

Anfall und Epilepsie: Morphometrische Kurz- und Langzeitkorrelate im mesialen Temporallappen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Laura Fabienne Fischbach

aus Frankfurt a.M.

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Theodor Rüber
2. Gutachter: Prof. Dr. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.06.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichung	30
3.	Erklärung zum Eigenanteil	31
4.	Danksagung	32

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (<i>Analysis of Variance</i>)
ASM	Anfallssuppressive Medikamente
CA	Cornu ammonis
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSL	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library
FWER	Family-wise error rate
GC-ML-DG	Körnerzell- und molekulare Schicht des Gyrus dentatus (Granule Cell (GC) and Molecular Layer (ML) of the Dentate Gyrus (DG))
HATA	Hippocampus-Amygdala-Transition-Area
HS	Hippocampussklerose
HSX	Hippocampussklerose Subtyp X (X = 1 oder 2 oder 3)
ILAE	International League Against Epilepsy
MRT-negative mTLE	Patienten/Patientinnen mit Epilepsie und elektrophysiologischem Anfallsfokus im Temporallappen, ohne Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie
mTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie
TE	Echo Time
TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
TLE	Temporallappenepilepsie
TR	Repetition Time
XT-MRT	X-Tesla Magnetresonanztomographie (X = 1,5 oder 3 oder 7)

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Epilepsie zählt weltweit mit einer Prävalenz von 0,6-1,5 % zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen (Bell et al., 2014; Laxer et al., 2014) und ist durch eine dauerhafte Disposition zur Generierung epileptischer Anfälle gekennzeichnet. Die *International League Against Epilepsy* (ILAE) definiert einen epileptischen Anfall als ein vorübergehendes Auftreten von Symptomen, welche auf eine übermäßige synchrone neuronale Aktivität im Gehirn zurückzuführen sind (Fisher et al., 2005). Die Temporallappenepilepsie (TLE) ist die am häufigsten auftretende Form refraktärer Epilepsien bei Erwachsenen. Die klinische Manifestation eines epileptischen Anfalls ist dabei vor allem mit dem Ursprung des Anfalls assoziiert (Chowdhury et al., 2021). Dieser liegt in der mesialen TLE (mTLE) meist im Hippocampus, sodass dessen neurochirurgische Resektion therapeutisch von großer Bedeutung ist (Blümcke et al., 1999; Schwartzkroin, 1986; Wieser, 1988). Histopathologisch zeigte sich als häufigste Ätiologie die Hippocampusklerose (Blümcke et al., 2002, 2012). Dabei konnte zwischen vier histologischen Subtypen der HS unterschieden werden. HS Subtyp 1 ist durch einen neuronalen Zellverlust insbesondere in den Cornu ammonis (CA)-Regionen 1 und 4 gekennzeichnet. Eine vorherrschende Sklerose im Bereich CA1 charakterisiert HS Subtyp 2, während HS Subtyp 3 vor allem einen neuronalen Zellverlust in CA4 aufweist (Tab. 1, Blümcke et al., 2013). Der HS Subtyp 1 tritt dabei mit einer geschätzten Prävalenz von 60-80 % am häufigsten auf (Thom et al., 2014). In einer Studie von Blümcke et al. (2007) liegt die postoperative Anfallsfreiheit nach einem Jahr bei HS Subtyp 1 bei ungefähr 70 %, HS Subtyp 2 bei ungefähr 60-70 % und HS Subtyp 3 bei ungefähr 30 %. Ein radiologischer Nachweis der HS mittels Magnetresonanztomographie (MRT) ist über ein vermindertes hippocampales Volumen in T1-gewichteter Bildgebung, sowie einer Steigerung der Signalintensität in T2-gewichteter oder Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Bildgebung möglich (Berkovic et al., 1991; Howe et al., 2010; Jackson et al., 1990; Urbach, 2005; Woermann et al., 1998). Dabei konnten Studien eine Korrelation zwischen MRT-basierten Volumina des Hippocampus und der Dichte von Nervenzellen im Hippocampus zeigen (Bronen et al., 1991; Jardim et al., 2016, Mizutani et al., 2021; Van Paesschen et al., 1997). Das hippocampale Volumen

beschränkt sich jedoch auf die Grenzen der hippocampalen Subfelder, sodass subtile, mikrostrukturelle Veränderungen innerhalb eines Subfeldes nur begrenzt untersucht werden können (Wachinger et al., 2016). Zudem ist eine robuste Analyse der hippocampalen Subfelder und des Gyrus dentatus in den routinemäßigen klinischen 3-Tesla (3T) MRT aufgrund der geringen Auflösung und des schlechten Gewebekontrastes nicht möglich (Stefanits et al., 2017).

Tab. 1: Einteilung der HS Subtypen in Abhängigkeit des neuronalen Zellverlustes und Astroglie. 0 = kein neuronaler Zellverlust oder moderate Astroglie; 1 = moderater neuronaler Zellverlust und Astroglie; 2 = schwerwiegender neuronaler Zellverlust und fibrilläre Astroglie (Blümcke et al., 2013). Abkürzungen: CA, Cornu ammonis; HS, Hippocampussklerose.

	HS Typ 1	HS Typ 2	HS Typ 3	Keine HS
CA1	2	1-2	0	0
CA2	0-2	0-1	0-1	0
CA3	0-2	0-1	0-1	0
CA4	2	0-1	1-2	0

In einem Drittel aller Fälle mit mTLE lässt sich gar kein neuroradiologisches Korrelat finden (MRT-negative mTLE; Cascino et al., 1991; Muhlhofer et al., 2017). Dabei stellt vor allem die Auflösung und Qualität der MR-tomographischen Bildgebung eine Herausforderung bezüglich des Identifizierens von strukturellen Läsionen dar (Muhlhofer et al., 2017). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte zeigen, dass die Erkennung struktureller Läsionen bei MRT-negativer mTLE bei einer Feldstärke von 3T um 18 %, bei 7-Tesla (7T) um 23 % gesteigert werden konnte, verglichen mit Aufnahmen eines 1,5-Tesla (1,5T) MRT (Rados et al., 2022). Bildgebung mittels 7T-MRT ermöglicht durch eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses eine höhere räumliche Auflösung und das Visualisieren feinerer Strukturen, allerdings ist der Einsatz im klinischen Alltag aufgrund mangelnder Verfügbarkeit und verstärkten Suszeptibilitätsartefakten beschränkt (Ladd et al., 2018; Opheim et al., 2021; Santyr et al., 2017). Studien konnten zeigen, dass die postoperativen Resultate bezüglich der Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff bei MRT-negativer mTLE bedeutend schlechter ausfallen im Vergleich zu präoperativ radiologisch

gesicherter HS-mTLE und verdeutlicht die Notwendigkeit einer hochauflösenden Analyse der hippocampalen Strukturen basierend auf 3T-MRT, welche die Zahl MRT-negativer mTLE Fälle verringert (Immonen et al., 2010; Téllez-Zenteno et al., 2010; Yin et al., 2013). Hierbei spielt das Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Kaskade und die Unterscheidung von morphologischen Kurz- und Langzeitkorrelaten bei epileptischen Anfällen eine Rolle. Diesbezüglich gibt es aktuell zwei führende Theorien: (1) In der „Two-hit-Theory“ bedingt eine erste Schädigung des Gehirns, die durch verschiedene ätiologische Faktoren verursacht werden kann, eine zeitlich ausgedehnte Abfolge von histologischen und biochemischen Veränderungen im Bereich dieser primären Schädigung, eine sogenannte Reifung des epileptischen Fokus. Nachfolgende kleinere Schädigungen des Hippocampus aktivieren den Fokus und verursachen Epilepsie (Mathern et al., 1997). (2) Das Kindling-Modell gibt Hinweise, dass auf Grundlage neuronaler und synaptischer Plastizität, kurz andauernde epileptische Entladungen mit langfristigen Alterationen des Nervengewebes beantwortet werden können. In experimentellen Studien konnten beim Kindling-Modell ähnliche histopathologische Veränderungen wie bei der HS nachgewiesen werden (Cavazos et al., 1994; Cavazos und Sutula, 1990). Eine Studie an Mäusen versucht, den Effekt eines einzelnen Status epilepticus darzustellen und zeigt, dass reaktive Astroglie und Mikroglie, sowie Neurodegeneration und verstärkte Neurogenese unter anderem die Konsequenz eines Anfalls sind (Puttachary et al., 2016). Eine Studie von Maccotta et al. (2015) liefert Hinweise, dass strukturelle Veränderungen im Presubiculum des Hippocampus Folge und nicht Ursache von rezidivierenden epileptischen Anfällen sind. Diese Veränderungen würde man dementsprechend in MRT-negativer mTLE ebenfalls erwarten.

