

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor Prof. Dr. med. U. Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel

**NETZWERKE DER PHOTOPAROXYSMALEN
REAKTION**

**EINE FUNKTIONELLE
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE-STUDIE**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

NILS AHLGRIMM

aus Berlin

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stephani, Klinik für Neuropädiatrie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Raethjen, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 17.06.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel den: 17.06.2011

Inhalt

Einleitung	1
1 Allgemeine Grundlagen	3
1.1 Grundlagen der photoparoxysmalen Reaktion (PPR)	3
1.1.1 Historie der Photosensitivität	3
1.1.2 Definitionen im Kontext der Photosensitivität	4
1.1.3 Pathophysiologie der PPR	5
1.1.4 Genetische Grundlage der PPR	6
1.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	7
1.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT)	9
2 Probanden und Methoden	14
2.1 Probanden	14
2.2 Bestimmung der PPR durch Elektroenzephalographie	14
2.2.1 Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) im MRT	15
2.2.2 Photostimulation im MRT	16
2.2.3 Strukturelle MRT-Messungen	17
2.2.4 Funktionelle MRT-Messungen (f-MRT)	17
2.3 Bearbeitung und Auswertung der EEG-Daten	18
2.4 Bearbeitung und Auswertung der f-MRT-Daten	19
2.4.1 Bewegungskorrektur (Realignment)	19
2.4.2 Normalisierung	20
2.4.3 Glättung	21
2.4.4 Modellerstellung	22

3	Ergebnisse	24
3.1	Betrachtung der einzelnen Probanden	24
3.2	Gemittelte BOLD-Signal Veränderungen	37
3.3	Veränderungen durch IPS im Scanner bei Probanden ohne PPR	39
4	Diskussion	41
4.1	Vorbemerkungen	41
4.2	Interpretation der Ergebnisse	41
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	49
7	Danksagung	55
8	Curriculum Vitae	56

Einleitung

Die pathophysiologischen Mechanismen, die der sogenannten Photosensitivität oder photoparoxysmalen Reaktion (PPR) zugrunde liegen, sind bislang unzureichend bekannt. Da ein enger Zusammenhang zwischen Photosensitivität und Epilepsien besteht, können Untersuchungen zur PPR auch zu einem besseren Verständnis von Epilepsien im Allgemeinen beitragen.

Die PPR wird durch visuelle Stimuli – unter EEG-Laborbedingungen durch die Stimulation mittels Stroboskoplampe (s.u.) – hervorgerufen und zeigt im Elektroenzephalogramm (EEG) charakteristische Veränderungen wie spikes oder spike-waves (Fischer et al., 2005). Bei 40-90 % der Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie kann man PPRs beobachten (Wolf und Goosses, 1986; Appleton et al., 2004; Lu et al., 2008). Menschen ohne Epilepsie scheinen nur zu 0,5 bis 7,6 % mit einer PPR zu reagieren (Doose und Gerken, 1973; Trojaborg, 1992; Nagarajan et al., 2003). Darüber hinaus kann eine anhaltende visuelle Stimulation nicht nur die genannten EEG-Veränderungen, sondern auch epileptische Anfälle auslösen (Ferlazzo et al., 2005). Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen PPR und Epilepsie ist anzunehmen, dass beiden Formen ähnliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Verschiedene Studien haben bereits nachgewiesen, dass Photosensitivität mit einer erhöhten Erregbarkeit des okzipitalen Kortex einhergeht (Porciatti et al., 2000; Siniatchkin et al., 2007a). Es wurde gezeigt, dass eine PPR auftritt, wenn die normale physiologische Erregung im okzipitalen Kortex ein kritisches Level überschreitet (Wilkins et al., 2004) und wenn es zu einer Zunahme der Synchronisation der Gamma-Oszillation kommt (Parra et al., 2003).

Die Möglichkeit der simultanen Aufzeichnung einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und eines EEGs erlaubt es, hämodynamische Veränderungen im Gehirn zu messen, die beispielsweise mit generalisierten spike-wave-Entladungen (GSW) einhergehen (Gotman et al., 2006; Laufs und Duncan, 2007). EEG-fMRT-Studien, die bei Patienten mit spontanen GSW durchgeführt wurden, haben verdeutlicht, dass es zu Signalveränderungen des

„Blood Oxygen Level Dependent“- (BOLD) Effektes im Thalamus, Nucleus caudatus und frontoparietalen Arealen kommt (Aghakhani et al., 2004; Gotmann et al., 2005; Hamandi et al., 2006; Moeller et al., 2008a und b). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels EEG-fMRT Hirnstrukturen darzustellen, die an der Entstehung der PPR beteiligt sind. Im Zeitraum zwischen April 2006 und Januar 2008 wurden dazu 30 Probanden im Rahmen einer EEG-fMRT-Studie untersucht.

1 Allgemeine Grundlagen

Das erste Kapitel dient zur generellen Einführung wesentlicher Begriffe rund um die Themenschwerpunkte photoparoxysmale Reaktion (Abschnitt 1.1), Magnetresonanztomographie (Abschnitt 1.2) sowie funktionelle Magnetresonanztomographie (Abschnitt 1.3).

1.1 Grundlagen der photoparoxysmalen Reaktion (PPR)

In den nachfolgenden Unterabschnitten werden die wesentlichen Grundlagen der PPR dargestellt. Dabei wird zunächst auf die Historie der Photosensitivität und auf verschiedene Reaktionen auf Lichtstimuli eingegangen. Anschließend werden charakteristische EEG-Veränderungen sowie die Pathophysiologie und genetische Grundlagen der PPR erläutert.

1.1.1 Historie der Photosensitivität

Die Beschreibung von epileptischen Anfällen, die im Zusammenhang mit Photosensitivität stehen, reicht weit in die Vergangenheit zurück. In der Arbeit von Fischer et al. (2005) werden zahlreiche Fälle vermuteter oder nachweislicher Photosensitivität aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass bereits Apulius im Jahre 125 A.D. erstmals von einem Anfall berichtete, dessen Auslösung im Zusammenhang mit der Betrachtung einer Töpferscheibe stand.

Gowers (1885) beschrieb Anfälle bei einem Mädchen, wenn dieses in helles Sonnenlicht blickte. 1932 stellte Radovici fest, dass bei Betrachtung einer hellen Lampe und anschließendem Lidschluss Absencen und Augenlidmyoklonien beobachtet werden können. Livingston et al. (1952) beschrieben Anfälle, die durch das Flackern von Fernsehbildern hervorgerufen werden konnten. In den folgenden Jahren wurden zunehmend mehr Anfälle dokumentiert, die offenbar ihren Auslöser in der Betrachtung bestimmter Fernsehbilder hatten. Dafür werden vor allem schnelle Blitzlichtsequenzen als ursächlich angesehen (Fischer et al., 2005). Heutzutage werden in der Routinediagnostik Stroboskoplampen während

EEG-Untersuchungen eingesetzt, um bei Patienten das Merkmal der Photosensitivität erfassen zu können. Diese Stimulation wird auch als *intermittierende Photostimulation* (IPS) bezeichnet.

1.1.2 Definitionen im Kontext der Photosensitivität

Da es unterschiedliche Reaktionen auf Lichtstimulation gibt, gilt es, diese klar zu unterscheiden und zu definieren. Nach Fischer et al. (2005) können folgende verschiedene Reaktionen auf Lichtstimulation beschrieben werden:

Photosensitivität

Die Photosensitivität bezeichnet das Merkmal einer Person, auf Licht- oder Musterstimuli mit einer PPR im EEG zu reagieren.

Photoparoxysmale Reaktion

Die EEGs von Personen, die photosensitiv sind, spiegeln die Reaktionen auf Lichtstimuli oder Linienmuster in Form von auffälligen Mustern wider. Diese Reaktion eines photosensitiven Patienten wird als PPR bezeichnet und beinhaltet spikes, spike-waves oder intermittierende slow waves. Die Ausprägung der PPR kann in unterschiedliche Grade unterteilt werden. Der vorliegenden Arbeit liegt die international akzeptierte Einteilung von Waltz et al. (1992) zugrunde. Die Autoren geben an, dass die charakteristischen EEG-Veränderungen als Reaktion auf IPS mit den nachfolgenden vier Graden beschrieben werden können:

Grad 1: Auf den okzipitalen Kortex begrenzte spikes innerhalb des normalen Alpha-Rhythmus.

Grad 2: Parietookzipitale spikes gefolgt von biphasischen slow waves.

Grad 3: Parietookzipitale spikes gefolgt von biphasischen slow waves, die sich zur Frontalregion hin ausbreiten.

Grad 4: Generalisierte spike waves und polyspikes.

Abzugrenzen ist die PPR von einer physiologischen rhythmischen Folgereaktion, dem Photic Driving, welche unter IPS auftreten können. Hierunter versteht man okzipital betonte, seitensymmetrische Wellen, die mit den dargebotenen rhythmischen Lichtblitzen streng korreliert sind.

Photomyoklonische Reaktion

Bei der photomyoklonischen Reaktion reagiert der Betroffene auf Lichtblitze mit Stirn- und Muskelzucken (Myoklonien), eine Reaktion, die bei geöffneten Augen nicht auftritt. Die photomyoklonische Reaktion wird häufig bei Patienten während der Anfangsphase des Alkoholentzuges und bei ängstlichen Patienten beobachtet. Diese Art der Reaktion wird nicht zum Formenkreis der epileptischen Muster, sondern zu der myogenen Komponente des Augenflatterns gezählt. Oftmals kann man sie bei niedrigen Blitzlichtfrequenzen beobachten. Bei höheren Frequenzen, bei denen das Interstimulusintervall kürzer ist als die Latenz des Lidschlussreflexes, tritt sie nicht auf.

Lichtinduzierte epileptische Anfälle

Der Anfall wird durch einen visuellen Stimulus provoziert. Häufig handelt es sich bei diesem Reiz um Blitzlicht. Ein solcher Anfall kann aber auch durch die Betrachtung von Linienmustern und Gittern ausgelöst werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der photoparoxysmalen Reaktion (PPR) und dem hiermit verbundenen Merkmal der Photosensitivität. Da die beiden Begriffe in der Fachliteratur synonym verwendet werden, wird im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch von PPR gesprochen. Die anderen Reaktionen auf Lichtstimuli werden hier nicht weiter betrachtet.

1.1.3 Pathophysiologie der PPR

Die Pathophysiologie der PPR und der durch Lichtstimuli ausgelösten Anfälle ist noch nicht geklärt. Belegt ist, dass Patienten mit bekannter Photosensitivität auf Blitzlichtfrequenzen von 10 bis 30 Hz am stärksten reagieren (Leijten et al., 1998).

Ein Teil dieser Patienten reagiert ebenfalls auf Muster, z.B. auf Linien oder Schachbretter (Bruhn et al., 2007).

Porciatti et al. (2000) zeigten, dass eine Kontraststeigerung des präsentierten Stimulus zu einer Steigerung der Amplitude des visuell evozierten Potenzials (VEP) bei PPR positiven Patienten führt. Bei gesunden Patienten wird diese Steigerung nicht erreicht, die VEP-Amplitude zeigt hier ein Plateau. Die Autoren schlossen daraus, dass die kortikalen Kontrollmechanismen, welche das Gehirn vor einer Übererregung kontrastreicher Stimuli schützen, bei photosensitiven Patienten stark beeinträchtigt sein müssen. Außerdem wird diskutiert, ob derselbe Mechanismus sowohl den okzipitalen spikes als auch den generalisierten spikes zugrunde liegt, oder ob es sich dabei um separate Entitäten handelt. Neurophysiologische Untersuchungen legen nahe, dass eine gesteigerte Erregbarkeit des visuellen Kortex allein bei generalisierter PPR, nicht jedoch bei PPR mit okzipitalen spikes vorliegt (Siniatchkin et al., 2007a; Siniatchkin et al., 2007b). Siniatchkin et al. konnten in einer Studie von 2007 zeigen, dass bei PPR positiven Probanden mit okzipitalen spikes die okzipitale Erregbarkeit nicht gesteigert ist. In einer weiteren Studie von Siniatchkin et al. aus dem Jahre 2007 konnte gezeigt werden, dass PPR positive Probanden mit generalisierten spikes bei visueller Stimulation eine deutliche Zunahme der Amplitude der VEP zeigten, wohingegen Probanden mit einer lokalen PPR normale Amplituden der VEP zeigten. Dieses Phänomen bekräftigt die Annahme, dass sich eine lokale PPR hinsichtlich der Pathophysiologie von einer generalisierten PPR unterscheidet. Die Amplitudenzunahme der VEP bei generalisierter PPR ist ein Indikator für eine erhöhte Erregbarkeit neuronaler Netzwerke (Siniatchkin et al. 2007b).

1.1.4 Genetische Grundlage der PPR

Verschiedene klinisch-genetische und molekulargenetische Studien legen nahe, dass Photosensitivität und die dazu gehörigen charakteristischen EEG-Veränderungen erblich bedingt sind (Waltz et al., 1992; Doose et al., 1993; Tauer et al., 2005). In einer Studie von Waltz und Stephani (2000) wurde für Photosensitivität ein autosomal dominanter Erbgang vermutet. Des Weiteren wurde belegt, dass das Alter der Individuen mit dem Grad der festgestellten PPR korreliert. So zeigte sich z.B., dass bei PPR positiven Probanden und ihren

Verwandten, die jünger als elf Jahre sind, häufiger die Grade 3 und 4 beobachtet werden können (Neubauer et al., 2005). Gemäß einer Studie von Tauer et al. (2005) wurden zwei verschiedene Loci auf Chromosom 6p21.2 und 13q31.3 identifiziert, wobei der Locus 6p21.2 allein für PPR prädisponiert und Locus 13q31.3 außerdem für idiopathisch generalisierte Epilepsie (IGE) verantwortlich zu sein scheint. Tauer et al. (2005) konnten in ihrer Studie zeigen, dass es sich eher um einen rezessiven als um einen dominanten Erbgang handelt. In einer weiteren Studie von Pinto et al. (2004) konnten zwei weitere Loci (7q32, 16p13) identifiziert werden, die mit PPR assoziiert sind. Die Angehörigen der untersuchten photosensitiven Familienmitglieder litten auch häufiger an kindlicher Abscencen-Epilepsie sowie unter juveniler myoklonischer Epilepsie. Pinto et al. (2004) postulierten, dass die identifizierten Loci Gene enthalten, die für die Neuromodulation kortikaler Dynamik entscheidend sind und somit für die PPR verantwortlich sein könnten.

1.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Um die Funktionsweise der Magnetresonanztomographie (MRT) zu verstehen, ist es sinnvoll, einige physikalische Voraussetzungen zu erläutern.

1946 entdecken Bloch und Purcell unabhängig voneinander, dass bestimmte Atomkerne in einem externen Magnetfeld in der Lage sind, hochfrequente Radiowellen zu absorbieren. Die Atomkerne richten sich dann parallel oder antiparallel aus, wenn die eingestrahlte Hochfrequenz (HF-Impuls) mit der Eigenfrequenz der Atomkerne, der sogenannten Larmorfrequenz (63,8 MHz), übereinstimmt (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946). Für diese Entdeckung erhielten Bloch und Purcell 1952 den Nobelpreis für Physik. Abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes präzedieren die Atomkerne in Kreisbewegungen entlang der Magnetfeldlinien. Strahlt man nun einen Hochfrequenzimpuls ein, der ein Vielfaches der Larmorfrequenz aufweist, absorbieren die Atomkerne Energie. Durch Absorption dieser Energie werden die Atomkerne aus ihrer ursprünglichen Ausrichtung abgelenkt. Wird nun dieser externe Impuls beendet, so kehren die Atomkerne wieder in ihren

Ausgangszustand zurück. Dabei geben sie die zuvor aufgenommene Energie wieder ab. Diese Energie kann als elektromagnetisches Signal *free induction decay* (FID) räumlich erfasst werden. Durch den Einsatz von zusätzlichen Spulen mit ortsabhängigen Unterschieden im Magnetfeld (Gradientenfeldern) können diese Signale einem bestimmten Entstehungsort zugeordnet werden (Lauterbur, 1973). Für diese Entdeckung und Beschreibung erhielten Lauterbur und Mansfield (2003) den Nobelpreis für Medizin. Die Zeit, die die Atomkerne benötigen, um nach Abschaltung des HF-Impulses in ihre Ausgangsverteilung zurückzukehren, wird als T_1 -Relaxationszeit bezeichnet. Als T_2 -Relaxationszeit wird die Dauer der Abnahme der Transversalmagnetisierung bezeichnet.

