

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz

**Untersuchung mikrostruktureller kortikaler Veränderungen bei
Patienten mit Epilepsie und fokaler kortikaler Dysplasie mittels
T2-Relaxometrie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Rida Ahmad

aus Rüsselsheim am Main

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. René-Maxime Gracien
Korreferent/in:	Prof. Dr. Christine Ecker
Tag der mündlichen Prüfung:	25.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung in deutscher Sprache	- 4 -
Zusammenfassung in englischer Sprache	- 6 -
Abkürzungsverzeichnis	- 8 -
Übergreifende Zusammenfassung	- 9 -
Einleitung	- 9 -
Darstellung des Manuskripts	- 11 -
Diskussion der Ergebnisse	- 15 -
Beitrag der Ergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung	- 16 -
Zur Veröffentlichung angenommenes Manuskript	- 17 -
Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation	- 24 -
Literaturverzeichnis	- 25 -
Lebenslauf	- 28 -
Schriftliche Erklärung	- 30 -

Zusammenfassung in deutscher Sprache

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit struktureller Epilepsie bedingt durch eine fokale kortikale Dysplasie (FCD) mittels moderner Magnetresonanztomographie (MRT)-Verfahren untersucht.

Bei FCDs handelt es sich um Fehlbildungen der Großhirnrinde, die mit einer hohen epileptogenen Aktivität vergesellschaftet sind.¹ Einige dieser Patienten unterziehen sich einer epilepsiechirurgischen Resektion, sind jedoch hiernach hinsichtlich ihrer Anfallsfrequenz dennoch nicht ausreichend kontrollierbar,² weshalb Grund zur Annahme besteht, dass es neben der fokalen kortikalen Dysplasie andere Faktoren geben könnte, die epileptische Anfälle verursachen. Basierend auf dieser Überlegung wurde mittels T2-Relaxometrie untersucht, ob bei Patienten mit FCDs mikrostrukturelle Veränderungen in Teilen des Kortex vorhanden sind, die mittels konventioneller MRT-Verfahren normal bzw. gesund erscheinen. Es wird angenommen, dass bei diesen Patienten auch außerhalb der FCD mikrostrukturelle Veränderungen, beispielsweise bedingt durch Schädigung im Rahmen von Anfällen oder durch Therapieeffekte,³ vorzufinden sind.

Für die Studie wurden 16 Patienten mit einer neuroradiologisch gesicherten FCD und 16 hinsichtlich des Alters und des Geschlechts gematchte gesunde Probanden rekrutiert.

Die Daten wurden an einem 3 Tesla (T) MRT-Scanner erhoben. Um die T2-Relaxationszeit zu messen, wurden Spin-Echo Datensätze mit verschiedenen Echozeiten (TE) aufgezeichnet. Zur Erfassung der Ausdehnung der FCD wurden konventionelle fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Datensätze akquiriert. Zur Segmentierung des Gewebes wurden synthetische T1-gewichtete magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echos (MP-RAGE)-Datensätze aus quantitativen T1-Karten berechnet. Der Kortex und dessen Grenzflächen wurden mittels FreeSurfer anhand der MP-RAGE-Datensätze identifiziert und die kortikale Dicke wurde gemessen. Die FCD-Areale wurden in den FLAIR-Datensätzen manuell markiert und aus den T2-Karten exkludiert, um die FCD-assoziierten Veränderungen nicht in die Analyse einzubeziehen.

Anschließend wurden kortikale T2-Werte ausgelesen und in Oberflächendatensätzen gespeichert, um dann durchschnittliche kortikale T2-

Werte für jeden Probanden zu ermitteln und mittels ungepaartem t-Test zwischen den Gruppen zu vergleichen. Zudem wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen den kortikalen T2 Werten und klinischen Parametern berechnet. Außerdem wurde eine oberflächenbasierte Gruppenanalyse kortikaler T2-Werte und der kortikalen Dicke durchgeführt. Hierbei wurden Permutationssimulationen durchgeführt, um kortikale Cluster zu erkennen, die fokale Gruppenunterschiede anzeigen, und um für Mehrfachvergleiche zu korrigieren.

Die Analyse ergab, dass die durchschnittlichen kortikalen T2-Werte außerhalb der FCD in der Patientenkohorte im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant erhöht waren. Diese T2-Veränderungen zeigten weder eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der Anfälle der letzten drei Monate, noch mit der Anzahl der jemals eingenommenen antiepileptischen Medikamente. Insbesondere wurden T2-Erhöhungen in den frontalen, parietalen und manchen temporalen Regionen festgestellt. Die oberflächenbasierte Analyse der Kortexdicke zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Mittels T2-Relaxometrie und oberflächenbasierten Analyse-Techniken wurden demnach T2-Veränderungen des mittels konventioneller MRT-Bildgebung unauffällig erscheinenden zerebralen Kortex bei Patienten mit FCD und Epilepsie festgestellt.

Die Ergebnisse deuten auf das Vorhandensein von mikrostrukturellen Veränderungen hin, die sich mit konventionellen MRT-Verfahren nicht erfassen lassen. Potentielle Ursachen dieser Veränderungen sind neben Effekten der antikonvulsiven Medikation möglicherweise auch gliotischer Gewebeumbau bedingt durch stattgehabte epileptische Anfälle.³ Die Studie legt nahe, dass strukturelle Epilepsien mehr als ein Symptom bedingt durch eine fokale Läsion sind und stattdessen das Gehirn als Ganzes betreffen.

Zusammenfassung in englischer Sprache

In the present study, patients with epilepsy and focal cortical dysplasia (FCD) were investigated. FCD is a malformation of the cerebral cortex, which exhibits a high epileptogenic potential.¹ Unfortunately, even after complete resection, many patients are still not seizure free.² If present, also microstructural tissue changes outside FCD areas might potentially contribute to seizure activity.

We aimed to investigate cerebral cortical tissue, which appears normal on conventional magnetic resonance imaging (MRI), in patients diagnosed with FCD with T2 relaxometry. We used a 3T MRI scanner for data collection. Spin-echo datasets with different echo times (TE) were acquired for T2 mapping. For the identification of FCD areas, conventional FLAIR datasets were obtained. Furthermore, synthetic T1-weighted MP-RAGE datasets were generated for tissue segmentation.

The cerebral cortex and the white matter and pial surfaces were identified in the MP-RAGE datasets using the Freesurfer toolbox. T2 and FLAIR datasets were coregistered to the MP-RAGE datasets, FCD areas were manually marked in the FLAIR datasets and excluded from the T2 maps and, accordingly, from the analysis.

Cortical T2 values were read and saved in surface-datasets. Mean cortical T2 values were then determined for each subject and compared between groups with an unpaired t-test. In addition, we tested for Pearson correlations between cortical T2 values of the epilepsy patients and clinical parameters reflecting the seizure activity and number antiepileptic drugs in medical history.

Furthermore, a surface-based general linear model analysis comparing cortical T2 values and the cortical thickness between groups was carried out. Permutation simulations were performed to identify clusters indicating significant group differences and to correct for multiple comparisons.

The result of the analysis was that average T2 values in the patient cohort were significantly increased as compared to the healthy subjects. A significant correlation of T2 values with the number of seizures in the past three months or with the number of antiepileptic drugs was not observed. Surface-based analysis showed that T2 increases were mainly located in frontal and parietal regions. The

surface-based investigation of the cortex thickness did not unveil significantly group differences.

The observed T2 increases in normal-appearing cortical tissue in patients diagnosed with FCD might indicate cortical remodeling. These changes might be caused by effects of anticonvulsive drugs or by previous seizure activity.³ The results indicate that FCD-associated epilepsy is more than a symptom of a focal lesion and might affect the brain on a global level.