In der Arbeit von Fischbach et al. (2023) wird ein neuartiger, geometrie-basierter Algorithmus angewandt, um eine ausführliche morphometrische Analyse des Hippocampus in Fällen mit mTLE zu ermöglichen und über die Grenzen der volumetrischen Analyse hinaus zu gehen. Dabei werden drei entscheidende Vorteile gegenüber der volumetrischen Analyse hervorgehoben: (1) eine anatomische Anpassungsfähigkeit. (2) Eine Subfeld-unabhängige Betrachtung der hippocampalen Morphologie. (3) Ergänzende Metriken, wie die hippocampale Krümmung und die FLAIR-Signalintensitäten.

Fragestellung: Die Arbeit von Fischbach et al. (2023) untersucht die Hypothese, dass geometrie-basierte Analyseverfahren eine sinnvolle Ergänzung in der Betrachtung von morphometrischen Veränderungen des Hippocampus sind. Diese Hypothese wurden in drei Schritten untersucht: (1) Die Analyse MRT-negativer mTLE mit Fokus auf dem Presubiculum, (2) die Analyse von HS-mTLE in Bezug auf die histologische Klassifikation, (3) die Korrelation morphometrischen Veränderungen und klinischen Parameter mit Fokus auf neuropsychologischen Veränderungen.

1.2 Material und Methoden

Bei der Arbeit von Fischbach et al. (2023) handelt es sich um eine retrospektive Studie mit Daten aus dem Zeitraum zwischen 2007 und 2018, in welcher drei Studiengruppen eingeschlossen wurden. Erstens erfolgte die Erfassung aller Fälle mit histologisch nachgewiesener HS-mTLE (n=146). Basierend auf den Resektaten fand eine histologische Klassifizierung in die einzelnen Subtypen der HS gemäß den ILAE-Kriterien (Blümcke et al., 2013) in die Subtypen eins (HS1, 129/146), zwei (HS2, 14/146) und drei (HS3, 3/146) statt. Im Folgenden werden die Bezeichnungen betroffener und kontralateraler Hippocampus verwendet. Neben allgemeinen klinischen Daten lagen bei 120/146 HS-mTLE Fällen die Ergebnisse neuropsychologischer Testungen als Bestandteil der präoperativen Evaluation vor (Verbaler Lern- und Gedächtnistest nach Helmstaedter und Durwen, 1990). Zweitens erfolgte die Erfassung aller Fälle mit MRT-negativer mTLE. Hierbei wurde klinisch mittels mindestens drei stereotypischen mesiotemporalen Anfällen im Video-Elektroenzephalographie (EEG) -Monitoring und anhand elektrophysiologischer Daten in Form von interiktalen, epileptiformen Entladungen ein epileptischer Fokus im Temporallappen diagnostiziert ohne entsprechendes Korrelat im 3T-MRT nach Beurteilung durch Fachärzte der Neuroradiologie (n=58). Insgesamt konnten in 11/58 MRT-negativen mTLE Fällen ein bilateraler Fokus diagnostiziert werden, sodass insgesamt 69 betroffene Hippocampi in MRT-negativer mTLE und 47 kontralaterale Hippocampi eingeschlossen wurden. Drittens wurden 57 alters- und geschlechtsgleiche gesunde Probanden/Probandinnen ohne neurologische Erkrankungen eingeschlossen. Hier wurden ebenfalls beide gesunden Hippocampi für die Analysen verwendet. Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage

eines vorliegenden Ethikvotums der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn. Eine Übersicht ist in Tab. 2 ersichtlich.

Tab. 2: Demographische und klinische Daten der Studiengruppen. Mittelwert \pm Standardabweichung. Abkürzungen: HS, Hippocampussklerose; MRT-negativ, Fälle mit epileptischem Fokus im Temporallappen ohne MR-tomographischen Nachweis eines strukturellen Korrelats; mTLE, mesiale Temporallappenepilepsie. Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

	Anzahl (n)	Alter bei MRT [Jahre]	Weiblich	Betroffene Seite: Links	Eingeschränktes verbales Gedächtnis
HS Typ 1	129	38.2 \pm 14.4	69 (52%)	77 (58%)	70/108 (65%)
HS Typ 2	14	38.4 \pm 14.1	5 (36%)	7 (50%)	7/12 (58%)
HS Typ 3	3	32.0 \pm 9.5	1 (33%)	1 (33%)	–
HS	146	38.1 \pm 14.2	74 (51%)	83 (57%)	77/120 (64%)
MRT-negativ	58	36.5 \pm 10.8	35 (60%)	30 (52%)	–
mTLE	204	38.0 \pm 13.5	109 (53%)	113 (55%)	–
Gesunde Kontrollen	57	36.4 \pm 10.6	34 (60%)	–	–

Alle MR-tomographischen Daten wurden am Universitätsklinikum Bonn an einem 3T-MRT aufgenommen, entweder am Life & Brain Center (55/146 HS-mTLE, 58/58 MRT-negative mTLE, 57/57 gesunde Kontrollen; Magnetom Trio, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) oder in der Abteilung für Neuroradiologie (91/146 HS-mTLE, 0/58 MRT-negative mTLE, 0/57 gesunde Kontrollen; Achieva, Philips, Best, Niederlande). Es wurden die letzten 3D T1-gewichteten Bilder mit einer hohen Auflösung vor Operation berücksichtigt. Aufgrund von Scanner-Updates gibt es je zwei Messprotokolle für das Life & Brain Center und die Abteilung für Neuroradiologie. Die Messprotokolle für das Life & Brain Center waren: (1) Achtkanal-Kopfspule, repetition time (TR) = 1570 ms, echo time (TE) = 3,42 ms, flip angle = 15°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³; (2) 32-Kanal-Kopfspule, TR = 1060 ms, TE = 2,54 ms, flip angle = 9°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 0,8 x 0,8 x 0,8 mm³. Die Messprotokolle für die Abteilung für Neuroradiologie waren: (1) Achtkanal-Kopfspule, TR = 7,53 ms, TE = 3,48 ms, flip angle = 8°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³; (2) 32-Kanal-Kopfspule, TR = 8,1 ms, TE = 3,7 ms, flip angle = 8°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³. In 80/146 Fällen mit HS-mTLE, 57/58 Fällen mit MRT-negativer mTLE und 25/57 gesunden Kontrollen war zusätzlich ein 3D-FLAIR-Scan verfügbar. Die 3D-FLAIR-Scans wurden alle im

Life & Brain Center mit zwei verschiedenen Messprotokollen durchgeführt: (1) Achtkanal-Kopfspule, TR = 7000 ms, TE = 372 ms, flip angle = 120°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³; (2) 32-Kanal-Kopfspule, TR = 5000 ms, TE = 388 ms, flip angle = 120°, Matrix 256 x 256 Pixel, Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm³.

Die Vorverarbeitung der T1-gewichteten 3T-MRT Aufnahmen umfasst die Segmentierung der hippocampalen Subfelder mittels *FreeSurfer* (v.7.0; <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>; Dale et al., 1999; Iglesias et al., 2015; Saygin et al., 2017). Die Segmentierung der Subfelder diente dann als Input für das neue, differenzialgeometrische Analyseverfahren. Eine Vorverarbeitung der FLAIR-Scans erfolgte mittels des Tools *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library* (FSL; Focke et al., 2008, 2009; Huppertz et al., 2011; Wagner et al., 2013).

Die automatisierte Segmentierung der hippocampalen Subfelder konnte für die volumetrische Analyse genutzt werden, wobei eine Analyse folgender Strukturen erfolgte: Parasubiculum, Presubiculum, Subiculum, CA1, CA2/3, CA4, die Körnerzell- und molekulare Schicht des Gyrus dentatus (GC-ML-DG), die molekulare Schicht, das Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areal (HATA), die Fimbrien, der Hippocampus-Schwanz, der Hippocampus-Körper, der Hippocampus-Kopf und die hippocampale Fissur.

