

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

**MULTIFOKALE EPILEPSIE IST MIT EINER GESTEIGERTEN  
FUNKTIONELLEN KONNEKTIVITÄT ASSOZIIERT – EINE  
KOMBINIERT EEE-FMRT-STUDIE**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**BIANCA JAKUSCH**  
**geb. KRÖHER**  
aus Magdeburg

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Stephani,

Klinik für Neuropädiatrie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Helmut Laufs,

Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen  
Prüfung: 18.09.2017

Zum Druck genehmigt,  
Kiel, den 18.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Epilepsie	1
1.1.1. Rolando-Epilepsie	2
1.1.2. Lennox-Gastaut-Syndrom	3
1.2. Bildgebung in der Epilepsieforschung	5
1.2.1. EEG	5
1.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomografie	6
1.2.3. Kombiniertes EEG-fMRT	8
1.3. Default-mode Netzwerk, intrinsische Aktivität und Konnektivität	9
1.4. Fragestellung und Hypothesen	14
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1. Patienten	15
2.2. Untersuchungsablauf	20
2.3. EEG-fMRT-Datengewinnung	20
2.4. Verarbeitung der EEG-Daten	22
2.5. Verarbeitung der MRT-Daten	23
2.5.1. Slice Timing	24
2.5.2. Segmentierung	24
2.5.3. Realignment	24
2.5.4. Normalisierung	25
2.6. Extraktion der BOLD-Zeitreihen im Resting state	26
2.7. Statistische Auswertung	27
2.7.1. Berechnung der Korrelationsmatrizen	27
2.7.2. Direkter Gruppenvergleich	27
2.8. Varianztestung	28
2.9. Elektrophysiologie	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Patienten mit monofokaler Epilepsie	29
3.2. Patienten mit multifokaler Epilepsie	29
3.3. Gruppenunterschiede zwischen „Monofokal“ und „Multifokal“	31

3.4.	Varianz	32
3.5.	Elektrophysiologie	32
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1.	Funktionelle Konnektivität bei Patienten mit monofokaler Epilepsie	34
4.2.	Erhöhte Konnektivität bei multifokalen Epilepsien	36
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>40</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>50</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAS	Average-Artefakt-Subtraktion
ALM	Allgemeines lineares Modell
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
BECTS	Benigne Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes
BIT	Binary Digit, Binärziffer
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CSF	Cerebrospinal Fluid, Liquor
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen, cerebraler Sauerstoffumsatz
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DMN	Default Mode Netzwerk, Ruhezustandsnetzwerk, Bewusstseinsnetzwerk, Standardnetzwerk
EEG	Elektroenzephalogramm /-graphie
EEG-fMRT	Kombinierte Messung mittels EEG und fMRT
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
ETP	Epilepsietypisches Potential
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery, MRT-Sequenz: T2-Wichtung mit Unterdrückung des Liquorsignals
FLE	Frontallappenepilepsie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie, Funktions-MRT
FOV	Field of View
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HRF	Hemodynamic Response Function, hämodynamische Antwortfunktion
HZ	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
ILAE	International League Against Epilepsy
IGE	Idiopathische Generalisierte Epilepsie
IPC	Inferiorer Parietaler Cortex
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
MNI	Montreal Neurological Institute
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
mPFC	Medialer Präfrontaler Cortex
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
mTLE	Mesiale Temporallappenepilepsie

mV	Millivolt
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PET	Positronenemissionstomographie
REM	Rapid Eye Movement, ein Schlafstadium
rCBF	Regional cerebral blood flow, regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	Region of Interest, Region von Interesse
SMA	Supplementär-motorischer Cortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo Time, Echozeit
TR	Repetition Time, Repetitionszeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1. Epilepsie

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) definiert Epilepsie als ein vorübergehendes Auftreten von Zeichen und/oder Symptomen auf Grund abnormer exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn. Und obwohl diese Hauptsymptome, also die epileptischen Anfälle, nur periodisch auftreten, ist Epilepsie eine chronische Erkrankung. Folglich unterliegt die Epilepsie keiner permanenten Schädigung des Cortex cerebri, sondern es erfolgen vorübergehende funktionelle elektroklinische Ereignisse, welche auf Dauer die Funktionen des Hirns beeinträchtigen (Kuzniecky and Jackson, 2005).

Es ist kein einzelner Mechanismus, sondern eher eine Vielzahl von Mechanismen, welche an der Epileptogenese beteiligt sind (1997). Die Grundmechanismen der Epilepsie müssen auf verschiedenen Ebenen betrachtet werden, wie zum Beispiel molekulare Defekte bei vererbten Epilepsien, Veränderungen der Zellbiologie im Neuron selber oder an der Zellmembran (hier vor allem Ionenkanäle), Veränderungen der neuronalen Architektur bzw. Population, abweichende Verbindungen zwischen räumlich nahen Neuronen oder Veränderungen in den neuronalen Netzwerken innerhalb des Cortex oder zwischen Cortex und subcorticalen Strukturen (Kuzniecky and Jackson, 2005). Von einem physiologischen Gesichtspunkt aus gesehen, ist epileptische Aktivität durch eine gesteigerte Erregbarkeit einzelner Neurone (Nervenzellen) bzw. durch eine erhöhte Synchronisationsneigung des neuronalen Netzwerkes gekennzeichnet. Zelluläre Erregbarkeit wird im Wesentlichen durch Liganden- und Spannungs-abhängige transmembranöse Ströme, also intrinsische Zelleigenschaften, geprägt. Das neurobiologische Korrelat eines epileptischen Anfalls ist eine anhaltende Depolarisation in einer größeren Population von Prinzipalzellen mit überlagerten multiplen hochfrequenten Aktionspotentialen (Commission on Diagnostic Strategies, 2000). Es besteht also ein Ungleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition zu Gunsten einer verstärkten exzitatorischen Neurotransmission. Aus elektrophysiologischer Sicht ist der epileptische Fokus offenbar jenes Hirnareal, das das größte interiktale epilepsietypische Potential im EEG hervorruft. So gesehen ist davon auszugehen, dass Epilepsien entweder aus einem einzelnen Fokus entstehen, aus bilateralen unabhängigen Foci, multiplen Foci oder aus diffusen unilateralen oder generalisierten epileptiformen Abnormalitäten ohne fokale Eigenschaften (Engel, 2005). Nach der revidierten Terminologie zur Einteilung von Epilepsien, die zwischen 2005 und 2009 von der ILAE erarbeitet wurde, werden die Epilepsien nach ihrer Ätiologie eingeteilt in "genetisch" (früher: idiopathisch),

"strukturell-metabolisch" (früher: symptomatisch) und "unbekannt" (früher: kryptogen). In dieser Arbeit finden diese neuen Begrifflichkeiten bereits Verwendung. Laut ILAE bedeutet epileptische Encephalopathie, dass bestimmte Formen epileptischer Aktivität zu schweren kognitiven Störungen und Verhaltensstörungen mit der Tendenz zur Verschlechterung führen, ganz unabhängig davon, was man schon alleine wegen der zu Grunde liegenden Pathologie (z.B. corticale Malformation) erwarten würde.

### **1.1.1. Rolando-Epilepsie**

Die Rolando-Epilepsie ist mit einem Anteil von etwa zwei Dritteln die häufigste Erscheinungsform der im Kindesalter auftretenden benignen fokalen Anfallsleiden. Das typische Anfallsbild sind seltene, oftmals einzelne fokale Anfälle mit unilateralen faszialen sensomotorischen Symptomen mit oropharyngolaryngealer Ausprägung, Sprachunfähigkeit und Speichelfluss. Die oropharyngolaryngealen Symptome bestehen aus einseitiger Taubheit und Missempfindungen im Bereich des Mundes, der Wangen, Zähne und Zunge, üblicherweise kombiniert mit motorischen Phänomenen in Form von seltsamen Geräuschen und Lauten wie Röcheln, Gurgeln, Grunzen und Kehllauten. Diese faszialen Anfälle sind meistens einfach fokale Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins, wenngleich sie sich zu einem generalisierten Krampfanfall entwickeln können. Normalerweise sind die Anfälle von kurzer Dauer (1 bis 2 Minuten) es sei denn, sie entwickeln sich zu einem länger andauernden Geschehen. Drei Viertel aller Anfälle treten nachts auf.

Das Manifestationsalter liegt weitgespannt zwischen dem 1.-13. Lebensjahr, wobei die Rolando-Epilepsie in 75% der Fälle zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr auftritt mit einem Altersgipfel im 8. bzw. 9. Lebensjahr. Jungen sind 1,5mal häufiger betroffen als Mädchen. Üblicherweise lassen die Anfälle 2 bis 4 Jahre nach Anfallsbeginn nach und halten nicht länger als bis zum 16. Lebensjahr an. Die Gesamtzahl der Anfälle ist gering, 10-20% haben nur einen einzigen Anfall, die Mehrzahl der Patienten hat weniger als 10 Anfälle und 10-20% können häufig wiederkehrende Anfälle haben, die sich im Laufe der Zeit bessern, meistens aber ganz zurück gehen. Somit hat die Rolando-Epilepsie eine grundsätzlich exzellente Prognose (Panayiotopoulos, 1999). Die Entwicklung, soziale Anpassung und die Berufstätigkeit von Erwachsenen mit einer Rolando-Epilepsie in der Vorgeschichte ist ganz normal und vollkommen unbeeinflusst (Blom and Heijbel, 1982, Loiseau et al., 1983, Panayiotopoulos, 1999).

Das charakteristische Merkmal der Rolando-Epilepsie sind die im interiktalen EEG sichtbaren zentrotemporalen Spikes, die im 10/20-Elektrodensystem meistens unilateral oder unabhängig bilateral über der Zentralregion und der zentralen Temporalregion auftreten und



aus einem extrem großamplitudigen Sharp- und slow-wave-Komplex bestehen (Panayiotopoulos, 1999). Üblicherweise treten diese zentrotemporalen Spikes in Clustern mit einer Frequenz von 4-20/Min auf. Während des Schlafs findet sich eine deutliche Akzentuierung der zentrotemporalen Spikes um den Faktor 2-5. 10 bis 20% der Patienten mit zentrotemporalen Spikes haben auch Sharp-slow-wave-Komplexe in anderen corticalen Regionen. Der Rolando-Fokus kann von Ableitung zu Ableitung seine genaue Position wechseln. So kommen mehrere Entladungsherde auf der gleichen Seite sowie auch auf der Gegenseite vor. Frequenz, Lokalisation und Persistenz der zentrotemporalen Spikes bestimmen weder das klinische Erscheinungsbild, noch die Schwere oder Häufigkeit der epileptischen Anfälle oder gar die Prognose.

Im englischen Sprachgebrauch und laut Vorschlag der ILAE wird die Bezeichnung „BECTS“ für „Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes“ verwendet. In dieser Arbeit wird der Kürze und Einfachheit halber, ebenfalls der Begriff „BECTS“ in den Tabellen und Abbildungen verwendet. Die Ursache der Rolando-Epilepsie ist nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Obwohl BECTS immer als eine genetisch determinierte Erkrankung betrachtet wird und es Hinweise auf eine Verbindung mit dem Chromosom 15q14 gibt (Neubauer et al., 1998) soll laut neuestem Vorschlag der ILAE die benigne Rolando-Epilepsie ätiologisch trotzdem in die Gruppe "unbekannte Ursache" aufgenommen werden. Laut ILAE sind zwar sehr wahrscheinlich genetische Faktoren beteiligt, allerdings sind diese von wenig herausragender Bedeutung, wobei qualitativ hochwertige Befunde zur Rolle der Gene fehlen (Berg et al., 2010).

### **1.1.2. Lennox-Gastaut-Syndrom**

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine epileptische Encephalopathie des Kindesalters gekennzeichnet durch die Trias (1) schwierig zu behandelnde polymorphe Anfälle mit atonischem, tonischem Charakter und atypischen Absencen (2) kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensauffälligkeiten (3) das EEG zeigt Paroxysmen mit schneller Aktivität und langsamen (weniger als 2,5 Hz) generalisierten Spike und wave-Entladungen (Blume, 2001, Markand, 2003).

Der charakteristische Anfall ist durch tonische Serien, atypische Absencen und atonische Krämpfe gekennzeichnet, wobei tonische Anfälle bei bis zu 90% der Patienten im Krankheitsverlauf vorkommen und bis ins Erwachsenenalter persistieren. Myoklonische Zuckungen treten bei 11-28% der Patienten allein oder in Kombination mit anderen Anfällen auf, beim „reinen“ Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) sind sie allerdings von untergeordneter Bedeutung. Das Manifestationsalter liegt zwischen dem 1. und 7. Lebensjahr mit einem

Altersgipfel zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr. Jungen sind mit 60% etwas häufiger betroffen als Mädchen. Die Inzidenz ist niedrig mit 2,8 auf 10.000 Lebendgeburten (Rantala and Putkonen, 1999). Wegen der Therapierefraktärität des Lennox-Gastaut-Syndroms ist die Prävalenz allerdings relativ hoch mit circa 5-10% aller Kinder mit Anfällen (Heiskala, 1997, Trevathan et al., 1997).

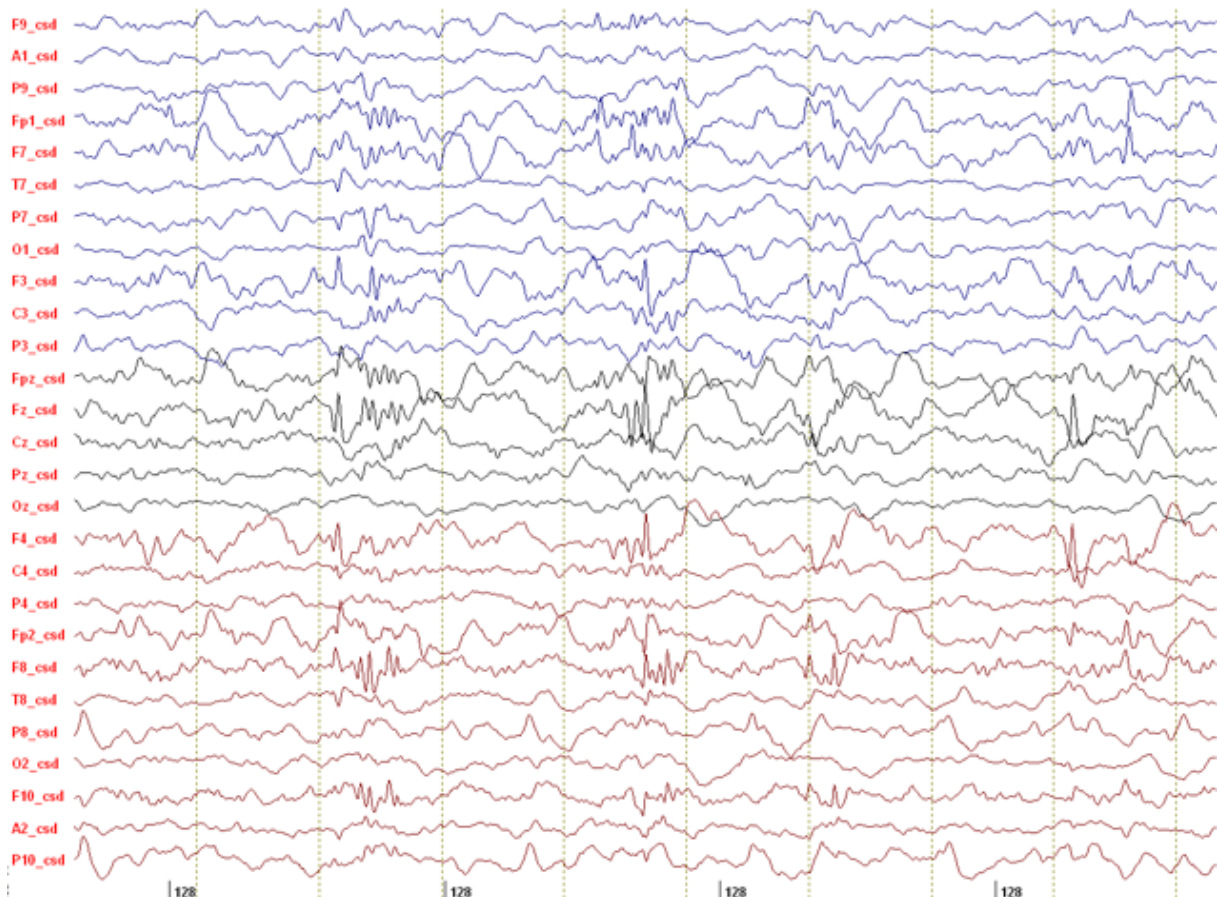
Auf die Frage, was genau das Lennox-Gastaut-Syndrom auszeichnet, gibt es leider keine übereinstimmende Antwort. Die meisten Experten haben sich auf gewisse Einschlusskriterien (siehe Trias oben) geeinigt, wobei die Gewichtung und Bedeutung der einzelnen Kriterien immer noch nicht klar zu sein scheint. Laut ILAE kann das Lennox-Gastaut-Syndrom nach der vermuteten Ätiologie eingeteilt werden in „unbekannte“ oder „strukturell-metabolische“ Ursache, wobei die Mehrheit der Patienten (ungefähr 70%) strukturell-metabolische Pathologien wie zum Beispiel Zustand nach Encephalitis, tuberöse Sklerose oder corticale Dysplasien aufweisen. In den Krankheitsfällen mit unbekannter Ursache beginnen die Anfälle ohne Vorwarnung mit plötzlich neu auftretenden Symptomen, hier gibt es keine Hinweise auf eine genetische Prädisposition. In den Krankheitsfällen strukturell-metabolischer Ursache kommt es vor den ersten Anfällen zu psychomotorischen Defiziten. Kognitive Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten sind bei 20-60% der Patienten vor dem ersten Anfall bemerkbar (Panayiotopoulos and International League against Epilepsy., 2005).

Aus neurophysiologischer Sicht gibt es keine überzeugende Erklärung für die ictalen und interiktalen elektrischen Ereignisse. Sie sind eine stark abnormale bzw. krankhafte Antwort des sich entwickelnden reifenden Gehirns auf einen diffusen, gelegentlich lokalisierten, Hirnschaden in der frühen Kindheit. Die elektrographischen Abweichungen im EEG spiegeln vermutlich eine exzessive neocorticale Erregbarkeit wider und entstehen aus neuronalen und synaptischen Verschaltungen, die einzigartig sind für das unreife Gehirn (Panayiotopoulos and International League against Epilepsy., 2005). Möglicherweise sind corticale und subcorticale Strukturen beteiligt, wobei der Thalamus und der frontale Cortex eine dominante Rolle zu spielen scheinen, das Manifestationsalter des LGS korreliert mit der Reifungsperiode der Frontallappen (Dulac and N'Guyen, 1993, Bonanni et al., 2002).