Abkürzungsverzeichnis

DTI	Diffusion Tensor Imaging (Diffusions-Tensor-Bildgebung)
EEG	Elektroenzephalogramm
FCD	Fokale kortikale Dysplasie
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
GLM	General Linear Model analysis (allgemeine lineare Modellanalyse)
GM	gray matter (graue Substanz)
MP-RAGE	magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echos
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MTR	Magnetisierungs-Transfer-Ratio
qMRT	quantitative MRT
SE	Spin-Echo
T	Tesla
T2app	apparente T2-Werte
TE	Echo Time (Echozeit)
WM	white matter (weiße Substanz)

Übergreifende Zusammenfassung

Einleitung

Bei fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) handelt es sich um fokale, strukturelle kortikale Veränderungen bedingt durch eine Störung der Entwicklung der Großhirnrinde.⁴

Neuropathologisch lassen sich FCDs in Subtypen einteilen und sind charakterisiert durch das Auftreten von Strukturanomalien des Gewebes und von dysomorphen Zellen. Sie haben ein sehr hohes epileptogenes Potential¹ und führen oft zu einer Therapieresistenz. Die daraus resultierende hohe Anfallsfrequenz kann die Lebensqualität stark einschränken. Bislang wird davon ausgegangen, dass die FCD selbst der Ursprung der epileptischen Aktivität ist. So ließen sich bei FCD-Patienten weder mittels histopathologischer,⁵ noch immunhistochemischer Methoden⁶ Veränderungen jenseits der fokalen Läsion nachweisen.

Bei knapp der Hälfte der chronischen Epilepsiepatienten ist jedoch eine generalisierte Volumenminderung des Gehirns vorhanden.⁷ Zudem sind bei Patienten mit kortikalen Fehlbildungen und fokaler Epilepsie multifokale Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz nachgewiesen worden.⁸ Diese Ergebnisse legen möglicherweise einen globalen Charakter struktureller Epilepsien und damit eine Schädigung außerhalb der fokalen Läsion nahe. Globale oder multifokale zerebrale Umbauprozesse könnten beispielsweise mit den neurotoxischen Nebenwirkungen mancher antiepileptischer Medikation zusammenhängen.³

Auch die anhaltende epileptische Aktivität selbst kann dazu führen, dass Hirngewebe geschädigt wird.⁹ Nach der Resektion ist fast die Hälfte der FCD-Patienten nicht anfallsfrei.² Neben inkompletten Resektionen könnte dies grundsätzlich auch durch mikrostrukturelle Veränderungen außerhalb der FCD bedingt sein.

Mittels konventioneller Magnetresonanztomographie (MRT)-Verfahren lässt sich diffuser Gewebsumbau beispielsweise mittels Volumetrie erfassen, nicht jedoch die den Volumenänderungen zugrundeliegenden mikrostrukturellen Veränderungen. In dieser Arbeit werden zur Untersuchung kortikaler

mikrostruktureller Eigenschaften quantitative MRT (qMRT)-Verfahren angewandt, mit denen man Gewebeparameter wie die T2-Relaxationszeit messen kann. T2-Relaxometrie kann somit genutzt werden, um unscheinbare mikrostrukturelle Änderungen der Gewebezusammensetzung zu quantifizieren, wie beispielsweise Änderungen des Myelin-, Wasser- oder Eisengehalts.^{10,11} Reeves et al.¹² untersuchten Epilepsie-Patienten mittels qMRT-Techniken und beschrieben T1- und T2*-Unterschiede zwischen dem FCD-Bereich der weißen Substanz (WM) und der normal erscheinenden WM und zudem Veränderungen der magnetization-transfer-ratio (MTR) der grauen Substanz (GM) innerhalb der FCDs. Jedoch wurde hier der normal erscheinende Kortex nicht näher untersucht.

Ziel dieser Studie und der darin enthaltenen Analysen ist es, das in konventionellen MRT-Bildern normal erscheinende kortikale Gewebe mittels T2-Relaxometrie und oberflächenbasierten Analyse-Techniken zu untersuchen – mit der Annahme, dass die Gewebepathologien über die FCD hinausgehen und damit auch das umliegende, gesund erscheinende Gewebe betreffen.

Darstellung des Manuskripts

Teilnehmer

Für die Untersuchung wurden 16 Patienten (13 männlich, Durchschnittsalter 27,6 \pm 10,3 Jahre) mit einer Epilepsie und einer neuroradiologisch gesicherten FCD untersucht und zudem 16 gesunde, im Alter und Geschlecht übereinstimmende Probanden (13 männlich, Durchschnittsalter 27,3 \pm 9,4 Jahre). Alle Patienten und Probanden waren mindestens 18 Jahre alt und willigten schriftlich in die Untersuchung ein. Bei der Auswahl der Teilnehmer wurden Patienten mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Patienten mit MR-Kontraindikationen, unkontrolliertem Bluthochdruck und Diabetes nicht eingeschlossen.

Die Rekrutierung erfolgte am Universitätsklinikum Frankfurt, die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und wurde gemäß den in der Erklärung von Helsinki enthaltenen Grundsätzen durchgeführt. Die Gruppe der Patienten und gesunden Kontrollpersonen, sowie die erfassten Daten überschneiden sich teilweise mit denen früherer Studien, in denen Methoden zum FCD-Nachweis und zur Erstellung verbesserter synthetischer T1-gewichteter Datensätze vorgestellt wurden.^{13,14} Es wurden verschiedene klinische Daten der Patienten gesammelt. Dazu gehörten die Anzahl der Anfälle in den letzten drei Monaten vor Datenerhebung und die Zahl der bisherigen antiepileptischen Medikamente. Falls bei den Patienten nach der Datenerhebung eine Resektion der FCD erfolgt war, wurden die neuropathologischen Berichte eingesehen; ebenfalls wurden Elektroenzephalogramm (EEG)-Berichte eingesehen, um die FCD-Lokalisationen mit EEG-Anomalitäten zu korrelieren.

MRT-Datenerhebung und T2-Mapping

Die Daten wurden am Brain Imaging Center des Universitätsklinikums Frankfurt mittels eines 3 Tesla (T) Magnetresonanztomographen (Magnetom Trio, Siemens) erhoben. Das System verwendet eine Körperspule für die Hochfrequenzübertragung und eine 8-Kanal-Kopfspule für den Signalempfang. Für die Analyse wurden speziell angefertigte Programme verwendet, die Funktionen von MatLab (MathWorks, Natick, MA), FreeSurfer (Athinoula A.

Martinos Zentrum für Biomedizinische Bildgebung, Boston)¹⁵ und der FMRI-Softwarebibliothek (FSL, Oxford)¹⁶ verwenden.

Zur Voxel-weisen Messung der T2-Relaxationszeit wurden vier Fast-Spin-Echo (SE)-Datensätze mit unterschiedlichen Echozeiten (TE) akquiriert. Jeder der Datensätze wurde zwecks Mittelwertbildung zweimal erfasst.

Die T2-Messung erfolgte durch exponentielles Fitting der TE-Abhängigkeit der Signalintensitäten. Hierbei werden zunächst sogenannte apparente T2-Werte (T2_{app}) bestimmt. Diese Werte können sich wesentlich von den echten T2-Werten unterscheiden, wenn der Refokussierungswinkel von den idealen 180° abweicht, was zu stimulierten oder sekundären Echos führt.¹⁷ Dies kann z.B. aufgrund von Inhomogenitäten des B1-Wertes (magnetisches Hochfrequenzfeld) auftreten. Aufgrund dessen wurden die T2_{app}-Werte nachfolgend unter Berücksichtigung von B1 korrigiert, um tatsächliche T2-Werte zu erhalten. Diese Methode wurde zuvor in der Literatur beschrieben.¹⁸

Zudem wurden konventionelle fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Datensätze erhoben und synthetische magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echos (MP-RAGE)-Datensätze aus quantitativen T1-Daten abgeleitet.¹³

Segmentierung und Analyse der erhobenen Daten

Die Großhirnrinde, die kortikale Oberfläche und die Oberfläche der weißen Substanz wurden für jeden Teilnehmer identifiziert und die kortikale Dicke wurde Vertex-weise gemessen. Hierzu wurde der sog. „Recon-All“-Stream aus der Freesurfer-Toolbox auf die synthetischen MP-RAGE-Anatomien angewandt. Die grenzbasierte Co-Registrierung der T2- und FLAIR-Datensätze zu den synthetischen MP-RAGE-Datensätzen wurde mittels BBRegister durchgeführt.¹⁹ Basierend auf den FLAIR-Datensätzen wurden Masken von FCD-Arealen für jeden Patienten manuell ausgewählt. Die entsprechenden Voxel wurden aus den T2-Karten entfernt. Um Partialvolumeneffekte zu reduzieren, wurden die T2-Werte in den zentralen 20% des Kortex ausgelesen²⁰ und in Oberflächen-Datensätzen gespeichert. Durchschnittliche T2-Werte aller Oberflächenpunkte/Vertices, die nicht gleich Null waren, wurden für jeden Probanden und Patienten ermittelt²¹ und zwischen den Gruppen mittels ungepaartem t-Test verglichen.