Die Transversalmagnetisierung entsteht beim Einschalten des HF-Impulses. Man unterscheidet dabei zwischen T_2 und T_2^* . Werden die HF-Impulse wiederholt in einem Winkel von 180° eingeschaltet, so bezeichnet man diese als T_2 -Relaxationszeit. Der Winkel von 180° bewirkt eine Reduktion des Signalverlustes durch die Inhomogenität des externen Magnetfeldes. Misst man nun die Dauer der Abnahme der Transversalmagnetisierung ohne die Einwirkung des 180° -Impulses, so erhält man T_2^* . Da bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT) sehr schnelle Sequenzen erforderlich sind, kommt dort die T_2^* -Zeitkonstante zum Einsatz. Sie ist wesentlich kürzer als die T_2 -Zeitkonstante und somit besser geeignet.

Werden nun HF-Impulse in kurzer Abfolge eingestrahlt, bezeichnet man dies als Sequenzen. Es können Impulse im 90° - oder 180° -Winkel eingestrahlt werden. Diese Impulse bewirken die oben beschriebene Auslenkung der Atomkerne. Durch die Verwendung unterschiedlicher Impulse können T_1 - oder T_2 -Konstanten betont werden. Entsprechend der gewählten Ausprägung erhält man T_1 - oder T_2 -gewichtete Sequenzen/Bilder. In dieser Studie werden für die funktionellen Datensätze T_2^* -gewichtete Bilder aufgrund der in Abschnitt 1.4 ausführlicher beschriebenen Vorteile genutzt.

1.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT)

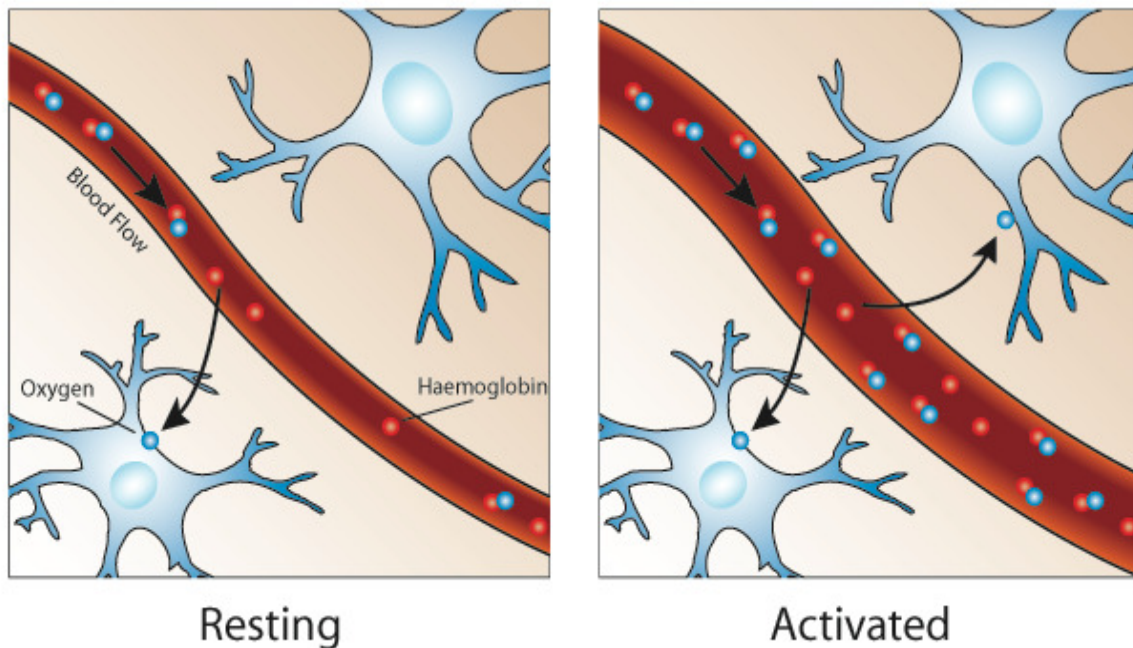
Da neben anatomischen MRT-Aufnahmen in der vorliegenden Studie auch funktionelle MRT-Aufnahmen (f-MRT) gemacht werden, wird nachfolgend erläutert, wie diese entstehen.

Die f-MRT nutzt Erkenntnisse aus dem Bereich des atomaren Magnetismus. Stoffe weisen in einem externen Magnetfeld eine unterschiedliche Magnetisierbarkeit auf. Laut Höfling et al. (1994) wird dieses Phänomen als Suszeptibilität (χ) bezeichnet. Generell können Stoffe hinsichtlich ihrer magnetischen Atomeigenschaften und der daraus resultierenden Suszeptibilität in diamagnetische und paramagnetische Substanzen eingeteilt werden. Substanzen mit diamagnetischen Eigenschaften weisen eine schwach negative Suszeptibilität ($\chi < 0$) auf und haben kein permanentes magnetisches Moment. Stoffe, die paramagnetisch sind, weisen eine schwach positive Suszeptibilität ($\chi > 0$) auf und besitzen ein permanentes magnetisches Moment, das auf unvollständig besetzte Elektronenschalen zurückzuführen ist.

Die f-MRT nutzt nun diese Unterschiede in der Suszeptibilität von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin aus, um Hirnareale, die z.B. bei bestimmten motorischen, sensorischen oder kognitiven Aufgaben aktiviert sind, darzustellen. Die f-MRT beruht dabei auf der vermehrten Durchblutung dieser aktivierten Hirnareale. Wie auch bei anderen Geweben, z.B. Muskeln, führt eine Aktivierung der Nervenzellen zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und Energiebedarf. Dieser Bedarf an Sauerstoff und Energie, der zur Wiederherstellung des Membranpotenzials erforderlich ist, wird durch einen erhöhten cerebralen Blutfluss (CBF) in dieser Region gedeckt. Auslöser für die Zunahme des regionalen CBFs sind die Abnahme der Sauerstoffkonzentration und die Zunahme des Kohlendioxids (Fox et al., 1998). Die daraus resultierende Durchblutungssteigerung der aktivierten Hirnareale ist jedoch größer als der eigentlich benötigte Sauerstoffmehrbedarf der aktivierten Neuronen (Fox et al., 1998; Buxton et al., 1998). Es kommt also zu einer Luxusperfusion der aktivierten Areale mit oxygeniertem Hämoglobin. Da oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin unterschiedliche Suszeptibilitäten aufweisen, zeigen sich

Unterschiede im lokalen Magnetfeld. Die f-MRT nutzt nun die diamagnetische Eigenschaft des oxygenierten Hämoglobins und die paramagnetische Eigenschaft des desoxygenierten Hämoglobins (Ogawa et al., 1990 a, b; Ogawa & Lee, 1990). Neben der Suszeptibilität des Hämoglobins ist auch die Suszeptibilität der Hirnsubstanz von Bedeutung. Da sie eine ähnliche Suszeptibilität wie oxygeniertes Hämoglobin aufweist, kommt es in der Nähe von desoxygeniertem Blut zu einer Störung des lokalen Magnetfeldes. Diese Störung führt zur Abnahme der Relaxationszeit T_2 . Die Abnahme der Relaxationszeit T_2 führt zu einer Abnahme des Signals im T_2^* -gewichteten Bild. Das Auftreten dieses Phänomens wird im digitalen Bild mithilfe einer dunklen Region angezeigt. Im Gegensatz dazu bewirkt eine Durchblutungssteigerung mit diamagnetischem oxygeniertem Hämoglobin eine Abnahme der Störung des Magnetfeldes. Die Folge ist eine verlängerte T_2 -Zeit und eine Zunahme des Signals im T_2^* -gewichteten Bild. Im digitalen Bild erscheint daher nun eine helle Region. Diese Signalzunahme bei Abnahme des desoxygenierten Hämoglobins wird von Ogawa et al. (1990) als „Blood Oxygenation Level Dependent Effect“ (BOLD-Effekt) beschrieben und in Abbildung 1.1 visualisiert.

Abb.1.1: BOLD-Effekt



Quelle: Diagram of the BOLD effect - Courtesy of Stuart Clare, FMRIB.

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des BOLD-Effektes. Durch Stimulation kortikaler Areale kommt es zur Zunahme des cerebralen Blutflusses (CBF) in den aktivierten Gebieten, was zu einer Änderung des Verhältnisses von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin zugunsten des Oxyhämoglobins führt. Durch die Abnahme des Anteils des paramagnetischen desoxygenierten Blutes verringert sich auch die Störung des lokalen Magnetfeldes. Daraus resultiert eine verlängerte T_2 -Zeit und eine Zunahme des Signals im T_2^* -gewichteten Bild.

Logothetis et al. (2001) konnten nachweisen, dass zwischen gemessenen BOLD-Veränderungen und neuronaler Aktivität ein direkter Zusammenhang besteht. Ihre Erkenntnisse beruhen auf tierexperimentellen Studien, bei denen im Affenmodell intrakortikale Aufzeichnungen von neuronalen Signalen, die mithilfe von Mikroelektroden gewonnen wurden, mit den Daten der BOLD-Signalveränderungen verglichen wurden.

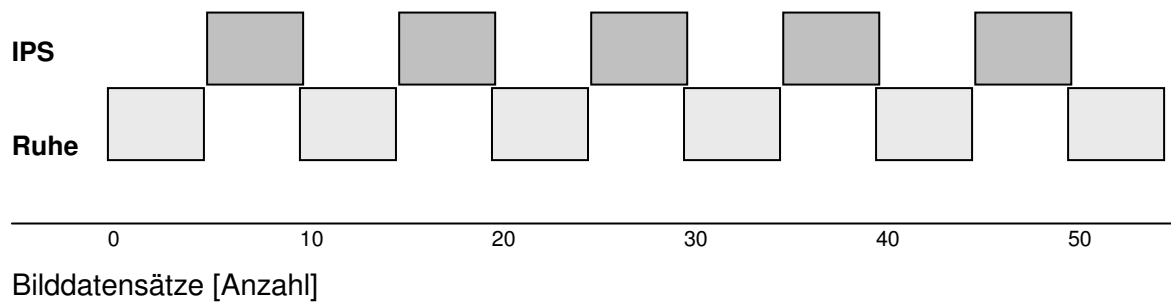
Ein Problem bei der Nutzung der f-MRT ist die Anfälligkeit für Bewegungen des Probanden bzw. Patienten während der Messung. Jede Bewegung des Kopfes führt zu Bewegungsartefakten. Diesem Problem kann durch die Verwendung von besonders schnellen Sequenzen entgegengewirkt werden, indem möglichst viele Bilder vom gesamten Gehirn während einer besonders kurzen Zeitspanne gemacht werden. Dieser Herausforderung wird eine T_2^* -gewichtete

Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz gerecht. Die Vorteile dieser Sequenz liegen in ihrer hohen Sensitivität für Suszeptibilität und in der schnellen Bildaufnahme. Daraus resultiert eine geringere Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte (Kwong, 1995).

Durch die Wahl sinnvoller Aktivierungsschemata können bestimmte Gehirnareale während einer f-MRT-Messung gezielt aktiviert werden. Ein visueller Stimulus (z.B. Lichtblitze) führt zu einer Aktivierung des visuellen Kortex. Wie schon beschrieben, führt diese Aktivierung zu einer gesteigerten Perfusion mit oxygeniertem diamagnetischem Blut. Es liegt eine Luxusperfusion des betroffenen Hirnareals vor. Somit entsteht eine Signaldifferenz zwischen der Aktivierungsphase und der Ruhephase. Da diese Signaldifferenz sehr gering ist, ist eine Vielzahl von Messwiederholungen der Aktivierungsphase bzw. der Ruhephase nötig. Die Signaldifferenzen dieser Messwiederholungen können dann statistisch ermittelt und mithilfe von geeigneten Computerprogrammen ausgewertet werden. Werden Messungen im Blockdesign durchgeführt, wechseln sich zeitlich definierte Phasen der Aktivierung (z.B. Fotostimulation) mit Phasen der Ruhe in festgesetzter Reihenfolge ab (siehe Abb. 1.2).

Bei EEG-fMRT-Untersuchungen werden Ereignisse, welche ihm EEG auftreten (z.B. PPR), markiert und im ereigniskorrelierten Modell ausgewertet. Der BOLD-Effekt beruht wie bereits erwähnt auf einer Änderung des cerebralen Blutflusses. Die Änderung des cerebralen Blutflusses in aktivierten Bereichen des Gehirns tritt jedoch mit einer gewissen Verzögerung auf. Dieses Phänomen beschreibt die Hämodynamische Antwortfunktion (*haemodynamic response function*, HRF). Daraus folgt, dass das Maximum des BOLD-Effekts nicht zeitgleich mit dem Stimulus auftritt, sondern erst etwa sechs Sekunden nach dem Stimulus das Maximum erreicht (Glover et al., 1999). Des Weiteren ist es notwendig, zwischen einem positiven und einem negativen BOLD-Effekt zu unterscheiden. Als positiver BOLD-Effekt wird eine Aktivierung bestimmter Hirnareale bezeichnet (Luxusperfusion). Der negative BOLD-Effekt beschreibt dahingegen eine Deaktivierung von Hirnarealen (relative Minderperfusion) im Kontext mit der Aufgabe oder dem Stimulus.

Abb. 1.2: Block Design



Die Abbildung zeigt schematisch den Aufbau eines Blockdesigns. Es wechseln sich Phasen der Stimulation (IPS) mit Phasen der Ruhe ab. Während der gesamten Zeit erfolgt die Aufzeichnung der Bilddatensätze mittels MRT. Dieser Wechsel zwischen Stimulation und Ruhe ist notwendig, da die auftretenden Signaldifferenzen sehr gering sind. Nur eine Vielzahl von Wiederholungen liefert statistisch auswertbare Ergebnisse.

2 Probanden und Methoden

Im nachfolgenden Abschnitt werden die in die Studie einbezogenen Probanden sowie die genutzten Methoden und Materialien näher beschrieben.

2.1 Probanden

An der vorliegenden Studie, welche nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt wurde, nahmen zwischen April 2006 und Januar 2008 insgesamt 30 Probanden der Klinik für Neuropädiatrie des Universitäts-Klinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und des Norddeutschen Epilepsie Zentrums für Kinder und Jugendliche in Raisdorf teil. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen acht und 22 Jahren alt ($M = 14$ Jahre). Sämtliche Probanden wurden zunächst einer neurologischen Untersuchung sowie einer strukturellen MRT unterzogen. Beide Untersuchungen waren bei allen Probanden unauffällig. Des Weiteren wurde mithilfe der Snellen-Tafel sichergestellt, dass das Sehvermögen aller Probanden normal war oder mithilfe einer Brille korrigiert wurde. Die Probanden sowie die Eltern der Probanden wurden außerdem darüber informiert, dass Photostimulation epileptische Anfälle auslösen kann. Die minderjährigen Probanden und deren Eltern gaben nach vorheriger Aufklärung über die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme ab.