Grundlage der neuen, differenzialgeometrischen Analyse ist ein Teilgebiet der Mathematik, die Differentialgeometrie, die einen wichtigen Baustein für die Entwicklung von Konzepten und Werkzeugen zur ausführlichen Charakterisierung der anatomischen Verhältnisse im Gehirn darstellt (Diers et al., 2023; Reuter et al., 2009). Insbesondere können zahlreiche geometrische Eigenschaften der untersuchten Struktur quantifiziert werden, wie beispielsweise die Analyse der lokalen Dicke, der Oberflächenkrümmung oder der lateralen Asymmetrie. Dies ist insofern von Interesse, da die Messung der Dicke und Krümmung bislang nur am Kortex möglich war und hier erstmals auf subkortikale Strukturen übertragen werden kann (Diers et al., 2023; Fan et al., 2021; Wang und Wang, 2017). Zunächst wird ein tetraedrisches 3D-Netzmodell des Hippocampuskörpers erstellt. Dabei wird die *FreeSurfer* Subfeldsegmentierung genutzt, um den Hippocampus im Sinne einer „Schweizer Rolle“ zu entfalten. Nach Bestimmung der anterioren und posterioren Grenzen am Übergang von Hippocampuskörper zu -schwanz und -kopf kann der anterior-posteriore Gradienten mittels der Lösung der Poisson-Gleichung auf der Oberfläche dieses Netzes erstellt und im Folgenden mit der ersten Eigenfunktion des anisotropen

Laplace-Beltrami-Operators die Grenzpaare superior/inferior und medial/lateral bestimmt werden. Über die drei Achsen leitet sich ein dreidimensionales Gitter ab, welches als Grundlage eines intrinsischen Koordinatensystems dient. Dieses bildet den Hippocampuskörper ab. Auf diesen können die Metriken der hippocampalen Dicke, der mittleren Krümmung und der FLAIR-Signalintensitäten abgebildet werden. Die mediale Oberfläche dient als Referenzrahmen, welcher anatomisch über die einzelnen Hippocampi, durch die Definition über die individuelle intrinsische Geometrie jedes Hippocampus, konsistent ist (Diers et al., 2023, Abb. 1).

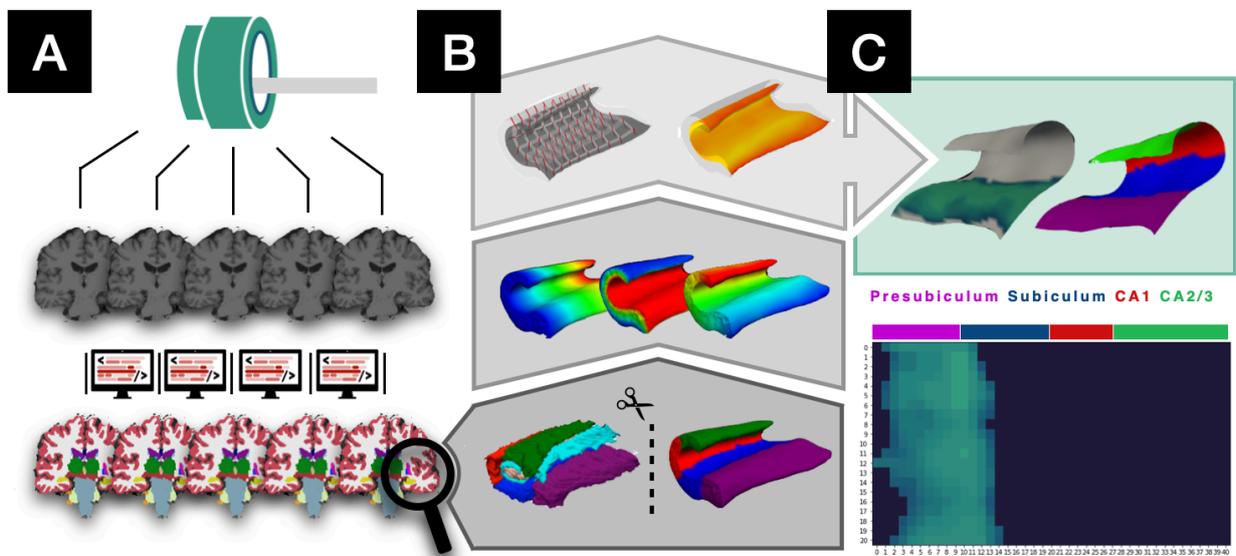


Abb. 1: Illustration der Vorverarbeitung mittels des geometrie-basierten Verfahrens und Ergebnisdarstellung. (A) Von oben nach unten: Verarbeitung von T1-gewichteten 3T-MRT Aufnahmen und subkortikale Segmentierung mittels *FreeSurfer*. (B) Von unten nach oben: Erstellung und Entfaltung des tetraedrischen 3D-Modells (Unten) und Anwendung der Poisson-Gleichung für jede Achse (Mitte), welche zur Erstellung eines intrinsischen Koordinatensystems genutzt werden kann und Schätzungen der Hippocampusdicke erlaubt (Oben). (C) Von oben nach unten: Illustration von signifikanten Ergebnissen auf einem dreidimensionalen Modell des Hippocampus und einem zweidimensionalen Koordinatensystem. Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

Die statistische Analyse basierte auf dem Vergleich zwischen der volumetrischen Analyse, sowie der punktwisen Analyse mit den Metriken der hippocampaler Dicke, der Krümmung und FLAIR-Signalintensitäten. Sollte es im Rahmen der punktwisen Analyse jedoch eine Subfeld-spezifische Hypothese ergeben, so wurde diese Analyse spezifisch für dieses Subfeld durchgeführt. Es wurde zwischen zwei Modellen zur Analyse der Gruppeneffekte unterschieden: Ein lineares Modell mit gemischten Effekten wurde in Analysen

angewandt, in denen beide Hippocampi einer Person verwendet wurden. In allen anderen Analysen wurde eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA) mit Alter bei MRT, Geschlecht, betroffener Seite und MRT-Sequenz als Kovariate durchgeführt. Weiterhin wurden zwei Modelle verwendet, um Mehrfachvergleiche zu berücksichtigen: In der volumetrischen Analyse auf Subfeldebene wurde eine Bonferroni-Korrektur der familienweisen Fehlerrate (FWER) angewandt. In der punktwisen Analyse wurde Threshold Free Cluster Enhancement (TFCE) mittels *MNE Toolbox* (v0.24.0, <https://mne.tools/stable/index.html>; Gramfort et al., 2014) verwendet, um die Abhängigkeit der nebeneinander liegenden Punkte zu berücksichtigen. TFCE bietet dabei eine höhere Sensitivität als voxel-weise oder clusterbasierte Methoden der Grenzwertbestimmung für das Auffinden signifikanter Veränderungen (Smith und Nichols, 2009). Durch das Umgehen eines festgelegten Schwellenwertes können sowohl große, aber schwache, als auch diffuse, aber starke Cluster erkannt werden. Wir betrachten einen p-Wert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant. Um den Vergleich der geometrie-basierten und volumetrischen Methode zu gewährleisten, beschränken wir uns bei der volumetrischen Methode im Folgenden auf die Subfelder, welche durch beide Methoden dargestellt werden können: Presubiculum, Subiculum, CA1, CA2/3 und CA4. Hierbei muss beachtet werden, dass CA4 bei der geometrie-basierten Methode nur indirekt dargestellt werden kann.

1.3 Ergebnisse

Hypothese (1): Das neue geometrie-basierte Analyseverfahren zeigt bisher nicht sichtbare strukturelle Veränderungen des Hippocampus bei MRT-negativer mTLE mit Fokus auf Veränderungen des Presubiculums.

Die volumetrische Analyse mittels ANOVA zeigte bei Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen im gesamten Hippocampus einen signifikanten Volumenverlust (-30 %), mit Volumenverlust in allen von der punktwisen Analyse erfassten Subfeldern: Presubiculum (-25 %), Subiculum (-26 %), CA1 (-33 %), CA2/3 (-33 %) und CA4 (-36 %); post-hoc t-Test, FWER-korrigiert $p < 0,001$. Im kontralateralen Hippocampus fand sich kein signifikanter Volumenverlust in den von der punktwisen Analyse erfassten Subfeldern. Die volumetrische Analyse der MRT-negativen mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen ergab in der ANOVA weder

auf der betroffenen, noch auf der kontralateralen Seite signifikante Unterschiede bezüglich des hippocampalen Volumens der Subfelder.

Die punktweise morphometrische Analyse der Hippocampusdicke zwischen Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE und gesunden Probanden/Probandinnen ergab: (1) auf der betroffenen Seite einen signifikanten Verlust der hippocampalen Dicke im Presubiculum, Subiculum, CA1 und medialen Anteilen von CA2/3 (FWER-korrigiert $p < 0,05$); (2) im kontralateralen Hippocampus einen signifikanten Verlust der hippocampalen Dicke im Presubiculum (FWER-korrigiert $p < 0,05$). Auf der betroffenen Seite zeigten sich zudem Steigerungen der FLAIR-Signalintensität im Subiculum, CA1 und CA2/3, während auf der kontralateralen Seite keine FLAIR-Signalveränderungen dargestellt werden konnten (Abb. 2). Die punktweise Analyse erbrachte bei MRT-negativer mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen auf der betroffenen und kontralateralen Seite keine signifikanten Unterschiede. Um die Hypothese bezüglich sekundärer, anfallsbedingter Veränderungen im Presubiculum zu überprüfen, führten wir die punktweise Analyse erneut durch, diesmal jedoch mit Beschränkung auf das Presubiculum. Sowohl auf der betroffenen, als auch kontralateralen Seite zeigte sich ein clusterförmiger signifikanter Verlust der hippocampalen Dicke im medialen Presubiculum (FWER-korrigiert $p < 0,05$, Abb. 3). Eine entsprechende Analyse der FLAIR-Signalintensitäten ergab weder auf der betroffenen, noch auf der kontralateralen Seite signifikante Veränderungen.