Das LGS ist eine multifokale Encephalopathie, interiktale Spikes und multifokale Spike-waves oder Sharp-slow-waves treten bei bis zu 75% der Patienten überwiegend in der Frontal- und Temporalregion auf. Schlaf aktiviert zusätzliche Spike Foci und erhöht die Häufigkeit der generalisierten Spike-wave-Entladungen und erzeugt eine Synchronisierung der bitemporalen und bifrontalen Spike-wave-Entladungen bei 1,5-2,5 Hz (Kotagal, 1995).

Die Prognose des Lennox-Gastaut-Syndroms ist erschreckend (Oguni et al., 1996, Rantala and Putkonen, 1999, Goldsmith et al., 2000). Insgesamt sterben 5%, bei 80-90% bestehen die Anfälle bis ins Erwachsenenalter fort und nahezu alle Patienten (85-92%) zeigen eine

schwere geistige Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten. Bei jungen Kindern kommt es kurz nach Beginn der Erkrankung zur Verlangsamung bzw. zum Stillstand der psychomotorischen Entwicklung. Bei älteren Kindern ist die Retardierung milder ausgeprägt (Gastraut et al., 1966). Nur etwa 17% weisen einen unauffälligen neurologischen Status auf. Zudem finden sich bei etwa der Hälfte der Kinder Verhaltensauffälligkeiten, wie Hyperaktivität, Aggressivität, emotionale Instabilität, autistische Züge und Hypersexualität (Markand, 1977). Psychotische Episoden wurden ebenfalls beschrieben (Roger et al., 1989).



**Abbildung 1 EEG bei Lennox-Gastaut-Syndrom**

typische Paroxysmen mit schneller Aktivität und generalisierte Slow spike- und wave-Entladungen

## 1.2. Bildgebung in der Epilepsieforschung

### 1.2.1. EEG

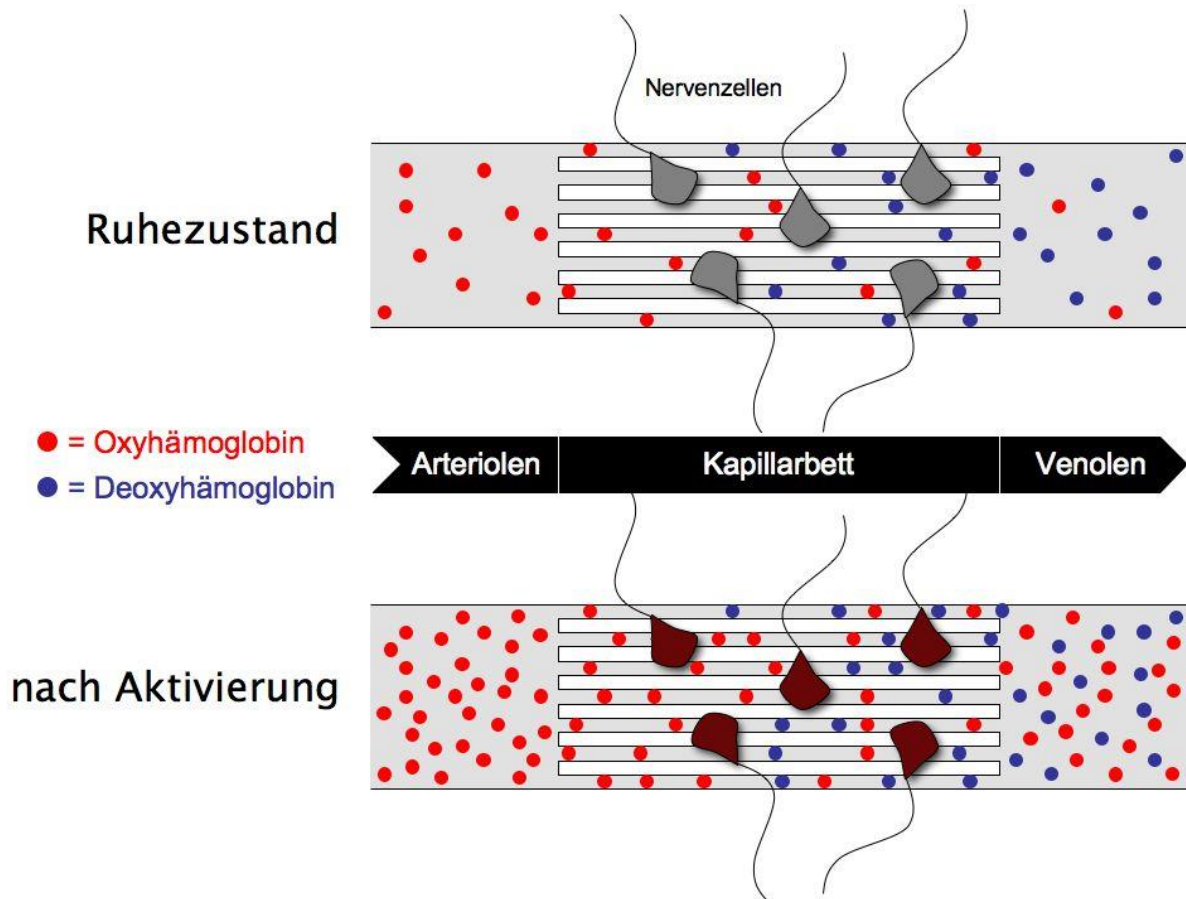
Das EEG ist die einzig verfügbare Untersuchungstechnik zur Aufzeichnung und Auswertung

von paroxysmalen Entladungen der Nervenzellen, welche Anfälle verursachen. Hierbei werden über direkt auf der Kopfhaut platzierte Elektroden Potentialänderungen aufgezeichnet. Der größte Teil dieser Potentialänderungen findet in den apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen der Hirnrinde statt. Kommt es zu epileptischer Aktivität, entwickelt sich eine Schicht gleichgerichteter Dipole durch die Aktivierung der Synapsen in senkrecht orientierten Neuronen.

### **1.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) ist es möglich, zum Beispiel corticale Reaktionen auf externe Reize mit einer den bisherigen Verfahren überlegenen räumlichen Auflösung bei einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich völlig nicht-invasiv zu messen. Außerdem lassen sich die erkannten aktivierten Areale leicht den entsprechenden anatomischen Strukturen zuordnen. Während die ersten Ergebnisse noch mit Hilfe von exogenen Kontrastmitteln erzielt wurden (Belliveau et al., 1991), um das Signal-Rauschen-Verhältnis zu verbessern, können funktionelle Untersuchungen mittlerweile auch ohne deren Applikation durchgeführt werden. Hier ist der entscheidende, die Signalintensität beeinflussende Faktor, die lokale Oxygenierung des Blutes, die sich abhängig von der Perfusion und dem Metabolismus der Cortexareale ändert. Die drei relevanten Kontrastmechanismen in der funktionellen MR-Bildgebung sind die (1) Blutvolumenänderung, (2) Blutflussänderung und der (3) Blood Oxygenation Level Dependent-(BOLD)-Kontrast. Seija Ogawa et al. 1990 (Ogawa et al., 1990, Ogawa et al., 1992) gelang der entscheidende Durchbruch auf dem Weg zur funktionellen Bildgebung mit der Entdeckung des BOLD-Effekts. Der BOLD-Effekt basiert auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin und erlaubt es, Blut selbst als endogenes Kontrastmittel für die funktionelle Bildgebung zu nutzen. Hierfür verantwortlich ist das an Hämoglobin gebundene Eisen. Dieses wird für den Sauerstofftransport oxygeniert und es entsteht Oxyhämoglobin, ein Molekül, in welchem die magnetische Eigenschaft des Eisens weitgehend maskiert ist. Es ist somit diamagnetisch. Im Gegensatz dazu steht das Deoxyhämoglobin, dessen Eisenatome ihre volle magnetische Eigenschaft besitzen und daher paramagnetisch sind. Das Phänomen der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit von Stoffen im externen Magnetfeld wird nach Höfling et al.(1994) als Suszeptibilität bezeichnet. Die magnetische Suszeptibilität von Oxyhämoglobin liegt nahe der des biologischen Gewebes, während die von Deoxyhämoglobin um circa 0,08 ppm höher ist. Das paramagnetische Deoxyhämoglobin verhält sich wie ein kleiner Stabmagnet, der in seinem unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten verursacht und in der Umgebung

der Gefäße einen lokalen Magnetfeldgradienten induziert. Werden während neuronaler Aktivität Cortexareale stimuliert, kommt es zu einer Steigerung des cerebralen Sauerstoffumsatzes (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>) und das aktivierte Areal reagiert mit einem erhöhten regionalen cerebralen Blutfluss (regional cerebral blood flow, rCBF). Dabei ist der lokale Sauerstoffverbrauch nicht in dem Maße erhöht, wie sauerstoffreiches Blut angeboten wird (Sauerstoffüberschuss). Auf Grund dessen steigt im venösen Schenkel des Kapillarbettes nahe der aktiven Hirnregion der Sauerstoffgehalt und das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Deoxyhämoglobin verschiebt sich zu Gunsten des Oxyhämoglobins. Wegen der dem Gewebe ähnlichen Suszeptibilität von Oxyhämoglobin kommt es zu einer Reduzierung der beschriebenen mikroskopischen Gradienten und somit zu einem Signalanstieg während neuronaler Aktivität. Konkret bedeutet dies, dass der hemmende Einfluss von Deoxyhämoglobin auf das MR-Signal abnimmt. Der BOLD-Kontrast ist also eine Methode, die auf indirektem Wege neuronale Mechanismen misst.



**Abbildung 2 BOLD-Effekt**

Institut für maschinelle Sprachverarbeitung Universität Stuttgart  
<http://www.ims.unistuttgart.de/institut/arbeitsgruppen/phonetik/joerg/sgtutorial/graphic/fmri01.jpg>

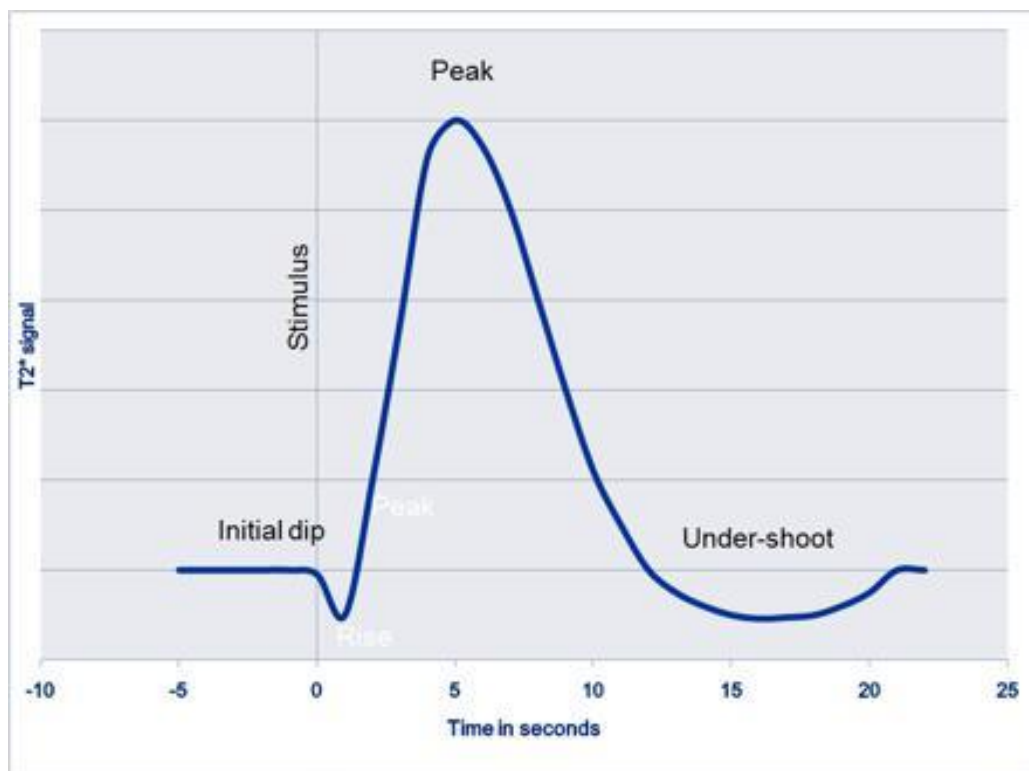
Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus weist einen charakteristischen zeitlichen Verlauf auf, der unbedingt bei der Messplanung berücksichtigt werden sollte. Da die Aktivierung von Hirnarealen mit einer Depolarisierung des Membranpotenzials der Neuronen einhergeht, dessen Erhaltung Energie und Sauerstoff benötigt, kommt es in diesen Regionen zu einer Steigerung des Blutflusses. Während der Metabolismus sofort einsetzt, benötigt die O<sub>2</sub>-Versorgung eine Latenzzeit von 1-2 Sekunden, was die Ursache für den „initial dip“ ist. Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht ihren Maximalwert erst mit einer Verzögerung von 4-6 Sekunden und wird danach von einem bis zu 30 Sekunden dauernden Undershoot gefolgt.

### **1.2.3. Kombiniertes EEG-fMRT**

Eine neue nicht-invasive Methode der funktionellen Bildgebung ist die simultane Aufnahme von Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), kurz EEG-fMRT, welche die Möglichkeit eröffnet, Hirnregionen zu lokalisieren, die zum Zeitpunkt des Auftretens der epilepsietypischen Potentiale im EEG eine Veränderung des fMRT-Signals zeigen (Gotman et al., 2006). Diese hämodynamischen Veränderungen des fMRT-Signals werden durch die oben erklärten Oxygenierungsveränderungen und die damit einhergehende Veränderung des T2\*-Signals detektiert. Die sogenannte T2\*-gewichtete EPI- (Echo Planar Imaging)-Sequenz ist eine besonders schnelle Sequenz, die viele Bilder vom gesamten Hirn in einer kurzen Zeitspanne erstellt und gewisse Vorteile gegenüber langsameren Sequenzen bietet: Durch die hohe Sensitivität für Suszeptibilität, der befriedigenden räumlichen Auflösung und der schnellen Datenaufnahme, resultiert eine reduzierte Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte (Kwong 1995).

Aus den epilepsietypischen Potentialen (ETP), also den interiktalen epileptiformen Entladungen im EEG wird eine Zeitreihe geschrieben. Die aktuelle Vorstellung über den zeitlichen Verlauf der sich je nach neuronaler Aktivität verändernden Oxygenierung des Blutes wird in Form einer so genannten hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) wiedergegeben. Basierend auf der Zeitreihe der ETPs und der HRF wird ein Modell des Verlaufs des MR-Signals berechnet und mittels multipler Regression und nachfolgender Statistik im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells (ALM) voxelweise mit dem realen Verlauf des MR-Signals verglichen. In den Voxeln, in welchen die beiden Verläufe übereinstimmen, wird auf einen Anstieg des Blutflusses und das Vorhandensein von neuronaler Aktivität rückgeschlossen (Laufs and Duncan, 2007). Dieses Verhalten des MR-Signals wird als „positiver BOLD-Effekt“ oder als „Aktivierung“ bezeichnet. In den Voxeln jedoch, in welchen die erwarteten und die realen MR-Signale entgegengesetzt verlaufen, liegt nach heutigem Wissensstand eine Reduktion des Blutflusses vor. Dies weist auf eine

verminderte neuronale Aktivität hin und wird als „negativer BOLD-Effekt“ bzw. „Deaktivierung“ bezeichnet (Huettel et al., 2004). 2001 entdeckten die Neurowissenschaftler Marcus E. Raichle und Kollegen, dass das Hirn eine Art Hintergrundaktivität in Form eines Ruhezustandsnetzwerkes zeigt, welches Aktivierungen im fMRT beim Nichtstun zeigt (Raichle et al., 2001). Diese Gruppe von synchron aktiven korrelierten Hirnregionen wird in einem Ruhezustandsnetzwerk, dem sogenannten Default mode Netzwerk (DMN) zusammengefasst (Näheres siehe unter 1.3.).



**Abbildung 3 HRF, hämodynamische Antwortfunktion**

Peak bei 6s, Undershoot: 16s, Kernellänge: 32s, BOLD imaging, Radiopaedia, [http://radiopaedia.org/articles/bold\\_imaging](http://radiopaedia.org/articles/bold_imaging)

### 1.3. Default mode Netzwerk, intrinsische Aktivität und Konnektivität

Die funktionellen Neurowissenschaften begannen sich mit der Einführung der Positronenemissionstomographie (PET) in den frühen 1980er Jahren zu entwickeln. Mehr als eine Dekade lang wurden Veränderungen im Hirnmetabolismus untersucht, welche allgemein als „Aktivierungen“ bezeichnet wurden. Während dieser Aktivierungen zeigten



bestimmte Hirnbereiche wie erwartet einen durch die spezifische Aufgabe hervorgerufenen Anstieg der regionalen Hirnaktivität. Diese Unterschiede in der Hirnaktivität wurden erkannt, weil man Vergleiche anstellte zwischen einem sogenannten „task state“ (also der jeweils für die zu untersuchende Hirnregion designten Fragestellung bzw. Aufgabe) und dem „control state“ (einem dem „task state“ möglichst entgegengesetzten Zustand, welcher auch bedeuten kann, mit geschlossenen Augen einfach ruhig dazuliegen). Problematisch wurde es erst, als man unerwartet – quasi per Zufall- erkannte, dass es wiederholt während der spezifischen Aufmerksamkeit erfordernden kognitiven Aufgabe zu verminderter Hirnaktivität in ganz bestimmten Hirnregionen kam, auch wenn die Kontrollgruppe passiv einen Gegenstand visuell fixierte oder mit geschlossenen Augen ruhte. Interessanterweise zeigten fast immer das posteriore Cingulum oder der angrenzende Precuneus Deaktivierungen, ganz unabhängig von der untersuchten Aufgabe (Raichle and Snyder, 2007). Wohingegen also corticale Aktivierungen Aufgaben-spezifisch zu sein schienen, sich also abhängig von der zu erfüllenden Aufgabe in der Lokalisation unterschieden, zeigten viele Deaktivierungen geringe Unterschiede in der Lokalisation, schienen also überwiegend Aufgaben-unabhängig zu funktionieren. Scheinbar gab es also noch viel mehr, als nur jene Hirnfunktionen, welche die gegenwärtige Anforderung des Hirns an die äußere Umwelt repräsentieren. Was macht unser Hirn wenn es nicht aktiv an der Lösung zielorientierter Aufgaben beteiligt ist, oder besser gesagt, wenn wir ruhen? Marcus Raichle war der Erste, der wissenschaftlich untersuchte, ob es nicht einen organisierten Zustand des Hirns gibt, welcher immer präsent ist, sozusagen wie ein „baseline“ oder „Standardzustand“ und der nur unterbrochen wird, sobald wir eine konkrete Aufgabe erfüllen (Raichle et al., 2001). Die laut Raichle initial dem „Default mode Netzwerk“ (DMN) zugeordneten Regionen waren der Precuneus/ das posteriore Cingulum, der mediale präfrontale Cortex (mPFC) und der mediale, laterale und inferiore parietale Cortex (IPC), später kamen allerdings noch weitere Regionen hinzu. Obwohl die Regionen des DMN während der Ausübung von Aufgaben deaktiviert waren, zeigten sie im Ruhezustand des Gehirns Aktivierungen mit einem hohen Grad an funktioneller Konnektivität zwischen den einzelnen Regionen. Der von Marcus Raichle geprägte Begriff DMN oder „Resting state“ Aktivität sollte einen Zustand des Hirns kennzeichnen, in dem ein Individuum zwar wach und aufmerksam ist, aber nicht aktiv an der Lösung von Aufmerksamkeit erfordernden oder zielorientierten Aufgaben beteiligt ist (Raichle et al., 2001).