2.2 Bestimmung der PPR durch Elektroenzephalographie

Bei allen Probanden wurde im Vorfeld der Studie die EEG-Reaktion auf IPS aufgezeichnet (Neurofile System, IT-Med Co., Frankreich). Dazu wurden 21 Ag/AgCl-Elektroden am Schädel angebracht, deren Lokalisation dem internationalen 10/20-System folgte. Die IPS wurde mithilfe eines Xenon-Discharge Grass PS22 Stimulators (Astro-Med, Inc., USA) ohne Muster oder Gitter durchgeführt. Der Abstand zwischen dem Stimulator und dem Probanden betrug

ca. 20 cm (Lichtintensität: 0,5 Joule/Blitz, Felddurchmesser: 13,7 cm). Die IPS bestand aus Perioden von 20 Sekunden (s) mit regelmäßigen Frequenzen von 5, 10, 12, 15, 18, 20 oder 25 Hz, denen eine Periode von 30 s mit unregelmäßigen Frequenzen von bis zu 60 Hz folgte. In Übereinstimmung mit den von Kasteleijn-Nolst Trenité et al. (1999) formulierten Richtlinien wurden die Probanden gebeten, ihre Augen während der ersten 5 s der IPS zu öffnen und während der nachfolgenden 5 s zu schließen. Danach öffneten sie ihre Augen erneut für 5 s, um sie anschließend für den Rest der Stimulation geschlossen zu halten. Diese Prozedur wurde für jede Stimulation bei verschiedenen Frequenzen wiederholt. Die Stimulation wurde ohne Unterbrechungen zwischen den unterschiedlichen Frequenzen durchgeführt. Alle an der Studie teilnehmenden Probanden zeigten eine PPR mit propagierender Aktivität vom posterioren zum anterioren Kortex. Laut Waltz et al. (1992) entspricht diese einer PPR Grad 4. Bei sämtlichen Probanden ließen sich entweder keine oder nur einige wenige spontane generalisierte spike-wave-Muster (GSW) feststellen. Probanden mit häufigen spontanen GSW und PPR wurden von der Studie ausgeschlossen, da eine klare Unterscheidung in spontane GSW und PPR nicht sicher möglich ist. Dieses Ausschlusskriterium erklärt die hohe Anzahl an Probanden ohne Epilepsie in unserer Studie. 16 Probanden litten an einer IGE, während die übrigen 14 Probanden keine Epilepsie hatten. Bei ihnen wurde ein EEG abgeleitet, da sie entweder Geschwister von Probanden mit IGE und PPR (fünf Probanden) waren oder selbst unter Kopfschmerzen (neun Probanden) litten. Besonders bei Probanden mit Migräne konnte überdurchschnittlich häufig das Auftreten einer PPR beobachtet werden. Das lässt Piccioli et al. (2009) zufolge den Schluss zu, dass es eine enge Beziehung zwischen beiden Phänomenen gibt.

2.2.1 Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) im MRT

Das EEG wurde kontinuierlich während der f-MRT aufgezeichnet. Es wurden 30 Elektroden nach dem 10/20-System zuzüglich der Elektroden FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9 und TP10 genutzt. Die Referenzelektrode lag zwischen Fz und Cz. Die gesinterten Ag/AgCl-Ringelektroden mit einem eingebauten Widerstand von 5 kOhm wurden mithilfe eines „Easy Caps“

(Falk-Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) befestigt. Das EEG-System war Bestandteil des MR kompatiblen EEG-Aufzeichnungssystems „BrainAmp-MR“ (Brain Products GmbH, München, Deutschland). Die Impedanz der einzelnen Elektroden wurde unterhalb von 10 kOhm gehalten. Zusätzlich wurden zwei weitere Elektroden angebracht. Die eine wurde unterhalb des linken Auges befestigt, um das vertikale Elektroofokulogramm (EOG) zu erfassen, die andere links paraveterbral zur Aufzeichnung des Elektrokardiogramms (EKG). Dies war nötig, um Artefakte von Augenbewegungen sowie des Herzschlages anschließend korrigieren zu können. Die Daten wurden während der Messung von einem Verstärker (250 Hz Tiefpassfilter, 10 s Zeitkonstante), welcher direkt hinter der Kopfspule fixiert wurde, zu einem außerhalb des Scannerraums befindlichen Computer über ein Glasfaserkabel übertragen. Des Weiteren wurde der Scanner (10 MHz sampling rate) mit dem EEG-Verstärker (5 kHz Abtastrate) synchronisiert. Während der Messung wurde eine Korrektur der Gradientenartefakte mithilfe der RecView Software (Brain Products GmbH) durchgeführt. Dieser Korrektur lag ein Algorithmus zugrunde *averaged artifact subtraction* (ASS), der die Möglichkeit bot, mögliche PPR typische EEG-Veränderungen während der gesamten Messzeit zu beobachten. Zur Komforterhöhung und Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf der Probanden mit Schaumstoffpolstern in der Kopfspule fixiert.

2.2.2 Photostimulation im MRT

Die Photostimulation wurde im Block-Design durchgeführt. Die IPS bestand aus Lichtblitzen ohne Muster oder Gitter. Dabei wechselten sich Perioden von 20 s Stimulation mit Perioden von 15 s Ruhe ab. Die Probanden wurden gebeten, ihre Augen während der gesamten funktionellen Messung geschlossen zu halten. Die IPS wurde pseudorandomisiert in Blöcken von 5, 10, 15, 20 und 25 Hz durchgeführt, wobei jede Frequenz fünf Mal wiederholt wurde. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die einzelnen Probanden bei unterschiedlichen Frequenzen eine PPR zeigen, wurden die oben genannten unterschiedlichen Frequenzen genutzt, um die Wahrscheinlichkeit der Auslösung zu erhöhen. Die Lichtblitze wurden von einem Xenon-Discharge Grass PS22 Stimulator (Astro-Med, Inc., USA) erzeugt, welcher sich im Vorraum des Scanners

befand. Mithilfe zweier Glasfaserkabel (Durchmesser 2 cm) wurden die Lichtblitze in den Scannerraum übertragen. Die Enden der Glasfaserkabel wurden an der dem Probanden aufgesetzten Brille befestigt. Allen Probanden wurde mitgeteilt, dass es jederzeit die Gelegenheit gab, bei aufkommendem Unwohlsein einen Notfallknopf zu betätigen. Des Weiteren war die Möglichkeit gegeben, mit dem Probanden über eine Gegensprechanlage zu kommunizieren.

2.2.3 Strukturelle MRT-Messungen

Die strukturellen MRT-Messungen wurden in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Philips (Philips Achieva, Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Es wurde eine Standard 8 Kanal Sense Kopfspule verwendet. Zur Aufzeichnung der strukturellen MRT wurde eine T_1 -gewichtete, dreidimensionale MPR-Sequenz (1 mm Schichtdicke, 208 x 208 Matrix, 150 benachbarte Schichten, field of view (FOV) = 208 mm, TE = 3.6 ms, TR = 7.8 ms, flip angle = 8°, number of signals averaged (NSA) = 2) benutzt.

2.2.4 Funktionelle MRT-Messungen (f-MRT)

Die funktionellen MRT-Messungen wurden ebenfalls in dem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Philips Achieva, Philips, Best, Niederlande) mit einer Standard 8 Kanal „Sense Kopfspule“ durchgeführt. Es wurde eine T_2^* -gewichtete, EPI-Sequenz (TR = 2250 ms, TE = 45 ms, 30 Schichten, 64 x 64 Matrix, Schichtdicke = 3.5 mm, FOV = 200 mm, flip angle = 90°) genutzt. Insgesamt wurde während der 15-minütigen f-MRT 400 Mal das gesamte Gehirn aufgezeichnet. Die ersten fünf Bilder wurden bei allen Probanden verworfen, um sicherzustellen, dass sich die longitudinale Magnetisierung in einem stabilen Zustand befand.

2.3 Bearbeitung und Auswertung der EEG-Daten

Bearbeitung

Die aufgezeichneten EEG-Daten wurden nach Beendigung der Messung im Offline-Modus mithilfe der Software „Brain Vision Analyser“ (Brainproducts Co., München, Deutschland) weiterverarbeitet. Da während der Messung im Scanner sowohl ein statisches als auch dynamisches Magnetfeld auftrat, war es notwendig, die dadurch verursachten Gradientenartefakte im EEG mithilfe des sogenannten gemittelten Artefakt-Subtraktions-Algorithmus (Allen et al., 2000) zu beseitigen. Der Scanner sendete zu Beginn der Messung einen Impuls, der vom EEG registriert wurde und gleichzeitig den Ausgangspunkt für die Gradientenartefaktkorrektur darstellte. Die korrigierten EEG-Daten wurden dann mit einem Hochpassfilter mit 0.03 Hz sowie mit einem Tiefpassfilter mit 75 Hz bearbeitet. Anschließend erfolgte ein Downsampling auf 250 Hz. Neben den Gradientenartefakten wurden ballistokardiographische Artefakte mithilfe des gemittelten Artefakt-Subtraktions-Algorithmus korrigiert. Verblieben trotz sorgfältiger Korrektur prominente Artefakte, wurden diese mittels der von Srivastava et al. (2005) entwickelten *independent component analysis* (ICA) entfernt.

Auswertung

Im Rahmen der Auswertung erfolgte die Begutachtung und Beurteilung der EEGs hinsichtlich PPRs durch zwei unabhängige neurophysiologisch erfahrene Ärzte. Anschließend wurden die unabhängig voneinander markierten PPRs verglichen und diskutiert. Damit konnte sichergestellt werden, dass es sich tatsächlich um eine PPR handelte.

Um generalisierte Entladungen von Bewegungsartefakten unterscheiden zu können, wurde außerdem bei jedem Probanden überprüft, ob dessen jeweilige Bewegungsparameter der f-MRT Analyse zeitgleich mit der gemessenen PPR auftraten. Stellten sich beide Phänomene als zeitlich unabhängig dar, konnte

davon ausgegangen werden, dass es sich nicht um Bewegungsartefakte, sondern um eine PPR handelte.

2.4 Bearbeitung und Auswertung der f-MRT-Daten

Bearbeitung

Die MRT-Datensätze wurden mithilfe des Programmes MRICro konvertiert (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>). Die weitere Bearbeitung und die statistische Analyse der funktionellen sowie der anatomischen Bilder erfolgte mit SPM5 aus dem Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) mithilfe des Basisprogramms MATLAB, Version 6.5 (Math Works, Inc., USA). Hierbei handelt es sich um ein Programm zur Auswertung mathematisch-statistischer Daten, welches zurzeit weltweit von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Analyse von funktionellen Neurobildgebungsdaten verwendet wird.

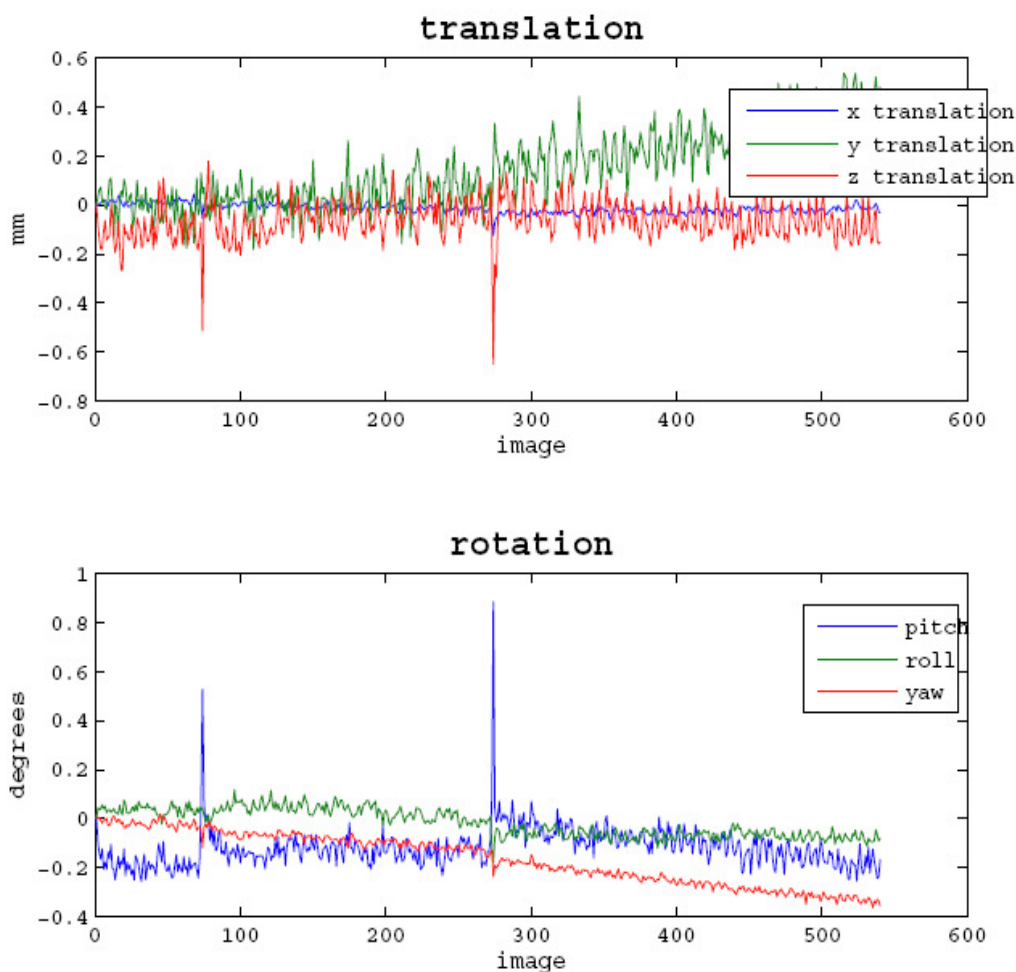
Im Rahmen der Datenanalyse erfolgte die Anfertigung eines statistischen Modells, die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse.

2.4.1 Bewegungskorrektur (Realignment)

Da bei funktionellen Messungen sämtliche Bewegungen des Kopfes zu Signaldifferenzen führen, wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt. Ohne dieses nachfolgend beschriebene Korrekturverfahren könnten die bei den Kopfbewegungen entstandenen Signaldifferenzen jederzeit zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Im ersten Schritt der Bewegungskorrektur wurden durch Verschiebungen in den drei Raumrichtungen und den Rotationen um die drei Raumachsen alle Bilder einer Serie deckungsgleich ausgerichtet. Dabei diente das erste Bild einer Serie immer als Referenzbild, an welchem sich alle übrigen Bilder der jeweiligen Serie orientierten.

Abb. 2.1: Graphische Darstellung der Verschiebung



Der nun in allen drei Achsen und Rotationsebenen korrigierte Datensatz diente anschließend als Basis für den nächsten Schritt der Analyse, die Normalisierung.

2.4.2 Normalisierung

Um die einzelnen Probanden miteinander vergleichen zu können, war es notwendig, die unterschiedlichen Kopfpositionen im Magnetresonanztomographen und die variierenden Gehirngrößen auszugleichen. SPM5 bot die Möglichkeit, alle erfassten Datensätze auf ein Standardhirn zu transformieren, welches vom Montreal Neurological Institute aus 305 Gehirnen gesunder Probanden entwickelt wurde und der Normalisierung bei SPM5 zugrunde liegt (Evans et al., 1993). Im Rahmen dieses Transformationsvorgangs werden jedem Punkt des Gehirns x-, y-

und z-Koordinaten zugeordnet, die innerhalb eines standardisierten Raums, dem sogenannten Talairach-Koordinatensystem, liegen. In diesem Koordinatensystem befindet sich der Koordinatenursprung in der vorderen Kommissur, die x-Koordinate beschreibt die Lage im Raum von medial bis lateral, die y-Koordinate von anterior bis posterior und die z-Koordinate von inferior bis superior.

Um die Vergleichbarkeit der Datensätze der einzelnen Probanden zu optimieren, wurde des Weiteren Wert auf die Wahl der Verzerrungskomponente gelegt. Mithilfe von SPM5 war es möglich, entweder nur eine lineare Anpassung oder eine Kombination aus linearer und nichtlinearer Anpassung vorzunehmen. Die Verwendung der nichtlinearen Komponente führt dabei zu einer deutlichen Verbesserung der interindividuellen Vergleichbarkeit. Nachteilig wirkt sich der Gebrauch der nichtlinearen Anpassung jedoch aus, wenn Hirnläsionen vorliegen, da es im Bereich der Läsion dann zu einer Verzerrung der Anatomie kommt.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Datensätze jedoch sowohl linear als auch nichtlinear normalisiert, weil nur Probanden ohne Hirnläsionen untersucht wurden. Um den aktivierten Bereichen (Voxel) genaue anatomische Strukturen des Gehirns zuordnen zu können und um die Ergebnisse der funktionellen Daten auf die anatomischen Bilder überlagern zu können, wurden die hochauflösenden anatomischen Bilder der einzelnen Probanden in gleicher Weise normalisiert.

2.4.3 Glättung

Um die gewonnenen Daten für die nachfolgenden statistischen Berechnungen weiter aufzubereiten, wurden sie mithilfe eines Filters geglättet. Die Glättung war erforderlich, da es sich bei einigen Voxeln um zufällige Signaländerungen handelte. Für die Glättung wurde ein Gaußfilter mit sechs Millimetern Halbwertsbreite verwendet. Dies entspricht etwa der doppelten Voxelgröße in der Schichtebene, um hochfrequente Signale abzuschwächen und niederfrequente Signale zu verstärken und damit eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu bewirken.