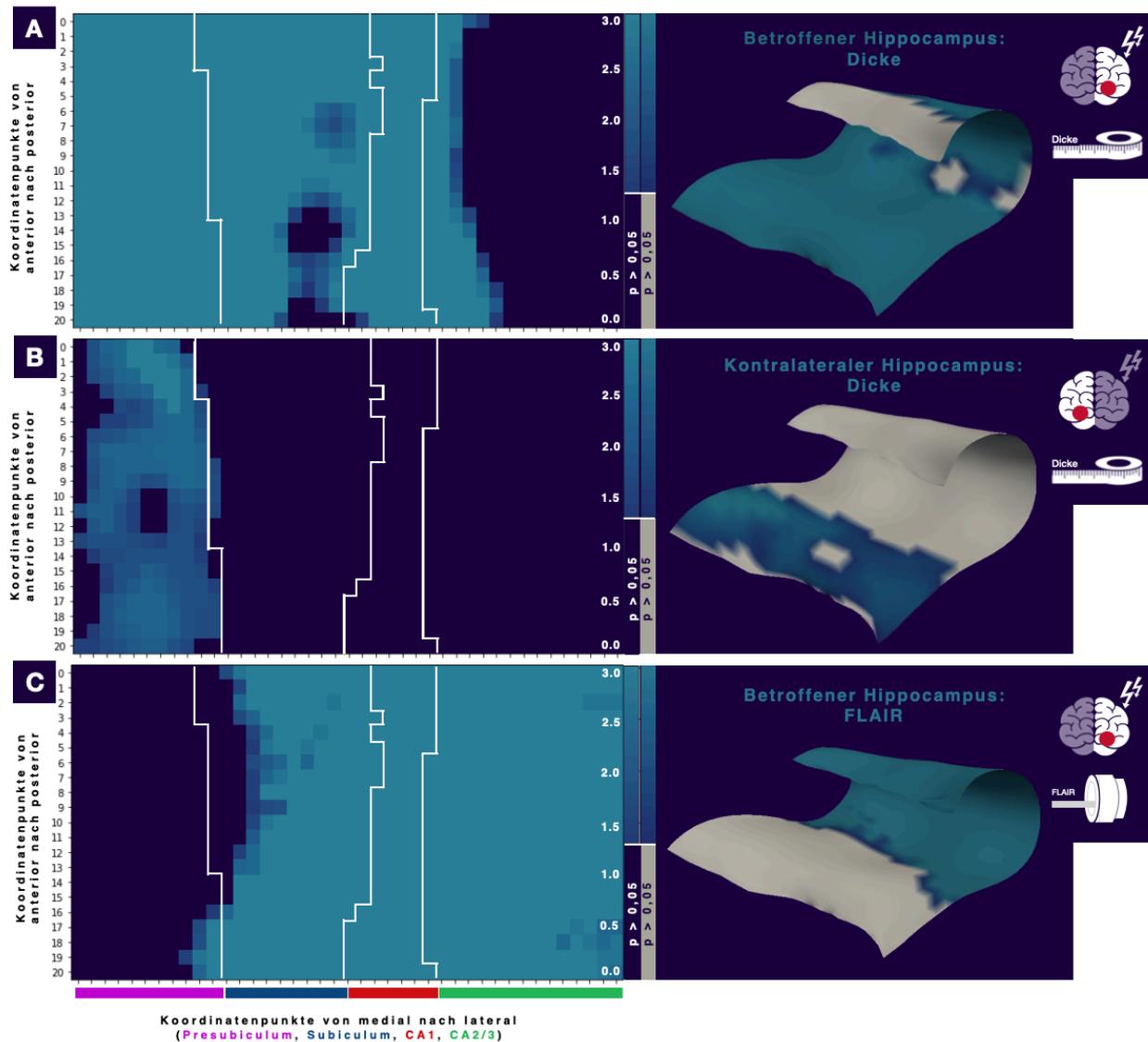


Abb. 2: HS-mTLE im Vergleich mit gesunden Probanden/Probandinnen: Analyse der Dicke und FLAIR-Signalintensitäten. (A) Analyse der hippocampalen Dicke des betroffenen Hippocampus in Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. (B) Analyse der hippocampalen Dicke des kontralateralen Hippocampus in Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. (C) Analyse der FLAIR-Signalintensitäten des betroffenen Hippocampus in Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. Links: Darstellung der punktwweisen Analyse der Dicke und FLAIR-Signalintensitäten mittels eines zweidimensionalen Koordinatensystems des Hippocampus. Es erfolgt die Darstellung mittels der negativen Logarithmen lediglich der signifikanten p-Werte. Nicht-signifikante Punkte sind in dunkelblau dargestellt. Weiße Linien: Illustration der Grenzen der Subfelder, unterlegt mit farbigen Balken. Rechts: Darstellung der punktwweisen Analyse der Dicke und FLAIR-Signalintensitäten, durch Abbildung der negativen Logarithmen der signifikanten p-Werte auf ein dreidimensionales Modell der medialen Fläche eines Kontroll-Hippocampus. CA: Cornu ammonis;

HS-mTLE: Hippocampussklerose bei Personen mit mesialer Temporallappenepilepsie.
Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