Es erfolgte eine Pearson-Korrelationsanalyse zwischen kortikalen T2-Werten und klinischen Parametern (Zahl der epileptischen Anfälle in den letzten 3 Monaten, Zahl der bisher eingenommenen antikonvulsiven Medikamente). Zusätzlich wurden die T2-Werte für jede Hemisphäre einzeln gemittelt und mit gepaarten t-Tests über die Gruppe zwischen der Hemisphäre mit FCD und der kontralateralen Hemisphäre verglichen. Ein zweiter Vergleich von kortikalen T2-Werten zwischen den Patienten mit einer geringen Anfallshäufigkeit (≤ 12 Anfälle in den letzten 3 Monaten vor Messung) und den passenden Probanden wurde durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine oberflächenbasierte Gruppenanalyse für kortikale T2-Werte und für die kortikale Dicke durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden die T2-Oberflächendatensätze, die wie im vorherigen Absatz beschrieben berechnet wurden, und die Karten der kortikalen Dicke normalisiert und mit einem Gauß-Filter geglättet. Für den Gruppenvergleich wurde dann eine allgemeine lineare Modellanalyse (GLM) durchgeführt. In Regionen, für die nur für 14 oder 15 Patienten kortikale T2-Werte verfügbar waren (da die anderen Patienten in diesen Regionen eine lokale FCD zeigten), wurden nur die verfügbaren Patienten in die GLM-Berechnung einbezogen. Permutationssimulationen wurden durchgeführt, um Cluster zu erkennen, die Gruppenunterschiede aufweisen. Außerdem erfolgte auf diese Weise eine Korrektur für Mehrfachvergleiche.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der in der Studie untersuchten Patienten betrug $10,8 \pm 8,9$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Zahl der epileptischen Anfälle innerhalb der letzten drei Monate betrug 130 ± 293 . Elf der Patienten hatten jedoch höchstens 12 Anfälle innerhalb dieser Zeit. Die Zahl der eingenommenen Antikonvulsiva inklusive der aktuellen Medikation betrug $4,1 \pm 2,2$ bei einer Spannweite von 1-7. Bei zehn der Patienten war die FCD mit einem positiven Transmantle-Zeichen vergesellschaftet. Bei drei Patienten wurde die FCD histopathologisch nach Resektion untersucht und bestätigt, wobei einmal eine FCD Typ IIa vorlag und zweimal der Typ IIb vorlag. 12 Patienten wiesen laut EEG-Befund Auffälligkeiten an der Lokalisation der FCD auf.

Die durchschnittlichen kortikalen T2-Werte waren bei den Patienten erhöht ($83,4 \pm 2,1$ ms, Kontrollgruppe $81,4 \pm 2,1$ ms, $p=0,01$). Die kortikalen T2-Werte der Patienten waren weder mit der Anzahl der Anfälle in den letzten 3 Monaten korreliert ($r=0,16$, $p=0,55$), noch mit der Anzahl der bisher eingenommenen Medikamente ($r=0,09$, $p=0,74$). Auch bei den Patienten der Subgruppe (11 Patienten) mit der niedrigen Anfallsrate waren die T2-Werte erhöht ($p=0,026$). Für die untersuchte Kohorte von FCD-Patienten wurden in der Oberflächenbasierten Analyse T2-Erhöhungen insbesondere im Bereich der Frontal- und Parietallappen und darüber hinaus in einigen temporalen Regionen beobachtet. Die oberflächenbasierte Analyse der kortikalen Dicke erbrachte keine Cluster mit signifikantem Gruppenunterschied. Die kortikalen T2-Werte in der Patientengruppe unterschieden sich nicht zwischen der Hemisphäre, in der sich die FCD befand ($83,5 \pm 2,6$ ms) und der kontralateralen Hemisphäre ($83,2 \pm 1,9$ ms, $p=0,67$).

Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden T2-Relaxometrie und oberflächenbasierte Analyse-Techniken zur Untersuchung der normal erscheinenden kortikalen grauen Substanz bei Epilepsiepatienten mit einer FCD angewandt.

In der Patientengruppe wurden erhöhte kortikale T2-Werte in frontalen, parietalen und einigen temporalen Regionen festgestellt. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein kortikaler Umbau in diesen Regionen – außerhalb der FCD – stattfindet.

Es stellt sich zunächst die Frage, welche mikrostrukturellen Veränderungen die T2-Erhöpfung im Kortex erklären könnten. T2-Erhöfungen können beispielsweise durch Demyelinisierung oder einen erhöhten Wassergehalt bedingt sein.^{10,11}

Zudem wurde in einer vorangegangenen Studie festgestellt, dass das Ausmaß der Gliose mit T2-Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit Temporallappenepilepsie korreliert.²² Gliose könnte also entweder eine T2-Erhöpfung verursachen, oder die Messung der T2-Werte entsprechend beeinflussen. Obwohl in einer immunhistochemischen Studie keine pathologische Immunreaktivität außerhalb von FCD beobachtet wurde,⁶ ist Gliose auf mikrostruktureller Ebene ein möglicher Umbauprozess, welcher die beobachteten kortikalen T2-Erhöfungen erklären könnte. Kortikale Umbauprozesse, welche durch den Ersatz von Zellen im Nervengewebe durch Wasser auf mikrostruktureller Ebene gekennzeichnet sind, könnten grundsätzlich auch zu einer verlängerten kortikalen T2-Relaxationszeit bei Epilepsiepatienten mit FCD beitragen.^{10,11}

Eine weitere wichtige Frage ist, welche Ursachen Gewebeveränderungen bei FCD-Patienten zugrunde liegen könnten. Da Anfälle zur Gliose des Hippocampus bei Temporallappenepilepsie beitragen können,²³ könnte die Pathogenese der nachgewiesenen Gewebeveränderungen mit Anfallsaktivität zusammenhängen. Dennoch wurde sowohl in unserer Studie als auch in einer früheren Untersuchung von Liu et al.⁷ kein Zusammenhang zwischen der Anfallsaktivität und zerebralen strukturellen Veränderungen gesehen. Darüber hinaus waren in der vorliegenden Studie auch T2-Erhöfungen in der Subgruppe der Patienten mit der geringeren Anfallsrate vorhanden. Außerdem könnten die nachgewiesenen kortikalen Gewebeveränderungen grundsätzlich mit neurotoxischen Nebenwirkungen einiger antikonvulsiver Medikamente in

Zusammenhang stehen.⁷ Eine signifikante Korrelation der kortikalen T2-Werte in der Patientengruppe und der Anzahl der Antikonvulsiva in der Vorgeschichte wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht festgestellt. Es ist wahrscheinlich, dass mehrere Faktoren zu den weit verbreiteten T2-Erhöhungen beitragen. Auch frühere volumetrische Studien wiesen im Einklang mit der präsentierten Studie auf globale oder multifokale strukturelle zerebrale Veränderungen bei Epilepsiepatienten hin. So wurden multifokale Änderungen des GM-Volumens bei Patienten mit kortikalen Malformationen festgestellt.⁸ Zudem zeigte sich ein fokaler neokortikaler Volumenverlust bei 14% und ein generalisierter Volumenverlust bei 41% der Patienten mit chronischer Epilepsie.⁷ Diese Befunde deuten darauf hin, dass Epilepsien Auswirkungen auf das Gehirn als Ganzes haben könnten. Die Ergebnisse früherer Diffusionstensor-Bildgebungsstudien unterstützen diese Interpretation. Zum Beispiel berichteten Rugg-Gunn et al.²⁴ eine abnormale fraktionale Anisotropie und mittlere Diffusivität bei Patienten mit Epilepsie und strukturellen Läsionen in zerebralen Regionen, die auf herkömmlichen Bildern normal erschienen.

Beitrag der Ergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beobachteten räumlich ausgedehnten T2-Veränderungen bei Epilepsiepatienten mit FCD im normal erscheinenden Kortex auf kortikale Umbauprozesse hinweisen könnten. Die Ursache dieser kortikalen Veränderungen ist noch nicht vollständig geklärt, und es ist wahrscheinlich, dass eine Kombination mehrerer Faktoren zu kortikalen Änderungen der Gewebezusammensetzung bei Patienten mit Epilepsie und FCD beiträgt. In Übereinstimmung mit früheren bildgebenden Untersuchungen unter Verwendung von Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) oder Volumetrie zeigen die aktuellen Ergebnisse, dass strukturelle Epilepsie sehr wahrscheinlich mehr als ein Symptom einer fokalen Läsion ist, sondern das Gehirn auf globaler Ebene betrifft.