Der Fokus der Neurowissenschaften richtete sich nun mehr und mehr auf die Erforschung der intrinsischen Aktivität des Hirns, also Aktivität, die nicht direkt in Zusammenhang mit sensorischen und motorischen Events steht. Die Hypothese, dass intrinsische Aktivität eine entscheidende Rolle in Bezug auf unsere Hirnfunktion und unser Verhalten spielt, kann über



Jahrtausende zurückverfolgt werden: "The fact that the body is lying down is no reason for supposing that the mind is at peace. Rest is...far from restful." (Seneca circa 60 n. Chr.) (Raichle and Snyder, 2007). Obwohl das Gehirn nur 2 % des Gesamtkörpergewichts ausmacht, verbraucht es fast 20 % des Sauerstoffs aus der Luft, die wir atmen. 60-80 % des enormen Energiebudgets des Hirns wird für Kommunikation unter Neuronen genutzt, also für funktionelle Aktivität. Für die gegenwärtigen Anforderungen an die Umwelt werden im Gegensatz vom absoluten Energiebudget allerdings nur 0,5-1% genutzt. Betrachtet man diese Kostenanalyse, dann scheint intrinsische Aktivität mindestens ebenso wichtig zu sein wie evozierte Aktivität (Raichle and Snyder, 2007). Ein wesentliches Merkmal der fMRT ist, dass das nicht gemittelte Signal viel Rauschen aufweist, was viele Forscher dazu bewegt durch Mittelung ihrer Daten das Signal-Rauschen-Verhältnis zu verbessern. Wie sich aber herausstellte, scheint ein beachtlicher Anteil der Varianz des BOLD-Signals im Frequenzbereich  $< 0,1$  Hz spontane fluktuierende neuronale Aktivität widerzuspiegeln. Biswal und Kollegen erkannten als Erste, dass diese spontanen Fluktuationen kohärent innerhalb spezifischer neuro-anatomischer Systeme wie zum Beispiel dem somato-motorischen System sind (Biswal et al., 1995). Daher werden diese spontanen niederfrequenten Schwankungen des BOLD-Signalverlaufs zunehmend benutzt, um funktionell gekoppelte Hirnregionen zu identifizieren (Fox and Raichle, 2007). Funktionelle Konnektivität spiegelt die zeitliche Korrelation zwischen Fluktuationen im BOLD-Signal einzelner anatomischer Regionen wider (Fox and Raichle, 2007). Oder allgemeiner ausgedrückt, wird funktionelle Konnektivität zwischen zwei gegebenen Regionen als zeitliche Kohärenz oder Korrelation zwischen der Oszillationsfrequenz von Neuronenverbänden betrachtet (Friston, 1994). Die räumlichen Koordinaten der Knotenpunkte des DMN spiegeln im Wesentlichen die zu Grunde liegende strukturelle Konnektivität zwischen Hirnregionen wider, was darauf hinweist, dass funktionelle Konnektivität im Resting state ein Marker für neuronale Konnektivität zu sein scheint (Greicius et al., 2009).

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass es sogar 2 verschiedene diametral entgegengesetzte funktionelle Netzwerke vermittelt durch spontane niederfrequente BOLD-Signalschwankungen im Ruhezustand zu geben scheint. Das eine Netzwerk beinhaltet Hirnregionen des bereits erwähnten DMN, also jenes Netzwerk, welches größtenteils Deaktivierungen während der Ausübung kognitiver Aufgaben zeigt (task-negatives Netzwerk), das andere hierzu negativ korrelierte intrinsische Netzwerk wird als task-positives Netzwerk bezeichnet. Dieses Netzwerk beinhaltet den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), den inferioren parietalen Cortex (IPC) und den supplementär-motorischen Cortex (SMA), scheint mit gesteigerter Aufgaben bezogener Aufmerksamkeit assoziiert zu sein und wird auch mit der Vorbereitung und Selektion von Reaktionen auf die Umwelt in Verbindung

gebracht (Fox et al., 2005, Fransson, 2005, Sonuga-Barke and Castellanos, 2007). Interessanterweise sind das DMN und das task-positive Netzwerk zeitlich antikorreliert. Mit anderen Worten ausgedrückt, wann immer das Aktivitätslevel in den DMN-Regionen während Ruhe infolge spontaner Signalschwankungen ansteigt, sinkt es in den Hirnregionen des task-positiven Netzwerkes und anders herum (Fransson, 2006). Peter Fransson behauptete, dass diese beiden reziproken intrinsisch aktiven Netzwerke eine gewisse Arbeitsteilung des Gehirns im Ruhezustand repräsentieren. Während das DMN grundsätzlich in introspektive Gedanken involviert zu sein scheint, steht das task-positive Netzwerk in Verbindung mit extrospektiver Aufmerksamkeit und der Bereitschaft auf potentielle Veränderungen der äußeren (extra-personellen) und inneren Umwelt zu reagieren, die für das Individuum von Bedeutung sind (Fransson, 2006). Diese Aufteilung sollte seiner Ansicht nach allerdings nicht als zu strikt angesehen werden, sondern vielmehr als einheitlicher „Bewusstseinsstrom“ aufgefasst werden, sozusagen als Verbindungsmechanismus zwischen introspektiver und extrospektiver Aufmerksamkeit. Man ging sogar soweit zu behaupten, dass diese beiden antikorrelierten Netzwerke Teil eines großen zusammenhängenden Netzwerkes sind (Sonuga-Barke and Castellanos, 2007).

Viele Autoren attestieren dem DMN am „selbstbezogenen Ich“ bzw. an introspektiver mentaler Aktivität beteiligt zu sein (Gusnard et al., 2001). Folglich hat man den einzelnen Regionen des DMN, vor allem dem mPFC spezifischere Eigenschaften wie zum Beispiel „innerer Monolog“ (Gusnard et al., 2001), „autobiographisches Ich“ (Gusnard et al., 2001, Buckner and Vincent, 2007) sowie „Stimulus unabhängige Gedanken“ (Gusnard et al., 2001, Mason et al., 2007) und „Selbstprojektion“ (Buckner and Vincent, 2007) zugeordnet. Unter Selbstprojektion versteht man auch Aspekte der „Prospektion“, des „episodischen Gedächtnisses“ und die „Theorie des Geistes“ (Flavell, 1999).

Interessant ist auch, dass das DMN einer gewissen Reifung bzw. Entwicklung zu unterliegen scheint. Fair und Kollegen publizierten 2008 eine Studie, in der sie zeigten, dass bei 7-9 Jahre alten Schulkindern die bekannten DMN-Regionen nur spärliche funktionelle Konnektivität mit dem Bild eines fragmentierten Netzwerkes im Vergleich zu Erwachsenen aufweisen. Das bedeutet, dass die Integrität des DMN und die Stärke der funktionellen Konnektivität vom Reifegrad des Hirns abhängig zu sein scheint und sich die Architektur des DMN mit dem Alter dynamisch ändert. ((Fair et al., 2008) siehe auch unter Teil 4). Betrachtet man die funktionelle Bedeutung des DMN (s.o.), lässt sich diese dynamische Veränderung als Verbesserung der kognitiven Eigenschaften verstehen. So weiß man zum Beispiel, dass sich das episodische Gedächtnis mit dem Alter verbessert (Fair et al., 2008).

In der Epilepsieforschung gewinnen Studien zu funktioneller Konnektivität immer mehr an Bedeutung, da sowohl iktale als auch interiktale epilepsietypische Potentiale (ETPs) durch abnormale Synchronisation zwischen Neuronen hervorgerufen werden. Diese abnormale Synchronisation tritt lokal oder in komplexen Netzwerken von zeitlich verschalteten entfernten Hirnregionen auf (Lemieux et al., 2011). Einerseits ist es möglich, dass bei entsprechend veranlagten Personen abnormale funktionelle Konnektivität in Ruhe zu abnormaler Synchronisation führt. Tatsächlich wurde eine gesteigerte funktionelle Konnektivität in Situationen beschrieben, die mit vermehrter Synchronisierung des Hirns einhergehen, wie bei alpha Rhythmen, epileptischen Anfällen, Einnahme von Antipsychotika, Medikamenten- bzw. Drogenentzug oder Hirnverletzungen (Hillary et al., 2010, Lui et al., 2010, Wu et al., 2010). In Situationen mit verminderter Synchronisierung wie zum Beispiel der körperliche Zustand unter Sedierung oder Anästhesie konnte eine herabgesetzte funktionelle Konnektivität beobachtet werden (Greicius et al., 2009, Boveroux et al., 2010). Andererseits ist die funktionelle Konnektivität in Hirnregionen des Default mode Netzwerkes (DMN) eine unerlässliche Voraussetzung für eine effiziente neuropsychologische Arbeitsweise des Hirns und kognitive Fähigkeiten (Broyd et al., 2009). Eine gestörte Konnektivität in diesem Netzwerk kann mit kognitiven Defiziten, wie sie bei Patienten mit Epilepsie beobachtet werden, einhergehen (Siniatchkin et al., 2010). Neuropsychologische Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Gehirnfunktionen stehen in Zusammenhang mit komplexen Netzwerken von miteinander verschalteten Hirnstrukturen (für ein Review siehe (Broyd et al., 2009)). Epileptische Aktivität, welche in irgendeiner Struktur dieser Netzwerke entsteht, kann die Konnektivität negativ beeinflussen und hierdurch kognitive Defizite provozieren (Gotman et al., 2005). Es gibt in zunehmendem Maße Hinweise darauf, dass Patienten mit Epilepsie eine abnormale funktionelle Konnektivität in Ruhe aufweisen. Bei Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE) sind die Ergebnisse allerdings uneinheitlich. Wang et al. (Wang et al., 2011) fand eine gesteigerte funktionelle Konnektivität im DMN bei Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Bai et al. (Bai et al., 2011) entdeckte eine verstärkte Konnektivität zwischen den Hemisphären bei kindlicher Absence-Epilepsie. In beiden Fällen wurde dieses Phänomen als Repräsentation der abnormal gesteigerten Synchronität interpretiert. Luo et al. (Luo et al., 2011) zeigte eine herabgesetzte Konnektivität in denselben Hirnstrukturen bei Patienten mit Absencen und Moeller et al. (Moeller et al., 2011) wies darauf hin, dass die Konnektivität bei einer Patientengruppe mit idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE), vornehmlich repräsentiert durch Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (Wang et al., 2011), vollkommen normal ist. Indes fanden Luo und Kollegen bei Patienten mit IGE eine gesteigerte funktionelle Konnektivität im Netzwerk der Basalganglien (Luo et al., 2012). Bei fokalen Epilepsien sind die Ergebnisse einheitlicher und zeigen sowohl im DMN als auch in

Netzwerken verschiedener kognitiver Funktionen eine herabgesetzte funktionelle Konnektivität in Ruhe (Zhang et al., 2009, Bettus et al., 2010, Liao et al., 2010, Pereira et al., 2010, Liao et al., 2011, Pittau et al., 2012, Vaessen et al., 2012).

#### **1.4. Fragestellung und Hypothesen**

In dieser Studie vergleichen wir die funktionelle Konnektivität im DMN und in Hirnregionen, die häufig beteiligt sind an der Erzeugung und Regulierung epileptischer Aktivität, von Patienten mit multifokaler (Lennox-Gastaut-Syndrom und multifokale Aktivität bei anderen fokalen Epilepsien) und monofokaler Epilepsie (benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes [BECTS] bzw. Rolando-Epilepsie und fokale Epilepsien unbekannter Ursache). Es ist immer noch unklar, warum einige Patienten nur einen einzigen stabilen Fokus epileptischer Aktivität aufweisen und andere eher verschiedene sich stets verändernde Foci entwickeln. Eine Prädisposition bei multifokaler Epilepsie verursacht durch gesteigerte interregionale Synchronisation wurde bereits vermutet (Noriega-Sanchez and Markand, 1976), ist aber noch nicht bewiesen. Ferner zeigen Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität häufiger neuropsychologische Defizite und abnormale kognitive Fähigkeiten (Blume, 1978, Ohtsuka et al., 1990, Roger et al., 2005). Daher ist es denkbar, dass die abnormale Konnektivität im DMN ein funktionelles Substrat der epileptischen Encephalopathie dieser Patienten ist. Schließlich ist davon auszugehen, dass Syndrom spezifische Unterschiede in der funktionellen Konnektivität existieren, weil verschiedene epileptische Syndrome durch die Aktivierung spezifischer neuronaler Netzwerke während der epileptischen Aktivität charakterisiert sind (Siniatchkin et al., 2007b, Moeller et al., 2008, Moeller et al., 2009, Siniatchkin et al., 2010, Siniatchkin et al., 2011). Außerdem wurde bei einem Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine Analyse der funktionellen Konnektivität prä- und postoperativ durchgeführt - sie zeigte eine Veränderung im DMN immer dort, wo multifokale ETPs im klinischen Routine EEG zu sehen waren (Pizoli et al., 2011). Folglich lässt sich vermuten, dass sich das Konnektivitätsmuster bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom von dem anderer multifokaler Epilepsien unterscheidet und dass die Konnektivität bei Patienten mit Rolando-Epilepsie von der anderer fokaler Epilepsien unbekannter Ursache abweicht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten

Für die Durchführung dieser Studie wurden insgesamt 33 Patienten aus der Klinik für Neuropädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel und dem Norddeutschen Epilepsiezentrum Raisdorf rekrutiert. Der Einschluss der Patienten erfolgte nach den folgenden Kriterien

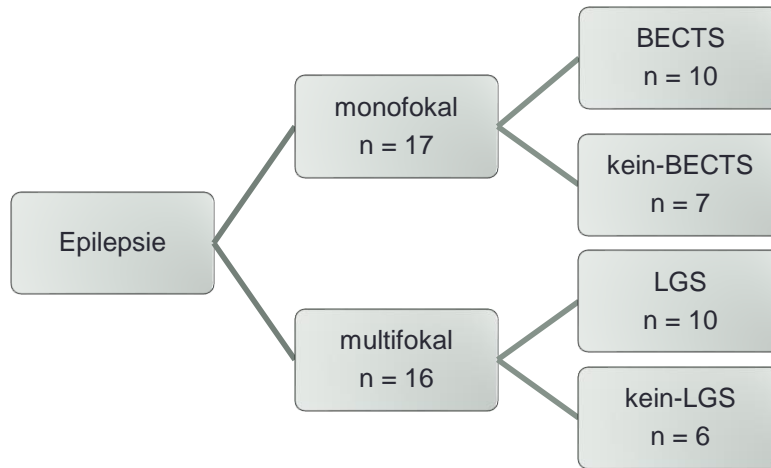
- 1) Monofokale oder multifokale Epilepsie
- 2) Läsionen kleiner als  $1\text{cm}^3$  (um eine korrekte Normalisierung zu gewährleisten)
- 3) Alter unter 18 Jahren.

Unter Berücksichtigung des normalen Routine-EEGs und des im Scanner aufgenommenen EEGs wurden die 33 Patienten entsprechend der Anzahl der Foci in folgende 2 Gruppen unterteilt. In die Gruppe „multifokal“ wurden alle Patienten mit mehr als einem Fokus in beiden EEGs (16 Patienten; mittleres Alter  $7,68 \pm 5,06$ ; 5 weibliche Patienten) eingeschlossen. Alle Patienten mit nur einem Fokus (17 Patienten; mittleres Alter  $9,39 \pm 2,88$ ; 5 weibliche Patienten) wurden in der Gruppe „monofokal“ zusammengefasst. Hinsichtlich Alter ( $t_{(31)} 1,201$ ;  $p 0,239$ ) und Geschlecht ( $\chi^2_{(1)} 0,013$ ;  $p 1,000$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb der Gruppe „multifokal“ litten 10 Patienten an einem Lennox–Gastaut–Syndrom und 6 Patienten an einer multifokalen Epilepsie auf Grund einer strukturell-metabolischen Schädigung des ZNS (siehe Tabelle 1). Neun Patienten aus der Gruppe „multifokal“ zeigten pathologische Befunde im hochauflösenden MRT: periventrikuläre Leukomalazie (2 Patienten), gliotische oder zystische Veränderungen (3 Patienten), verzögerte Myelinisierung (1 Patient), globale Atrophie (1 Patient), Malrotation des Hippocampus (1 Patient) und kleine Tubera (1 Patient). 13 dieser Patienten wurden klinisch als geistig retardiert diagnostiziert. Ein Patient litt an den Folgen eines Schütteltraumas (State after shaken baby trauma). Um zwischen syndromspezifischen funktionellen Konnektivitätsnetzwerken differenzieren zu können, wurde die Gruppe unterteilt in die Untergruppe „LGS“, welche alle Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom beinhaltete, und die Untergruppe „kein-LGS“, welche eine gemischte Gruppe von Patienten mit tuberöser Sklerose, Pseudo-Lennox-Syndrom und Patienten mit strukturellen, metabolischen oder unbekanntem Ursachen der multifokalen Epilepsie darstellte. Alle Patienten hatten mindestens 2 unabhängige Foci (6 Patienten mit 2 Foci, 9 Patienten mit 3 Foci und 1 Patient mit 4 Foci).