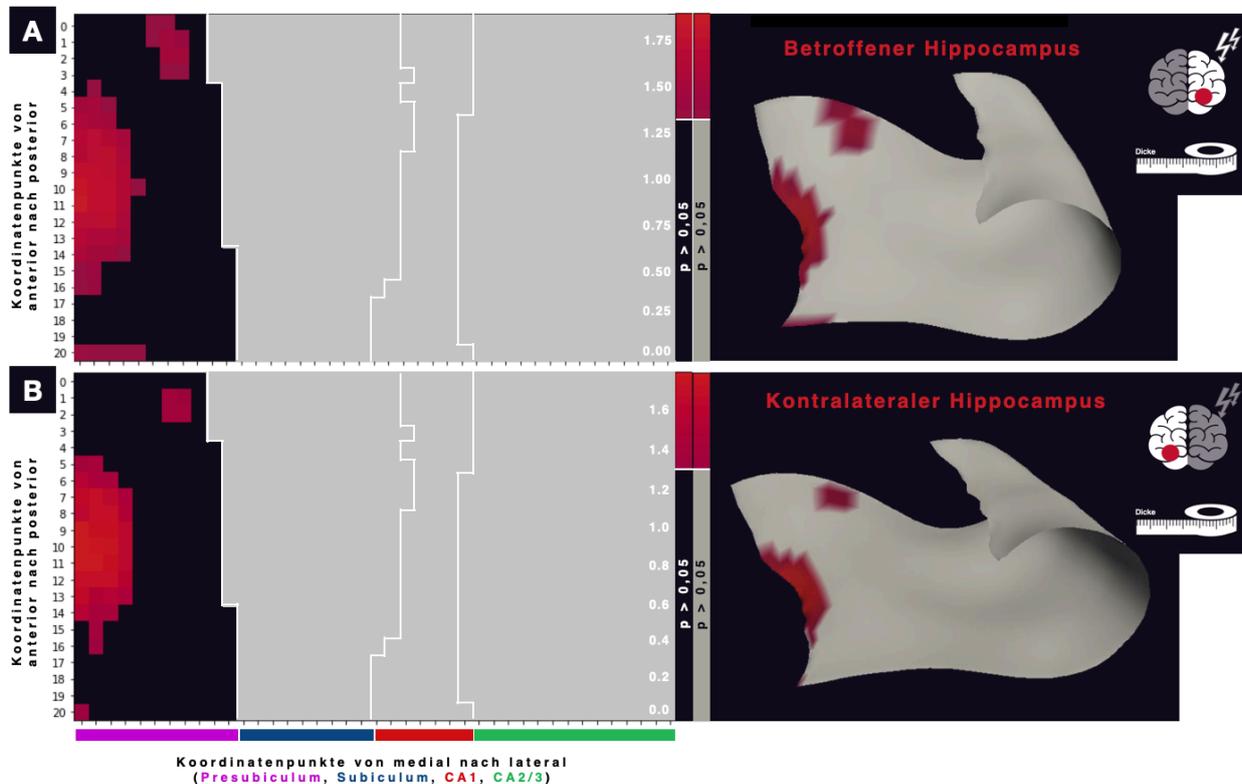


Abb. 3: Dicke des Presubiculums von MRT-negativer mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. (A) Analyse der hippocampalen Dicke des betroffenen Hippocampus in Patienten/Patientinnen mit MRT-negativer mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. (B) Analyse der hippocampalen Dicke des kontralateralen Hippocampus in Patienten/Patientinnen mit MRT-negativer mTLE im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen. Links: Darstellung der punktwweisen Analyse der Dicke bezogen auf die Koordinatenpunkte assoziiert mit dem Presubiculum mittels eines zweidimensionalen Koordinatensystems des Hippocampus. Es erfolgt die Darstellung mittels der negativen Logarithmen lediglich der signifikanten p-Werte. Nicht-signifikante Punkte sind in schwarz dargestellt. Weiße Linien: Illustration der Grenzen der Subfelder, unterlegt mit farbigen Balken. Rechts: Darstellung der punktwweisen Analyse der Dicke des Presubiculums, durch Abbildung der negativen Logarithmen der signifikanten p-Werte auf ein dreidimensionales Modell der medialen Fläche eines Kontroll-Hippocampus. CA: Cornu ammonis; MRT-negative mTLE: Personen mit mesialer Temporallappenepilepsie und negativem Befund in der Magnetresonanztomographie. Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

Hypothese (2): Mittels der neuen geometrie-basierten, punktwisen Analyse kann eine Verknüpfung von präoperativen morphometrischen Analysen mit der postoperativen Klassifikation der HS-mTLE erfolgen.

Der volumetrische und punktweise Vergleich zwischen den Subtypen HS1 und HS2 ergaben keine signifikanten, subfeldspezifischen Unterschiede. Zur indirekten Darstellung des Subfeldes CA4 wurden im Folgenden die Werte der Hippocampus-Krümmung entlang der medial-lateralen Achse dargestellt. Die durchschnittliche Krümmung der HS3 Subgruppe ist im Vergleich zu HS1 und HS2 im Subfeld CA1 erhöht. Diese lokale Erhöhung der Krümmung lässt sich in allen drei Einzelkurven der HS3 Gruppe darstellen (Abb. 4).

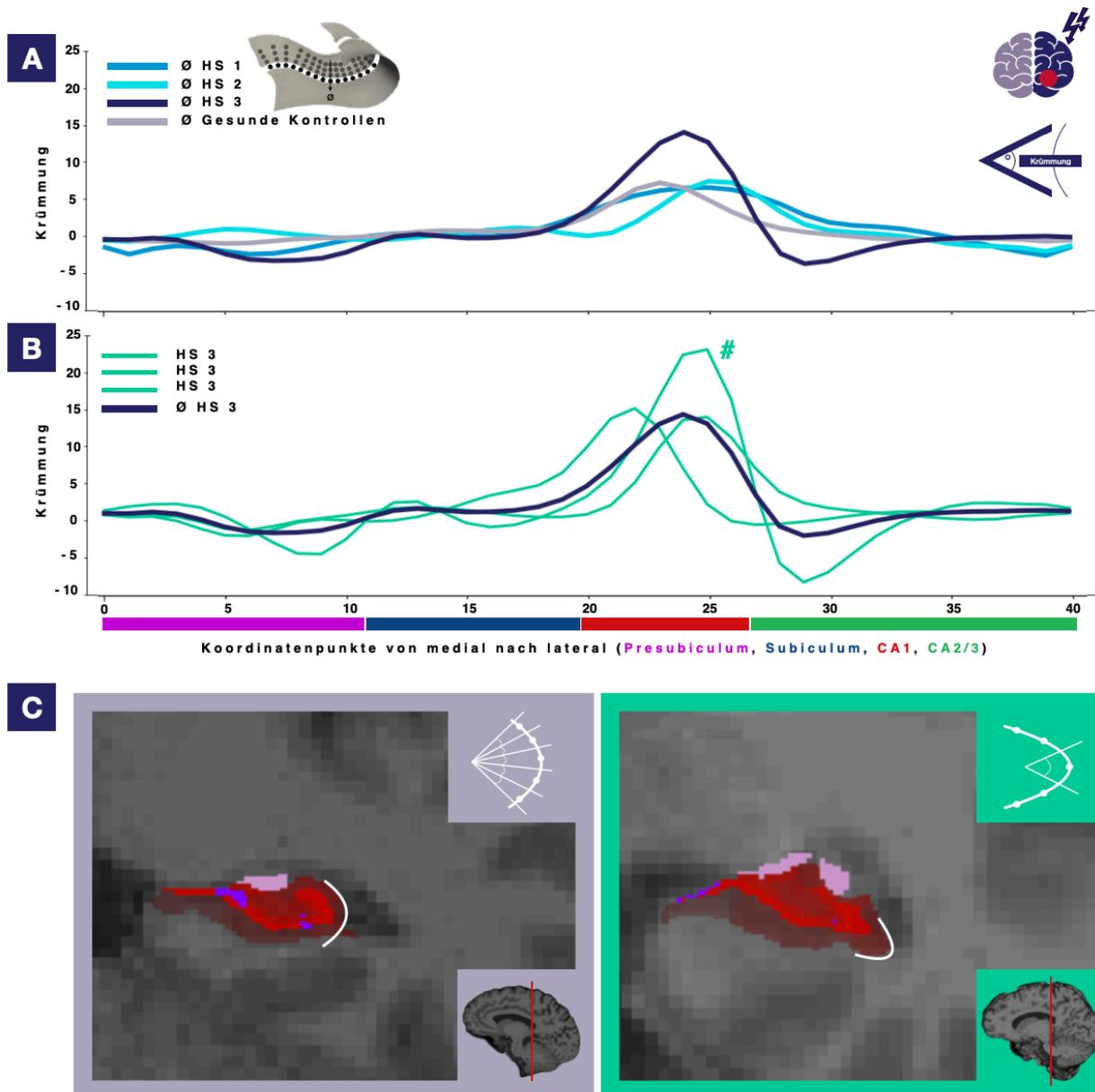


Abb. 4: Darstellung der Krümmung entlang der medial-lateralen Achse des betroffenen Hippocampus bei Patienten/Patientinnen der Subtypen HS1, HS2 und HS3. (A) Darstellung der durchschnittlichen Krümmung von gesunden Probanden/Probandinnen, der HS1, HS2 und HS3 Subtypen entlang der medial-lateralen Achse des betroffenen Hippocampus. (B) Darstellung der durchschnittlichen Krümmung der HS3 Subtypen, sowie Einzelkurven der Krümmung von HS3 Patienten/Patientinnen entlang der medial-lateralen Achse des betroffenen Hippocampus. (C) Darstellung der Krümmung eines/einer gesunden Probanden/Probandin (links, grau umrandet) und eines/einer HS3 Patienten/Patientin (rechts, grün umrandet) anhand der Subfeldsegmentierung von *FreeSurfer* in koronarer Ebene. Das untere Inlay zeigt die koronare Ebene, in welcher das Bild aufgenommen wurde. Das obere Inlay zeigt illustratorisch die mit den Krümmungsmerkmalen berechneten Winkel. CA: Cornu ammonis; HS1: Hippocampussklerose Subtyp 1; HS2: Hippocampussklerose Subtyp 2; HS3: Hippocampussklerose und Subtyp 3. Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

Hypothese (3): Die neue punktweise Analyse korreliert mit klinischen Parametern der HS, insbesondere neuropsychologischen Veränderungen.

Die Untersuchung der Hippocampusdicke bezogen auf neuropsychologische Defizite des verbalen Gedächtnisses erfolgte bei bekannter Lateralisation des verbalen Gedächtnisses durch einen Vergleich der Links/Rechts-Diskrepanz. Es zeigte eine signifikant geringere Hippocampusdicke im Presubiculum und medialen Anteilen des Subiculum des linken Hippocampus bei Patienten/Patientinnen mit eingeschränktem verbalen Gedächtnis im Vergleich zu im verbalen Gedächtnis nicht-eingeschränkten Patienten/Patientinnen ($p < 0,05$, FWER-korrigiert, Abb. 5).