Cortical Changes in Epilepsy Patients With Focal Cortical Dysplasia: New Insights With T₂ Mapping

Rida Ahmad,^{1,2,3,4}  Michelle Maiworm,^{1,2,3,4} Ulrike Nöth, PhD,^{3,4} Alexander Seiler, MD,^{1,3} Elke Hattingen, MD,^{2,4} Helmuth Steinmetz, MD,^{1,4} Felix Rosenow, MD,^{1,4,5} Ralf Deichmann, PhD,^{3,4} Marlies Wagner, MD,^{2,4} and René-Maxime Gracien, MD^{1,3,4*} 

Background: In epilepsy patients with focal cortical dysplasia (FCD) as the epileptogenic focus, global cortical signal changes are generally not visible on conventional MRI. However, epileptic seizures or antiepileptic medication might affect normal-appearing cerebral cortex and lead to subtle damage.

Purpose: To investigate cortical properties outside FCD regions with T₂-relaxometry.

Study Type: Prospective study.

Subjects: Sixteen patients with epilepsy and FCD and 16 age-/sex-matched healthy controls.

Field Strength/Sequence: 3T, fast spin-echo T₂-mapping, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and synthetic T₁-weighted magnetization-prepared rapid acquisition of gradient-echoes (MP-RAGE) datasets derived from T₁-maps.

Assessment: Reconstruction of the white matter and cortical surfaces based on MP-RAGE structural images was performed to extract cortical T₂ values, excluding lesion areas. Three independent raters confirmed that morphological cortical/juxtacortical changes in the conventional FLAIR datasets outside the FCD areas were definitely absent for all patients. Averaged global cortical T₂ values were compared between groups. Furthermore, group comparisons of regional cortical T₂ values were performed using a surface-based approach. Tests for correlations with clinical parameters were carried out.

Statistical Tests: General linear model analysis, permutation simulations, paired and unpaired t-tests, and Pearson correlations.

Results: Cortical T₂ values were increased outside FCD regions in patients (83.4 ± 2.1 msec, control group 81.4 ± 2.1 msec, $P = 0.01$). T₂ increases were widespread, affecting mainly frontal, but also parietal and temporal regions of both hemispheres. Significant correlations were not observed ($P \geq 0.55$) between cortical T₂ values in the patient group and the number of seizures in the last 3 months or the number of anticonvulsive drugs in the medical history.

Data Conclusion: Widespread increases in cortical T₂ in FCD-associated epilepsy patients were found, suggesting that structural epilepsy in patients with FCD is not only a symptom of a focal cerebral lesion, but also leads to global cortical damage not visible on conventional MRI.

Evidence Level: 21

Technical efficacy Stage: 3

J. MAGN. RESON. IMAGING 2020.

FOCAL CORTICAL DYSPLASIA (FCD) is a malformation with a high epileptogenic potential¹ caused by abnormalities of cortical development. FCD is characterized by cortical disorganization and the occurrence of dysmorphic cells. Histopathological² and immunohistochemical studies³ have not observed abnormalities outside lesions in FCD

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/jmri.27184

Received Feb 14, 2020, Accepted for publication Apr 17, 2020.

*Address reprint request to: R.-M.G., Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt, Germany. E-mail: rene-maxime.gracien@kgu.de

Contract grant sponsor: State of Hesse with a LOEWE-Grant to the CePTER-Consortium (<http://www.uni-frankfurt.de/67689811>); Contract grant sponsor: Clinician Scientists program at Goethe University. The sponsors did not influence the study design or the collection, analysis, or interpretation of data.

From the ¹Department of Neurology, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany; ²Department of Neuroradiology, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany; ³Brain Imaging Center, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany; ⁴Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER) Consortium, Germany; and ⁵Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Center of Neurology and Neurosurgery, Goethe University, Frankfurt/Main, Germany

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

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

patients, suggesting that patients with FCD exhibit focal rather than global pathological changes.

However, volumetric magnetic resonance imaging (MRI) studies have indicated global structural abnormalities in epilepsy patients, demonstrating multifocal gray matter (GM) volume changes in patients with malformations of cortical development other than FCD⁴ and generalized volume loss in 41% of the patients with chronic epilepsy.⁵ Apart from the adverse effects of antiepileptic medication such as neurotoxic side effects,^{6,7} long-standing epileptic activity might affect the cortex,^{8,9} leading to microstructural damage. Such cortical changes might, in addition to incomplete resections, at least in part, explain why approximately half of patients are not seizure-free after FCD resection.¹⁰

Previous volumetric studies in epilepsy^{4,5,11} employed conventional MRI techniques that allow for quantification of volume changes such as atrophy but do not assess the underlying microstructural abnormalities. In contrast, quantitative MRI (qMRI) techniques measure actual tissue parameters, such as the T₂ relaxation time, reducing effects of the scanner hard- and software.¹² T₂ relaxometry allows for the assessment of diffuse or inconspicuous changes in tissue architecture, such as abnormalities in relative myelin, iron, or free water content.^{12,13} Bernasconi et al observed hippocampal T₂ changes in temporal lobe epilepsy (TLE), even in patients showing no signs of atrophy.¹⁴ In addition, qMRI data can help to distinguish between patients with TLE and healthy subjects.^{15,16} Furthermore, hippocampal profiling using volumetry and T₂ values aids to spatially localize hippocampal MRI abnormalities.¹⁷ Reeves et al.¹⁸ described T₁ and T₂* differences between the FCD region of interest in white matter (WM) and normal-appearing WM and magnetization transfer ratio changes in cortical GM inside FCDs, indicating microstructural abnormalities; however, the normal-appearing cortex was not investigated for abnormalities.

The main purpose of our study was to investigate T₂ values in normal-appearing cortical tissue in patients with FCD, hypothesizing that pathologic tissue changes exceed FCD areas in epilepsy patients.

Materials and Methods

Participants

This study was approved by the local Ethics Committee, and participants gave written informed consent before participation. The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria of the study were: patients with epilepsy and neuroradiologically diagnosed FCD and age- and sex-matched healthy subjects. Exclusion criteria were: other neurological or psychiatric disorders, MRI contraindications, uncontrolled arterial hypertension, or diabetes mellitus.

Sixteen patients (13 male, age: mean ± SD: 27.6 ± 10.3 years) and 16 matched healthy subjects (13 male, age:

mean ± SD: 27.3 ± 9.4 years) were investigated. Recruitment was performed in 2018 and 2019 at Goethe University Hospital. The presence or absence of the typical transmantle sign was evaluated based on conventional fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) data (acquisition parameters as detailed below in the section "MRI acquisition and T₂ mapping") for each subject by an experienced neurologist (10 years of experience) and by a senior neuroradiologist specialized in epilepsy imaging (15 years of experience), making decisions by consensus. The number of seizures during a period of 3 months before data acquisition and the number of anticonvulsive drugs in the medical history were obtained anamnestically. In case patients underwent resection, pathology reports were reviewed. In addition, the report of the last electroencephalography (EEG) recording before MRI data acquisition was taken into account for each patient in order to correlate EEG findings with FCD locations. The study presented here is part of a larger prospective scientific project addressing different research questions. Accordingly, the group of patients and healthy control subjects and the acquired data overlap in part with those of previous studies with different aims, presenting novel methods for FCD detection or creating improved synthetic T₁-weighted datasets.^{19–21}

MRI Acquisition and T₂ Mapping

Data acquisition was performed using a 3T MR scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). The system utilizes a body coil for radiofrequency (RF) transmission and an 8-channel phased-array head coil for signal reception.

Custom-built programs were used for data analysis, employing functions included in MatLab (MathWorks, Natick, MA), FreeSurfer (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, MA),²² and the FMRIB Software Library (FSL, Oxford, UK).²³

For voxelwise measurement of the T₂ relaxation time, four fast spin echo datasets with different echo times (TEs) were acquired using the following acquisition parameters: matrix size = 256 × 176, number of axial slices = 69, slice thickness = 2 mm, no interslice gap, slice coverage of 138 mm (whole brain), spatial resolution = 1 × 1 × 2 mm³, resulting field of view = 256 × 176 mm², TE = 13, 67, 93, and 106 msec, repetition time (TR) = 10 seconds, bandwidth = 176 Hz/pixel, refocusing angle = 160°, turbo factor = 13, parallel imaging with a reduction factor of 2, and acquisition time for each dataset = 1 minute 32 seconds. Each of the datasets was acquired twice for averaging, resulting in a total acquisition time of 12 minutes 16 seconds.