In die Gruppe „monofokal“ wurden insgesamt 17 Patienten mit lediglich einem Spike-Fokus eingeschlossen. Entsprechend der Diagnose wurden 10 Patienten mit Rolando-Epilepsie

(benign epilepsy with centrotemporal spikes, BECTS) in die Untergruppe „BECTS“ aufgenommen und 7 Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ursache in die Untergruppe „kein-BECTS“.



**Abbildung 4 Gruppeneinteilung**

In der „BECTS“ Gruppe zeigte ein Patient eine diskrete periventrikuläre Leukomalazie im 3-Tesla-MRT. Alle anderen Patienten hatten ein normales MRT. Alle „BECTS“ Patienten hatten genau einen festen Spike-Fokus ohne Migration. In der Untergruppe „kein-BECTS“ litten 2 Patienten am Landau-Kleffner-Syndrom. 3 Patienten wurden klinisch als lernbehindert diagnostiziert. Bei 2 Patienten aus dieser Untergruppe war das MRT pathologisch: ein Patient zeigte eine periventrikuläre Leukomalazie und ein anderer eine gliotische Schädigung. In dieser Gruppe hatten ebenfalls alle Patienten einen stabilen epileptischen Fokus. Eine detaillierte Übersicht über das Patientenkollektiv ist auch der Tabelle 1 und 2 zu entnehmen.

Um die Patienten entsprechend der Einschlusskriterien auszuwählen, wurden eine neurologische Untersuchung und ein strukturelles MRT (hochauflösende T1-, T2-, FLAIR-T2 und diffusionsgewichtete Aufnahmen) aus der klinischen Routine-Untersuchung herangezogen. Zudem wurde zwei Tage vor der EEG-fMRT-Untersuchung ein Routine-EEG unter Sedierung (orales Chloralhydrat 50mg/kg KG) mit 32 Elektroden gemäß des internationalen 10-20 Systems aufgezeichnet und ausgewertet.

Alle Diagnosen wurden entsprechend den Empfehlungen der „International League against Epilepsy“ (ILAE 2010) erhoben (Berg et al., 2010). Die EEG-fMRT-Untersuchung wurde nach den Standards der Deklaration von Helsinki ([www.wma.net](http://www.wma.net)) unter Berücksichtigung des 2004

in Tokyo ergänzten klarstellenden Kommentars zu Ziffer 30 durchgeführt. Das entsprechende Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian Albrechts-Universität zu Kiel lag vor (Aktenzeichen A125/05 vom 15.07.2005). Alle Patienten, bzw. deren gesetzliche Vertreter/ Eltern, gaben zuvor ihr schriftliches informiertes Einverständnis.

	Patient	G / Alter	ETP			Schlaf- stadien	AED	Anfall		Diagnose (MRT)
			Fokus	Typ	Anzahl			Typ	Frequenz	
LGS	01	F / 6	FCT re, PC li	S	1407	2 <sub>100</sub>	LTG, Ster	TA, MA, AAbs	5 / d	U / LGS <sup>a*</sup>
	02	M / 12	F re, F li, T re	S	1353	2 <sub>100</sub>	RUF, OXC	TA, AA, KFA	1 / d	U / LGS <sup>a</sup>
	03	M / 3	T li, O re	S	57	2 <sub>80-320</sub>	LEV, LTG	KFA, TA, AA, MAbs	10 / d	U / LGS <sup>a1</sup>
	04	F / 2	T li, T re, F re	S	2603	W <sub>10-140-250</sub>	STM, TPM, VGB	KFA, MA	1 / d	S / LGS <sup>a2</sup>
	05	M / 7	FT li, PO re	S	153	2 <sub>85-315</sub>	STM	KFA	2 / d	U / LGS
	06	M / 15	FT re, CP li	SW	1334	1 <sub>25-275</sub>	VPA	TA, AA, MA, KFA	1 / d	U / LGS <sup>a</sup>
	07	M / 16	T re, T li, F re, F li	S	305	2 <sub>100</sub>	RUF, LTG, TPM	TA, AA	3 / d	U / LGS <sup>a</sup>
	08	M / 2	C re, F re, F li	S	2020	2 <sub>100</sub>	LTG, Ster	TA, KFA	1 / w	U / LGS <sup>a3</sup>
	09	M / 7	F li, F re, P re	S	847	2 <sub>90-310</sub>	LTG	TA, KFA	1 / w	S / LGS <sup>ab4</sup>
	10	F / 4	O re, P li	S	861	1 <sub>35-265</sub>	STM	TA, MA	10 / d	U / LGS <sup>a</sup>
kein-LGS	11	M / 2	O re, P li, F li	S	82	2 <sub>90-310</sub>	VPA, STM	TKA, AAbs	1 / w	S / FE <sup>a5</sup>
	12	F / 1	O re, CP re, FP li	S	2160	1 <sub>65-235</sub>	VGB, OXC	MA, TA, AA	3 / d	S / TS <sup>6</sup>
	13	M / 8	F re, FC li, CT re	S	1636	2 <sub>100</sub>	STM	MA, TKA, AA	2 / d	U / ABPE
	14	M / 14	T li, P li, F re	S	1074	2 <sub>100</sub>	VPA	MA, AAbs	1 / w	S / FE <sup>a4</sup>
	15	M / 11	F re, T li	S	1629	1 <sub>50-250</sub>	STM, LTG	KFA, AAbs	1 / w	U / FE <sup>a7</sup>
	16	F / 6	C re, O li, T re	S	345	2 <sub>85-315</sub>	OXC, STM	MA, KFA	1 / d	S / FE <sup>a5</sup>

**Tabelle 1 Gruppe multifokal**

Klinische und demografische Charakterisierung. Die Patienten wurden entsprechend den Empfehlungen der International League against Epilepsy (ILAE 2010) klassifiziert. Die Schlafstadien wurden nach Rechtschaffen und Kales klassifiziert. Die unten aufgeführten Zahlen repräsentieren das Auftreten der Schlafstadien in Prozent der Aufzeichnungsdauer.

Abkürzungen: G = Geschlecht. ETP = epilepsietypische Potentiale. C = central, F = frontal, O = occipital, P = parietal, T = temporal, li = links, re = rechts. S = Spike, SW = Sharp-slow-wave. CBZ = Carbamazepin, CLB = Clobazam, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, OXC = Oxcarbazepin, RUF = Rufinamid, STM = Sultiam, TPM = Topiramate, VGB = Vigabatrin, VPA = Valproat, Ster = Steroide. G = genetische Ursache, S = strukturell-metabolische Ursache, U = unbekannte Ursache. AAbs = atypische Absencen, AA = atone Anfälle, KFA = komplex- fokale Anfälle, KA = klonische Anfälle, MAbs = myoklonische Absence, MA = myoklonische Anfälle, RA = Rolando- Anfälle, TKA = tonisch-klonische Anfälle, TA = Tonische Anfälle. d = Tag, w = Woche, a = Jahr. ABPE = atypische benigne Partialepilepsie, BECTS = benign epilepsy with centrotemporal spikes (Rolando-Epilepsie), LGS = Lennox-Gastaut Syndrom, LKS = Landau-Kleffner Syndrom, FE = fokale Epilepsie. TS = tuberöse Sklerose. <sup>a</sup> mentale Retardierung, <sup>b</sup> Zustand nach shaken baby trauma, <sup>c</sup> Lernbehinderung. MRT-Befunde: \* = normal, <sup>1</sup> = verzögerte Myelinisierung, <sup>2</sup> = globale Atrophie, <sup>3</sup> = Malrotation des Hippocampus, <sup>4</sup> = gliotische Läsion, <sup>5</sup> = periventriculäre Leukomalazie, <sup>6</sup> = Tubera (< 10mm), <sup>7</sup> = zystische Läsion.



	Patient	G / Alter	ETP			Schlaf- stadien	AED	Anfall		Diagnose (MRT)
			Fokus	Typ	Anzahl			Typ	Frequenz	
BECTS	17	F / 12	CT re	S	8	2 <sub>100</sub>	STM, CLB	RA, MA	1 / w	G / BECTS
	18	M / 6	C li	S	306	2 <sub>100</sub>	keine Medikation	RA, MA	3 / a	G / BECTS
	19	M / 9	PT re	S	73	2 <sub>100</sub>	keine Medikation	RA, TKA	1 / a	G / BECTS
	20	M / 8	C re	S	810	2 <sub>100</sub>	CBZ	RA, KFA	1 / w	G / BECTS
	21	M / 10	CT re	S	154	2 <sub>70-330</sub>	STM	RA, KA	1 / w	G / BECTS
	22	M / 5	CP li	S	113	2 <sub>100</sub>	STM	RA, TA	1 / w	G / BECTS
	23	F / 9	T li	S	36	1 <sub>30-270</sub>	keine Medikation	RA, KA	1 / a	G / BECTS
	24	M / 8	C re	S	700	2 <sub>70-330</sub>	VPA	RA, KA	1 / w	G / BECTS <sup>5</sup>
Kein- BECTS	25	M / 10	CT re	S	213	2 <sub>100</sub>	VPA, LTG, STM	TKA	1 / w	G / LKS <sup>c</sup>
	26	M / 5	CPT re	S	210	2 <sub>90-310</sub>	LEV	TKA	1 / w	G / LKS <sup>c</sup>
	27	M / 13	T li	S	262	2 <sub>100</sub>	LTG, TPM	KFA	1 / w	U / FE
	28	M / 6	CT re	S	774	2 <sub>100</sub>	STM, OXC	KFA	1 / w	U / FE <sup>5</sup>
	29	F / 12	PO li	S	39	W <sub>10-150-240</sub>	STM, OXC	KFA	1 / w	U / FE
	30	F / 11	F li	S	446	2 <sub>100</sub>	VPA	KFA	1 / w	U / FE <sup>c</sup>
	31	M / 14	O re	S	43	1 <sub>25-275</sub>	LTG	TA, AAbs	1 / w	U / FE
	32	F / 10	P li	SW	283	2 <sub>100</sub>	OXC	KFA, AAbs	3 / a	U / FE <sup>4</sup>
	33	M / 5	CP li	S	269	2 <sub>100</sub>	keine Medikation	AA	1 / a	U / FE

**Tabelle 2 Gruppe monofokal**

Klinische und demografische Charakterisierung. Die Patienten wurden entsprechend den Empfehlungen der International League against Epilepsy (ILAE 2010) klassifiziert. Die Schlafstadien wurden nach Rechtschaffen und Kales klassifiziert. Die unten aufgeführten Zahlen repräsentieren das Auftreten der Schlafstadien in Prozent der Aufzeichnungsdauer.

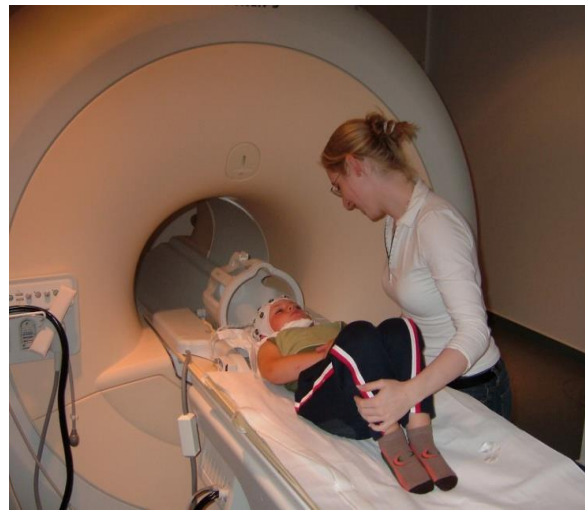
Abkürzungen: G = Geschlecht. ETP = epilepsietypische Potentiale. C = central, F = frontal, O = occipital, P = parietal, T = temporal, li = links, re = rechts. S = Spike, SW = Sharp-slow-wave. CBZ = Carbamazepin, CLB = Clobazam, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, OXC = Oxcarbazepin, RUF = Rufinamid, STM = Sultiam, TPM = Topiramate, VGB = Vigabatrin, VPA = Valproat, Ster = Steroide. G = genetische Ursache, S = strukturell-metabolische Ursache, U = unbekannte Ursache. AAbs = atypische Absencen, AA = atone Anfälle, KFA = komplex- fokale Anfälle, KA = klonische Anfälle, MAbs = myoklonische Absence, MA = myoklonische Anfälle, RA = Rolando- Anfälle, TKA = tonisch-klonische Anfälle, TA = Tonische Anfälle. d = Tag, w = Woche, a = Jahr. ABPE = atypische benigne Partialepilepsie, BECTS = benign epilepsy with centrotemporal spikes (Rolando-Epilepsie), LGS = Lennox-Gastaut Syndrom, LKS = Landau-Kleffner Syndrom, FE = fokale Epilepsie. TS = tuberöse Sklerose. <sup>a</sup> mentale Retardierung, <sup>b</sup> Zustand nach shaken baby trauma, <sup>c</sup> Lernbehinderung. MRT-Befunde: \*- = normal, <sup>1</sup> = verzögerte Myelinisierung, <sup>2</sup> = globale Atrophie, <sup>3</sup> = Malrotation des Hippocampus, <sup>4</sup> = gliotische Läsion, <sup>5</sup> = periventriculäre Leukomalazie, <sup>6</sup> = Tubera (< 10mm), <sup>7</sup> = zystische Läsion.

## 2.2. Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden 30 Minuten vor der EEG-fMRT-Messung mit Chloralhydrat (75 mg/kg Körpergewicht) sediert, sodass sie während der Untersuchung schliefen. Zuvor wurde das EEG außerhalb des Scanners angelegt und die Impedanzen sowie die korrekte Aufzeichnung visuell überprüft. Um Bewegungsartefakte zu reduzieren, die EEG-Elektroden und Kabel zu sichern und den Komfort der Patienten zu verbessern, wurde der Kopf auf Schaumstoff gelagert. Siehe auch Abbildung 2. Während der kompletten EEG-fMRT-Untersuchung war ein Neuropädiater anwesend, der das EEG und vor allem das Wohlbefinden des Patienten im Scanner überwachte.



a



b

**Abbildung 5 Kind im Scanner**

**a** Anpassen der EEG-Kappe vor der EEG-fMRT-Untersuchung. **b** Kind auf der Untersuchungs- und Liege im Scanner. Der Kopf wird gelagert und in der Kopfspule „head coil“ platziert.

## 2.3. EEG- fMRT Datengewinnung

Die Ableitung des EEGs erfolgte mit gesinterten Ag/ AgCl-Ringelektroden der 32-Kanal-„BrainCap“ (Falk-Minow Service, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) mit 32 Elektroden im 10-20 System (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, Oz zuzüglich FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10, FT9, FT10, Referenz zwischen Fz und Cz). Die Elektrodenimpedanz wurde unter 7 kOhm gehalten.

Die Aufzeichnung der EEG-Daten erfolgte mit Hilfe eines MR-kompatiblen EEG-Systems „BrainAmp-MR“ (Brain Products Co., München, Deutschland) kontinuierlich im MRT-Scanner. Um den Messfehler klein zu halten, wurde ein hoher Eingangswiderstand gewählt. Der analoge Spannungsverstärker, der unmittelbar den Kopfelektroden nachgeschaltet ist, bot einen Ausgangssignalpegel von 0–20 mV. Der Tiefpassfilter war auf 250 Hz und der Hochpassfilter auf eine Zeitkonstante von 10 Sekunden (0,1 Hz) eingestellt. Außerdem wurde der MR-Scanner (10 MHz Abtastfrequenz) mit dem EEG-Verstärker (5 KHz Abtastfrequenz) synchronisiert. Im Anschluss daran erzeugte ein Analog-Digital-Wandler mit einer Auflösung von 10 bit bei einem Pegelbereich von 0–16,38 mV das für den Computer notwendige digitalisierte Signal. Die Übertragung des digitalisierten Signals zum aufzeichnenden Computer außerhalb des Scanner-Raumes erfolgte über ein Glasfaserkabel. Um die einzelnen ETPs (Spikes etc.) bereits während der Aufnahme visuell beurteilen zu können, erfolgte eine Online-Korrektur des Gradientenartefakts (siehe auch unter 2.4.) basierend auf dem Algorithmus der Average-Artefakt-Subtraktion (AAS) mit der RecView Software (Brainproducts Co., München, Deutschland).

Sowohl die BOLD-sensitiven MRT-Aufnahmen als auch die hochauflösenden T1\*-gewichteten anatomischen Aufnahmen entstanden in einem 3-Tesla MR-Scanner (Philips Achieva, Philips, Best, The Netherlands) mit einer Standard 8-Kanal SENSE Kopfspule.

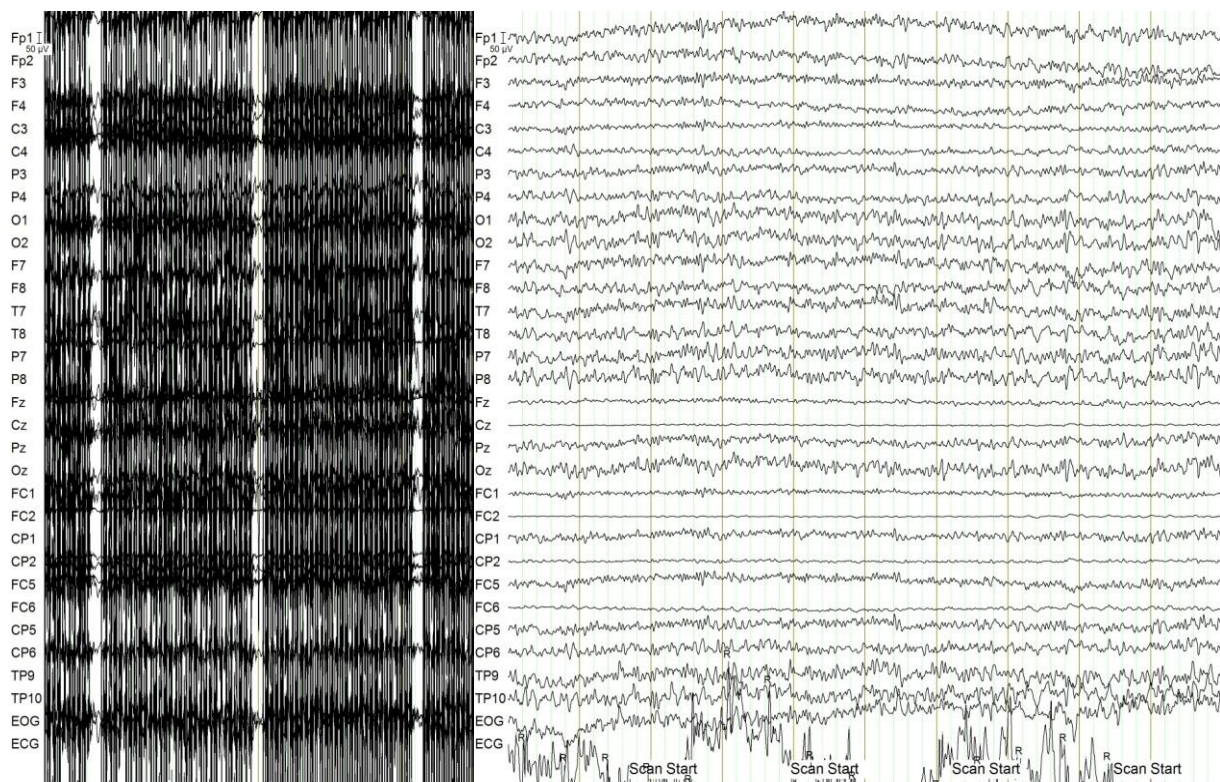
Zur funktionellen Bildgebung im MRT wurde die sogenannte EPI-(Echo Planar Imaging)-Sequenz verwendet. Bei dieser Methode wird nach einer einzigen Anregung die gesamte Bildinformation ausgelesen. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten während der Aufnahme eines Bildes wurde eine kurze Aquisitionszeit (40–130 ms) gewählt. Die Aufzeichnung der BOLD-sensitiven T2\*-gewichteten EPI-Sequenz erfolgte mit einer Repetitionszeit (TR) von 2250 ms, einer Echozeit (TE) von 45 ms, einer Bildmatrix von 64 x 64 und einem Flipwinkel von 90°. Jeder auf diese Weise aufgenommene Volumendatensatz des Hirns bestand aus 30 Schichten mit einer Schichtdicke von 3.5 mm (field of view = 200 mm). Insgesamt wurden während der 20-minütigen fMRT-Messung 540 Datensätze des Hirns (Volumen) aufgenommen.