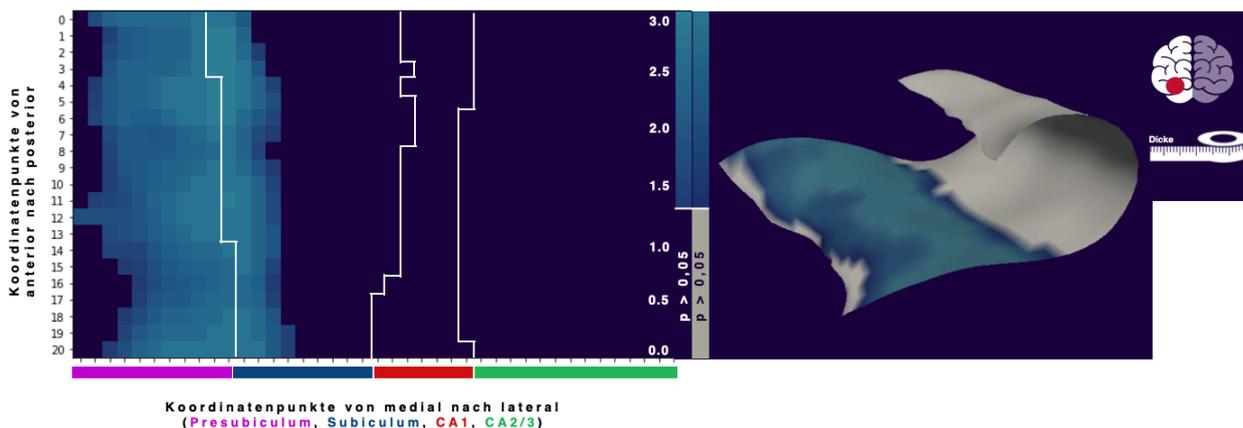


Abb. 5: Linker Hippocampus der HS-mTLE Gruppe mit eingeschränktem im Vergleich zu nicht-eingeschränktem verbalen Gedächtnis: Analyse der Dicke. Links: Darstellung der punktweisen Analyse der Dicke mittels eines zweidimensionalen Koordinatensystems des Hippocampus. Es erfolgt die Darstellung mittels der negativen Logarithmen lediglich der signifikanten p-Werte. Nicht-signifikante Punkte sind in dunkelblau dargestellt. Weiße Linien: Illustration der Grenzen der Subfelder, unterlegt mit farbigen

Balken. Rechts: Darstellung der punktweisen Analyse der Dicke durch Abbildung der negativen Logarithmen der signifikanten p-Werte auf ein dreidimensionales Modell der medialen Fläche eines Kontroll-Hippocampus. CA: Cornu ammonis; HS-mTLE: Hippocampussklerose bei Personen mit mesialer Temporallappenepilepsie. Modifiziert nach: Fischbach et al. 2023.

1.4 Diskussion

Ziel der Studie von Fischbach et al. (2023) war die Untersuchung, inwiefern die diagnostische Güte bei Patienten/Patientinnen mit TLE erhöht werden kann, indem neue differenzialgeometrische Verfahren die Volumetrie als etablierten Bildgebungsmarker komplementieren. Die Ergebnisse der Dicke-Analyse des betroffenen Hippocampus von Personen mit HS-mTLE korrelierten mit denen der konventionellen Volumetrie. Kontralateral konnten keine volumetrischen Veränderungen in den hier untersuchten Subfeldern nachgewiesen werden. Die punktweise Betrachtung der hippocampalen Dicke zeigte jedoch eine verminderte Dicke im gesamten Presubiculum von Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Signifikante Veränderungen der FLAIR-Signalintensitäten ließen sich nur auf der betroffenen Seite feststellen. In der Kohorte mit MRT-negativer mTLE konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden/Probandinnen bezüglich der Volumetrie erhoben werden. Von besonderer Relevanz ist ein ähnliches Verteilungsmuster des Dickeverlustes im Presubiculum des betroffenen Hippocampus bei HS-mTLE und MRT-negativer mTLE. Unterschiede der FLAIR-Signalintensitäten zeigten sich bei der MRT-negativen mTLE Kohorte nicht. Somit ist eine erweiterte Beschreibung der hippocampalen Morphometrie durch den neuartigen geometrie-basierte Ansatz möglich.

Eine Limitation des vorgeschlagenen geometrie-basierten Verfahrens ist die fehlende Darstellung des Subfeldes CA4. Dieses muss während der Prozessierung der Bilddateien abgeschnitten werden, um die „Entfaltung“ und die damit verbundene planare Darstellung des Hippocampus zu ermöglichen. Das hier vorgeschlagene Verfahren bietet über das Maß der Krümmung einen Indikator für das Volumen des Subfeldes CA4 und des Gyrus dentatus. Durch die Lokalisation des Subfeldes CA4 innerhalb des sich „C“-förmig darum wölbenden Subfeldes CA1 im physiologischen, also „aufgerolltem“, Hippocampus, führt

ein Volumenverlust in CA4 zu einer Kompression dieser „C“-Form und somit erhöhten Krümmungswerten in CA1 (s. Abb. 4). Die Untersuchung dieses Maßes erfolgte anhand der Subtypen der HS. Der HS3-Subtyp ist definiert durch einen selektiven Zellverlust in CA4 und eignet sich daher im Vergleich zu den HS1- und HS2-Subtypen zur Bewertung des Zusammenhanges zwischen Volumen und Krümmung (Blümcke et al., 2013; s. Tab. 1). Fischbach et al. (2023) zeigte nicht nur Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Krümmungswerten, sondern konnte eine erhöhte Krümmung im CA1-Subfeld in der HS3-Gruppe auch auf Einzelfallebene zeigen (s. Abb. 4). Diese Ergebnisse zeigen eine negative Korrelation zwischen Volumen und Krümmung, sodass wir die Krümmung als erfolgreiches Maß für den Volumenverlust werten.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist die Verknüpfung von klinischen Parametern und der neuen geometrie-basierten Analyse des Hippocampus. Hierbei ist die Betrachtung des verbalen Gedächtnisses interessant, insbesondere bei einer Diskrepanz bezüglich potentieller Zusammenhänge zwischen verbaler Gedächtnisleistung und der strukturellen Integrität eines spezifischen Subfeldes, mit Hinweisen auf eine fehlende Korrelation (Witt et al., 2014), einer positiven Korrelation zwischen Beeinträchtigungen des Verbalgedächtnisses und Verlust der Neuronendichte in CA1 (Comper et al., 2017) und einer im Vergleich zu CA1 erhöhten Gedächtnisverarbeitung im Gyrus dentatus und CA3/4 (Coras et al., 2014). Diese Studien zeigen jedoch zwei entscheidende Limitationen: (1) Die Studien basieren auf der histologischen Aufarbeitung von resezierten Hippocampi von Patienten/Patientinnen mit mTLE in fünf Millimeter breite Schnitte, wobei in den meisten Fällen nur ein koronarer Schnitt repräsentativ zu Bestimmung der neuronalen Zellzahl in die statistische Analyse einging. Hierbei können Informationen bezüglich kleinerer Cluster von neuronalem Zellverlust verloren gehen, wenn diese nicht zufällig in genau diesem Schnitt abgebildet sind. (2) Naturgemäß können nur die betroffenen Hippocampi der Patienten/Patientinnen mit mTLE histologisch aufarbeitet werden, wodurch bei bekannter Lateralisation des verbalen Gedächtnisses eine Untersuchung der Links/Rechts-Diskrepanz nicht vollständig möglich ist. Die punktweise Analyse bietet den Vorteil der Erfassung kleinerer Cluster. Außerdem ist eine beidseitige Untersuchung durchführbar. Dies ermöglicht die Darstellung einer geringeren Dicke bei Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE und eingeschränktem verbalen Gedächtnis im Presubiculum und Subiculum des linken

Hippocampus im Vergleich zu Patienten/Patientinnen mit HS-mTLE und nicht-beeinträchtigtem verbalen Gedächtnis. Dies legt nahe, dass eine Subfeld-Spezifität des verbalen Gedächtnisses im linken Hippocampus existiert.

Auf Ebene der Pathophysiologie konnte ein wesentlicher Aspekt aktueller Forschung bestätigt werden. Kürzlich erschienene Studien konnten die anterior-posteriore Achse des Hippocampus als wichtigsten organisatorischen Gradienten hinsichtlich funktioneller Eigenschaften in Form einer langachsigen Spezialisierung des Hippocampus belegen (Strange et al., 2014; Vos de Wael et al., 2018). Die, mittels punktwiser Analyse, beobachtete strukturelle Veränderungen verlaufen ebenfalls entlang dieser Achse und zeigen trotzdem auch subfeld-spezifische Merkmale. Bezogen auf die Gruppe der MRT-negativen mTLE unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass das Presubiculum sekundär durch epileptische Anfälle betroffen und nicht primär an der Epileptogenese beteiligt ist (Maccotta et al., 2015). In der Annahme, dass erhöhte FLAIR-Signalintensitäten einem Entzündungsprozess entsprechen, deuten unsere Ergebnisse fehlender FLAIR-Signalerhöhungen im Bereich des Presubiculums in betroffenen und kontralateralen Hippocampi der gesamten mTLE-Gruppe darauf hin, dass das Presubiculum mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht an der primären Epileptogenese beteiligt ist. Dies eröffnet die Frage, ob mesiotemporale Strukturen bei MRT-negativer mTLE überhaupt eine Rolle an der Epileptogenese spielen, verdeutlicht durch eine fehlende interiktale Konnektivität mesialer Strukturen bei MRT-negativer mTLE (Vaughan et al., 2016). Zudem deuten diese Ergebnisse daraufhin, dass strukturelle Veränderungen des Hippocampus nicht nur Ursache, sondern auch Folge chronischer epileptischer Anfälle sind und stützen Studien, welche zeigten, dass nicht nur Fälle mit mTLE strukturelle Korrelate im mesialen Temporallappen aufweisen. Auch Patienten/Patientinnen mit generalisierten Anfällen und Status epilepticus, deren Anfallsgenerator nicht im Temporallappen liegt, zeigen strukturelle Alterationen im Temporallappen (Szabo et al., 2005; Wieshman et al., 1997).