To correct for subject motion, all datasets were first coregistered to a common target. For each TE, the two respective datasets were then averaged. Exponential fitting of the dependence between TE and the signal intensities in the averaged datasets yielded apparent T₂ values (T_{2app}). It has been shown that T_{2app} can deviate considerably from the true T₂ value if the actual refocusing angle deviates from the ideal value of 180°, yielding stimulated or secondary echoes.²⁴ This can be due to B₁ inhomogeneities, deviations of the slice profile from a perfectly rectangular shape or deliberate choice of a reduced refocusing angle to reduce the RF power, as in this study. Thus, a B₁-dependent correction was performed, converting T_{2app} into actual T₂ values as described previously.²⁵ To allow for whole-brain coverage at a feasible imaging time, only four TE values were chosen. However, a previous study

showed that a similar protocol yielded accurate T_2 mapping with a scan–rescan deviation of about only 1.5%.²⁶

For FCD definition, conventional FLAIR datasets were obtained with the following acquisition parameters: matrix size = $256 \times 220 \times 160$, isotropic resolution = 1 mm, field of view = $256 \times 220 \times 160 \text{ mm}^3$, TE = 353 msec, TR = 5000 msec, inversion time (TI) = 1800 msec, bandwidth = 930 Hz/pixel, duration = 7 minutes 12 seconds.

For tissue segmentation, synthetic T_1 -weighted magnetization-prepared rapid acquisition of gradient echoes (MP-RAGE) datasets were derived from quantitative T_1 maps using the same MR protocols (total duration = 16 minutes 43 seconds) and postprocessing algorithms as described previously¹⁹ and assuming the following virtual acquisition parameters: matrix size = $256 \times 224 \times 160$, isotropic resolution = 1 mm³, field of view = $256 \times 224 \times 160 \text{ mm}^3$, TR = 1900 msec, TI = 900 msec, flip angle (α) = 9° , echo spacing = 8.1 msec.

Segmentation and Data Analysis

The cerebral cortex and the cortical and WM surfaces were identified, and the cortical thickness was determined vertex-wise by applying the “recon-all” stream implemented in the Freesurfer toolbox to the synthetic MP-RAGE datasets. Boundary-based coregistration of the T_2 and FLAIR datasets to the synthetic MP-RAGE datasets was performed with BBRegister.²⁷

Based on the FLAIR datasets, masks of FCD areas were manually defined for each subject. Voxels were selected that appeared abnormal in conventional FLAIR datasets and which were part of or associated with a neuroradiologically diagnosed FCD. A systematic standardized assessment of FLAIR data was performed by three independent raters to exclude subtle morphologic cortical and juxtacortical changes outside the FCD areas. This analysis was performed by an experienced neurologist (10 years of experience) and by two senior neuroradiologists specialized in epilepsy imaging (15 years and 18 years of experience). A confidence score was obtained from each rater for each dataset. The raters stated whether morphologic cortical / juxtacortical changes outside the FCD areas were definitely or probably present or absent (1, definitely absent; 2, probably absent; 3, equivocal; 4, probably present; or 5, definitely present).²⁸ The FCD voxels were removed from the T_2 maps to exclude FCD-associated changes from the analysis. To reduce partial volume effects with cerebrospinal fluid (CSF) and WM, T_2 values were sampled in the central 20% of the cortex²⁹ and saved in surface datasets.

Statistical Analysis

Mean cortical T_2 values were determined across all non-zero vertices for each subject, as discussed in a previous study,³⁰ and compared between groups with an unpaired t -test. The Pearson correlation coefficients between these values and clinical parameters (number of seizures in the previous 3 months and number of anticonvulsive drugs in the medical history, including current treatment) were calculated. Additionally, T_2 values were averaged separately for each hemisphere and compared via paired t -tests between the hemisphere where the FCD was located and the contralateral side across the patient cohort. Compensation for multiple comparisons was performed via the Benjamini–Hochberg / False Discovery Rate (FDR)

method for the respective statistical tests (comparing average cortical T_2 values between all patients and healthy subjects, estimating the correlation of T_2 and clinical parameters, and comparing T_2 between the hemispheres). A secondary comparison of mean cortical T_2 values was performed between the subgroup with a low seizure rate (≤ 12 seizures in the 3 months before data acquisition) and the control group to eliminate the effects of patients with aggressive disease.

Surface-based group analysis was performed for cortical T_2 values and for the cortical thickness. The T_2 surface data and cortical thickness maps were normalized and smoothed with a Gaussian kernel (full-width at half-maximum of 1 cm). A General Linear Model (GLM) analysis was performed for group comparisons. For a given region, only the data from patients without a local FCD in this region were included in the GLM calculation. Permutation simulations were performed for vertices with significant P values (< 0.05) to detect clusters indicating group differences and to correct for multiple comparisons (5000 simulations, clusterwise threshold = 0.05).

An FDR of 0.05 was chosen for the Benjamini–Hochberg procedure. Corrected P values below 0.05 were considered significant for the surface-based analysis.

Results

The number of seizures of the 16 FCD patients during a period of 3 months before the investigation was 130 ± 293 (mean \pm standard deviation, SD). However, 11 of the patients had equal to or less than 12 seizures during this time. The number of anticonvulsive drugs in medical history including current treatment was 4.1 ± 2.2 (range 1–7). Ten of the 16 patients had an FCD with a positive transmantle sign. Figure S1 in the Supplemental Material shows the FCDs in FLAIR and MP-RAGE datasets for three representative patients. The three independent raters found that morphological cortical and juxtacortical changes outside the FCD areas were definitely absent for all patients. For three patients, the FCD type was histopathologically confirmed after data acquisition and resection (1x type IIa and 2x type IIb). EEG recordings revealed abnormalities at the FCD locations in 12 patients (findings indicating structural abnormalities in seven patients, epileptiform activity in one patient, both in four patients).

A normalized map of cortical T_2 values for a single representative subject is shown in Figure 1. Mean cortical T_2 values were significantly increased ($P = 0.01$) in the patient group (group mean \pm SD: 83.4 ± 2.1 msec) compared to the control group (81.4 ± 2.1 msec). The cortical T_2 values in the patient group were neither correlated with the number of seizures in 3 months ($r = 0.16$, $P = 0.55$), nor the number of anticonvulsive drugs in medical history ($r = 0.09$, $P = 0.74$). Cortical T_2 values were also increased in the subgroup with 11 patients with a low seizure rate (82.9 ± 1.3 msec, $P = 0.026$).

Figure 2 presents regions with cortical T_2 differences between groups. The spatial distribution of the clusters in Fig. 2 after correction for multiple comparisons demonstrates

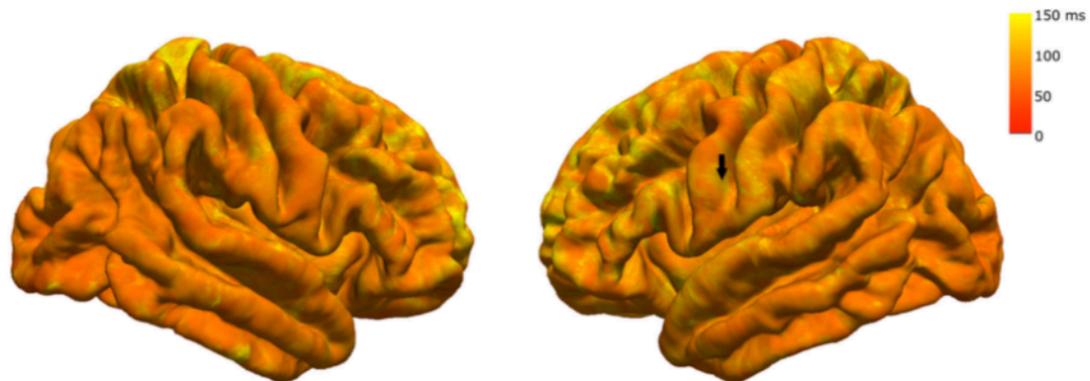


FIGURE 1: A normalized map of cortical T_2 values for a single representative subject. A normalized map of cortical T_2 values extracted from the central 20% of the cerebral cortex and projected on the cortical surface is shown for the right (first column) and left (second column) hemispheres. It should be noted that the T_2 values in the focal cortical dysplasia (FCD) region (black arrow) were included in this figure for demonstration purposes only, but excluded from the quantitative analysis.

that, for the investigated cohort of FCD patients, cortical T_2 increases were mainly observed for the frontal and parietal lobes. However, the uncorrected maps suggest that a T_2 increase might also be present in some temporal regions. Surface-based analysis of the cortical thickness after correction for multiple comparisons revealed no clusters of a significant increase or decrease in cortical thickness. Mean unilateral cortical T_2 values in the patient group did not differ between the hemisphere where the FCD was located (83.5 ± 2.6 msec) and the contralateral hemisphere (83.2 ± 1.9 msec, $P = 0.67$). Figure 3 demonstrates surface maps of the FCD locations of all patients, the red/yellow color indicating the presence of an FCD in one/two patients at the respective locations.