Zur späteren Überlagerung mit dem EPI-Bild wurde mittels T1\*-gewichteter dreidimensionaler MPR-(multi-planar reconstruction)-Sequenz (Repetitionszeit 7,8 ms, Echozeit 3,6 ms, 208 x 208 Bildmatrix, Flipwinkel 8°, 150 Schichten, 1 mm Schichtdicke, field of view = 208 mm, Anzahl der Messwiederholungen = 2) ein anatomisches MRT-Bild erstellt.

## 2.4. Verarbeitung der EEG-Daten

Durch das statische und dynamische Magnetfeld im MRT entstehen elektromagnetische Störungen des EEGs. Die Korrektur des hieraus resultierenden Gradientenartefakts sowie die Weiterverarbeitung der aufgezeichneten EEG-Daten erfolgte im Anschluss an die Messung mit der Brain Vision Analyzer (Version 2.0.1., Brainproducts Co., München, Deutschland) Software (Allen et al., 2000). Der Pulsartefakt (EKG) wurde halbautomatisch markiert und mit Hilfe der Algorithmen der Brain Vision Analyzer Software (Wan et al., 2006) und Brain Electrical Source Analysis Software (BESA, MEGIS Software Co., München, Deutschland, siehe (Siniatchkin et al., 2007a) korrigiert.

In einzelnen Fällen war es notwendig zusätzlich zu der oben beschriebenen Korrektur noch eine Artefaktkorrektur unter Zuhilfenahme einer Independent Component Analyse (ICA) durchzuführen. Für mehr Details siehe Srivastava et al., 2005.



**a** **b**  
**Abbildung 6** Beispiel einer EEG-Artefaktkorrektur

**a** Roh-EEG (raw file) vor Korrektur des Gradienten- und Pulsartefaktes sowie Downsampling und Tiefpassfilterung **b** EEG nach Korrektur des Gradienten- und Pulsartefaktes sowie Downsampling und Tiefpassfilterung

Anschließend fand ein Downsampling der EEG-Daten auf 250 Hz statt. Auf die Daten wurden ein Hochpassfilter bei 0,03 Hz und ein Tiefpassfilter bei 75 Hz angewendet. Die Markierung der epilepsietypischen Potentiale wurde manuell von 2 unabhängigen erfahrenen Neurophysiologen mit Hilfe der Brain Electrical Source Analysis Software 5.3.7 Research (BESA, MEGIS Software Co., München, Deutschland) vorgenommen. Abweichende Markierungen wurden diskutiert und schließlich zu einem Konsens gebracht. Außerdem wurde jedes epilepsietypische Potential (ETP) in den verschiedenen Montagen „Monopolar“, „Bipolar“, „Averaged“ und „Laplacian“ in BESA überprüft.

Aus den auf diese Weise ausgewählten ETPs wurde eine sogenannte Zeitreihe erstellt. Hierzu wurde jedes Ereignis einem Zeitpunkt ab Beginn der Messung in Millisekunden zugeordnet. Diese Zeitpunkte wurden in einer späteren Datenanalyse in SPM5 als Regressor für die Artefaktkorrektur der fMRT-Daten genutzt.

## **2.5. Verarbeitung der MRT- Daten**

Zur Weiterverarbeitung und statistischen Analyse der MRT-Daten diente die SPM-5 Software (Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

SPM steht für „Statistical Parametric Mapping“ und basiert auf der Programmiersprache sowie der Basissoftware MATLAB (Version 7.9.0.; Math Works, Inc., USA). Hierbei handelt es sich um ein Softwarepaket für numerische Berechnungen und für die Visualisierung von Daten im technisch-wissenschaftlichen Bereich. So wird MATLAB weltweit von verschiedenen Arbeitsgruppen zum Beispiel zur Analyse von funktionellen bildgebenden Daten verwendet.

Da die fMRT-Daten im Philips spezifischen Format gespeichert wurden (PAR-/REC-Format), mussten sie in einem ersten Schritt in das für SPM lesbare Analyse-Format konvertiert werden. Hierfür wurde die Software MRICro (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/index.html>) genutzt.

Um die fMRT-Ergebnisse sinnvoll interpretieren zu können, muss sichergestellt werden, dass zu jedem Zeitpunkt des Experiments jeder Voxel des individuellen Probanden der gleichen anatomischen Struktur zuzuordnen ist. Die Aufbereitung der Daten für die statistische Analyse in einem gemeinsamen anatomischen Raum, umfasst eine zeitliche und eine räumliche Vorverarbeitung, in der die Daten von Artefakten, die während der Aufnahme entstehen, bereinigt werden. Diese Artefakte entstehen durch zufällige und physiologische Bewegungen wie Pulsschlag, Atmung, Schluckbewegungen etc., regionale Bildartefakte auf

Grund von Suszeptibilitätsunterschieden, Flussartefakte in der Nähe großer Gefäße und Systemrauschen auf Grund von thermischem Rauschen.

Da es zu Beginn der Messung zu Inhomogenität im Magnetfeld kommen kann und um eine stabile longitudinale Magnetisierung zu gewährleisten, wurden die ersten 5 Bilder verworfen. Als zeitliche Vorverarbeitung wurde zuerst das „Slice timing“ angewendet, um anschließend die Daten mittels der „Segmentierung“, dem „Realignment“ und der „Normalisierung“ räumlich verarbeiten zu können. Im Folgenden wird auf die einzelnen Vorverarbeitungsschritte näher eingegangen.

### **2.5.1. Slice Timing**

Um die unterschiedliche Akquisitionszeit der EPI-Schichten bei fMRT-Aufnahmen zu korrigieren, findet eine Phasenkorrektur (Verschiebung) des Zeitsignals zu einer Referenzschicht statt. Als Referenzschicht wurde die mittlere Schicht (default) gewählt, so dass bei 30 Schichten die 15. Schicht als Referenz diente. Bei einer TR von 2,25 Sekunden bzw. 2,26 Sekunden und einer EPI-Sequenz im „interleaved“ Modus, erfolgte eine alternierende Schichtordnung in folgender Reihenfolge mit den geraden Schichten zuerst: [30, 28, 26, 24, 22,..., 2, 29, 27, 25, 23, 21,...,1].

### **2.5.2. Segmentierung**

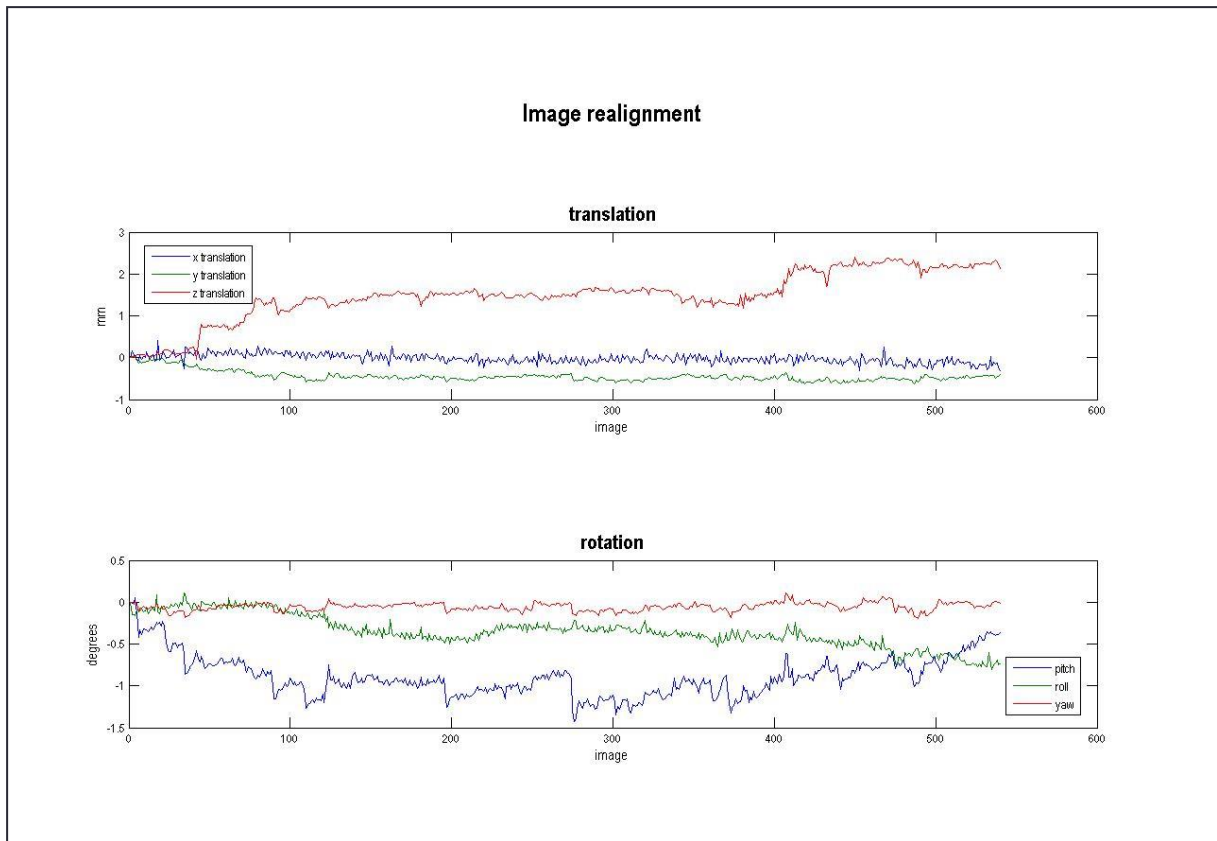
Die Segmentierung dient dazu das strukturelle T1\*-Bild in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor (cerebrospinal fluid, CSF) zu unterteilen.

### **2.5.3. Realignment**

Obwohl die Patienten sediert und auf Schaumstoff gelagert waren, kommt es immer zu minimalen Translations- und Rotationsbewegungen im Scanner.

Zur Reduktion des Bewegungsartefaktes wird beim Realignment ein Referenzbild (meist das erste Bild) aus der Zeitreihe ausgewählt und alle anderen Bilder nach diesem Referenzbild ausgerichtet. Hierfür müssen 6 Parameter, der sogenannte „rigid body“, bestimmt werden, um die Transformation zwischen dem jeweiligen Bild und dem Referenzbild zu beschreiben. Der „rigid body“ besteht aus 3 Translationsbewegungen in den 3 Raumachsen x (Rechts-links-Bewegung), y (Oben-unten-Bewegung) und z (Vor-zurück-Bewegung) und den Rotationsbewegungen Neigung (pitch), Scherung (yaw) und Drehung (roll).





**Abbildung 7** Beispiel für die Bewegungen eines Patienten im Scanner.

#### 2.5.4. Normalisierung

Um sicherzustellen, dass definierte Voxel unterschiedlicher Aufnahmen zwischen Versuchspersonen die gleiche Hirnstruktur repräsentieren und überhaupt Gruppenanalysen auf Voxelbasis durchführen zu können, müssen die individuellen Gehirne in einem definierten Messraum dargestellt werden.

So wird in diesem Schritt eine „Normalisierung“ der anatomischen Bilder und EPI-Bilder auf ein standardisiertes MNI-(Montreal Neurological Institute, QC, Kanada)-Gehirn durchgeführt.

Um in einem späteren Schritt die einzelnen „Regions of interest“ (ROI) besser definieren zu können, wurde (wie ansonsten an dieser Stelle in anderen fMRT-Studien üblich) auf ein Smoothing mit einem isotopen Gauss'schen Kernel verzichtet (Galka et al., 2010, Nomura et al., 2010).

## 2.6. Extraktion der BOLD-Zeitreihen im Resting state

Der BOLD-Zeitverlauf (Zeitreihe) der 15 „Regions of interest“ (8 mm Ausdehnung) wurde für jeden Patienten separat extrahiert (die entsprechenden Koordinaten sind in Tabelle 3 aufgeführt). Auf diese Weise wurden Regionen in die Analyse integriert, die das Default Mode Netzwerk repräsentieren, die visuelle Wahrnehmung, das episodische Gedächtnis, Verhaltensgrundlagen, sowie subcorticale Strukturen, von welchen in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte, dass sie an der Pathogenese von Epilepsien beteiligt sein können (Miyashita, 1993, Rombouts et al., 2003, Vincent et al., 2006, Siniatchkin et al., 2007b, Fair et al., 2008, Nomura et al., 2010, Siniatchkin et al., 2010, Zhang et al., 2012).

Die Konnektivitätsanalyse wurde nach der von Fair et al. beschriebenen Methode durchgeführt (Fair et al., 2008). Um physiologisches Rauschen vom Herzen und der Atmung zu reduzieren, fand, wie schon zuvor von Nomura und Kollegen (Nomura et al., 2010) beschrieben, eine Bandpass-Filterung des BOLD-Signals bei 0,005–0,08 Hz statt (Butterworth-Filter, Filterordnung 13, Signaldämpfung bei einem Stopband von 30 dB).

Nr.	Region	Abkürzung	MNI Koordinaten		
01	Medialer präfrontaler Cortex (ventral)	mPFC_vent	-3	39	-2
02	Medialer präfrontaler Cortex (anterior)	mPFC_ant	1	54	21
03	Posteriorer cingulärer Cortex	Post_cin	-2	-36	37
04	Lateraler parietaler Cortex (links)	L_lat_pa	-47	-67	36
05	Lateraler parietaler Cortex (rechts)	R_lat_pa	53	-67	36
06	Superiorer frontaler Cortex (links)	L_sup_fr	-14	38	52
07	Superiorer frontaler Cortex (rechts)	R_sup_fr	17	37	52
08	Inferiorer Temporallappen (links)	L_inf_te	-61	-33	-15
09	Inferiorer Temporallappen (rechts)	R_inf_te	65	-17	-15
10	Gyrus parahippocampalis (links)	L parah	-22	-26	-16
11	Gyrus parahippocampalis (rechts)	R parah	25	-26	-14
12	Retrosplenium	Retrospl	3	-51	8
13	Thalamus (rechts)	R_Thalam	8	-11	12
14	Thalamus (links)	L_Thalam	-8	-11	13
15	Hirnstamm	Hirnsta	0	-25	-14

**Tabelle 3** MNI-Koordinaten der „Regions of interest“ (ROIs) aus der funktionellen Konnektivitätsanalyse



## **2.7. Statistische Auswertung**

Jedes einzelne ETP wurde als ein Impuls betrachtet, der eine entsprechende Aktivitätsänderung des Hirns mit veränderter Oxygenierung (BOLD-Antwort) hervorruft und in eine Zeitreihe geschrieben (siehe oben). Um den realen BOLD-Verlauf zeitlich so exakt wie möglich nachzubilden, wird ein Modell des Verlaufs eines MR-Signals berechnet und mittels multipler Regression und nachfolgender Statistik im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells (ALM) voxelweise mit dem realen Verlauf des MR-Signals verglichen. Hierzu wird die Impulsantwort der ETPs in Form der Zeitreihe als sogenannte „Stick-Funktion“ mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function, HRF), wie in SPM5 implementiert, zu einer hypothetischen Antwortfunktion gefaltet. Die HRF stellt also den erwarteten BOLD-Verlauf der ETPs dar. Ausführliche Information siehe 1.2.2. Zusammen mit dem Signal von weißer Substanz, Liquor (CSF) und den 6 Bewegungsparametern aus dem „Realignment“ wurden die Zeitreihen der ETPs als Regressoren betrachtet.

### **2.7.1. Berechnung der Korrelationsmatrizen**

Aus der extrahierten Zeitreihe des BOLD-Signals wurde für jeden einzelnen Patienten eine 15 x 15 Korrelationsmatrix von jeder ROI erstellt. Somit stellt die Matrix eine Korrelationsmatrix des regressierten Signales aus den ROI dar. Um den individuellen BOLD-Signalverlauf vergleichen und die interindividuellen Unterschiede berücksichtigen zu können, wurden die Daten von jeder ROI Fisher z-transformiert. Anschließend erfolgte unter Verwendung der Schmidt-Hunter-Methode für multiple Vergleiche die Zusammenfassung der einzelnen Korrelationskoeffizienten zu einem Gruppenwert (Hunter und Schmidt, 2004, Fair et al., 2008).

### **2.7.2. Direkter Gruppenvergleich**

Für den direkten Gruppenvergleich zwischen den Hauptgruppen „monofokal“ und „multifokal“ und den jeweiligen Untergruppen „BECTS“, „LGS“ etc. wurde ein zweiseitiger t-Test ( $p < 0,05$ ) durchgeführt. Es fehlt eine einheitliche Definition für die Auswahl der optimalen Schwelle für die Visualisierung der funktionellen Konnektivität, daher wurden zahlreiche Schwellen in der Literatur verwendet (Church et al., 2009, Fair et al., 2009, Fair et al., 2010, Stevens et al., 2012). Um das Risiko zu minimieren die physiologisch unbedeutenden und verrauschten Korrelationen durch die Wahl einer besonders niedrigen Schwelle überzubewerten, haben Stevens und Kollegen eine valide Schwelle berechnet. Sie haben

eine Schwelle mit  $r \geq 0,25$  bis  $r \geq 0,3$  als signifikant festgelegt. Daher sind die Ergebnisse in dieser Studie, die, was die Anzahl der analysierten Fälle betrifft, vergleichbar mit der Arbeit von Stevens ist, mit einer Visualisierungsschwelle von  $r \geq 0,3$  dargestellt (Abbildung 8).