2.4.4 Modellerstellung

Die aufbereiteten f-MRT-Daten der einzelnen Probanden wurden mithilfe einer multiplen Regressionsanalyse in SPM5 statistisch ausgewertet. Für die Analyse wurde ein Modell angefertigt, das auf den folgenden zwei Regressoren basiert. Für den ersten Regressor (Früher Regressor) wurde ein Zeitpunkt 3 s vor dem Auftreten der PPR gewählt. Der zweite Regressor (Standard Regressor) bestand aus den PPRs, die im EEG nachgewiesen wurden. Die Berücksichtigung des frühen Regressors wurde durch die Erkenntnisse von Parra et al. (2003) motiviert, die eine Gamma-Aktivität vor dem Auftreten der PPR beschrieben. Die Bewegungsparameter, welche im Schritt des Realignments berechnet worden waren, wurden ebenfalls im Modell berücksichtigt. Um die regionale Zu- bzw. Abnahme des BOLD-Signals während der IPS oder der PPR nachzuweisen, wurde bei jedem Probanden ein einseitiger T-Test durchgeführt. Zur Darstellung der signifikanten Voxel wurde $p < 0.05$ gewählt. Im Rahmen der Korrektur für multiple Vergleiche wurde die sogenannte *family-wise error correction* (FWE) angewendet (Friston et al., 1995). Daraus resultierten T-Werte über 4.7. Die nun erhaltenen Voxel konnten mithilfe einer Farbkodierung in einer statistischen parametrischen T-Karte dargestellt werden. Durch Überlagerung auf die normalisierten T_1 -gewichteten MRT-Bilder konnten den Voxeln spezifische Gehirnregionen zugeordnet werden. Die Veränderungen des BOLD-Signals wurden in eine Zunahme (Aktivierung) und eine Abnahme (Deaktivierung) unterteilt. Zur Visualisierung dieser relativen Zu- bzw. Abnahme wurde die Software „Anatomist“ genutzt (<http://brainvisa.info>). Eine Zunahme des BOLD-Signals durch IPS wurde mithilfe grüner Voxel dargestellt und eine Abnahme des BOLD-Signals durch IPS mithilfe dunkelbrauner Voxel. Mittels gelb-roter Voxel wurde eine durch PPR verursachte Zunahme des BOLD-Signals und eine entsprechende Abnahme durch weiß-blaue Voxel visualisiert.

Um interindividuelle Übereinstimmungen der BOLD-Signalverläufe darzustellen, wurden drei „Regions of interest“ (ROI) festgelegt.

1. Visueller Kortex (identifiziert durch IPS)

2. Regionales Maximum im parietalen Kortex (identifiziert durch PPR)
3. Regionales Maximum im frontalen Kortex (identifiziert durch PPR)

Bei allen drei ROIs wurde ein Radius von 10 mm um das regionale Maximum gewählt. Die Eigenwerte des BOLD-Signals der ROIs wurden extrahiert und als prozentuale Signalveränderung bezogen auf den Mittelwert aller Scans dargestellt. Um durch IPS verursachte BOLD-Signalveränderungen zu zeigen, wurde das BOLD-Signal 1 Scan vor und 14 Scans nach Beginn eines jeden IPS-Blocks für jeden Probanden gemittelt. Die gemittelte BOLD-Reaktion des einzelnen Probanden wurde dann über alle Probanden gemittelt. Anschließend wurden die durchschnittliche BOLD-Signalveränderung und deren Standardfehler für die drei ROIs dargestellt. Für alle nicht überlappenden PPRs wurde das individuelle BOLD-Signal der 3 Scans vor und der 6 Scans nach der PPR für alle drei ROIs gemittelt. Die gemittelte BOLD-Reaktion bezogen auf die PPR des einzelnen Probanden wurde dann über alle Probanden gemittelt und mit Standardfehler dargestellt. Die Berechnung des durchschnittlichen BOLD-Signals für jeden Probanden stellte sicher, dass jeder Proband unabhängig von der Anzahl an PPRs den gleichen Anteil zur Berechnung des allgemeinen durchschnittlichen BOLD-Signals beitrug.

Für jeden Probanden, der während der IPS keine PPR zeigte, wurde das Antwortmuster auf die IPS untersucht. In einem Modell wurden die fünf Frequenzen der IPS als ein Regressor definiert. Die Bewegungsparameter, welche im Rahmen des Realignment berechnet worden waren, wurden ebenfalls im Modell berücksichtigt. Um die regionale Zu- bzw. Abnahme des BOLD-Signals während der Blöcke der IPS nachzuweisen, wurde bei jedem Probanden ein einseitiger T-Test unter Berücksichtigung der FWE-Korrektur angewandt (Friston et al., 1995). Die daraus resultierenden T-Werte lagen über 4.7. Die so berechneten Parameter der einzelnen Probanden konnten dann zur Durchführung einer T-Test-Gruppenanalyse genutzt werden. Ziel dieser Gruppenanalyse war es, ein konstantes Muster in der IPS assoziierten Veränderung des BOLD-Signals unter Berücksichtigung aller Probanden zu identifizieren.

3 Ergebnisse

Das folgende Kapitel ist unterteilt in die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Probanden (3.1), der gemittelten Veränderung des BOLD-Signals (3.2) und der Veränderungen durch IPS im Scanner bei Probanden ohne PPR (3.3).

3.1 Betrachtung der einzelnen Probanden

Von den Daten der insgesamt 30 untersuchten Probanden wurden 22 zur Analyse herangezogen. Die nachfolgenden Gründe waren dafür ausschlaggebend, die Daten der verbleibenden acht Probanden nicht in die Analyse einzubeziehen.

1. Übermäßige Bewegung während der Messung
2. Abbruch der Untersuchung aufgrund von Unwohlsein während der IPS
3. Technische Probleme
4. Wiederholte spontane generalisierte Entladungen

Außerdem wurden die Daten eines Probanden, bei dem die Photostimulation einen Anfall auslöste, nicht für die Analyse genutzt. Sechs der verbleibenden 21 Probanden zeigten reproduzierbare PPRs während des Experimentes und wurden in die fMRT-Analyse einbezogen. Die Anzahl der festgestellten PPRs variierte von drei bis 62, wobei alle dem Grad 4 nach Waltz et al. (1992) entsprachen. Die klinischen Daten der in die Analyse einbezogenen Probanden zeigt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Klinische Daten der Probanden

Proband	Alter (Jahre) / Geschlecht	Diagnose	AEM	Anzahl der PPRs während der fMRT (Dauer)	Frequenzen, die eine PPR während der fMRT auslösten
1	10/w	IGE	keine	15 (1-3 s)	5, 10, 15, 20, 25 Hz
2	10/m	nur PPR	keine	12 (1-3 s)	10, 15, 20, 25 Hz
3	15/w	KAE	VPA	29 (0.5-3 s)	5, 10, 15, 20, 25 Hz
4	10/w	KAE	LTG	62 (0.5-1 s)	5, 10, 15, 20, 25 Hz
5	13/w	nur PPR	keine	3 (1-1.5 s)	10, 15 Hz
6	13/m	KAE, JME	keine	17 (1-3 s)	5, 10, 15, 20, 25 Hz

AEM = antiepileptische Medikamente, PPR = photoparoxysmale Reaktion, IGE = idiopathische generalisierte Epilepsie, KAE = kindliche Absencen-Epilepsie, JME = juvenile myoklonische Epilepsie, VPA = Valproat, LTG = Lamotrigin

Alle Probanden zeigten eine signifikante Zunahme des BOLD-Signals im Bereich des visuellen Kortex während der IPS. Dahingegen wurde eine mit der IPS assoziierte Abnahme des BOLD-Signals in angrenzenden Bereichen der Ventrikel und in kleinen uneinheitlichen Arealen des Kortex gefunden (s. Abb. 1-6). Eine PPR assoziierte Zunahme des BOLD-Signals wurde bei allen Probanden gefunden. Bei Betrachtung des frühen Regressors (Verschiebung um 3 Sekunden bzw. 3000 Millisekunden) wurde bei fünf Probanden eine Aktivierung im parietalen Kortex, bei allen jedoch eine Aktivierung im prämotorischen Kortex festgestellt.

Das globale Maximum der PPR assoziierten Aktivierung wurde bei vier Probanden im parietalen Kortex in Angrenzung an den intraparietalen Sulcus gefunden, bei

zwei Probanden lag das Maximum der Aktivierung im frontalen Kortex. Bei Betrachtung des Standard Regressors wiesen alle Probanden eine Abnahme bzw. Deaktivierung des BOLD-Signals in Gebieten auf, die bei Anwendung des frühen Regressors eine Aktivierung zeigten. Bei zwei Probanden (Proband 2 und 6) wurde eine Deaktivierung des Nucleus caudatus entdeckt. Eine mit PPR assoziierte Veränderung des BOLD-Signals im Bereich des Thalamus wurde nur bei einem Probanden festgestellt (Proband 3).

Proband 1:

Proband 1 war ein zehn Jahre altes Mädchen mit IGE, bei dem zuvor zwei tonische generalisierte Anfälle dokumentiert worden waren. In der Vergangenheit routinemäßig durchgeführte EEGs zeigten PPR Grad 4 und einige spontane GSW. Während der EEG-fMRT-Studie wurden mit allen Frequenzen der IPS 15 generalisierte PPRs (Grad 4) mit einer Dauer von 1 bis 3 s ausgelöst. Spontane GSW wurden nicht festgestellt. Trotz der generalisierten PPR zeigte die PPR höhere Amplituden der spikes und waves in rechtsseitigen Elektroden. Die IPS führte zu einer ausgedehnten Zunahme des BOLD-Signals im Bereich des visuellen Kortex.

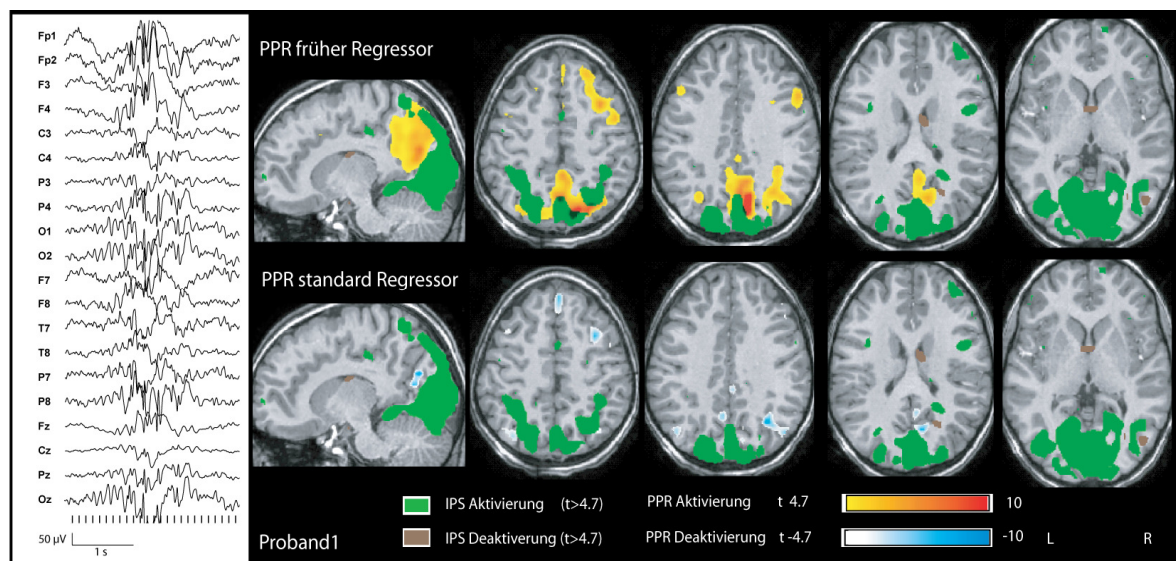
Früher Regressor:

Die mit der PPR in Verbindung gebrachte Zunahme des BOLD-Signals wurde im Bereich des parietalen Kortex angrenzend an den intraparietalen Sulcus gefunden sowie beidseitig im prämotorischen Kortex. Übereinstimmend mit der Dominanz der rechtsseitigen Elektroden im EEG lag das globale Maximum der PPR assoziierten Aktivierung im rechten parietalen Kortex. Die Aktivierung des prämotorischen Kortex war ebenfalls auf der rechten Gehirnhälfte stärker ausgeprägt (s. Abb. 3.1 und Tab.3.2).

Standard Regressor:

Es wurde keine Zunahme des BOLD-Signals gemessen. Eine Abnahme (Deaktivierung) des BOLD-Signals wurde in Gebieten des frontoparietalen Kortex lokalisiert. Diese Gebiete zeigten bei Betrachtung des Frühen Regressors eine Aktivierung (s. Abb. 3.1 und Tab. 3.2).

Abb. 3.1: Proband 1



Früher Regressor: PPR bedingte Zunahme des BOLD-Signals im parietalen Kortex angrenzend an den interparietalen Sulcus und bilateral im prämotorischen Kortex. Passend zum EEG, wo sich eine Dominanz in der rechten Hemisphäre zeigt, liegt das globale Maximum für die PPR im rechten parietalen Kortex. Des Weiteren zeigt sich eine Dominanz für die Aktivierung des prämotorischen Kortex auf der rechten Seite.

Standard Regressor: Deaktivierung in den frontoparietalen Gebieten, die bei Betrachtung der frühen Regressors eine Aktivierung zeigten.

Allgemeine Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7: Linke Seite: Artefakt korrigierte EEG-Aufzeichnung einer PPR während der fMRT. Die EEG-Darstellung ist eine referentielle Montage. Die schwarzen Striche unterhalb des EEG markieren die Lichtblitze. Rechte Seite: Farbkodierte statistische parametrische t-Wert-Karte. Sie zeigt sowohl die durch IPS entstandene Zunahme (grün) und Abnahme (braun) des BOLD-Signals als auch die Zu- (gelb und rot) bzw. Abnahme (hellblau und weiß) des BOLD-Signals durch PPR. Die obere Reihe zeigt die frühe BOLD-Signaländerung, bei der das neuronale Ereignis drei Sekunden vor Beginn der eigentlichen PPR beobachtet wurde. Die untere Reihe zeigt die BOLD-Signaländerung bezogen auf die PPR ohne eine zeitliche Verschiebung. Bei allen Probanden führte die IPS zu einer deutlichen Aktivierung im visuellen Kortex.

Proband 2:

Proband 2 war ein zehn Jahre alter Junge ohne Epilepsie. Aufgrund von Aufmerksamkeitsdefiziten und Spannungskopfschmerz wurde bei ihm ein EEG durchgeführt. Dort zeigte sich eine PPR Grad 4 ohne spontane GSW. Während der EEG-fMRT-Studie konnten bei Frequenzen von 10, 15, 20 und 25 Hz insgesamt zwölf PPRs mit einer Dauer von 1 bis 3 s nachgewiesen werden. Eine deutliche Aktivierung des visuellen Kortex wurde mit der IPS assoziiert.

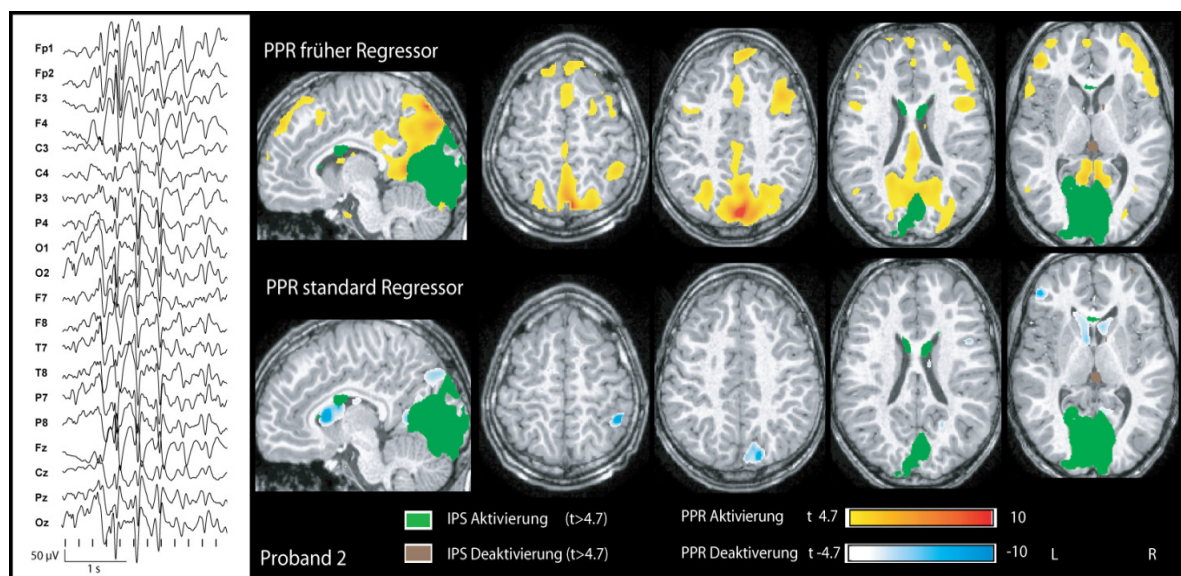
Früher Regressor:

Eine mit der PPR verbundene Zunahme des BOLD-Signals wurde beidseitig im parietalen Kortex sowie im prämotorischen Kortex gefunden. Das globale Maximum zeigte sich im parietalen Kortex angrenzend an den rechten Sulcus intraparietale (s. Abb. 3.2 und Tab. 3.2).