Discussion

Our study used T_2 relaxometry and surface-based analysis techniques to investigate normal-appearing cortical tissue in epilepsy patients with FCD. Widespread cortical T_2 increases in frontal, parietal, and some temporal regions were observed in the patient group, suggesting effects of the disease in cortical regions beyond FCD areas.

The underlying microstructural changes for the T_2 differences we observed are not known. However, a previous investigation reported that gliosis correlated with a hippocampal T_2 increase in temporal lobe epilepsy.³¹ These results indicate that gliosis might either cause an increase of the tissue parameter T_2 or affect the T_2 measurement. Although pathological immunoreactivity outside the FCD was not observed in an immunohistochemical study by Rossini et al.,³ gliosis on a microstructural level is a candidate for a remodeling process which might explain the observed T_2 increases. Importantly, clusters indicating atrophy were not observed in the investigated cohort, which is in line with a previous study demonstrating hippocampal T_2 changes in temporal lobe epilepsy, even in patients showing no signs of atrophy.¹⁴

Furthermore, it has been reported that hippocampal gliosis may occur without atrophy.³² Since T_2 depends on the free water content in tissue,^{12,13} cortical reconstruction characterized by tissue damage and replacement of cells in nervous tissue by water on a microstructural level could potentially be another mechanism leading to increased cortical T_2 values in epilepsy patients with FCD.

However, factors driving these tissue changes in epilepsy are not yet fully understood. Cortical T_2 changes in epilepsy patients with FCD might be caused by seizure activity. It should be noted that, to the best of our knowledge, none of the investigated patients had experienced a status epilepticus at the time of this study. Since seizures might contribute to hippocampal gliosis in temporal lobe epilepsy,⁹ the pathogenesis of the observed tissue changes might also be related to seizure activity. However, both in our study and in a previous investigation by Liu et al.,⁵ which evaluated atrophy in patients with epilepsy longitudinally, no significant relationship between structural parameters and seizure recurrence was observed. Furthermore, in the present study T_2 changes were also observed in the subgroup with a lower seizure rate. Additionally, multiple anti-epileptic drug exposure might be another risk factor for neocortical damage in epilepsy.⁵ However, a significant correlation of cortical T_2 values in the patient group and the number of anticonvulsive drugs in the medical history was not observed in our study. As it is likely that multiple factors contribute to the widespread T_2 increases, more extensive relaxometry studies might better characterize and separate the different effects.

It should be noted that, although cerebellar atrophy is a common finding in patients with long-standing epilepsies, particularly under treatment with anticonvulsive drugs,⁷ the cerebral cortex was deemed a better target for qMRI analysis in epilepsy patients with FCD for the following reason: The cerebellar cortical layer is relatively thin and tightly folded.

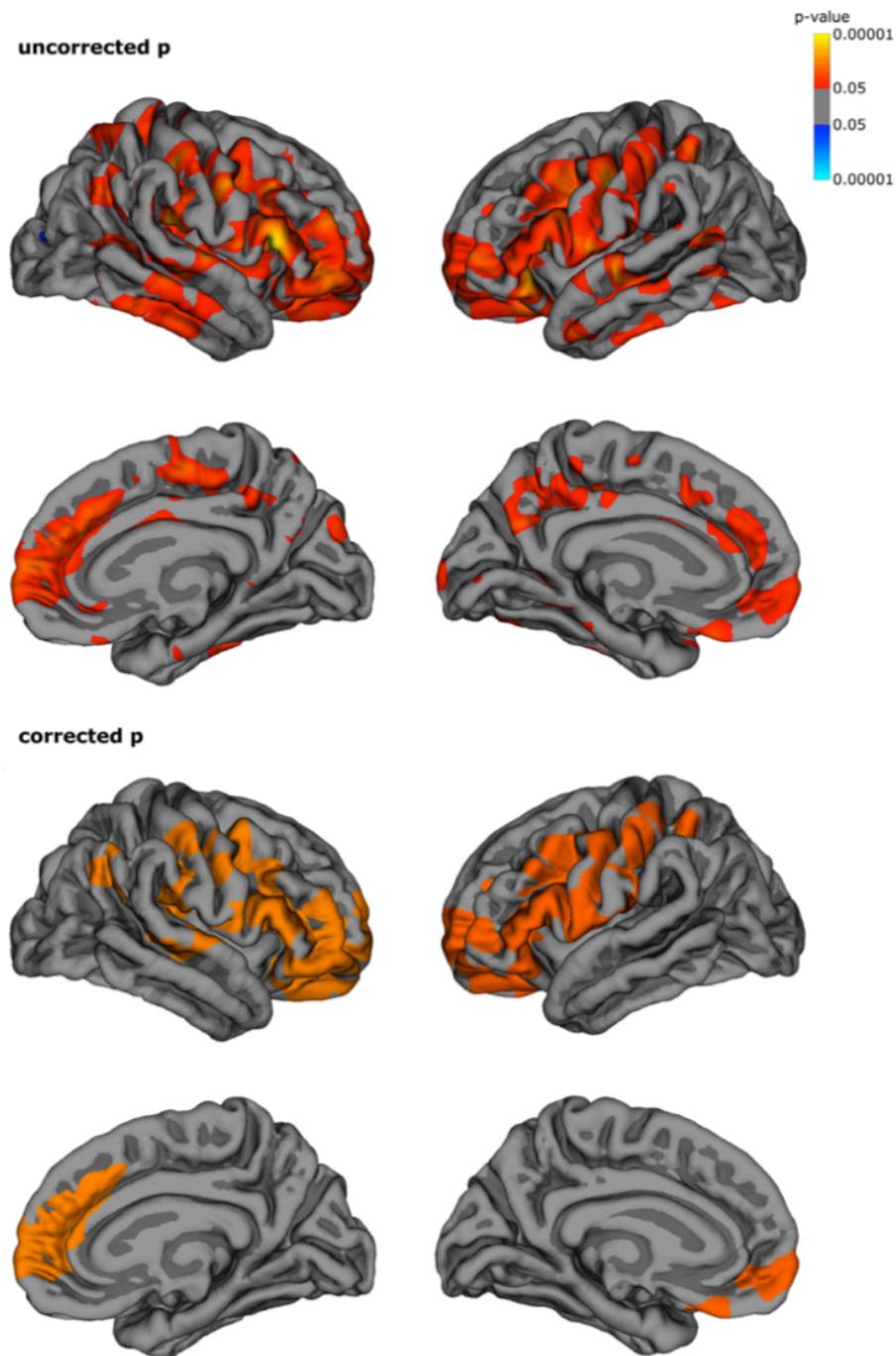


FIGURE 2: Cortical areas with T_2 differences between groups, hot colors indicating a T_2 increase for patients. The top two rows demonstrate uncorrected P values and the bottom two rows clusters after correction for multiple comparisons. The right/left hemisphere is presented in the first/second column, respectively. The lateral view is shown in the first and third row and the medial view in the second and last row.

Therefore, analysis of cerebellar T_2 values would result in strong partial volume effects, and thus increase the variability of average T_2 values in cerebellar WM and GM across the groups, rendering group comparisons difficult. For the

analysis of the cerebral cortex, T_2 values were read in the central 20% of the cortical layer to reduce partial volume effects. This approach would not be feasible for the thin cerebellar cortex, considering the given resolution.