## **2.8. Varianztestung**

Die Zerlegung der Varianz der Daten in einzelne Komponenten, welche durch die Regressoren (Regressoren für die Bewegungsparameter aus dem Realignment, BOLD-Signal der weißen Substanz, des Liquors und der epilepsietypischen Potentiale) erklärt sind, fand wie folgt statt. Für jeden Patienten und jede ROI wurde ein Vektor aus der Gesamtvarianz aller Regressoren (gewichtet nach den korrespondierenden Regressionskoeffizienten) und der Residualvarianz der korrespondierenden Regression erstellt. Die Varianzen der Regressoren wurden dann über die Summe der Elemente dieses Vektors normalisiert. Schließlich wurden die Ergebnisse über die ROIs gemittelt und in die Gruppen „monofokal“ und „multifokal“ unterteilt. Diese beiden Verteilungen wurden mittels eines Standard t-Tests verglichen. Zusätzlich wurden die Gruppen hinsichtlich der maximalen Translation und Rotation jedes Patienten basierend auf den Realignment Parametern der SPM-Analyse getestet. Die Unterscheidung zwischen beiden Gruppen erfolgte mit Hilfe des Standard t-Tests. Ab einem  $p < 0,05$  wurde ein Ergebnis als signifikant angesehen.

## **2.9. Elektrophysiologie**

Verschiedene Schlafstadien sind durch spezifische Muster lokaler und globaler funktioneller Konnektivität gekennzeichnet (Horovitz et al., 2009, Samann et al., 2011, Tagliazucchi et al., 2012, Tagliazucchi et al., 2013, Tagliazucchi and Laufs, 2014). Um einen Einfluss des Schlafs auf die Ergebnisse dieser Studie auszuschließen, wurden die Schlafstadien jedes einzelnen EEGs nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968) markiert. Die Art der ETPs stimmte mit dem vor der EEG-fMRT-Messung aufgenommenem Routine-EEG überein. Mit Ausnahme von Patient 6 und 32 (welche spike-slow-wave Paroxysmen zeigten) waren alle ETPs vom Spike Typ. Die Gruppenunterschiede wurden dann mittels wiederholter Messungen der Varianzanalyse (ANOVA) für jede einzelne Hauptgruppe (monofokale versus multifokale Epilepsie) sowie für die Untergruppen (LGS versus andere multifokale Epilepsien und BECTS versus fokale Epilepsien unbekannter Ursache) evaluiert (siehe auch Teil 3: Ergebnisse).

### **3. Ergebnisse**

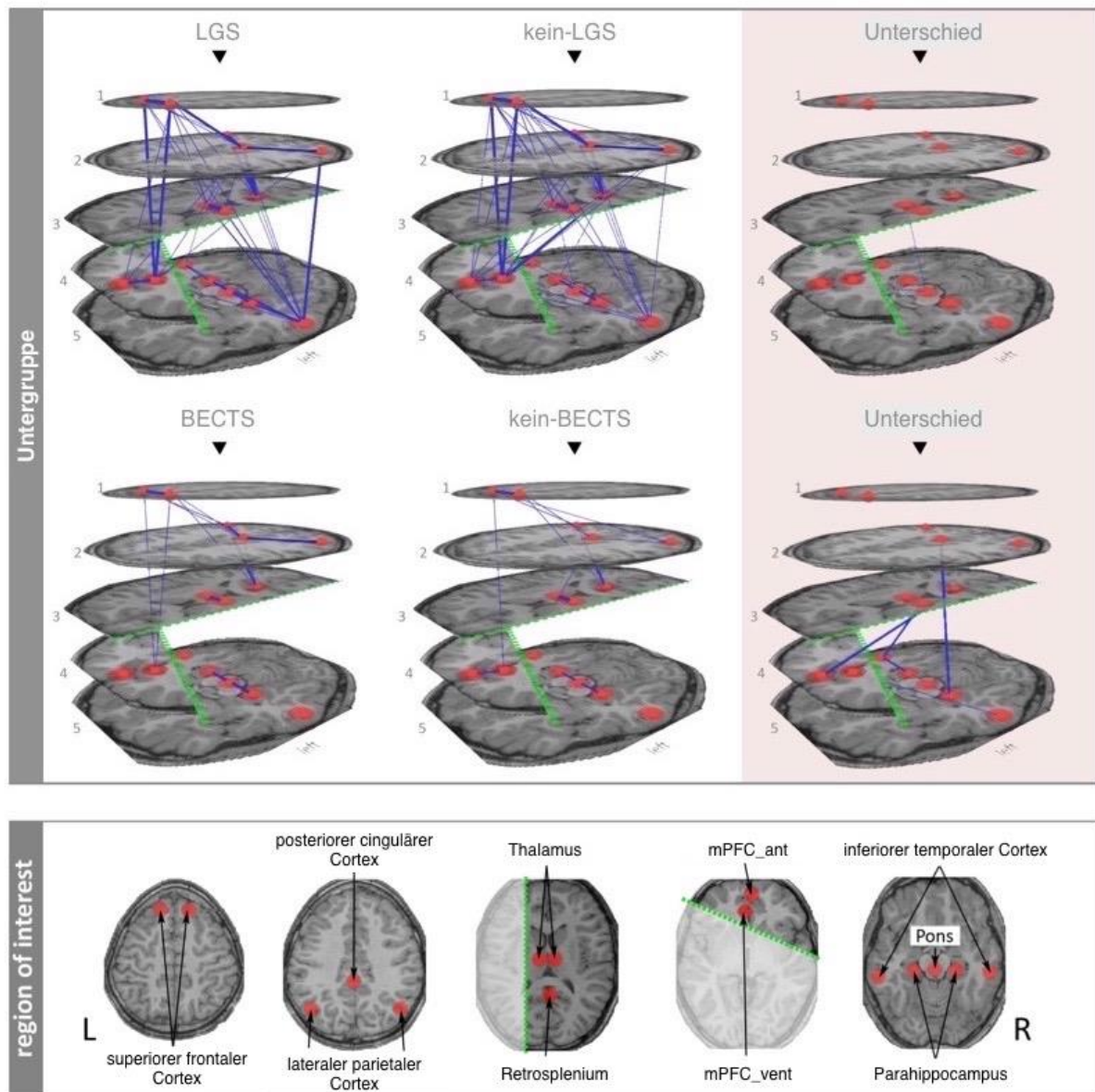
#### **3.1. Patienten mit monofokaler Epilepsie**

Patienten mit monofokaler Epilepsie sind durch eine hohe Korrelation zwischen den homologen interhemisphärischen Hirnregionen gekennzeichnet. Langstreckige funktionelle Konnektivität, vor allem in der fronto-okzipitalen Ausdehnung war spärlich ausgebildet (Abbildung 8). Die stärkste interhemisphärische Korrelation wurde zwischen den Thalami gefunden, gefolgt von den Parahippocampi, den lateralen parietalen Cortices und den superioren frontalen Cortices. Die Untergruppe „BECTS“ zeigte ähnliche Ergebnisse. Unterschiede zwischen „BECTS“ und dem Rest der „monofokalen“ Gruppe wurden zwischen folgenden regions of interest mit einer stärkeren Korrelation für „BECTS“ beobachtet ( $p < 0,05$ ): linker Parahippocampus und posteriorer cingulärer Cortex, ventraler medialer präfrontaler Cortex und Hirnstamm, linker Thalamus und rechter inferiorer Temporallappen, linker Parahippocampus und rechter inferiorer Temporallappen, linker inferiorer Temporallappen und anteromedialer präfrontaler Cortex sowie rechter inferiorer Temporallappen und rechter Parahippocampus.

#### **3.2. Patienten mit multifokaler Epilepsie**

Patienten mit multifokaler Epilepsie zeigten sowohl kurzstreckige als auch langstreckige funktionelle Konnektivität. Die stärkste Korrelation wurde zwischen den homologen interhemisphärischen Hirnregionen gefunden, wie zum Beispiel den Thalami, den superioren frontalen Cortices und den lateralen parietalen Cortices. Die stärkste intrahemisphärische Korrelation (Korrelation innerhalb einer Großhirnhälfte), konnte zwischen dem posterioren cingulären Cortex und dem Retrosplenium, dem posterioren cingulären Cortex und dem parietalen Cortex, dem posterioren cingulären Cortex und dem linken superioren frontalen Cortex, sowie zwischen dem antero- und ventromedialen präfrontalen Cortex und dem anteromedialen präfrontalen Cortex und dem linken superioren frontalen Cortex festgestellt werden. Darüber hinaus wurden zwischen dem linken Temporallappen und dem linken parietalen Cortex starke Korrelationen beobachtet. Im Gegensatz zur „monofokalen“ Gruppe hatten mehr Korrelationen einen größeren Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) mit 0,3. Mit Ausnahme des Hirnstamms war jede ROI funktionell integriert. Die Untergruppe „LGS“ zeigte ein funktionelles Konnektivitätsmuster, welches dem Konnektivitätsmuster der gesamten „multifokalen“ Gruppe ähnelte. Signifikante Unterschiede zwischen der Untergruppe „LGS“

und dem Rest der „multifokalen“ Gruppe wurden für die Korrelationen zwischen dem ventromedialen präfrontalen Cortex und dem Retrosplenium sowie zwischen dem rechten Thalamus und dem Hirnstamm gefunden ( $p < 0,05$ ).



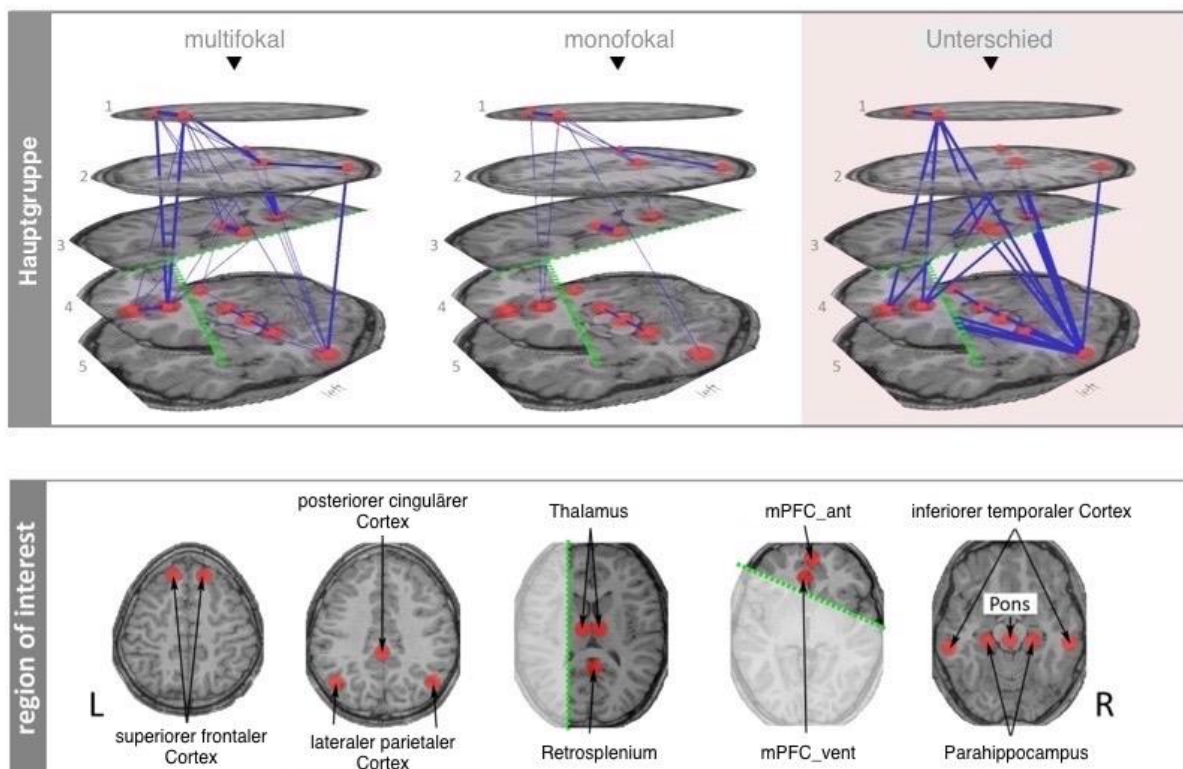
**Abbildung 8a Ergebnisse der Konnektivitätsanalyse, Untergruppe.**

Die Gruppen sind in Reihen dargestellt. Alle Korrelationskoeffizienten  $r \geq 0,3$  werden für die jeweilige Gruppe gezeigt. Je dicker die Linie, desto stärker die Korrelation. Für die direkte Unterscheidung zwischen beiden Gruppen wurde ein  $p < 0,05$  gewählt. Die dritte und vierte Hirnschicht sind nur zum Teil dargestellt, um darunterliegende Schichten besser erkennen zu können. Die beiden Hauptgruppen sind jeweils unterteilt in (1) „BECTS“ vs. „kein- BECTS“ und (2) „LGS“ vs. „kein- LGS“. Die Unterschiede sind hier relativ schwach.

### 3.3. Gruppenunterschiede zwischen „Monofokal“ und „Multifokal“

Hinsichtlich der Stärke der Korrelationen zwischen Patienten mit monofokaler und multifokaler Epilepsie wurden für die folgenden Korrelationen signifikante Unterschiede mit stärkerer Korrelation in der Gruppe multifokal beobachtet ( $p < 0,05$ ): zwischen linkem Temporallappen und dem ventromedialen präfrontalen Cortex, den Retrospleni, den linken superioren frontalen Cortices, den anteromedialen präfrontalen Cortices, dem rechten und linken Thalamus, dem rechten und linken Parahippocampus, dem rechten und linken lateralen parietalen Cortex und dem posterioren cingulären Cortex sowie zwischen den linken superioren Cortices, dem antero- und ventromedialen präfrontalen Cortex, dem rechten superioren frontalen Cortex und dem rechten und linken Thalamus.

Darüber hinaus finden sich signifikante Unterschiede zwischen dem anteromedialen präfrontalen Cortex und dem Retrosplenium, dem anteromedialen präfrontalen Cortex und dem posterioren cingulären Cortex sowie zwischen dem rechten inferioren Temporallappen und dem rechten Parahippocampus.



**Abbildung 8b Ergebnisse der Konnektivitätsanalyse, Hauptgruppe.**

Erläuterung siehe 8a.

Die stärksten Unterschiede sind zwischen den Gruppen „monofokal“ und „multifokal“ zu sehen.

### 3.4. Varianz

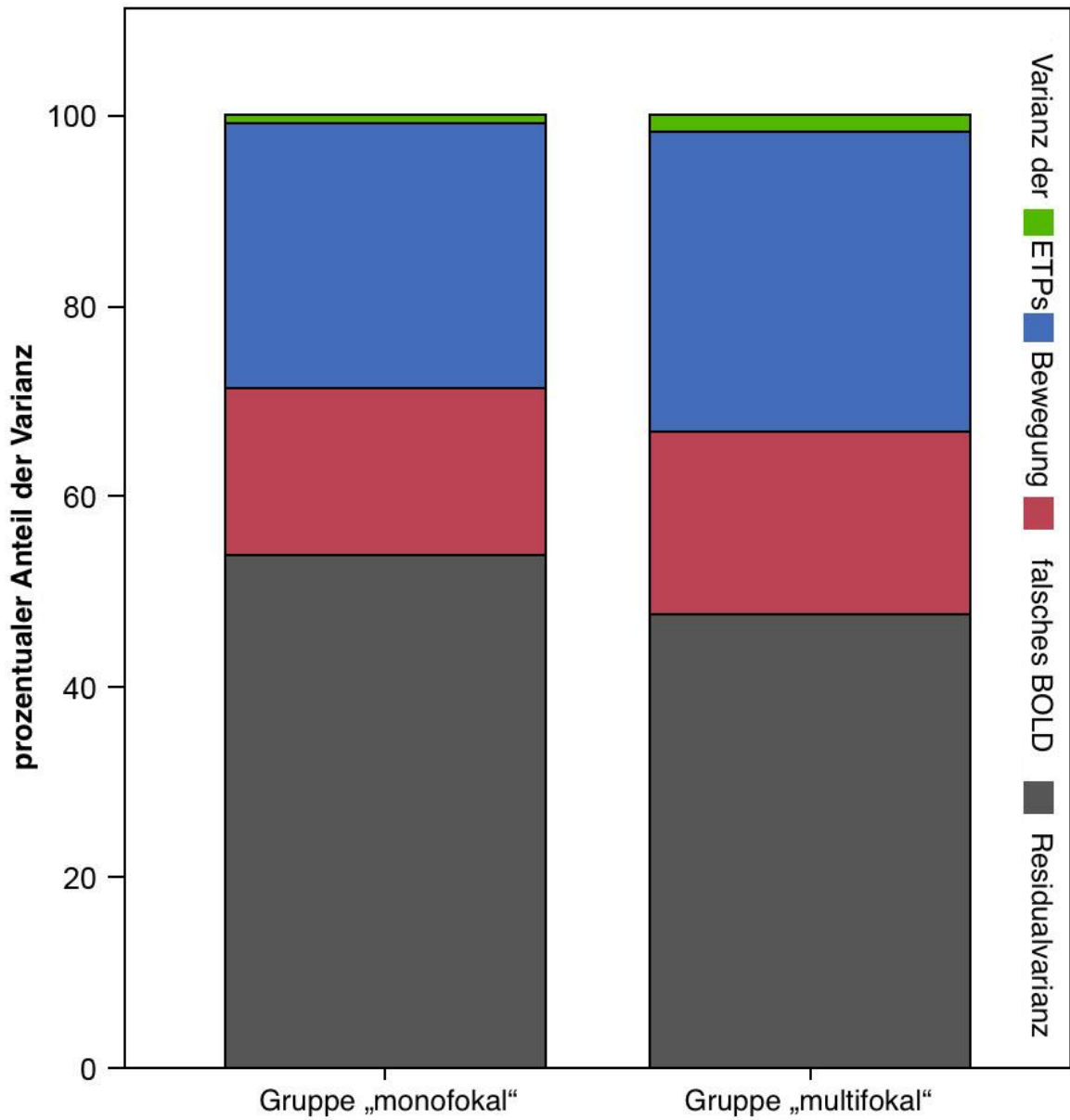
In der „multifokalen“ Gruppe gestaltete sich der Anteil der Varianz wie folgt: epilepsietypische Potentiale (ETP) 1,4 % +/- 1,0 %, BOLD-Signal von weißer Substanz und Liquor 18,7 % +/- 10,9 %, Bewegungsparameter (aus dem Realignment) 32,0 % +/- 18,0 %, Residualvarianz 47,9 % +/- 14,5 %. Die „monofokale“ Gruppe zeigte folgende Anteile der Varianz: epilepsietypische Potentiale (ETP) 0,3 % +/- 0,3 %, BOLD-Signal von weißer Substanz und Liquor 17,2 % +/- 11,0 %, Bewegungsparameter (aus dem Realignment) 28,3 % +/- 14,1 %, Residualvarianz 54,1 % +/- 19,4 %.