Standard Regressor:

Die Inspektion des Standard Regressors wies eine Deaktivierung im Bereich des frontoparietalen Kortex auf. Diese Bereiche zeigten bei Betrachtung des frühen Regressors eine Aktivierung. Zusätzlich wurde eine bilaterale Deaktivierung des Nucleus caudatus festgestellt (s. Abb. 3.2 und Tab 3.2).

Abb. 3.2: Proband 2



Früher Regressor: Mit der PPR in Verbindung gebrachte Zunahme des BOLD-Signals im parietalen Kortex und im prämotorischen Kortex. Das globale Maximum findet sich im rechten parietalen Kortex angrenzend an den intraparietalen Sulcus.

Standard Regressor: Deaktivierung in frontoparietalen Gebieten, welche eine Aktivierung bei Betrachtung des frühen Regressors zeigten. Zusätzlich zeigt sich eine bilaterale Deaktivierung des Nucleus caudatus. Weitere Informationen finden sich bei den allgemeinen Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7 in der Bildunterschrift der Abbildung 3.1.

Proband 3:

Bei dem dritten Probanden handelte es sich um ein 15 Jahre altes Mädchen mit kindlicher Absencen-Epilepsie. Sie wurde mit Valproat behandelt und war seit fünf Jahren anfallsfrei. Die routinemäßig durchgeführten EEGs zeigten eine PPR Grad 4 ohne spontane GSW. Während der EEG-fMRT-Studie wurden bei Frequenzen von 10, 15, 20 und 25 Hz generalisierte PPRs (Grad 4) nachgewiesen. Insgesamt wurden 29 PPRs mit einer Dauer zwischen 0.5 und 3 s festgestellt. Im Rahmen der Photostimulation wurde eine deutliche Aktivierung des visuellen Kortex beobachtet.

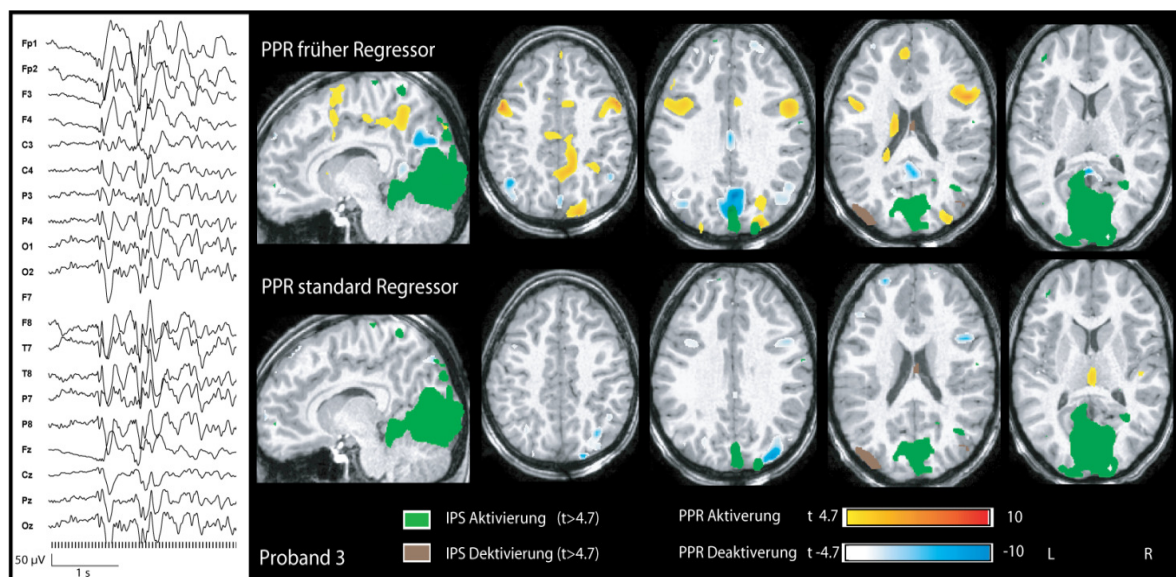
Früher Regressor:

Die mit der PPR in Verbindung gebrachte Zunahme des BOLD-Signals (Aktivierung) zeigte sich im rechten parietalen Kortex angrenzend an den intraparietalen Sulcus sowie bilateral im prämotorischen Kortex. Das globale Maximum lag im prämotorischen Kortex. Die Aktivierung im parietalen Kortex war im Vergleich zu den Probanden 1, 2, 4 und 5 weiter anterior gelegen. Außerdem wurden Deaktivierungen bilateral im parietalen Kortex, im Präcuneus sowie bilateral in frontoparenalen Regionen nachgewiesen (s. Abb. 3.3 und Tab 3.2).

Standard Regressor:

Bei Betrachtung des Standard Regressors zeigte sich im Gegensatz zu den Befunden des frühen Regressors eine Deaktivierung in frontoparietalen Gebieten. Zusätzlich wurde allerdings eine Aktivierung des Thalamus festgestellt. Diese Probandin war die Einzige, bei der eine derartige Aktivierung nachgewiesen wurde (s. Abb. 3.3 und Tab. 3.2).

Abb. 3.3: Proband 3



Früher Regressor: Durch die PPR verursachte Zunahme des BOLD-Signals im rechten parietalen Lappen, angrenzend an den intraparietalen Sulcus und eine bilaterale Zunahme im prämotorischen Kortex. Das globale Maximum liegt im rechten frontalen Kortex. Die Aktivierung des parietalen Kortex lag mehr anterior im Vergleich zu den Probanden 1, 2, 4 und 5. Des Weiteren zeigte der frühe Regressor eine bilaterale Deaktivierung im parietalen Kortex, im Präcuneus und bilateral in frontopolaren Regionen.

Standard Regressor: Deaktivierung in Gebieten, die bei Betrachtung des frühen Regressors eine Aktivierung zeigten und zusätzlich eine Aktivierung im Thalamus. Proband 3 war der Einzige, bei dem eine Aktivierung im Thalamus festgestellt werden konnte. Weitere Informationen finden sich bei den allgemeinen Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7 in der Bildunterschrift der Abbildung 3.1.

Proband 4:

Der vierte Proband war ein 14-jähriges Mädchen mit kindlicher Absencen-Epilepsie. Sie wurde mit Lamotrigin behandelt. Die routinemäßig durchgeführten EEGs zeigten eine generalisierte PPR (Grad 4). Während der EEG-fMRT-Studie wurden bei allen Frequenzen der IPS PPRs (Grad 4) provoziert. Insgesamt wurden dabei 62 PPRs mit einer Dauer zwischen 0.5 und 1 s registriert. Unter IPS wurde eine deutliche Aktivierung des visuellen Kortex beobachtet.

Früher Regressor:

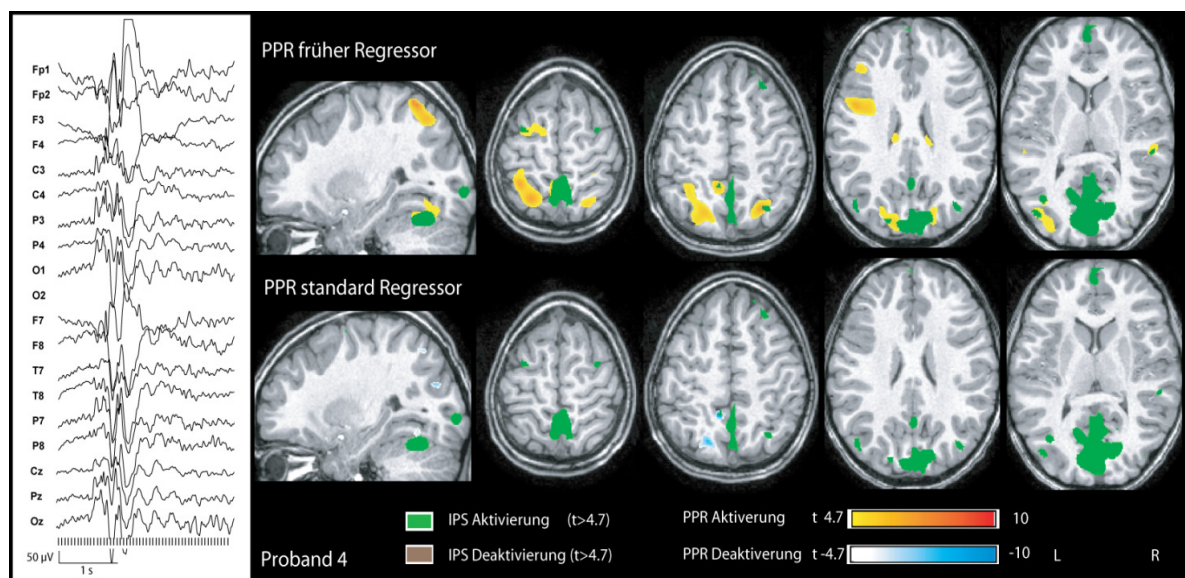
Die durch die PPR bedingte Zunahme des BOLD-Signals zeigte sich bilateral in parietalen Regionen angrenzend an den aktivierten visuellen Kortex. Ferner wurde eine Aktivierung des linken prämotorischen Kortex festgestellt. Das globale Maximum der mit der PPR assoziierten Aktivierung lag in der linken parietalen

Region. In Übereinstimmung damit wurden im EEG höhere Amplituden für die PPR-Muster auf der linken Seite des EEGs festgestellt. Verglichen mit anderen Probanden (1, 2, 3 und 5) befand sich die durch die PPR verursachte Aktivierung im parietalen Kortex weiter entfernt vom intraparietalen Sulcus (s. Abb. 3.4 und Tab. 3.2).

Standard Regressor:

Es wurde keine Zunahme des BOLD-Signals, sondern dessen Abnahme (Deaktivierung) in Gebieten des linken parietalen Kortex gemessen. Die Betrachtung des frühen Regressors zeigte jedoch eine Aktivierung dieser Gebiete im Gehirn (s. Abb. 3.4 und Tab. 3.2).

Abb. 3.4: Proband 4



Früher Regressor: Die PPR assoziierte BOLD-Signalzunahme zeigt sich bilateral im parietalen Kortex angrenzend an den visuellen Kortex und im linken prämotorischen Kortex. Das globale Maximum liegt im linken parietalen Kortex passend zu einer Prädominanz mit höheren Amplituden links im EEG. Verglichen mit der parietalen Aktivierung der anderen Probanden liegt die Aktivierung etwas weiter entfernt vom intraparietalen Sulcus.

Standard Regressor: Deaktivierung im linken parietalen Kortex, welcher beim Frühen Regressor eine Aktivierung zeigte. Weitere Informationen finden sich bei den allgemeinen Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7 in der Bildunterschrift der Abbildung 3.1.

Proband 5:

Bei Proband 5 handelte es sich um ein 15 Jahre altes Mädchen ohne Epilepsie. Aufgrund von Spannungskopfschmerzen wurde ein EEG abgeleitet. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine PPR Grad 4 ohne spontane GSW nachgewiesen. Während der EEG-fMRT-Studie wurden bei Frequenzen von 10 und 15 Hz PPRs Grad 4 hervorgerufen. Insgesamt wurden drei PPRs mit einer Dauer von 1 bis 1.5 s registriert. Die Photostimulation löste bei dieser Probandin eine deutliche Aktivierung des visuellen Kortex aus.

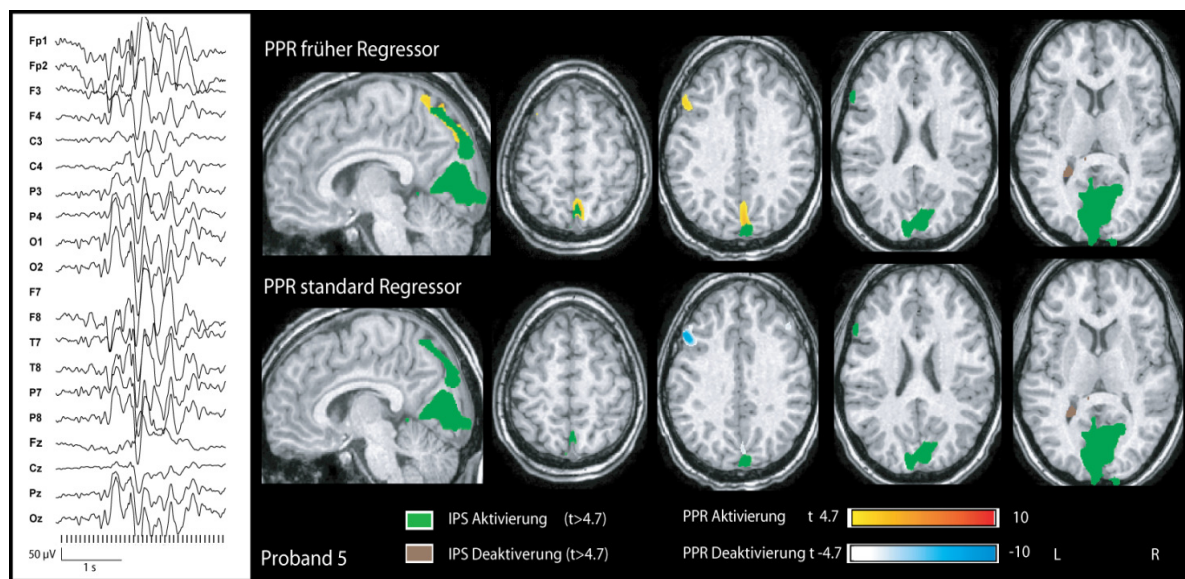
Früher Regressor:

Die mit der PPR verknüpfte Zunahme des BOLD-Signals zeigte sich in der rechten parietalen Region angrenzend an den intraparietalen Sulcus und im linken prämotorischen Kortex. Das globale Maximum lag im intraparietalen Sulcus (s. Abb. 3.5 und Tab 3.2).

Standard Regressor:

Eine Abnahme des BOLD-Signals (Deaktivierung) wurde im linken sowie im rechten prämotorischen Kortex registriert. Dementsprechend konnte bei Betrachtung des frühen Regressors eine Aktivierung im linken prämotorischen Kortex beobachtet werden (s. Abb. 3.5 und Tab 3.2).

Abb. 3.5: Proband 5



Früher Regressor: Die mit der PPR verknüpfte Zunahme des BOLD-Signals zeigte sich in der rechten parietalen Region angrenzend an den intraparietalen Sulcus und im linken prämotorischen Kortex. Das globale Maximum lag im intraparietalen Sulcus.

Standard Regressor: Deaktivierung in Gebieten, die bei Betrachtung des frühen Regressors eine Aktivierung zeigten. Zusätzlich wird eine Deaktivierung im rechten prämotorischen Kortex deutlich. Weitere Informationen finden sich bei den allgemeinen Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7 in der Bildunterschrift der Abbildung 3.1.

Proband 6:

Der sechste Proband war ein 13-jähriger Junge mit kindlicher Absencen-Epilepsie. Seit sieben Jahren war er anfallsfrei und nahm keine antiepileptischen Medikamente. Routinemäßig durchgeführte EEGs zeigten eine PPR Grad 4. Des Weiteren wurden spontane GSW bei Schlafentzug beobachtet. Sechs Monate nach der Untersuchung im Rahmen der Studie wurde bei ihm eine juvenile myoklonische Epilepsie (JME) diagnostiziert. Während der EEG-fMRT-Studie wurden bei allen Frequenzen der IPS PPRs Grad 4 hervorgerufen. In Summe wurden bei diesem Probanden 17 PPRs mit einer Dauer von 1 bis 3 s registriert. Erneut zeigte sich eine durch die IPS ausgelöste deutliche Aktivierung des visuellen Kortex.