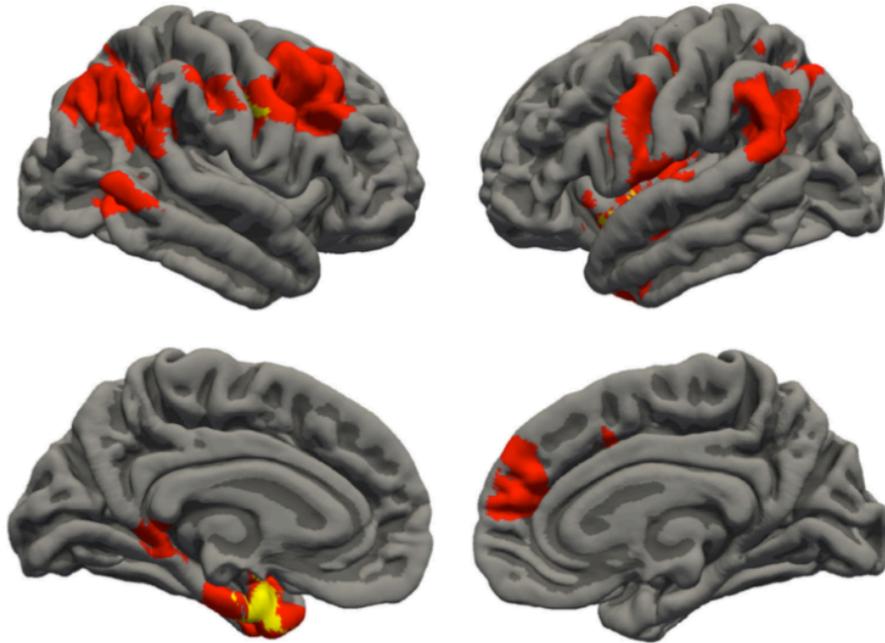


FIGURE 3: Surface maps of the focal cortical dysplasia (FCD) locations of all patients. The red color indicates the presence of one and the yellow color of two FCDs at the respective locations. Lateral (first row) and medial (second row) views are presented for both hemispheres.

Several volumetric studies have demonstrated cortical changes,^{4,5,11} suggesting that epilepsy might systemically affect the brain beyond underlying focal lesions. Observations included multifocal abnormalities in GM volume in patients with malformations of cortical development,⁴ focal neocortical volume loss in 14% and generalized volume loss in 41% of patients with chronic epilepsy,⁵ and extratemporal cortical atrophy in temporal lobe epilepsy.¹¹ In our study, cortical atrophy was not observed, indicating that T_2 relaxometry might be more sensitive for the assessment of cortical tissue changes in epilepsy, particularly in smaller cohorts. Additionally, a diffusion tensor imaging study by Rugg-Gunn et al. reported abnormal anisotropy and diffusivity in areas that appeared to be normal on conventional images in patients with epilepsy and cerebral lesions.³³ In our study, cortical T_2 values in the patient group did not differ between the hemisphere where the FCD is located and the contralateral side, also supporting a global character of tissue changes. It is unclear so far whether tissue abnormalities outside focal lesions exhibit an epileptogenic potential. However, in a previous study regions with increased diffusivity matched areas of epileptiform EEG activity in some patients with normal conventional MRI findings.³³

Limitations

A limitation of the study is the potential risk of underestimating cortical T_2 increases in patients in the surface-

based analysis. When analyzing data obtained from patients with a cerebral lesion, the question arises how to exclude the lesion and how to handle this region in the further steps of the analysis. A potential procedure would be to fill the lesion with average values taken from the surrounding cortex ("lesion filling"). However, since T_2 values are increased in normal-appearing cortex in patients, this approach may yield a focal overestimation of the T_2 increase in the epilepsy group. Here, a more conservative approach was followed, by calculating the GLM analysis for each vertex only for the patients for whom cortical T_2 values outside the FCD were available, ie, excluding patients who showed an FCD in the respective region. Further limitations are the small sample size and the relatively long MRI acquisition time.

Conclusion

The observed widespread cortical T_2 increases suggest cortical remodeling on a global level in normal-appearing cortex in epilepsy patients with FCD. However, the etiology of these cortical changes is not fully understood, and it is likely that a combination of multiple factors contributes to cortical abnormalities in the tissue composition in patients with epilepsy and FCD.

Conflicts of Interest

The authors report no conflicts of interest relevant to this study. Dr. E. Hattingen has received speaker's honoraria from

BRACCO. Dr. F. Rosenow has received honoraria for presentations and consultations from EISAI, UCB Pharma, Desitin Arzneimittel, Hexal, Novartis, Medtronic, GW-Pharma, Shire, Sandoz, and Cerbomed, as well as research grants from UCB, European Union, Deutsche Forschungsgemeinschaft, European Science Foundation and the Hessian Ministries of Science and Arts and of Social Affairs and Integration. Dr. H. Steinmetz has received speaker's honoraria from Bayer, Sanofi, and Boehringer Ingelheim. The remaining authors have no conflicts of interest.

Data Accessibility Statement

Data and code are not available publicly or upon direct request because data sharing does not comply with the institutional ethics approval.

REFERENCES

- Gaitanis JN, Donahue J. Focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol* 2013; 49:79-87.
- 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.
- Rossini L, Garbelli R, Gnatkovsky V, et al. Seizure activity per se does not induce tissue damage markers in human neocortical focal epilepsy. *Ann Neurol* 2017;82:331-341.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Ashburner J, Duncan JS. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter—A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage* 1999;10:373-384.
- Liu RSN, Lemieux L, Bell GS, et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53:312-324.
- Latour P, Biraben A, Polard E, et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: Topiramate? Valproate? Or both? *Hum Psychopharmacol* 2004;19:193-203.
- de Marcos FA, Ghizoni E, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. *Seizure* 2003;12:312-315.
- Donaire A, Carreno M, Gómez B, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:104-106.
- Walker MC. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. *Semin Neurol* 2015;35:193-200.
- Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, et al. Focal cortical dysplasias: Surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004;127:2406-2418.
- Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology* 2017;89:506-516.
- Cercignani M, Dowell NG, Tofts P, editors. *Quantitative MRI of the brain. Principles of physical measurement*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group; 2018.
- Deoni SCL, Rutt BK, Arun T, Pierpaoli C, Jones DK. Gleaning multicomponent T1 and T2 information from steady-state imaging data. *Magn Reson Med* 2008;60:1372-1387.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Caramanos Z, et al. T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage* 2000;12:739-746.
- Cantor-Rivera D, Khan AR, Goubran M, Mirsattari SM, Peters TM. Detection of temporal lobe epilepsy using support vector machines in multi-parametric quantitative MR imaging. *Comput Med Imaging Graphics* 2015;41:14-28.
- Winston GP, Vos SB, Burdett JL, Cardoso MJ, Ourselin S, Duncan JS. Automated T2 relaxometry of the hippocampus for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1645-1652.
- Vos SB, Winston GP, Goodkin O, et al. Hippocampal profiling: Localized magnetic resonance imaging volumetry and T2 relaxometry for hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2020;61:297-309.
- Reeves C, Tachrount M, Thomas D, et al. Combined ex vivo 9.4T MRI and quantitative histopathological study in normal and pathological neocortical resections in focal epilepsy. *Brain Pathol.* 2016;26:319-333.
- Gracien R-M, van Wijnen A, Maiworm M, et al. Improved synthetic T1-weighted images for cerebral tissue segmentation in neurological diseases. *Magn Reson Imaging* 2019;61:158-166.
- (Maiworm et al. 2020, submitted).
- Nöth U, Gracien R-M, Maiworm M, et al. Detection of cortical malformations using enhanced synthetic contrast images derived from quantitative T1 maps. *NMR Biomed* 2020;33:e4203.
- Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004;23 (Suppl 1):S69-S84.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23(Suppl 1):19.
- McPhee KC, Wilman AH. T2 quantification from only proton density and T2-weighted MRI by modelling actual refocusing angles. *Neuroimage* 2015;118:642-650.
- Nöth U, Shrestha M, Schure J-R, Deichmann R. Quantitative in vivo T2 mapping using fast spin echo techniques — A linear correction procedure. *Neuroimage* 2017;157:476-485.
- Gracien R-M, Maiworm M, Brüche N, et al. How stable is quantitative MRI? – Assessment of intra- and inter-scanner-model reproducibility using identical acquisition sequences and data analysis programs. *Neuroimage* 2020;207:116364.
- Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage* 2009;48:63-72.
- Kim ES, Yoon DY, Lee H-y KYJ, Han A, Yoon SJ, Kim HC. Comparison of emergency cranial CT interpretation between radiology residents and neuroradiologists: Transverse versus three-dimensional images. *Diagn Interv Radiol* 2014;20:277-284.
- Gracien R-M, Reitz SC, Hof S-M, et al. Longitudinal quantitative MRI assessment of cortical damage in multiple sclerosis. A pilot study. *J Magn Reson Imaging* 2017;46:1485-1490.
- van Wijnen A, Petrov F, Maiworm M, et al. Cortical quantitative MRI parameters are related to the cognitive status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol* 2020;30:1045-1053.
- Peixoto-Santos JE, Kandravicius L, Velasco TR, et al. Individual hippocampal subfield assessment indicates that matrix macromolecules and gliosis are key elements for the increased T2 relaxation time seen in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:149-159.
- 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.
- Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain* 2001;124:627-636.

Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

R. Ahmad trug zur Organisation der Studie bei und erhob selbstständig MRT-Daten. Sie führte die Auswertung unterstützt durch den Betreuer durch.

Das Manuskript wurde durch sie selbstständig unter Supervision durch Prof. Dr. Gracien verfasst, eingereicht und überarbeitet.

Literaturverzeichnis

1. Gaitanis JN, Donahue J. Focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol.* 2013;49(2):79-87. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.024
2. Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, et al. Focal cortical dysplasias: Surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain.* 2004;127(11):2406-2418. doi:10.1093/brain/awh277
3. Latour P, Biraben A, Polard E, et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: Topiramate? Valproate? Or both? *Hum Psychopharmacol.* 2004;19(3):193-203. doi:10.1002/hup.575
4. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. In: *Neurology.* Vol 62. ; 2004;(6 suppl.3):2-8. doi:10.1212/01.wnl.0000114507.30388.7e
5. 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(1):158-174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
6. Rossini L, Garbelli R, Gnatkovsky V, et al. Seizure activity per se does not induce tissue damage markers in human neocortical focal epilepsy. *Ann Neurol.* 2017;82(3):331-341. doi:10.1002/ana.25005
7. Liu RSN, Lemieux L, Bell GS, et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003;53(3):312-324. doi:10.1002/ana.10463
8. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Ashburner J, Duncan JS. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter - A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage.* 1999;10(4):373-384. doi:10.1006/nimg.1999.0481

9. Donaire A, Carreno M, Gómez B, et al. Cortical laminar necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):104-106. doi:10.1136/jnnp.2004.058701
10. Cercignani M, Dowell NG, Tofts P ed. *Quantitative MRI of the Brain. Principals of Physical Measurement*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group; 2018. doi:10.1201/b21837
11. Deoni SCL, Rutt BK, Arun T, Pierpaoli C, Jones DK. Gleaning multicomponent T1 and T2 information from steady-state imaging data. *Magn Reson Med*. 2008;60(6):1372-1387. doi:10.1002/mrm.21704
12. Reeves C, Tachrount M, Thomas D, et al. Combined Ex Vivo 9.4T MRI and Quantitative Histopathological Study in Normal and Pathological Neocortical Resections in Focal Epilepsy. *Brain Pathol*. 2016;26(3):319-333. doi:10.1111/bpa.12298
13. Gracien RM, van Wijnen A, Maiworm M, et al. Improved synthetic T1-weighted images for cerebral tissue segmentation in neurological diseases. *Magn Reson Imaging*. 2019;61:158-166. doi:10.1016/j.mri.2019.05.013
14. Nöth U, Gracien RM, Maiworm M, et al. Detection of cortical malformations using enhanced synthetic contrast images derived from quantitative T1 maps. *NMR Biomed*. 2020;33(2). doi:10.1002/nbm.4203
15. Fischl B, Salat DH, Van Der Kouwe AJW, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. In: *NeuroImage*. Vol 23. ; 2004:(suppl. 1):69-84. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
16. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage*. Vol 23. ; 2004:(suppl 1):19. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

17. McPhee KC, Wilman AH. T2 quantification from only proton density and T2-weighted MRI by modelling actual refocusing angles. *Neuroimage*. 2015;118:642-650. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.079
18. Nöth U, Shrestha M, Schüre JR, Deichmann R. Quantitative in vivo T2 mapping using fast spin echo techniques – A linear correction procedure. *Neuroimage*. 2017;157:476-485. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.06.017
19. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*. 2009;48(1):63-72. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.060
20. Gracien RM, Reitz SC, Hof SM, et al. Longitudinal quantitative MRI assessment of cortical damage in multiple sclerosis: A pilot study. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(5):1485-1490. doi:10.1002/jmri.25685
21. van Wijnen A, Petrov F, Maiworm M, et al. Cortical quantitative MRI parameters are related to the cognitive status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2020;30(2):1045-1053. doi:10.1007/s00330-019-06437-9
22. Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, Velasco TR, et al. Individual hippocampal subfield assessment indicates that matrix macromolecules and gliosis are key elements for the increased T2 relaxation time seen in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):149-159. doi:10.1111/epi.13620
23. Walker MC. Hippocampal sclerosis: Causes and prevention. *Semin Neurol*. 2015;35(3):193-200. doi:10.1055/s-0035-1552618
24. Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, Barker GJ, Duncan JS. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain*. 2001;124(3):627-636. doi:10.1093/brain/124.3.627

Lebenslauf

Name: Rida Ahmad
Anschrift: Van-Gogh-Straße 6
64546 Mörfelden-Walldorf

Telefon: 0176-22353964
Mail: rida.ahmad@hotmail.de

Geburtstag/-ort: 24.11.1995
in Rüsselsheim am Main



AKADEMISCHER WERDEGANG

- 08/2006 – 07/2012 **Weiterführende Schule**
- Prälat-Diehl-Schule in Groß-Gerau
 - Gymnasium
- 08/2012 – 05/2014 **Gymnasiale Oberstufe**
- Bertha-von-Suttner-Schule in Mörfelden-Walldorf
 - Abschluss: Abitur
- 10/2014 – andauernd **Studium**
- Goethe-Universität Frankfurt – Studiengang Medizin
 - 1. Staatsexamen (M1): 03/2017
 - 2. Staatsexamen (M2): 10/2020

PRAKTIKA

- 06/2014 – 09/2014 **Pflegepraktikum**
- in Bahawalnagar, Pakistan
- 07/2015 – 08/2015 **Pflegepraktikum**
- GPR Klinikum Rüsselsheim – Urologie
- 04/2017 – 07/2017 **Famulatur**
- Kinderarztpraxis Leinenbach, Mörfelden-Walldorf
 - Asklepios Klinik Langen – Medizinische Klinik I (Kardiologie)
- 08/2017 – 08/2017 **Famulatur**
- GPR Klinikum Rüsselsheim – Gynäkologie & Geburtshilfe
- 01/2019 – 01/2019 **Famulatur**
- GPR Klinikum Rüsselsheim – Kinder- und Jugendheilkunde
- 02/2020 – 02/2020 **Famulatur**
- Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologie

BESONDERE KENNTNISSE

EDV KENNTNISSE

- Textverarbeitung: Microsoft Word (sehr gute Kenntnisse)
- Präsentationsverarbeitung: Microsoft PowerPoint (sehr gute Kenntnisse)

FREMDSPRACHEN

- Deutsch (Muttersprache)
- Urdu, in Schrift und Sprache (Muttersprache)
- Punjabi (Muttersprache)
- Englisch, sehr gute Kenntnisse
- Französisch, Grundkenntnisse
- Spanisch, Grundkenntnisse

SONSTIGES

SOZIALES ENGAGEMENT

- Betreuung der Bertha-von-Suttner-Schule, Mörfelden als Betreuungskraft (2015 – andauernd)

EHRENAMT

- Evangelische Kirchengemeinde Mörfelden, Hausaufgabenhilfe (2011 – andauernd)

Mörfelden-Walldorf, den 23.10.2020

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchung mikrostruktureller kortikaler Veränderungen bei Patienten mit Epilepsie und fokaler kortikaler Dysplasie mittels T2-Relaxometrie

in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. René-Maxime Gracien mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Marlies Wagner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

R. Ahmad, M. Maiworm, U. Nöth, A. Seiler, E. Hattingen, H. Steinmetz, F. Rosenow, R. Deichmann, M. Wagner, R.-M. Gracien: Cortical changes in epilepsy patients with focal cortical dysplasia: new insights with T2 mapping. Journal of Magnetic Resonance Imaging, Veröffentlichungsjahr 2020, DOI: 10.1002/jmri.27184.

Mörfelden-Walldorf, den 23.10.2020

(Ort, Datum)



(Unterschrift)