: autoantibody prevalence and clinical correlates. *PLoS One* 2020;15:e0241289.
72. Bauer J, Bien CG. Neuropathology of autoimmune encephalitides. *Handb Clin Neurol* 2016;133:107–120.

73. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to ma proteins. *Ann Neurol* 2001;50:339–348.
74. Dik A, Widman G, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Impact of T cells on neurodegeneration in anti-GAD65 limbic encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:2289–2301.
75. Tröscher AR, Sakaraki E, Mair KM, et al. T cell numbers correlate with neuronal loss rather than with seizure activity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2021;62:1343–1353.
76. Silva JC, Vivash L, Malpas CB, et al. Low prevalence of amyloid and tau pathology in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2021;62:3058–3067.
77. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2012;123:1–11.
78. Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, et al. Expression of neurodegenerative disease-related proteins and caspase-3 in glioneuronal tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41:e1–e15.
79. Iyer A, Prabowo A, Anink J, et al. Cell injury and premature neurodegeneration in focal malformations of cortical development. *Brain Pathol* 2014;24:1–17.
80. Tai XY, Koepp M, Duncan JS, et al. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain* 2016;139:2441–2455.
81. Puvenna V, Engeler M, Banjara M, et al. Is phosphorylated tau unique to chronic traumatic encephalopathy? Phosphorylated tau in epileptic brain and chronic traumatic encephalopathy. *Brain Res* 2016;1630:225–240.
82. Thal DR, Capetillo-Zarate E, Del Tredici K, Braak H. The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006;2006:re1.
83. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993;33:403–408.
84. Tsartsalis S, Xekardaki A, Hof PR, et al. Early Alzheimer-type lesions in cognitively normal subjects. *Neurobiol Aging* 2018;62:34–44.
85. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, Griffin WS. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem* 1994;63:1872–1879.
86. Mackenzie IR, Miller LA. Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1994;87:504–510.
87. Thom M, Liu JYW, Thompson P, et al. Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain* 2011;134:2969–2981.
88. Prada Jardim A, Liu J, Baber J, et al. Characterising subtypes of hippocampal sclerosis and reorganization: correlation with pre and post-operative memory deficit. *Brain Pathol* 2018;28:143–154.
89. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, et al. Review: neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:70–90.

### **3. Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Albert Becker für die Möglichkeit, meine Freude am wissenschaftlichen Arbeiten zu entdecken, sowie für die enorme Unterstützung und die wertvollen Anregungen, Gespräche und Ratschläge.

Des Weiteren möchte ich mich bei der gesamten AG Schoch/Becker für die tolle Zeit im Labor und die tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bedanken! Ein besonderer Dank geht dabei an Pia Trebing, Indra Prusseit und Polina Gulakova für die unermüdliche Geduld und Hilfestellung. Ich danke Frau Dr. Julika Pitsch und Frau Prof. Dr. Susanne Schoch-McGovern für die fachliche Unterstützung bei jeglichen Fragen und Problemen.

Ein Dank geht auch an das Team der Virologie des UKB rund um Frau Prof. Dr. Eishübinger sowie an Herrn Prof. Dr. Helmstaedter und Dr. Juri-Alexander Witt für die spannende und lehrreiche Zusammenarbeit.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, die immer hinter mir steht.