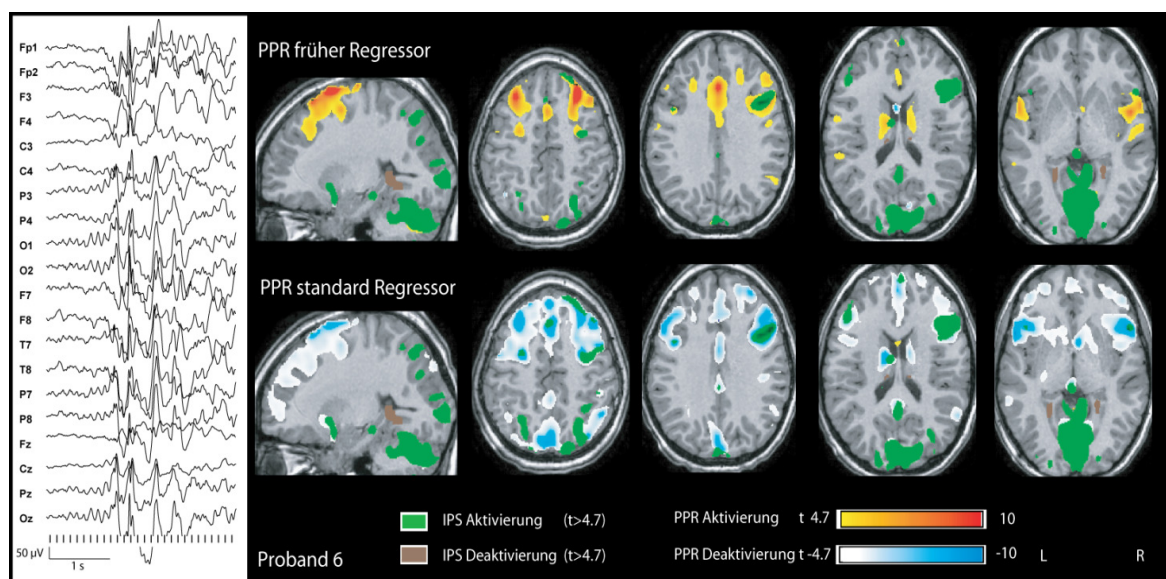
Früher Regressor:

Im Gegensatz zu den Probanden 1, 2, 3, 4 und 5 zeigte Proband 6 keine mit der PPR verbundene Aktivierung des parietalen Kortex, sondern eine bilaterale Aktivierung des frontalen Kortex sowie des prämotorischen Kortex. Das globale Maximum der Aktivierung lag in der rechten frontalen Region (s. Abb. 3.6 und Tab 3.2).

Standard Regressor:

In Bezug auf den Standard Regressor zeigte sich in Verbindung mit der PPR eine Abnahme des BOLD-Signals (Deaktivierung) in frontalen Gebieten des Gehirns. Diese Regionen zeigten bei Betrachtung des frühen Regressors eine Aktivierung. Zusätzlich wurde eine bilaterale Deaktivierung des Nucleus caudatus sowie eine bilaterale Deaktivierung im parietalen Kortex diagnostiziert (s. Abb. 3.6 und Tab. 3.2).

Abb. 3.6: Proband 6



Früher Regressor: Im Gegensatz zu allen anderen Probanden zeigte sich keine Aktivierung im parietalen Kortex, jedoch eine Aktivierung bilateral im frontalen Kortex einschließlich des prämotorischen Kortex.

Standard Regressor: Deaktivierung in frontalen Gebieten, welche eine Aktivierung bei Betrachtung des frühen Regressors verdeutlichten. Zusätzlich zeigte sich eine bilaterale Deaktivierung des Nucleus caudatus sowie bilateral im parietalen Kortex. Weitere Informationen finden sich bei den allgemeinen Anmerkungen zu den Abbildungen 3.1-3.7 in der Bildunterschrift der Abbildung 3.1.

Tabelle 3.2: Zusammenfassung der Resultate der einzelnen Probanden

Proband	IPS Aktivierung (visueller Kortex)	PPR assoziierte BOLD-Signalveränderung				
		Früher Regressor		Standard Regressor		
		Aktivierung	Deaktivierung	Aktivierung	Deaktivierung	
1	T = 25.0 (10219 vox)	Parietal R	T = 9.7 (1295 vox)	---	---	T = 7.8 (166 vox)
		Frontal R	T = 8.2 (874 vox)	---	---	T = 8.3 (399 vox)
		Parietal L	T = 7.7 (1295 vox)	---	---	T = 5.2 (9vox)
		Frontal L	T = 6.1 (84 vox)	---	---	---
2	T = 17.1 (2875 vox)	Parietal R	T = 10.5 (4673 vox)	---	---	T = 9.2 (290 vox)
		Frontal R	T = 9.3 (1784 vox)	---	---	T = 7.2 (57vox)
		Parietal L	T = 8.7 (4673 vox)	---	---	---
		Frontal L	T = 7.3 (279 vox)	---	---	T = 6.0 (33vox)
		Caudatus R	---	---	---	T = 6.1 (35vox)
		Caudatus L	---	---	---	T = 6.7 (55vox)
3	T = 27.3 (3964 vox)	Parietal R	T = 7.5 (76 vox)	T = 9.2 (211 vox)	---	T = 8.2 (330 vox)
		Frontal R	T = 10.4 (733 vox)	T = 6.3 (34 vox)	---	T = 8.1 (419 vox)
		Parietal L	---	T = 7.2 (108 vox)	---	T = 6.5 (83 vox)
		Frontal L	T = 9.2 (184 vox)	T = 7.2 (108 vox)	---	T = 7.1 (89 vox)
		Thalamus	---	---	T = 6.0 (23 vox)	T = 9.2 (184 vox)

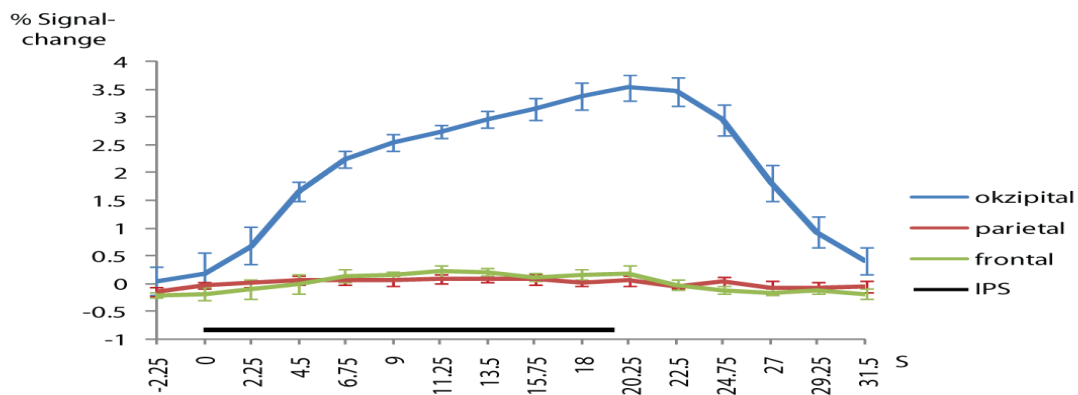
4	T = 18.5 (6248 vox)	Parietal R	T = 7.0 (72 vox)	---	---	---
		Frontal R	---	---	---	---
		Parietal L	T = 9.6 (218 vox)	---	---	T = 5.6 (21 vox)
		Frontal L	T = 7.2 (120 vox)	---	---	---
5	T = 20.7 (3933 vox)	Parietal R	T = 6.1 (67 vox)	---	---	---
		Frontal R	---	---	---	T = 5.6 (8 vox)
		Parietal L	---	---	---	---
		Frontal L	T = 5.8 (33 vox)	---	---	T = 5.9 (11 vox)
6	T = 18.2 (8580 vox)	Frontal R	T = 10.1 (1220 vox)	---	---	T = 14.5 (13243 vox)
		Parietal L	---	---	---	T = 8.1 (945 vox)
		Frontal L	T = 16.1 (5255 vox)	---	---	T = 14.0 (13243 vox)
		Caudatus R	---	---	---	T = 14.2 (13243 vox)
		Caudatus L	---	---	---	T = 14.1 (13243 vox)

IPS = intermittierende Photostimulation, PPR = photoparoxysmale Reaktion, R = rechts,
L= links, vox = Voxel

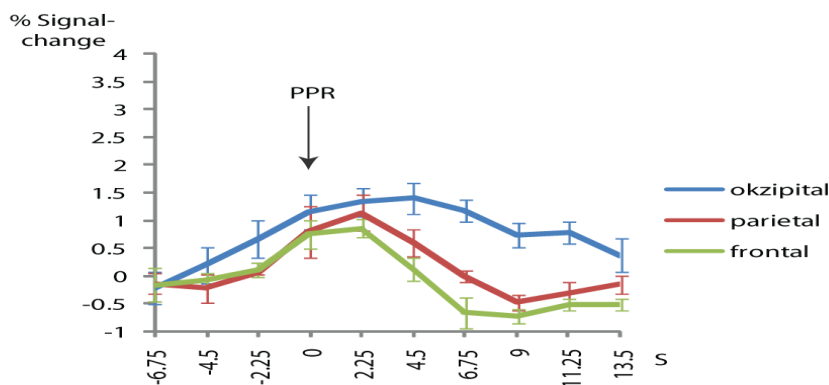
3.2 Gemittelte BOLD-Signal Veränderungen

Die gemittelten BOLD-Signalveränderungen im visuellen Kortex zeigten eine Zunahme während der IPS. In den ROIs des frontalen sowie des parietalen Kortex ließ sich hingegen keine Zunahme des BOLD-Signals während der IPS feststellen (s. Abb. 3.7a). Des Weiteren veranschaulicht Abbildung 3.7a, dass sich das BOLD-Signal nach Beendigung der IPS allmählich an seinen Ausgangswert annähert. Die Veränderung des BOLD-Signals während einer PPR zeigt eine Zunahme des Signals in den ROIs des parietalen und frontalen Kortex. Der Beginn der Zunahme lag 2 Scans (4.5 s) vor dem Beginn der PPR und erreichte sein Maximum 1 Scan (2.25 s) nach der PPR. Der Zunahme des BOLD-Signals folgte eine Abnahme des Signals, diese erreichte ihr Minimum 3 bis 4 Scans nach der PPR. Im Vergleich zu dem Verlauf der BOLD-Signalveränderung des parietalen und frontalen Kortex zeigte die Veränderung des BOLD-Signals der ROI des okzipitalen Kortex einen deutlich anderen Verlauf. Dieser Verlauf entsprach nicht der hämodynamischen Antwort einer PPR (s. Tab 3.7b).

**Abbildung 3.7a, b: a) IPS assoziierte Veränderung des BOLD-Signals
b) PPR assoziierte Veränderung des BOLD-Signals**



A) IPS assoziierte BOLD veränderungen



B) PPR assoziierte BOLD veränderungen

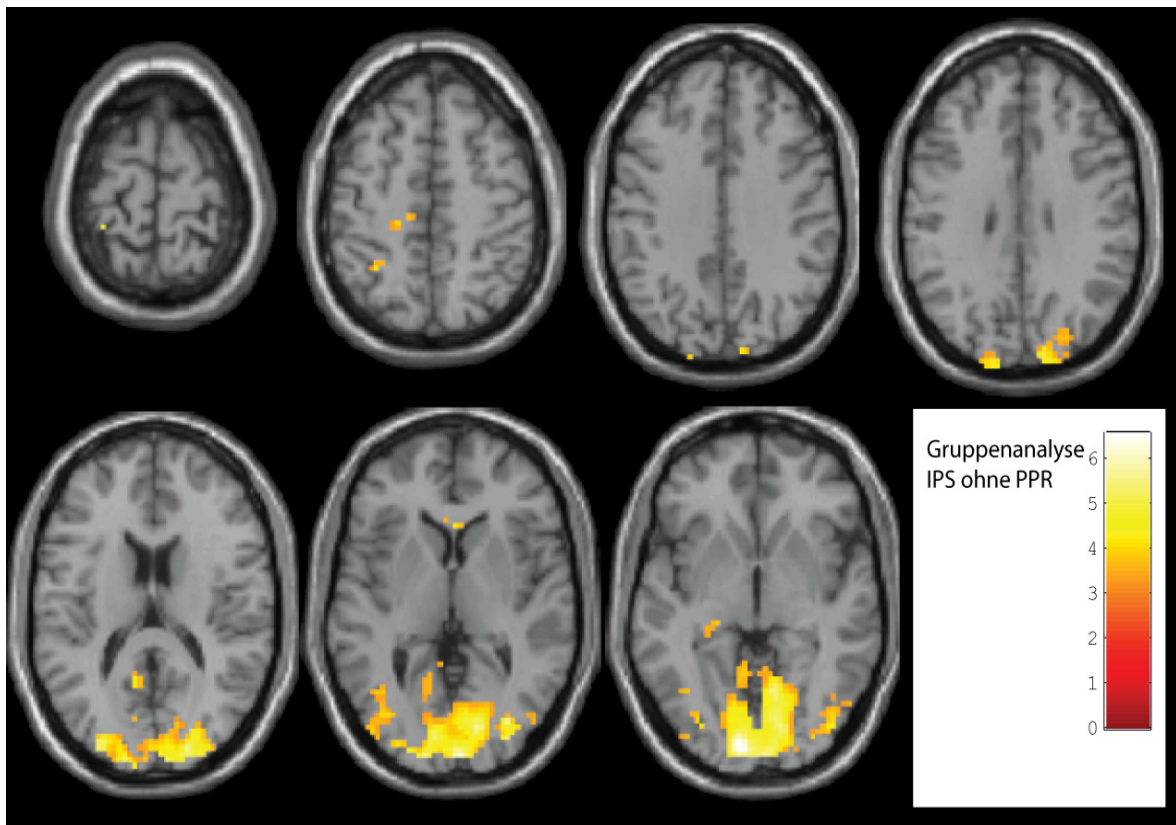
Abb. 3.7a: Die Abbildung zeigt die Gruppenanalyse der BOLD-Signalveränderungen in den ROIs (visueller, parietaler und frontaler Kortex) während der IPS. Die prozentuale BOLD-Signalveränderung und der Standardfehler sind für alle Probanden 2.25 s vor bis 31.5 s nach dem Beginn der IPS dargestellt. Es fällt auf, dass das BOLD-Signal im visuellen Kortex zeitlich korreliert mit der IPS zunimmt, wobei das BOLD-Signal im parietalen sowie frontalen Kortex unverändert bleibt.

Abb. 3.7b: Die Abbildung zeigt die Gruppenanalyse der BOLD-Signalveränderung in den ROIs (visueller, parietaler und frontaler Kortex) während der PPR. Die prozentuale BOLD-Signalveränderung und der Standardfehler sind für alle Probanden 6.75 s vor bis 13.5 s nach Beginn der PPR dargestellt. In der parietalen sowie frontalen ROI zeigt sich eine Zunahme des BOLD-Signals, welche 2 Scans vor der PPR beginnt und ihr Maximum 1 Scan (2.25 s) nach der PPR hat. Der Zunahme des BOLD-Signals folgt dessen Abnahme, deren Minimum 3 bis 4 Scans nach der PPR liegt. Der visuelle Kortex zeigt eine Zunahme des BOLD-Signals über die gesamte Zeit.

3.3 Veränderungen durch IPS im Scanner bei Probanden ohne PPR

Bei 15 Probanden konnte durch IPS keine PPR im Scanner ausgelöst werden. Jedoch zeigten diese Probanden eine signifikante Zunahme des BOLD-Signals im visuellen Kortex (Mittelwert der Clustergröße: 4195 Voxels, Spanne 753 bis 7645 Voxels, Mittelwert des T-Wertes: 20.3, Spanne 12.0 bis 30.0). Das BOLD-Signal nahm während der IPS in den an die Ventrikel angrenzenden Regionen sowie in kleinen uneinheitlichen Gebieten des Kortex ab. Die IPS assoziierten BOLD-Signalveränderungen unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe der Probanden ohne PPR und der Gruppe mit PPR. Eine Gruppenanalyse der 15 Probanden ohne PPR während der IPS zeigte eine deutliche Aktivierung des visuellen Kortex (2418 Voxels, T-Wert 4.35, false discovery rate, FDR-korrigiert). Eine Deaktivierung wurde nicht nachgewiesen (Abb. 3.8).