Mit Ausnahme der ETPs ( $t_{(31)} 4,391$ ;  $p < 0,001$ ) unterschieden sich die Varianzen des BOLD-Signals von weißer Substanz und Liquor, der Bewegungsparameter und die Residualvarianz nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (Abbildung 9).

Die am geringsten ausgeprägte Varianz zeigten die epilepsietypischen Potentiale. Die am stärksten ausgeprägte Varianz wurde durch die Residualvarianz gebildet. Zwischen der „multifokalen“ und „monofokalen“ Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Translations- (Mittelwert 0,64 mm +/- 0,81 mm beziehungsweise 1,44 mm +/- 2,12 mm;  $t_{31} = 1,409$ ,  $p = 0,169$ ) und der maximalen Rotationsparameter (Mittelwert 0,78° +/- 1,40° beziehungsweise 1,59° +/- 2,26°;  $t_{(31)} = 1,228$ ,  $p = 0,229$ ) basierend auf den Realignment Parametern der SPM5-Analyse.

### 3.5. Elektrophysiologie

Mittels ANOVA wurden die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Schlafstadien durch wiederholte Messungen untersucht. In beiden Hauptgruppen (multifokal vs. monofokal) zeigte sich überwiegend das Schlafstadium 2 ( $F_{(1,31)} = 94.806$ ;  $p = .000$ ). Die Schlafstadien unterschieden sich nicht zwischen den beiden Hauptgruppen ( $F_{(1,31)} = .716$ ;  $p = .404$ ). Das Gleiche galt auch für die beiden Untergruppen ( $F_{(3,29)} = .787$ ;  $p = .511$ ).



**Abbildung 9 Varianz der Daten vor der Regressionsanalyse.**

ETPs (grün), Bewegungsparameter (blau), BOLD-Signal der nicht-grauen Substanz (entspricht dem Signal des Liquors und der weißen Substanz, rot) und die Residualvarianz (grau). Die Varianz der ETPs spielt insgesamt eine untergeordnete Rolle mit im Mittel 0,3 % in der „monofokalen“ Gruppe und 1,4 % in der „multifokalen“ Gruppe.

## 4. Diskussion

Diese Studie hat 3 wichtige Ergebnisse gezeigt: (1) Patienten mit monofokaler Epilepsie sind durch kurzstreckige interhemisphärische funktionelle Konnektivität charakterisiert, wohingegen Patienten mit multifokaler Epilepsie funktionelle Konnektivität auf kurzen und langen Distanzen zeigen und insgesamt erheblich mehr Korrelationen innerhalb des Default Mode Netzwerkes vorweisen als Patienten mit monofokaler Epilepsie; (2) die Unterschiede innerhalb der Untergruppen zwischen Patienten mit und ohne BECTS und mit und ohne LGS sind vernachlässigbar gering; (3) diese beschriebenen Veränderungen lassen sich nicht auf epilepsietypische Potentiale (Spikes) oder Unterschiede im Schlafstadium zurückführen.

### 4.1. Funktionelle Konnektivität bei Patienten mit monofokaler Epilepsie

Patienten mit monofokaler epileptischer Aktivität zeichneten sich durch eine deutlich ausgeprägte kurzstreckige funktionelle Konnektivität vor allem zwischen den homologen interhemisphärischen Hirnregionen aus und ließen langstreckige Konnektivität, vor allem zwischen anterioren und posterioren Hirnregionen, vermissen. Dieses Muster der funktionellen Konnektivität im Resting State ähnelt dem von Fair et al. (2008) beschriebenen Konnektivitätsmuster, welches eine eher spärliche Konnektivität besonders zwischen räumlich entfernten Arealen im Default Mode Netzwerk gesunder Kinder - verglichen mit Erwachsenen - im Wachzustand zeigte. Verglichen mit Erwachsenen, zeigten Kinder eine weniger ausgeprägte funktionelle Integration des Hirns. Wenngleich die Methodik, ebenso wie Alter und Geschlecht der Stichprobe dieser Studie mit denen von Fair et al. (2008) übereinstimmt, gibt es Faktoren, die bei einem direkten Vergleich der Studien beachtet werden müssen. In dieser Studie wurden die Kinder mit Epilepsie schlafend unter Sedierung untersucht, wohingegen in der Studie von Fair und Kollegen die Kinder untersucht wurden während sie wach waren. Einige Studien haben gezeigt, dass beides, Schlaf und Sedierung, im Verdacht stehen die Spontanaktivität im Default Mode Netzwerk zu reduzieren und die funktionelle Konnektivität zwischen Schlüsselknoten dieses Netzwerkes zu stören (Jacobs et al., 2007, Bettus et al., 2010, Boveroux et al., 2010). Da insbesondere die langstreckigen Verbindungen zwischen den anterioren (frontal) und posterioren (parietal und Precuneus) Hirnregionen durch Schlaf und Sedierung beeinflusst werden, könnten sich diese Faktoren auf das Konnektivitätsmuster dieser Stichprobe ausgewirkt haben. Aus den folgenden Gründen nehmen wir dennoch an, dass der Einfluss von Schlaf nur eine geringe Auswirkung auf unsere Ergebnisse hat: In dieser Studie wurde keine tiefe Sedierung angewendet (im Scanner 75 mg/kg Körpergewicht, maximal 2000 mg Chloralhydrat). Alle Patienten (also



auch die Patienten der Kontrollgruppe) waren sediert und kein Patient erreichte ein höheres Schlafstadium als das 2. Schlafstadium während des größten Teils der Aufzeichnungsdauer (siehe Tabelle 1). Darüberhinaus unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der Schlafstadien ( $F_{(1,31)} = .716$ ;  $p = .404$ ). Es gibt Hinweise darauf, dass sowohl oberflächlicher Non-Rem-Schlaf (Schlafstadium 1 und 2) als auch leichte Sedierung keinen Einfluss auf die Konnektivität im Default Mode Netzwerk haben (Laufs et al., 2007, Greicius et al., 2008, Jacobs et al., 2009, Masterton et al., 2010). Sogar bei narkotisierten Affen konnte das Default Mode Netzwerk als funktionelle Einheit beobachtet werden (Samann et al., 2011). Es ist möglich, dass die in dieser Stichprobe beobachtete gering ausgeprägte funktionelle Konnektivität auf den langen anterior-posterioren Distanzen mit der niedrigen strukturellen Integrität des Default Mode Netzwerkes bei Kindern in Zusammenhang gebracht werden kann (Fair et al., 2008, Greicius et al., 2009). Obwohl der Einfluss von Schlaf und Sedierung auf die funktionelle Konnektivität nicht komplett ausgeschlossen werden kann, ist es bemerkenswert, dass das Muster funktioneller Konnektivität, welches bei wachen Kindern beschrieben wurde (Fair et al., 2008), bei oberflächlichem Non-Rem-Schlaf erhalten bleibt.

Obwohl aus ethischer Sicht eine Kontrollgruppe mit sedierten gesunden Kindern fehlt, scheint die Patientengruppe mit monofokaler Epilepsie eine adäquate Kontrollgruppe für Studien funktioneller Konnektivität bei Kindern mit epileptischen Encephalopathien darzustellen. Betreffend des Vigilanzzustandes gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit monofokaler Epilepsie und multifokaler Epilepsie (Tabelle 1 und 2). Darüberhinaus verfügte die Mehrheit der Kinder mit monofokaler Epilepsie (mit Ausnahme von zwei Patienten mit Landau-Kleffner-Syndrom und einem Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ursache) über eine normale psychomotorische und kognitive Entwicklung. Diese nahezu normale Entwicklung erlaubt es, Vergleiche zwischen Konnektivitätsmustern von Kindern mit monofokaler Epilepsie und den von Fair et al. (2008) beschriebenen Mustern von normal entwickelten Kindern gleichen Alters anzustellen. Und schließlich könnte diese normale Entwicklung auch den Widerspruch zu anderen Studien erklären, welche eine verringerte funktionelle Konnektivität im Default Mode Netzwerk bei Patienten mit fokaler Epilepsie zeigten (Jech et al., 2001, Bartolomei et al., 2004, Amtage et al., 2009, Bettus et al., 2010, Baudrexel et al., 2011). Diese Studien untersuchten Erwachsene mit mesialer Temporallappenepilepsie (mTLE) und Frontallappenepilepsie (FLE). In unserer Studie litt keiner der Patienten an mTLE oder FLE. Es gibt eine Reihe von Studien, die zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mit mTLE kognitive Defizite aufweist (für ein Review siehe Arzimanoglou 2005). Das Ausmaß des kognitiven Defizits korreliert signifikant mit einer Verminderung in der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit mTLE (Bettus et al., 2010). Epilepsietypische Potentiale, die bei mTLE im Temporallappen entstehen, können die

Aktivität im Default Mode Netzwerk stören und hierdurch eine geistige Behinderung hervorrufen (Laufs et al., 2007). Allerdings ist die Beziehung zwischen epilepsietypischen Potentialen und kognitiver Funktion bei extratemporalen Epilepsien unklar. In Studien, wo Kinder mit Rolando-Epilepsie und anderen Formen unbekannter und strukturell-metabolischer monofokaler extratemporaler Epilepsie untersucht wurden, konnte keinerlei Assoziation zwischen epilepsietypischen Potentialen, Deaktivierung oder Konnektivität im Default Mode Netzwerk gesehen werden (Jacobs et al., 2007, Siniatchkin et al., 2007b, Jacobs et al., 2009, Masterton et al., 2010). Die Vermutung liegt nahe, dass einige spezifische Epilepsiesyndrome und Bedingungen, wie zum Beispiel kontinuierliche Spikes und Waves während Non-Rem-Schlaf (Siniatchkin et al., 2010), und nicht nur fokale extratemporale epileptische Aktivität, mit dem Default Mode Netzwerk interagieren und die funktionelle Konnektivität beeinflussen. In dieser Studie sind die Rolando-Epilepsie und monofokale Epilepsien sehr wahrscheinlich durch eine normale altersgerechte funktionelle Konnektivität gekennzeichnet.

Frühere EEG-fMRT-Studien, die sich mit epileptischen Encephalopathien beschäftigt haben, lieferten Hinweise auf syndrom- oder krankheitsspezifische Netzwerke (Siniatchkin et al., 2007b, Siniatchkin et al., 2010, Siniatchkin et al., 2011). Daher scheint es möglich, dass Patienten mit einer bestimmten Epilepsieform, zum Beispiel BECTS, ein ganz spezifisches Konnektivitätsmuster aufweisen. Obwohl die Patienten dieser Studie mit BECTS eine geringfügig andere Konnektivitätsstärke zeigten als die anderen Patienten aus der Gruppe der monofokalen Epilepsien, waren die Unterschiede sehr zart und nicht bedeutend genug, um wirklich daraus Schlüsse bezüglich syndromspezifischer Konnektivitätsmuster zu ziehen. Trotz allem kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass sich jenseits des DMN und subcorticaler Strukturen die funktionelle Konnektivität zwischen den Untergruppen signifikant unterscheidet. Bislang fehlt ein Modell der Pathogenese für BECTS und daher ist es auch nicht möglich a priori-Hypothesen bezüglich BECTS-spezifischer Muster für funktionelle Konnektivität zu entwickeln.

#### **4.2. Erhöhte Konnektivität bei multifokalen Epilepsien**

Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität zeigten eine gesteigerte funktionelle Konnektivität im Default Mode Netzwerk und den zusätzlich untersuchten Hirnregionen. Wie in der Patientengruppe mit monofokaler Epilepsie befanden sich die stärksten Korrelationen zwischen den homologen interhemisphärischen Hirnregionen. Darüberhinaus zeigte diese Studie, dass die funktionelle Konnektivität auf den langen Strecken zwischen anterioren und

posterioren Hirnregionen erheblich gesteigert war. Auf Grund der Tatsache, dass die Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität unter Sedierung und während des Schlafs untersucht wurden (ebenso wie die Patienten aus der monofokalen Gruppe) und außerdem eine geistige Behinderung aufwiesen, hätte von einer eher reduzierten funktionellen Konnektivität in dieser Patientengruppe ausgegangen werden können (siehe oben). Dennoch war das Gegenteil der Fall. Dies scheint ziemlich überraschend, da junges Alter, Sedierung, Schlaf und geistige Behinderung mit einer reduzierten funktionellen Konnektivität in Verbindung gebracht werden (Fair et al., 2008, Broyd et al., 2009, Boveroux et al., 2010, Samann et al., 2011). Somit schlussfolgern wir, dass die gesteigerte funktionelle Konnektivität bei den Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität nicht auf genannte Faktoren zurückgeführt werden kann, sondern vielmehr mit der multifokalen Aktivität selbst assoziiert sein könnte.

Es gibt eine Reihe von methodischen Problemen, welche ebenfalls die Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten mit monofokalen und multifokalen Epilepsien erklären könnten. Dass allerdings die Bewegungen der Patienten während der Datengewinnung die Konnektivität beeinflusst haben könnten, ist unwahrscheinlich, weil sich der Anteil der Bewegungsregressoren (realignment parameters) an der Varianz des BOLD-Signals (siehe Varianzanalyse im Ergebnisteil) nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterscheidet. Ein anderer wichtiger Faktor, der einen Einfluss auf die Konnektivität haben könnte, ist die Anzahl der ETPs, die zu einer synchronisierten Aktivierung von Hirnregionen führen. Tatsächlich unterscheiden sich die Gruppen der Patienten mit monofokaler und multifokaler epileptischer Aktivität signifikant hinsichtlich der Anzahl der ETPs und des Anteils der Varianz des BOLD-Signals, der sich durch die ETPs erklärt. Dieser Unterschied stellt eine Limitierung dieser Studie dar. Dennoch erklären die ETPs nur einen sehr geringen Teil der Varianz des BOLD-Signals, nämlich 0,4 Prozent in der Gruppe mit monofokaler Epilepsie und 1,2 Prozent in der Gruppe mit multifokaler epileptischer Aktivität. Daher ist es problematisch die Anzahl der ETPs verantwortlich für die gesteigerte funktionelle Konnektivität in der multifokalen Gruppe zu machen, obgleich ein Einfluss der ETPs nicht komplett ausgeschlossen werden kann. Da offensichtlich Alter, Vigilanzzustand, Anzahl der ETPs und Bewegungsparameter keine ausreichende Erklärung für die gesteigerte funktionelle Konnektivität in der Gruppe mit multifokaler epileptischer Aktivität liefern, nehmen wir an, dass diese gesteigerte Konnektivität einen pathologischen Zustand des Hirns widerspiegelt, welcher die Patienten für multifokale Aktivität prädisponiert. Es kann vermutet werden, dass die gesteigerte funktionelle Konnektivität auf eine gesteigerte Erregbarkeit innerhalb der neuronalen Netzwerke und eine veränderte Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Schaltkreisen zurückzuführen ist. So reduzieren

GABAerge Substanzen mit antiepileptischer Wirkung wie zum Beispiel Propofol und Benzodiazepine die funktionelle Konnektivität im Default Mode Netzwerk erheblich (Boveroux et al., 2010). Und im Gegensatz hierzu führt eine durch Kokainkonsum hervorgerufene verminderte inhibitorische Steuerung der GABAergen Neurone und demnach erhöhte corticale Erregbarkeit zu einer gesteigerten funktionellen Konnektivität (Li et al., 2011). Außerdem ist die bei Tremor verminderte inhibitorische Steuerung des Nucleus subthalamicus auf eine erhöhte Synchronität zwischen den Basalganglien und dem motorischen Cortex begründet, was sich durch eine gesteigerte cortico-subcorticale funktionelle Konnektivität veranschaulichen lässt (Jech et al., 2001, Amtage et al., 2009, Baudrexel et al., 2011). Die Vermutung liegt nahe, dass die generelle Erhöhung der corticalen Erregbarkeit auf Grund des exzitatorischen/ inhibitorischen Ungleichgewichts zu einer gesteigerten neuronalen Synchronität führt, die epileptische Anfälle bei Individuen begünstigt (Bartolomei et al., 2004, Uhlhaas and Singer, 2006). Elektrophysiologische Untersuchungen sowohl bei Tiermodellen als auch am Menschen haben eine erhöhte Synchronisierung in der epileptogenen Zone während der Anfälle und in der interiktalen Phase gezeigt (Bragin et al., 1999, Bartolomei et al., 2004). Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität mit verschiedenen epileptogenen Zonen dürften durch eine erhöhte Synchronisierung von entfernten Hirnarealen charakterisiert sein (Noriega-Sanchez and Markand, 1976). Vor allem bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom könnte diese ausgedehnte corticale Synchronisierung aus den abnormen afferenten Einflüssen der *Formatio reticularis* des Hirnstamms und der pathologischen thalamo-corticalen Beeinflussung resultieren. In dieser Studie wurden alle Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom mit einer konventionellen General Linear Model (ALM) Analyse der fMRT-Zeitreihen der ETPs untersucht, welche eine deutliche Aktivierung des Hirnstamms und des Thalamus sowie ausgedehnte individuelle Aktivierungen in verschiedenen corticalen Regionen bei jedem einzelnen LGS-Patienten gezeigt hat (Siniatchkin et al., 2011). Da der Hirnstamm Kontrolle über die Steuerungsfunktionen des Thalamus ausübt, indem er den Nucleus reticularis thalami beeinflusst, könnte Hirnstammaktivität zu diffusen Veränderungen in der corticalen Erregbarkeit führen, welche den Neocortex zu multifokaler epileptischer Aktivität begünstigt (Hrachovy and Frost, 2003, Steriade, 2005). Wie in dieser Studie gezeigt, können diese diffusen Veränderungen der corticalen Erregbarkeit in einer gesteigerten Synchronisierung (repräsentiert als vermehrte funktionelle Konnektivität) resultieren. In dem Fallbericht eines 5-jährigen Jungen mit multifokaler epileptischer Aktivität und klinisch diagnostiziertem LGS konnte ebenfalls eine gesteigerte funktionelle Konnektivität gezeigt werden (Pizoli et al., 2011). Bei diesem Patienten war eine chaotische Synchronisation der verschiedenen Hirnareale vorhanden. Nach Durchführung einer partiellen Callosotomie (Durchtrennung der vorderen 2/3 des Corpus callosum) und der Reanalyse desselben

Patientin konnten die Autoren eine nahezu physiologische Architektur des DMN nachweisen. Zeitgleich zeigte der Patient eine Remission der Anfälle und Verbesserung der kognitiven Entwicklung, sowie eine Reduzierung der pathologischen Aktivität im Routine-EEG. Unsere Daten unterstützen diese Ergebnisse. Zusammenfassend können wir feststellen, dass eine gesteigerte funktionelle Konnektivität nicht speziell mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom verbunden ist, sondern vielmehr eine allgemeine Prädisposition des Hirns für multifokale Aktivität widerspiegelt. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Musters und der Stärke der Korrelation zwischen den ROIs bei Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität mit und ohne Lennox-Gastaut-Syndrom. Es bleibt zu untersuchen, ob die retikulo-corticalen und die thalamo-corticalen Projektionen ebenfalls zu gesteigerter funktioneller Konnektivität bei multifokalen Epilepsien abgesehen vom LGS beitragen. Welche Mechanismen auch immer dem Ganzen zu Grunde liegen mögen, die gesteigerte funktionelle Konnektivität scheint mit multifokaler Aktivität assoziiert zu sein. Allerdings sollte diese Assoziation in weiteren Studien mit epileptischen Encephalopathien und anderen Syndromen überprüft werden.