Die Studie von Fischbach et al. (2023) unterliegt drei Limitationen: Therapeutische Interventionen können naturgemäß nicht berücksichtigt werden. Anfallssuppressive Medikamente (ASM) können objektiv und subjektiv zu Einschränkungen der Kognition führen, dieser Effekt wurde in den statistischen Modellen nicht berücksichtigt (Brunbech und Sabers, 2002; Quon et al., 2020). Eine zweite Einschränkung liegt in der neuen,

differenzialgeometrischen Methode selbst. Die Zusammenhänge zwischen den geometrisch bestimmten Dicken und der tatsächlich zugrundeliegenden Histologie sind spekulativ und müssten in ex-vivo Studien nachgewiesen werden. Zudem ist die punktuelle Analyse abhängig von den in FreeSurfer erstellten Segmentationen. Dieser Effekt wird dadurch minimiert, dass die Betrachtung der hippocampalen Morphometrie in der punktuellen Analyse auch unabhängig von den Subfeldern erfolgen kann. Die dritte Limitation betrifft statistische Einschränkungen. Ein Aspekt ist die Nutzung unterschiedlicher MRT-Scanner für die Bilder der HS-mTLE-Gruppe. Dies kann nachweislich die Segmentierung in *FreeSurfer* verfälschen (Brown et al., 2020; Quattrini et al., 2020) und betrifft sowohl die volumetrische, als auch punktweise Analyse. Daher wird der MRT-Scanner als Kovariate in unserer statistischen Analyse berücksichtigt. Zudem konnte bei der HS3-Gruppe keine aussagekräftige statistische Analyse durchgeführt werden, da die Kohorte aus nur drei Patienten/Patientinnen besteht. Zwar konnten die Ergebnisse auf Einzelfallebene repliziert werden, jedoch ist hier eine Analyse mit einer größeren Kohorte zwingend notwendig.

1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend liefert die Studie Hinweise für die Hypothese, dass MRT-negative mTLE sich als eigenständiges Krankheitsbild präsentieren. Zudem konnte die Hypothese unterstützt werden, dass hippocampale Veränderungen nicht nur Ursache, sondern auch Folge von rezidivierenden epileptischen Anfällen sein können. Insgesamt beweist sich die punktuelle Analyse als sinnvolle Ergänzung zur volumetrischen Analyse in der Beschreibung morphometrischer Veränderungen des Hippocampus.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity- the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:958-962.

Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, Kuzniecky R, Peters T, Feindel W. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 29:175–182.

Blümcke I, Beck H, Lie AA, & Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36(2–3):205–223.

Blümcke I, Thom M, & Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: A maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12(2):199–211.

Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, Von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstöck J, Stefan H, & Hildebrandt M. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007; 113(3):235– 244.

Blümcke I, Coras R, Miyata H, & Ozkara C. Defining cliniconeuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol* 2012; 22(3):402–411.

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(7):1315-1329.

Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G. Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(5):933-940.

Brown EM, Pierce ME, Clark DC, Fischl BR, Iglesias JE, Milberg WP, McGlinchey RE, Salat DH. Test-retest reliability of FreeSurfer automated hippocampal subfield segmentation within and across scanners. *Neuroimage* 2020; 15;210:116563.

Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62(4):593-604.

Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1991; 30(1):31-36.

Cavazos JE, Sutula TP. Progressive neuronal loss induced by kindling: a possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain Res* 1990; 10;527(1):1-6. Erratum in: *Brain Res* 1991 8;541(1):179.

Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994; 14(5 Pt 2):3106-3121.

Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC. Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol* 2021; 21(6):481-491.

Comper SM, Jardim AP, Corso JT, Gaça LB, Noffs MHS, Lancellotti CLP, Cavalheiro EA, Centeno RS, Yacubian EMT. Impact of hippocampal subfield histopathology in episodic memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2017; 75:183-189.

Coras R, Pauli E, Li J, Schwarz M, Rössler K, Buchfelder M, Hamer H, Stefan H, Blumcke I. Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2014; 137(Pt 7):1945-1957.

Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999; 9(2):179-194.

Diers K, Baumeister H, Jessen F, Düzel E, Berron D, Reuter M. An automated, geometry-based method for hippocampal shape and thickness analysis. *Neuroimage* 2023; 1;276:120182.

Fan Y, Wang G, Dong Q, Liu Y, Leporé N, Wang Y. Tetrahedral spectral feature-Based bayesian manifold learning for grey matter morphometry: Findings from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Med Image Anal* 2021; 72:102123.

Fischbach L, Bauer T, Diers K, Witt JA, Brugues M, Borger V, Schidlowski M, Rácz A, Baumgartner T, von Wrede R, Paech D, Weber B, Radbruch A, Vatter H, Becker AJ, Huppertz HJ, Helmstaedter C, Surges R, Reuter M, Rüber T. A novel geometry-based analysis of hippocampal morphometry in mesial temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2023; 15;44(12):4467-4479.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470-472.

Focke NK, Bonelli SB, Yogarajah M, Scott C, Symms MR, Duncan JS. Automated normalized FLAIR imaging in MRI-negative patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(6):1484-1490.

Focke NK, Symms MR, Burdett JL, Duncan JS. Voxel-based analysis of whole brain FLAIR at 3T detects focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2008; 49(5):786-793.

Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann DA, Strohmeier D, Brodbeck C, Parkkonen L, Hämäläinen MS. MNE software for processing MEG and EEG data. *Neuroimage* 2014; 1;86:446-460.

Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen [The Verbal Learning and Retention Test. A useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1990;141(1):21-30.

Howe KL, Dimitri D, Heyn C, Kiehl TR, Mikulis D, Valiante T. Histologically confirmed hippocampal structural features revealed by 3T MR imaging: potential to increase diagnostic specificity of mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(9):1682-1689.

Huppertz HJ, Wagner J, Weber B, House P, Urbach H. Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2011; 97(1-2):146-156.

Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, Roy N, Frosch MP, McKee AC, Wald LL, Fischl B, Van Leemput K. Alzheimer's Disease Neuroimaging

Initiative. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* 2015; 15;115:117-137.

Immonen A, Jutila L, Muraja-Murro A, Mervaala E, Äikiä M, Lamusuo S, Kuikka J, Vanninen, E, Alafuzoff I, Ikonen A, Vanninen R, Vapalahti M, & Kälviäinen R. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(11):2260–2269.

Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990; 40:1869–1875.

Jardim AP, Corso JT, Garcia MT, Gaça LB, Comper SM, Lancellotti CL, Centeno RS, Carrete H Júnior, Cavalheiro EA, Scorza CA, Yacubian EM. Hippocampal atrophy on MRI is predictive of histopathological patterns and surgical prognosis in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2016; 128:169-175.

Ladd ME, Bachert P, Meyerspeer M, Moser E, Nagel AM, Norris DG, Schmitter S, Speck O, Straub S, Zaiss M. Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2018; 109:1-50.

Laxer KD; Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, Resnick T, Benbadis S. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav* 2014; 37:59-70.

Maccotta L, Moseley ED, Benzinger TL, Hogan RE. Beyond the CA1 subfield: Local hippocampal shape changes in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56(5):780-788.

Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL: Hippocampal sclerosis. In: Engel JJ, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:133–155.

Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, Goto Y, Takao M, Iwasaki M, Matsuda H, Sato N, Saito Y. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2021; 177:106759.

Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG, & Knowlton R. MRI- negative temporal lobe epilepsy- what do we know? *Epilepsia* 2017; 58(5):727–742.