Abbildung 3.8: Darstellung der Aktivierung des visuellen Kortex durch IPS



4 Diskussion

Die Diskussion der Ergebnisse unterteilt sich in eine einleitende Vorbemerkung (Abschnitt 4.1) sowie deren Interpretation (Abschnitt 4.2).

4.1 Vorbemerkung

Ziel der vorliegenden Studie war es, mithilfe der EEG-fMRT-Analyse Gehirnstrukturen zu identifizieren, die an der Entstehung einer PPR beteiligt sind. Bei sechs von 30 untersuchten PPR positiven Probanden konnten mittels IPS PPRs im Scanner ausgelöst werden und PPR assoziierte BOLD-Veränderungen untersucht werden.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Bei allen sechs Probanden mit PPR während der EEG-fMRT-Untersuchung konnte eine Zunahme des BOLD-Signals 3 s vor Beginn der PPR (Früher Regressor) beobachtet werden. Fünf der sechs Probanden zeigten eine BOLD-Signalzunahme im parietalen Kortex nahe des intraparietalen Sulcus sowie im prämotorischen Kortex. Ein Proband wies eine bilaterale Aktivierung im frontalen Kortex auf. Bei Betrachtung des Standard Regressors (Beginn der PPR) wurde bei allen Probanden eine Deaktivierung in den Bereichen registriert, die beim frühen Regressor eine Aktivierung zeigten.

Im Hinblick auf den Frühen Regressor könnte die BOLD-Signalveränderung mit einer Zunahme der Synchronisation innerhalb des Gamma-Bandes erklärt werden. In einer früheren Magnetenzephalographie-Studie (MEG) konnten Parra et al. (2003) zeigen, dass es zu einer Zunahme der Synchronisation im Gamma-Band vor einer PPR kommt. Lachaux und Kollegen wiesen nach, dass es einen engen Zusammenhang zwischen BOLD-Signalveränderungen und der Gamma-Oszillation gibt (Lachaux et al., 2007). Des Weiteren belegen Studien bei Tieren und Menschen, dass das BOLD-Signal eng an das lokale Gammafeldpotential

gekoppelt ist (Niessing et al., 2005; Nir et al., 2007). Demzufolge kann angenommen werden, dass die frühe Aktivierung (Zunahme des BOLD-Signals) die der PPR vorausgehende und von Parra et al. (2003) beschriebene Hochfrequenzoszillation widerspiegelt. Da jedoch die Korrektur der durch den Scanner verursachten EEG-Artefakte mit einem Low-Pass-Filter mit 75 Hz erfolgte, konnten in dieser Studie hochfrequente Gammaoszillationen nicht untersucht werden. Die bei Betrachtung des Frühen Regressors registrierte kortikale Aktivierung lässt darauf schließen, dass das wichtigste neuronale Phänomen nicht die im EEG erkennbare PPR, sondern die vorausgehende Gammaaktivität ist.

Die Deaktivierung von Neuronen bei Betrachtung des Standard Regressors kann als ein „undershoot“ der vorausgehenden Aktivierung interpretiert werden. Eine vergleichbare EEG-fMRT-Studie von Jacobs et al. (2009) über fokale Epilepsie beschreibt ebenfalls bei einigen Patienten eine Deaktivierung in der Standardanalyse, welche in Verbindung mit einer vorausgehenden Aktivierung steht. Da sich das globale Maximum der Aktivierung in dieser Studie einheitlich im parietalen Kortex befand, stellt sich die Frage, ob der parietale Kortex angrenzend an den intraparietalen Sulcus eine spezifische Funktion in der Generierung der PPR hat. Unterschiedliche Studien beschreiben verschiedene funktionelle Netzwerke entlang des intraparietalen Kortex (Serenio et al., 2001; Silver et al., 2005; Schluppeck 2005; Swisher et al., 2007). Diese visuellen Netzwerke sind nicht nur in die Verarbeitung visueller Informationen (Serenio et al., 2001; Silver et al., 2005; Schluppeck 2005) involviert, sondern können auch allein durch sensorische Stimuli aktiviert werden (Swisher et al., 2007). Es muss noch geklärt werden, ob bestimmte Anteile des parietalen Kortex entlang des intraparietalen Sulcus die Entstehung einer PPR fördern oder ob der parietale Kortex nur in eine unspezifische Ausbreitung der PPR involviert ist. Die Ausbreitung der PPR könnte bekannten physiologischen Bahnen zwischen dem visuellen Kortex und dem visuellen Netzwerk entlang dem intraparietalen Sulcus folgen.

Frühere Studien über photosensitive Probanden legen nahe, dass der frontale Kortex eine Rolle bei der Photosensitivität spielt. Eine fMRT-Studie demonstrierte eine BOLD-Signalabnahme in perirolandischen Gebieten während der IPS (Hill et al., 1999) und eine Transkranielle-Magnetstimulations-Studie (TMS-Studie) zeigte

eine veränderte Erregbarkeit im motorischen Kortex während der IPS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Siniatchkin et al., 2007a, Groppa et al., 2008). Bei Patienten mit rein photosensitiver Epilepsie wurde mithilfe einer ictalen SPECT-Untersuchung eine Veränderung des cerebralen Blutflusses in frontalen Gebieten nachgewiesen (Kapucu et al., 1996). Die EEG-Aufzeichnungen von Patienten mit generalisierten PPRs verdeutlichen, dass die Entladung im Bereich der frontalen Elektroden zu beginnen scheint (Takasaka et al., 1989). Naquet et al. (1995) zeigten ferner, dass bei photosensitiven Pavianen (Papio Papio) die Entladung meist in den Regionen des motorischen Kortex beginnt.

Die hier vorliegende Studie unterstreicht die Rolle des frontalen Kortex im Rahmen der PPR, da bei allen untersuchten Probanden eine mit der PPR assoziierte Aktivierung des prämotorischen Kortex festgestellt wurde. Der Bereich der Aktivierung im prämotorischen Kortex entspricht der Lokalisation des frontalen Augenfeldes (Pierrot-Deseilligny et al., 2004). Das frontale Augenfeld und der intraparietale Kortex sind Schlüsselkomponenten des frontoparietalen Netzwerkes, welches die Generierung von Sakkaden kontrolliert (Pierrot-Deseilligny et al., 2004; Sereno et al., 2001; Silver et al., 2005; Schluppeck, 2005). Studien an Primaten verdeutlichen, dass diese Areale eng und wechselseitig miteinander verbunden sind (Schall, 2002).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass die PPR mit einer Aktivierung dieser gut verbundenen Areale in Zusammenhang steht. Da bei den meisten Probanden das globale Maximum im parietalen Kortex liegt, kann angenommen werden, dass der parietale Kortex die führende Komponente in dieser Interaktion ist. Wider Erwarten wurde im Rahmen der frontoparietalen Aktivierung bei fünf Probanden eine Dominanz der BOLD-Signalveränderung auf einer Hemisphäre des Gehirns festgestellt. Eine diesem Phänomen entsprechende Asymmetrie der PPR im EEG wurde jedoch nur bei zwei Probanden (Proband 2 und 4) registriert. Die EEGs der übrigen Probanden waren im Vergleich dazu eher symmetrisch. Die einseitige Dominanz der durch die PPR verursachten BOLD-Signalveränderung ist ein Indikator für eine einseitige Generierung der PPR auf entweder der linken oder der rechten Hemisphäre. Diese Hypothese wird durch psychophysiologische Studien über PPRs unterstützt, welche belegen, dass während der Stimulation mit Mustern in einem der beiden

Gesichtsfelder auf der kontralateralen Seite zur Stimulation eine PPR ausgelöst wird. Des Weiteren stellten Wilkins et al (2004) fest, dass bei gleicher Größe der Muster bei einseitiger kortikaler Präsentation eine stärkere Provokation einer PPR erzielt wird als bei einer beidseitigen kortikalen Stimulation. Die Autoren schlossen daraus, dass eine kritische Menge an Erregung in einer Hemisphäre notwendig ist, um eine PPR auszulösen. Allerdings scheinen interhemisphärische Verbindungen zu einer Aktivierung der entsprechenden Areale der anderen Hemisphäre zu führen. Damit können die bilateralen Aktivierungsmuster im EEG sowie im fMRT erklärt werden.

In der vorliegenden Studie zeigten nur sechs der 21 Probanden eine PPR während der Photostimulation im Scanner. Bei allen 21 Probanden konnte aber im Vorfeld der Studie eine PPR Grad 4 dokumentiert werden. Da die Wahrscheinlichkeit der Auslösung einer PPR Wilkins et al. (2004) zufolge proportional zum Anteil des aktivierten visuellen Kortex steigt und in dieser Studie ein optisches Glasfaserkabel mit einem Durchmesser von 2 cm genutzt wurde, kann dieser Umstand als mögliche Erklärung für die geringe Anzahl von ausgelösten PPRs im Scanner herangezogen werden. Außerdem erfolgte die Stimulation außerhalb des Scanners ohne stimulationsfreie Intervalle zwischen den einzelnen Frequenzen, also mit einem anderen Stimulationsprotokoll. Innerhalb des Scanners waren diese freien Intervalle jedoch nötig, um die durch die IPS verursachten BOLD-Signalveränderungen modellieren zu können.

Die Werte der gemittelten Veränderungen des BOLD-Signals während der IPS zeigen nur eine Zunahme des Signals im Bereich des visuellen Kortex und nicht in den ROIs des parietalen sowie des frontalen Kortex. Im Gegensatz dazu zeigen die Werte der gemittelten Veränderungen des BOLD-Signals während der PPR eine Zunahme in den ROIs des parietalen und frontalen Kortex. Diese Resultate weisen auf die spezielle Beteiligung des parietalen und frontalen Kortex während der PPR hin, da diese Areale nicht aktiviert sind, wenn es sich ausschließlich um eine IPS handelt. Ferner unterstreicht die Tatsache, dass Probanden ohne PPR während der IPS lediglich eine Aktivierung im visuellen Kortex und nicht im parietalen sowie im frontalen Kortex zeigten, die Annahme, dass die Aktivierung des parietalen und frontalen Kortex spezifisch für eine PPR ist.

In Bezug auf die Ergebnisse anderer fMRT-Studien, die sich mit unprovokierten GSW beschäftigt haben, überraschen die Resultate der vorliegenden Studie. Wie bereits erwähnt, zeigten diese Studien eine signifikante Zunahme des BOLD-Signals im Bereich des Thalamus während der GSW.

Diese Ergebnisse lassen auf die Wichtigkeit des Thalamus bei der Generierung der GSW schließen (Aghakhani et al., 2004; Gotman et al., 2005; Hamandi et al., 2006; Moeller et al., 2008 a, b). Nur ein Proband in dieser Studie wies eine Aktivierung des Thalamus trotz generalisierter Entladung während der PPR auf. Es lässt sich vermuten, dass der Thalamus bei provozierten generalisierten Entladungen (wie der PPR) im Vergleich zu spontanen generalisierten Entladungen nur eine untergeordnete Rolle spielt. Daher kann angenommen werden, dass es sich bei der PPR um ein hauptsächlich kortikales Phänomen mit starker Interaktion untereinander verbundener kortikaler Areale handelt. Seit Langem wird darüber diskutiert, ob nur der Thalamus, der Kortex oder beide Areale notwendig sind, um generalisierte EEG-Paroxysmen auszulösen. Verschiedene Studien an Tieren haben gezeigt, dass es zur Auslösung von typischen 3-4 Hz GSW eines intakten thalamokortikalen Netzwerkes bedarf (Pellegrini et al., 1979; Avoli und Gloor, 1981; Avoli und Gloor, 1982). Jedoch verdeutlichen andere Studien bei Katzen, dass auch der Kortex allein in der Lage ist, GSW zu produzieren. Die Morphologie dieser allein kortikal generierten Entladungen entsprach jedoch nicht der von typischen 3-4 Hz GSW (Timofeev et al., 1998; Steriade und Contreras, 1998; Timofeev und Steriade, 2004). Demzufolge ist es möglich, dass einige Formen der generalisierten Entladung isoliert im Kortex entstehen und andere, wie die typischen 3-4 Hz GSW bei Absencen, die Beteiligung des Thalamus voraussetzen (Blumenfeld, 2005).

Die durch die PPR ausgelösten EEG-Veränderungen der hier untersuchten Probanden waren eher ungleichmäßig und entsprachen nicht den typischen Mustern der 3-4 Hz GSW. Die Morphologie der mit der PPR assoziierten EEG-Veränderungen weist demnach darauf hin, dass diese Veränderungen ohne Beteiligung des Thalamus erzeugt worden sein könnten. Jedoch können auch andere Ursachen für falsch negative Ergebnisse verantwortlich sein, wie beispielsweise ein strikter statistischer Grenzwert oder eine nicht-kanonische Form der thalamischen BOLD-Veränderung, welche mit der Standard HRF nicht erfasst wurde. Des Weiteren wurde in einer erst kürzlich veröffentlichten Kasuistik

beschrieben, dass bei einer PPR, die zu einem tonisch klonischen Anfall führte, der Thalamus involviert war (Moeller et al., 2009). In dieser Kasuistik traten komplexe visuelle Symptome während der PPR vor Beginn des generalisierten Anfalls auf, während die in der vorliegenden Studie untersuchten PPRs ohne klinische Begleiterscheinungen einhergingen. Es kann demzufolge angenommen werden, dass es sich um verschiedene, sich ergänzende Aspekte der Photosensitivität handelt. Kurze PPRs ohne klinische Begleiterscheinungen scheinen anfänglich ein kortikales Phänomen zu sein, im weiteren Verlauf kommt es dann in einigen Fällen zu einer Beteiligung subkortikaler Areale. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle des Thalamus bei der Betrachtung der PPR zu erklären.

In der vorliegenden Studie wurde eine Deaktivierung von Neuronen in den sogenannten „Default Mode“-Arealen und dem Nucleus caudatus seltener gefunden als in vorangegangenen Studien über spontane GSW (Moeller et al., 2008 a und b). Zu den „Default Mode“-Arealen werden der parietale Kortex, der Präcuneus und der frontale Kortex gezählt. Gemäß der „Default Mode“-Theorie sind diese Hirngebiete während Ruhe aktiviert und spiegeln die ungerichtete Aufmerksamkeit des wachen Probanden wider (Raichle und Mintun, 2006). Die Autoren früherer Studien schlagen vor, dass eine Deaktivierung in „Default Mode“-Arealen mit der klinischen Manifestation der Bewusstseins Einschränkung bei Absencen-Epilepsie einhergehen könnte (Gotman et al., 2005; Laufs et al., 2006). Wenn eine Deaktivierung in „Default Mode“-Arealen mit einer kognitiven Beeinträchtigung während GSW verbunden ist, könnte man davon ausgehen, dass eine PPR weniger wahrscheinlich mit einer kognitiven Beeinträchtigung vergesellschaftet ist. Allerdings wurde bis jetzt in keiner EEG-fMRT-Studie die kognitive Beeinträchtigung während GSW untersucht, so dass diese Annahme durch keine Studien untermauert ist. In dieser Studie hat sich gezeigt, dass eine Deaktivierung im Nucleus caudatus (Proband 2 und 6) sowie eine Aktivierung des Thalamus (Proband 3) nur bei Betrachtung des Standard Regressors zu beobachten war. Im Gegensatz dazu waren eine parietale sowie eine frontale Aktivierung assoziiert mit einer PPR nur bei Betrachtung des frühen Regressors nachzuweisen. Im Hinblick auf die zeitliche Abfolge dieser beiden Phänomene kann geschlussfolgert werden, dass es sich bei einer PPR zunächst um ein

kortikales Phänomen handelt, und im weiteren Verlauf auch subkortikale Strukturen, wie bei spontanen GSW, involviert werden.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mithilfe der fMRT mit synchroner EEG-Aufzeichnung neuronale Netzwerke zu erfassen, die an der Entstehung einer PPR beteiligt sind.

Photosensitivität oder die photoparoxysmale Reaktion (PPR) ist ein elektroenzephalographisches Merkmal. Charakteristisch ist das Auftreten epileptiformer Entladungen als Reaktion auf visuelle Stimuli. Die Untersuchung dieses Merkmals hilft dabei, die Mechanismen der Epilepsie besser zu verstehen. EEG-fMRT-Studien bei Patienten mit spontanen GSW-Entladungen zeigen eine Aktivierung im Thalamus in Verbindung mit einer Deaktivierung in frontoparietalen Gebieten. EEG-fMRT-Studien, die sich mit provozierten GSW-Entladungen, wie zum Beispiel der PPR, beschäftigen, fehlen bis jetzt.

In der vorliegenden Studie wurde bei 30 Probanden mit bekannter PPR (Grad 4) eine EEG-fMRT-Untersuchung mit intermittierender Fotostimulation durchgeführt. Bei sechs Probanden wurde während der Stimulation eine PPR ausgelöst. Da bekannt ist, dass der PPR eine Synchronisation der kortikalen Gamma-Oszillation vorausgeht, wurden BOLD-Signalveränderungen drei Sekunden vor Auftreten der PPR (Früher Regressor) sowie zu Beginn der PPR (Standard Regressor) analysiert. Bei allen 30 Probanden löste die intermittierende Photostimulation (IPS) eine signifikante Aktivierung des visuellen Kortex aus. BOLD-Signalveränderungen, die in Zusammenhang mit der PPR standen, waren bei Betrachtung des frühen Regressors ausgeprägter. Bei fünf Probanden lag das globale Maximum der Aktivierung angrenzend zum intraparietalen Sulcus. Eine Aktivierung des Thalamus wurde nur bei einem Probanden beobachtet. Die Resultate der Untersuchung lassen die Vermutung zu, dass es sich im Unterschied zu spontanen GSW-Entladungen bei der PPR um ein vornehmlich kortikales Phänomen mit Beteiligung des frontoparietalen Kortex handelt. Die ausgeprägten hämodynamischen Veränderungen bei Betrachtung des frühen Regressors könnten die Gamma-Aktivität widerspiegeln, die der EEG-Veränderung vorangeht.

6 Literaturverzeichnis

Aghakhani Y., Bagshaw A.P., Benar C.G., Hawco C., Andermann F., Dubeau F., Gotman J. (2004) fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 127: 1127-1144.

Allen P.J., Josephs O., Turner R. (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12: 230-239.

Avoli M., Gloor P. (1982) Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 76: 196-217.

Avoli M., Gloor P. (1981) The effects of transient functional depression of the thalamus on spindles and on bilateral synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia* 22: 443-452.

Blumenfeld H. (2005) Cellular network mechanisms of spike-wave seizures. Review *Epilepsia* 9: 21-33.

Bloch F., Hansen W., Packard M. (1946) The nuclear induction experiment. *Phys Rev* 70: 474-485.

Bruhn K., Kronisch S., Waltz S., Stephani U. (2007). Screen sensitivity in photosensitive children and adolescents: patient-dependant and stimulus-dependant factors. *Epileptic Disord.* 9:57-64.

Buxton R., Wong E., Frank L. (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 39: 855-864.

Doose H., Gerken H. (1973) On the genetics of EEG-anomalies in childhood IV. Photoconvulsive reaction. *Neuropadiatrie* 4: 162-171.

Doose H., Waltz S. (1993) Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 24: 249-255.

Evans A., Collins D., Mills S., Brown E., Kelly R., Peters T. (1993) 3 D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*: 1813-1817.

Ferlazzo, E., Zifkin, B.G., Andermann, E., Andermann, F. (2005) Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 2005; 128: 700-10.

- Fischer R., Harding G., Erba G., Barkley G., Wilkins A. (2005) Photic- and Pattern-induced Seizures: A Review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 46: 1426-1441.
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.P., Poline J.B., Frith C., Frackowiak R.S.J. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Map* 2: 189-210.
- Fox P., Raichle M., Mintun M., Dence C. (1998) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241: 462-464.
- Glover G. (1999) Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* 9:416-429.
- Gotman J., Grova C., Bagshaw A.P., Kobayashi E., Aghakhani Y., Dubeau F. (2005) Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl acad Sci USA* 102: 15236-15240.
- Gotman J., Kobayashi E., Bagshaw A.P., Benar C.G., Dubeau F. (2006) Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *J Magn Reson Imaging* 23: 906-920.
- Groppa S., Siebner H. R., Kurth C., Stephani U., Siniatchkin M. (2008) Abnormal response of motor cortex to photic stimulation in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 49: 2022-2029.
- Hamandi K., Salek-Haddadi A., Laufs H., Liston A., Friston K., Fish DR., Duncan J.S., Lemieux L. (2006) EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage* 31: 1700-1710.
- Hill R.A., Chiappa K.H., Huang-Hellinger F., Jenkins B.G. (1999) Hemodynamic and metabolic aspects of photosensitive epilepsy revealed by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 40: 912-920.
- Höfling O., Mirow B., Becker G. (1994) Physik Lehrbuch für Unterricht und Selbststudium. Ferd. Dümmlers Verlag.
- Jacobs J., LeVan P., Moeller F., Boor R., Stephani U., Gotman J., Siniatchkin M. (2009) Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *Neuroimage* 45: 1220-1231.
- Kapucu L.O., Gücüyener K., Vural G., Köse G., Tokcaer A.B., Turgut B., Unlü M. (1996) Brain SPECT evaluation of patients with pure photosensitive epilepsy. *J Nucl Med.* 37: 1755-1759.

Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Binnie C.D., Harding G.F.A., Wilkins A., Covanis T., Eeg-Olofsson O., Goosens L., Henriksen O., Kramer G., Leyten F. (1999) Medical technology assessment: photic stimulation – standardization of screening methods. *Neurophysiol Clin* 29: 318-324.

Kwong K. (1995) Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. *Magn Reson Q* 11: 1-20.

Lachaux J.P., Fonlupt P., Kahane P., Minotti L., Hoffmann D., Bertrand O., Baciau M. (2007) Relationship between task-related gamma oscillations and BOLD signal: new insights from combined fMRI and intracranial EEG. *Hum Brain Map* 12: 1368-1375.

Laufs H., Lengler U., Hamandi K., Kleinschmidt A., Krakow K. (2006) Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia* 47: 444-448.

Laufs H., Duncan J.S. (2007) Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: What it currently can and cannot do. *Curr Opin Neurol* 4: 417-423.

Lauterbur P. (1973) Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242: 190-191.

Leijten F.S.S., Dekker E., Spekrijse H., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Van Emde Boas W. (1998) Light diffusion in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 106: 387-391.

Livingston S. (1952) Comments on the study of light-induced epilepsy in children. *Am J Dis Child* 83: 409.

Logothetis N., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.

Lu Y., Waltz S., Stenzel K., Muhle H., Stephani U. (2008) Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 10: 136-143.

Moeller F., Siebner H., Wolff S., Muhle H., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. (2008a) Simultaneous EEG-fMRI in drug naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 49: 1510-19.

Moeller F., Siebner H., Wolff S., Muhle H., Boor R., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. (2008b) Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges. *NeuroImage* 39: 1839-1849.

Moeller F., Siebner H.R., Wolff S., Muhle H., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. (2009) Mapping brain activity on the verge of a photically induced generalized tonic-clonic seizure. *Epilepsia* ;50:1632-7.

Nagarajan L., Kulkarni A., Palumbo-Clark L., Gregory P.B., Walsh P.J., Gubbay S.S., Silberstein J.M., Silberstein E.P., Carty E.L., Dimitroff W.R. (2003) Photoparoxysmal responses in children: their characteristics and clinical correlates. *Pediatr Neurol* 29: 222-226.

Naquet R., Silva-Barrat C., Menini C. (1995) reflex epilepsy in the Papio-papio baboon, particularly photosensitive epilepsy. *Ital J Neurol Sci.* 16: 119-125 Review.

Neubauer B., Waltz S., Grothe M., Hahn A., Tuxhorn I., Sander T., Kurleman G., Stephani U. (2005) Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Adv Neurol.* 95: 217-226.

Nir Y., Fisch L., Mukamel R., Gelbert-Sagiv H., Arieli A., Fried I., Malach R. (2007) Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Current Biology* 17: 1275-1285.

Niessing J., Ebisch B., Schmidt K.E., Niessing M., Singer W., Galuske R.A. (2005) Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 309: 948-951.

Ogawa S., Lee T. (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 16: 9-18.

Ogawa S., Lee T., Kay A., Tank D. (1990a) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9868-9872.

Ogawa S., Lee T., Nayak A., Glynn P. (1990b) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14: 68-78.

Parra J., Kalitzin S.N., Iriarte J., Blanes W., Velis D.N., Lopes da Silva F.H. (2003) Gamma-band phase clustering and photosensitivity: Is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain* 126: 1164-1172.

Pellegrini A., Musgrave J., Gloor P. (1979) Role of afferent input of subcortical origin in the genesis of bilaterally synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 64: 155-173.

Piccioli M., Parisi P., Tisei P., Villa M.P., Buttinelli C., Kasteleijn-NolstTrenité D.G. (2009) Ictal headache and visual sensitivity. *Cephalalgia* 29: 194-203.

Pierrot-Deeilligny C., Milea D., Müri R.M. (2004) Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr opin Neurol.* 17: 17-25 Review.

Pinto D., Westland B., de Haan G., Rudolf G., da Silva B., Hirsch E., Lindhout D., Kasteleijn-Nolst Trenité D., Koeleman B. (2004) Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. *Human Molecular Genetics* 14: 1171–178.

Porciatti V., Bonanni P., Fiorentini A., Guerrini R. (2000) Lack of cortical contrast gain control in human photosensitive epilepsy. *Nat Neurosci* 3: 259-263.

Purcell E., Torrey H., Pound R. (1946) Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phys Rev* 69: 37-38.

Raichle M.E., Mintun M.A. (2006) Brain work and brain imaging. *Ann Rev Neurosci* 29: 449-476.

Schall J.D. (2002) The neural selection and control of saccades by the frontal eye field. *Philos Trans R soc Lond B Biol Sci.* 357: 1073-1082 Review.

Schluppeck D., Glimcher P., Heeger D.J. (2005) Topographic organization for delayed saccades in human posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 94: 1372-1384.

Sereno M.I., Pitzalis S., Martinez A. (2001) Mapping of contralateral space in retinotopic coordinates by a parietal cortical area in humans. *Science* 294: 1350-1354.

Silver M.A., Ress D., Heeger D.J. (2005) Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex. *J Neurophysiol* 94: 1358-1371.

Siniatchkin M., Groppa S., Jerosch B., Muhle H., Kurth C., Shepherd A.J., Siebner H., Stephani U. (2007a) Spreading photoparoxysmal EEG response is associated with an abnormal cortical excitability pattern. *Brain* 130: 78-87.

Siniatchkin M., Moeller F., Shepherd A., Siebner H., Stephani U. (2007b) Altered cortical visual processing in individuals with a spreading photoparoxysmal EEG response. *Eur J Neurosci.* 26:529-36.

Srivastava G., Grotta-Herbette S., Lau K.M., Glover G.H., Menon V. (2005) ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *NeuroImage* 24: 50-60.

Swisher J.D., Halko M.A., Merebet L.B., McMains S.A., Somers D.C. (2007) Visual topography of human intraparietal sulcus. *J Neurosci* 27: 5326-5337.

Takasaka Y., Takamatsu K., Nakagawara M. (1989) Anterior-posterior relationships of EEG in photosensitive subjects: coherence and cross-phase-spectral analysis. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 43: 651-663.

Tauer U., Lorenz S., Lenzen K., Heils A., Muhle H., Gresch M., Neubauer B., Waltz S., Rudolf G., Mattheisen M., Strauch K., Nürnberg P., Schmitz B., Stephani U., Sander T. (2005) Genetic Dissection of Photosensitivity and Its Relation to Idiopathic Generalized Epilepsy. *Ann Neurol* 57: 866-873.

Timofeev I., Grenier F., Steriade M. (1998) Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures IV°. Paroxysmal fast runs in cortical and thalamic neurons. *J Neurophysiol* 80: 1496-1513.

Timofeev I., Steriade M. (2004) Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 123: 299-336 Review.

Trojaborg W. (1992) EEG abnormalities in 5,893 jet pilot applicants registered in a 20-year period. *Clin Electroencephalogr.* 23: 72-78.

Waltz S., Christen H.J., Dose H. (1992) The different patterns of the photo paroxysmal response: a genetic study. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol* 83: 138-145.

Waltz S., Stephani U. (2000) Inheritance of photosensitivity. *Neuropediatrics* 31:82-85.

Wilkins A.J., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R. (2004) Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia* 45 Suppl 1: 7-13.

Wolf P., Goosses R. (1986) Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 1386-1391.

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bei Frau Dr. med. Friederike Möller (Klinik für Neuropädiatrie der CAU) für die sehr gute Betreuung und stete Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit bedanken. Vielen Dank!

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Michael Siniatschkin (Klinik für Neuropädiatrie der CAU) für die Betreuung der Arbeit bedanken und vor allem dafür, dass er viel Zeit in die Durchführung der MRT-Messungen investiert hat.

Ein weiterer Dank gilt Stephan Wolf (Klinik für Neuroradiologie der CAU), der mich bei der Durchführung der Messung im MRT unterstützt hat und mir bei der Programmierung des Stimulationsprogramms behilflich war.

Ferner danke ich auch Prof. Dr. med. Ulrich Stephani (Direktor der Klinik für Neuropädiatrie der CAU) für die Vergabe des Dissertationsthemas.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mit ihrer jahrelangen Unterstützung das Studium und die Fertigstellung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Vielen Dank für Eure Hilfe!

8 Curriculum Vitae

Nils Ahlgrimm

Schauenburgerstr. 79
24118 Kiel
geb. am 04. 06. 1980
in Berlin

Ausbildung

Assistenzarzt zur Weiterbildung im Fach Chirurgie Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster Klinisches Studium der Humanmedizin Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel Abschluss: Staatsexamen (Note 2,0)	seit 08/ 2009 04/ 2005 – 05/ 2009 14/ 05/ 2009
Praktisches Jahr UKSH, Campus Kiel: Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Prof. Dr. Cremer Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie, Prof. Dr. Fändrich, Prof. Dr. Bröring, Prof. Dr. Dohrmann Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Prof. Dr. Schrappe Städtisches Krankenhaus Kiel: 1. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Kardiologie, PD. Dr. Strotmann	03/ 11/ 2008 – 25/ 01/ 2009 06/ 10/ 2008 – 02/ 11/ 2008 28/ 02/ 2008 – 15/ 06/ 2008 16/ 06/ 2008 – 05/ 10/ 2008
Doktorarbeit bei Prof. Dr. Stephani, Klinik für Neuropädiatrie, UKSH, Campus Kiel Thema: "fMRI-Aktivierung während Spike- und Wave- Entladungen hervorgerufen durch Fotostimulation"	seit 10/ 2005
Publikation (Koautor) "fMRI activation during spike and wave discharges evoked by photic stimulation" Neurolmage 48: 682-95.	12/ 2009

Vorklinisches Studium der Humanmedizin Georg-August-Universität Göttingen Abschluss: Ärztliche Vorprüfung (Note 2,6)	10/ 2002 – 09/ 2004 13/ 09/ 2004
Zivildienst Intensivstation Klinikum Emil von Behring	2000 - 2001
Gymnasium Schadow-Oberschule, Berlin-Zehlendorf	1992 – 2000
Austauschjahr Cambridge-Isanti High School, Cambridge, USA Abschluss: High School Diploma	1997 – 1998

Famulaturen

Helios Klinikum Emil von Behring Klinik für Kinderorthopädie, Chefarzt PD Dr. Mellerowicz	23/ 07/ 2007 – 14/ 08/ 2007
Helios Klinikum Emil von Behring Internistische Notfallambulanz, OA Dr. Bismark	19/ 02/ 2007 – 27/ 03/ 2007
Helios Klinikum Emil von Behring Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Minimal Invasive Chirurgie, Chefarzt Prof. Dr. Konradt	07/ 02/ 2005 – 07/ 03/ 2005
Universitätsklinikum Göttingen Klinik für Orthopädie, Chefarzt Prof. Dr. Schultz	03/ 01/ 2005 – 02/ 02/ 2005