Opheim G, van der Kolk A, Markenroth Bloch K, Colon AJ, Davis KA, Henry TR, Jansen JFA, Jones SE, Pan JW, Rössler K, Stein JM, Strandberg MC, Trattng S, Van de Moortele PF, Vargas MI, Wang I, Bartolomei F, Bernasconi N, Bernasconi A, Bernhardt B, Björkman-Burtscher I, Cosottini M, Das SR, Hertz-Pannier L, Inati S, Jurkiewicz MT, Khan AR, Liang S, Ma RE, Mukundan S, Pardoe H, Pinborg LH, Polimeni JR, Ranjeva JP, Steijvers E, Stufflebeam S, Veersema TJ, Vignaud A, Voets N, Vulliemoz S, Wiggins CJ, Xue R, Guerrini R, Guye M. 7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the Use of 7T MRI in Clinical Practice. *Neurology* 2021; 16;96(7):327-341.

Puttachary S, Sharma S, Thippeswamy A, Thippeswamy T. Immediate epileptogenesis: Impact on brain in C57BL/6J mouse kainate model. *Front Biosci (Elite Ed)* 2016; 8(3):390-411.

Quattrini G, Pievani M, Jovicich J, Aiello M, Bargalló N, Barkhof F, Bartres-Faz D, Beltramello A, Pizzini FB, Blin O, Bordet R, Caulo M, Constantinides M, Didic M, Drevelegas A, Ferretti A, Fiedler U, Floridi P, Gros-Dagnac H, Hensch T, Hoffmann KT, Kuijjer JP, Lopes R, Marra C, Müller BW, Nobili F, Parnetti L, Payoux P, Picco A, Ranjeva JP, Roccatagliata L, Rossini PM, Salvatore M, Schonknecht P, Schott BH, Sein J, Soricelli A, Tarducci R, Tsolaki M, Visser PJ, Wiltfang J, Richardson JC, Frisoni GB, Marizzoni M; PharmaCog Consortium. Amygdalar nuclei and hippocampal subfields on MRI: Test-retest reliability of automated volumetry across different MRI sites and vendors. *Neuroimage* 2020; 218:116932.

Quon RJ, Mazanec MT, Schmidt SS, Andrew AS, Roth RM, MacKenzie TA, Sajatovic M, Spruill T, Jobst BC. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav* 2020; 104(Pt A):106906.

Rados M, Mouthaan B, Barsi P, Carmichael D, Heckemann RA, Kelemen A, Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Marusic P, Minkin K, Tisdall M, Trinkka E, Veersema T, Vos SB, Wagner J, Braun K, van Eijsden P. Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the EPILEPSY Consortium. *Epileptic Disord* 2022; 24(2):323-342.

Reuter M, Wolter FE, Shenton M, Niethammer M. Laplace-Beltrami Eigenvalues and Topological Features of Eigenfunctions for Statistical Shape Analysis. *Comput Aided Des* 2009;41(10):739-755.

Santyr BG, Goubran M, Lau JC, Kwan BYM, Salehi F, Lee DH, Mirsattari SM, Burneo JG, Steven DA, Parrent AG, de Ribaupierre S, Hammond RR, Peters TM, Khan AR. Investigation of hippocampal substructures in focal temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis at 7T. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45(5):1359-1370.

Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, van der Kouwe AJW, Boyd E, Reuter M, Stevens A, Van Leemput K, McKee A, Frosch MP, Fischl B, Augustinack JC. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage* 2017; 155:370-382.

Schwartzkroin PA. Hippocampal slices in experimental and human epilepsy. *Advances in Neurology* 1986; 44:991-1010.

Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44(1):83-98.

Stefanits, H, Springer E, Patariaia E, Baumgartner C, Hainfellner JA, Prayer D, Weisstanter C, Czech T, Trattnig S. Seven-Tesla MRI of Hippocampal Sclerosis: An In Vivo Feasibility Study With Histological Correlations. *Invest Radiol* 2017; 52(11):666-671.

Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(10):655-669.

Szabo K, Poeppel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, Hennerici M, Gass A. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005; 128(Pt 6):1369-1376.

Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 89(2-3):310-318.

Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40(5):520-543.

Urbach H. Imaging of the epilepsies. *Eur Radiol* 2005; 15(3):494-500.

Van Paesschen W, Revesz T, Duncan JS, King MD, Connelly A. Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42(5):756-766.

Vaughan DN, Rayner G, Tailby C, Jackson GD. MRI-negative temporal lobe epilepsy: A network disorder of neocortical connectivity. *Neurology* 2016; 87(18):1934-1942.

Vos de Wael R, Larivière S, Caldairou B, Hong SJ, Margulies DS, Jefferies E, Bernasconi A, Smallwood J, Bernasconi N, Bernhardt BC. Anatomical and microstructural determinants of hippocampal subfield functional connectome embedding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(40):10154-10159.

Wachinger C, Salat DH, Weiner M, & Reuter M. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain* 2016; 139(12):3253–3266.

Wagner J, Schoene-Bake JC, Malter MP, Urbach H, Huppertz HJ, Elger CE, Weber B. Quantitative FLAIR analysis indicates predominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia* 2013; 54(9):1679-1687.

Wang G, Wang Y. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Towards a Holistic Cortical Thickness Descriptor: Heat Kernel-Based Grey Matter Morphology Signatures. *Neuroimage* 2017; 147:360-380.

Wieser HG. Selective amygdalo-hippocampectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29(2):100–113.

Wieshmann UC, Woermann FG, Lemieux L, Free SL, Bartlett PA, Smith SJ, Duncan JS, Stevens JM, Shorvon SD. Development of hippocampal atrophy: a serial magnetic resonance imaging study in a patient who developed epilepsy after generalized status epilepticus. *Epilepsia* 1997; 38(11):1238-1241.

Witt JA, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, Helmstaedter C. The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 2014; 24(4):446-454.

Woermann FG, Barker GJ, Birnie KD, Meencke HJ, Duncan JS. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:656– 664.

Yin ZR, Kang HC, Wu W, Wang M, & Zhu SQ. Do neuroimaging results impact prognosis of epilepsy surgery? A meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences* 2013; 33(2):159–165.

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Fischbach L, Bauer T, Diers K, Witt JA, Bruges M, Borger V, Schidlowski M, Rácz A, Baumgartner T, von Wrede R, Paech D, Weber B, Radbruch A, Vatter H, Becker AJ, Huppertz HJ, Helmstaedter C, Surges R, Reuter M, Rüber T. A novel geometry-based analysis of hippocampal morphometry in mesial temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2023; 15;44(12):4467-4479.

<https://doi.org/10.1002/hbm.26392>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Epileptologie unter Betreuung von PD Dr. med. Theodor Rüber durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich, Laura Fischbach, in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Theodor Rüber, Doktorvater und Dr. med. Tobias Bauer, geteilter Erstautor der Originalpublikation. Das hier verwendete differenzialgeometrische Analyseverfahren wurde dabei durch Prof. Dr. Martin Reuter und Kersten Diers, Arbeitsgruppe für Künstliche Intelligenz in der Medizinischen Bildgebung, DZNE, zur Verfügung gestellt.

Sämtliche Analysen wurden (nach Einarbeitung durch Kersten Diers) von mir eigenständig durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neuroradiologie, der Klinik und Poliklinik für Epileptologie sowie der Klinik für Neuropathologie des Universitätsklinikums Bonn zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich mit Unterstützung durch Dr. med. Tobias Bauer und Kersten Diers.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich auf dem Weg zu meiner medizinischen Doktorarbeit unterstützt haben.

Für die stetige Förderung und mentorielle Begleitung meiner wissenschaftlichen Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Rainer Surges.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Theodor Rüber für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung meiner Arbeit. Auf der einen Seite sorgten sein Wissen und weitreichende Erfahrungen in der Forschungswelt, auf der anderen Seite jedoch auch sein familiärer Umgang mit der Arbeitsgruppe, dafür, dass die Arbeit an der Doktorarbeit stets Spaß machte und ich gerne auf diese Zeit zurückblicke.

Meinen aktuellen und ehemaligen Kolleg:innen in der Arbeitsgruppe für translationale Neurobiologie, Dr. Tobias Bauer, Felix Bitzer, Dr. Bastian David, Antonia Harms, Johannes Reiter, Dr. Martin Schidlowski, Markus Schmidt, Matze Schmitz, Freya Schulte und Lennart Walger, danke ich für die viele konstruktive Kritik und produktiven Gespräche, aber vor allem für die gemeinsame Zeit, welche ich stets genossen habe. Besonders möchte ich hierbei Dr. Tobias Bauer hervorheben, welcher mich während meiner Dissertation neben meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Theodor Rüber maßgeblich betreut hat und stets für Rücksprachen zur Verfügung stand.

Für die finanzielle Unterstützung durch das SciMed-Promotionsstipendium danke ich dem BONFOR Forschungsförderungsprogramm der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die unermüdliche Unterstützung, Ermutigung und Geduld.