Diese Arbeit wurde vom 26.-30. Juni 2011 auf dem Human Brain Mapping (HBM) Kongress in Kanada, Québec City als Poster mit dem Titel „multifocality is based on pathological increased connectivity in the default mode network“ (poster number 175 MT) und als „Oral Session“ (27.06.2011 18:00) einem breiten Publikum vorgestellt.

## 5. Zusammenfassung

Multifokale epileptische Aktivität ist ein ungünstiges Merkmal einer Vielzahl von epileptischen Syndromen (Lennox-Gastaut-Syndrom, West Syndrom und schwere fokale Epilepsien) und geht mit einer generellen Vulnerabilität des Gehirns für pathologische Synchronisation einher. Die zu Grunde liegenden Mechanismen der multifokalen Aktivität sind bisher noch ungenügend erforscht.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob pathologische Konnektivität innerhalb der Hirnregionen des Default mode Netzwerkes sowie Thalamus, Hirnstamm und retrosplenialer Cortex Individuen für multifokale epileptische Aktivität prädisponiert.

Hierfür wurden insgesamt 33 Kinder mit multifokaler und monofokaler (Kontrollgruppe) Epilepsie mittels kombiniertem EEG-fMRT (Scanner: 3 Tesla Philips Achieva MR-Scanner, 8-Kanal SENSE Kopfspule, 540 EPI Hirnvolumen mit einer TR von 2250 ms, 64 x 64 Matrix; EEG: 32 Elektroden, Falk-Minor BrainCap und MR-kompatibles EEG Aufnahme-System "BrainAmp-MR", Impedanzen unter 7 kOhm, 5 kHz Sampling Rate) während des Schlafs untersucht. Alle Kinder wurden hierfür mit Chloralhydrat sediert. Nach der Gradienten- und Puls-Artefakt-Korrektur mittels BrainVision Analyzer Software wurden die ETPs markiert. Es fand eine Korrektur des Bewegungsartefaktes der fMRT-Daten und eine Normalisierung mit dem MNI-Gehirn mit der SPM-5 Software statt. Zusammen mit dem Signal von weißer Substanz, Liquor (CSF) und den 6 Bewegungsparametern aus dem „Realignment“ wurden die Zeitreihen der ETPs als Regressoren betrachtet. Anschließend wurde das BOLD-Signal der 15 Regions of interest extrahiert und zeitlich korreliert (funktionelle Konnektivität im Resting state).

Patienten mit monofokaler Epilepsie waren charakterisiert durch starke Korrelationen zwischen den korrespondierenden interhemisphärischen homotopen Regionen. Dieses Muster mit ausgeprägter Kurzstanz- und schwacher Langstanz-Konnektivität ähnelt dem Konnektivitätsmuster, welches für gesunde Kinder beschrieben ist. Patienten mit multifokaler epileptischer Aktivität zeigten hingegen erheblich stärkere Korrelationen zwischen einer Vielzahl von Regionen des DMN sowie dem Thalamus und Hirnstamm mit signifikantem Anstieg der langstreckigen Konnektivität im Vergleich zu den Kindern mit monofokaler epileptischer Aktivität. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit multifokaler Epilepsie gab es keine Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Konnektivität zwischen Patienten mit oder ohne Lennox-Gastaut-Syndrom.

Diese Studie zeigt, dass multifokale Aktivität mit einer gesteigerten funktionellen Konnektivität des Hirns vor allem auf den langen Distanzen assoziiert ist. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass diese ausgeprägte funktionelle Konnektivität die generelle Vulnerabilität des Hirns für pathologische Synchronisation darstellt.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1997) Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 38:1255-1256.
- (2000) Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* 41:1350-1356.
- Allen PJ, Josephs O, Turner R (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12:230-239.
- Amtage F, Henschel K, Schelter B, Vesper J, Timmer J, Lucking CH, Hellwig B (2009) High functional connectivity of tremor related subthalamic neurons in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 120:1755-1761.
- Bai X, Guo J, Killory B, Vestal M, Berman R, Negishi M, Danielson N, Novotny EJ, Constable RT, Blumenfeld H (2011) Resting functional connectivity between the hemispheres in childhood absence epilepsy. *Neurology* 76:1960-1967.
- Bartolomei F, Wendling F, Regis J, Gavaret M, Guye M, Chauvel P (2004) Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 61:89-104.
- Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, Steinmetz H, Deichmann R, Roeper J, Hilker R (2011) Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage* 55:1728-1738.
- Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254:716-719.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685.
- Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S, Guedj E, Chauvel P, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Guye M (2010) Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1147-1154.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34:537-541.
- Blom S, Heijbel J (1982) Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: a follow-up study in adulthood of patients initially studied as children. *Epilepsia* 23:629-632.
- Blume WT (1978) Clinical and electroencephalographic correlates of the multiple independent spike foci pattern in children. *Ann Neurol* 4:541-547.
- Blume WT (2001) Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 3:183-196.

- Bonanni P, Parmeggiani L, Guerrini R (2002) Different neurophysiologic patterns of myoclonus characterize Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsia* 43:609-615.
- Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueldre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant JF, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M (2010) Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 113:1038-1053.
- Bragin A, Engel J, Jr., Wilson CL, Fried I, Buzsaki G (1999) High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 9:137-142.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *NeurosciBiobehavRev* 33:279-296.
- Buckner RL, Vincent JL (2007) Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage* 37:1091-1096; discussion 1097-1099.
- Church JA, Fair DA, Dosenbach NU, Cohen AL, Miezin FM, Petersen SE, Schlaggar BL (2009) Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain* 132:225-238.
- Dulac O, N'Guyen T (1993) The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 34 Suppl 7:S7-17.
- Engel J (2005) *Epilepsy : global issues for the practicing neurologist*. New York: Demos.
- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL (2008) The maturing architecture of the brain's default network. *ProcNatlAcadSciUSA* 105:4028-4032.
- Fair DA, Cohen AL, Power JD, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Schlaggar BL, Petersen SE (2009) Functional brain networks develop from a "local to distributed" organization. *PLoS Comput Biol* 5:e1000381.
- Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, Dias TG, Mills KL, Blythe MS, Giwa A, Schmitt CF, Nigg JT (2010) Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 68:1084-1091.
- Flavell JH (1999) Cognitive development: children's knowledge about the mind. *Annu Rev Psychol* 50:21-45.
- Fox MD, Raichle ME (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *NatRevNeurosci* 8:700-711.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:9673-9678.
- Fransson P (2005) Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 26:15-29.



- Fransson P (2006) How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 44:2836-2845.
- Friston KJ (1994) Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human brain mapping* 2:56-78 % @ 1065-9471.
- Galka A, Siniatchkin M, Stephani U, Groening K, Wolff S, Bosch-Bayard J, Ozaki T (2010) Optimal HRF and smoothing parameters for fMRI time series within an autoregressive modeling framework. *J Integr Neurosci* 9:429-452.
- Gastraut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Regis H, Dravet C, Bernard R, Pinsard N, Saint-Jean M (1966) Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia* 7:139-179.
- Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR (2000) Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 41:395-399.
- Gotman J, Grova C, Bagshaw A, 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 U S A* 102:15236-15240.
- Gotman J, Kobayashi E, Bagshaw AP, Benar CG, Dubeau F (2006) Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *J Magn Reson Imaging* 23:906-920.
- Greicius MD, Kiviniemi V, Tervonen O, Vainionpaa V, Alahuhta S, Reiss AL, Menon V (2008) Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *HumBrain Mapp* 29:839-847.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009) Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *CerebCortex* 19:72-78.
- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME (2001) Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4259-4264.
- Heiskala H (1997) Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 38:526-531.
- Hillary FG, Genova HM, Medaglia JD, Fitzpatrick NM, Chiou KS, Wardecker BM, Franklin RG, Jr., Wang J, DeLuca J (2010) The nature of processing speed deficits in traumatic brain injury: is less brain more? *Brain Imaging Behav* 4:141-154.
- Höfling, O., Mirow, B., Becker, G., 1994. Physik Lehrbuch für Unterricht und Selbststudium. Ferd. Dümmlers Verlag.
- Horovitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, Duyn JH (2009) Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:11376-11381.
- Hrachovy RA, Frost JD, Jr. (2003) Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 20:408-425.

- Huettel SA, Song AW, McCarthy G (2004) Functional magnetic resonance imaging: Sinauer Associates Sunderland.
- Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (2004). *Methods of Meta-Analysis: Correcting Error and Bias in Research Findings* (2nd ed.). Thousand Oaks, CA: Sage
- Jacobs J, Kobayashi E, Boor R, Muhle H, Stephan W, Hawco C, Dubeau F, Jansen O, Stephani U, Gotman J, Siniatchkin M (2007) Hemodynamic responses to interictal epileptiform discharges in children with symptomatic epilepsy. *Epilepsia* 48:2068-2078.
- 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.
- Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krasensky J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E (2001) Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 16:1126-1132.
- Kotagal P (1995) Multifocal independent Spike syndrome: relationship to hypsarrhythmia and the slow spike-wave (Lennox-Gastaut) syndrome. *Clin Electroencephalogr* 26:23-29.
- Kuzniecky RI, Jackson GD (2005) *Magnetic resonance in epilepsy : neuroimaging techniques*. Burlington, MA: Elsevier Academic.
- Laufs H, Duncan JS (2007) Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Curr Opin Neurol* 20:417-423.
- Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L (2007) Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp* 28:1023-1032.
- Lemieux L, Daunizeau J, Walker MC (2011) Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Front SystNeurosci* 5:12.
- Li Z, Santhanam P, Coles CD, Lynch ME, Hamann S, Peltier S, Hu X (2011) Increased "default mode" activity in adolescents prenatally exposed to cocaine. *Hum Brain Mapp* 32:759-770.
- Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, Luo C, Lu G, Chen H (2010) Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 5:e8525.
- Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, Luo C, Wang Z, Tan Q, Lu G, Chen H (2011) Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp* 32:883-895.
- Loiseau P, Pestre M, Dartigues JF, Commenges D, Barberger-Gateau C, Cohadon S (1983) Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Ann Neurol* 13:642-648.
- Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu Q, Tang H, Yue Q, Huang X, Chan RC, Collier DA, Meda SA, Pearlson G, Mechelli A, Sweeney JA, Gong Q (2010) Short-term effects of

- antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by "resting state" functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 67:783-792.
- Luo C, Li Q, Lai Y, Xia Y, Qin Y, Liao W, Li S, Zhou D, Yao D, Gong Q (2011) Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 32:438-449.
- Luo C, Li Q, Xia Y, Lei X, Xue K, Yao Z, Lai Y, Martinez-Montes E, Liao W, Zhou D, Valdes-Sosa PA, Gong Q, Yao D (2012) Resting state basal ganglia network in idiopathic generalized epilepsy. *Hum Brain Mapp* 33:1279-1294.
- Markand ON (1977) Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: often called 'Lennox' or "Lennox-Gastaut" syndrome. *Neurology* 27:746-757.
- Markand ON (2003) Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 20:426-441.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007) Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315:393-395.
- Masterton RA, Harvey AS, Archer JS, Lillywhite LM, Abbott DF, Scheffer IE, Jackson GD (2010) Focal epileptiform spikes do not show a canonical BOLD response in patients with benign rolandic epilepsy (BECTS). *Neuroimage* 51:252-260.
- Miyashita Y (1993) Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. *AnnuRevNeurosci* 16:245-263.
- Moeller F, Maneshi M, Pittau F, Gholipour T, Bellec P, Dubeau F, Grova C, Gotman J (2011) Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 52:515-522.
- Moeller F, Siebner HR, Ahlgrimm N, Wolff S, Muhle H, Granert O, Boor R, Jansen O, Gotman J, Stephani U, Siniatchkin M (2009) fMRI activation during spike and wave discharges evoked by photic stimulation. *Neuroimage* 48:682-695.
- Moeller F, Siebner HR, Wolff S, Muhle H, Granert O, Jansen O, Stephani U, Siniatchkin M (2008) Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 49:1510-1519.
- Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Lassker U, Schwabe G, Spanier I, Tams D, Bretscher C, Moldenhauer K, Kurlemann G, Weise S, Tedroff K, Eeg-Olofsson O, Wadellius C, Stephani U (1998) Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 51:1608-1612.
- Nomura EM, Gratton C, Visser RM, Kayser A, Perez F, D'Esposito M (2010) Double dissociation of two cognitive control networks in patients with focal brain lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:12017-12022.
- Noriega-Sanchez A, Markand ON (1976) Clinical and electroencephalographic correlation of independent multifocal spike discharges. *Neurology* 26:667-672.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:9868-9872.

- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89:5951-5955.
- Oguni H, Hayashi K, Osawa M (1996) Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 37 Suppl 3:44-47.
- Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S (1990) Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 44:257-264.
- Panayiotopoulos CP (1999) *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey.
- Panayiotopoulos CP, International League against Epilepsy. (2005) *The epilepsies : seizures, syndromes and management : based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines*. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing.
- Pereira FR, Alessio A, Sercheli MS, Pedro T, Bilevicius E, Rondina JM, Ozelo HF, Castellano G, Covolan RJ, Damasceno BP, Cendes F (2010) Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neurosci* 11:66.
- Pittau F, Grova C, Moeller F, Dubeau F, Gotman J (2012) Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 53:1013-1023.
- Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, Shimony JS, Limbrick DD, Raichle ME, Schlaggar BL, Smyth MD (2011) Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:11638-11643.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:676-682.
- Raichle ME, Snyder AZ (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37:1083-1090.
- Rantala H, Putkonen T (1999) Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 40:286-289.
- Rechtschaffen A, Kales A (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*.
- Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P (2005) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*: John Libbey Eurotext.
- Roger J, Dravet C, Bureau M (1989) The Lennox-Gastaut syndrome. *Cleve Clin J Med* 56 Suppl Pt 2:S172-180.
- Rombouts SA, Stam CJ, Kuijter JP, Scheltens P, Barkhof F (2003) Identifying confounds to increase specificity during a "no task condition". Evidence for hippocampal connectivity using fMRI. *Neuroimage* 20:1236-1245.
- Samann PG, Wehrle R, Hoehn D, Spoormaker VI, Peters H, Tully C, Holsboer F, Czisch M (2011) Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cereb Cortex* 21:2082-2093.

- Siniatchkin M, Coropceanu D, Moeller F, Boor R, Stephani U (2011) EEG-fMRI reveals activation of brainstem and thalamus in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 52:766-774.
- Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, Moeller F, Boor R, Brodbeck V, Michel CM, Rodionov R, Lemieux L, Stephani U (2010) Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 133:2798-2813.
- Siniatchkin M, Moeller F, Jacobs J, Stephani U, Boor R, Wolff S, Jansen O, Siebner H, Scherg M (2007a) Spatial filters and automated spike detection based on brain topographies improve sensitivity of EEG-fMRI studies in focal epilepsy. *Neuroimage* 37:834-843.
- Siniatchkin M, van BA, Jacobs J, Moeller F, Moehring J, Boor R, Wolff S, Jansen O, Stephani U (2007b) Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia* 48:2312-2321.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX (2007) Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 31:977-986.
- Steriade M (2005) Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci* 28:317-324.
- Stevens AA, Tappon SC, Garg A, Fair DA (2012) Functional brain network modularity captures inter- and intra-individual variation in working memory capacity. *PLoS One* 7:e30468.
- Tagliazucchi E, Laufs H (2014) Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep. *Neuron* 82:695-708.
- Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, Borisov S, Jahnke K, Laufs H (2012) Automatic sleep staging using fMRI functional connectivity data. *Neuroimage* 63:63-72.
- Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, Brodbeck V, Borisov S, Jahnke K, Laufs H (2013) Large-scale brain functional modularity is reflected in slow electroencephalographic rhythms across the human non-rapid eye movement sleep cycle. *Neuroimage* 70:327-339.
- Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M (1997) Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia* 38:1283-1288.
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52:155-168.
- Vaessen MJ, Braakman HM, Heerink JS, Jansen JF, Debeij-van Hall MH, Hofman PA, Aldenkamp AP, Backes WH (2012) Abnormal Modular Organization of Functional Networks in Cognitively Impaired Children with Frontal Lobe Epilepsy. *Cereb Cortex*.
- Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, Buckner RL (2006) Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *JNeurophysiol* 96:3517-3531.

- Wan X, Iwata K, Riera J, Ozaki T, Kitamura M, Kawashima R (2006) Artifact reduction for EEG/fMRI recording: nonlinear reduction of ballistocardiogram artifacts. *ClinNeurophysiol* 117:668-680.
- Wang Z, Lu G, Zhang Z, Zhong Y, Jiao Q, Tan Q, Tian L, Chen G, Liao W, Li K, Liu Y (2011) Altered resting state networks in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *Brain Res* 1374:134-141.
- Wu L, Eichele T, Calhoun VD (2010) Reactivity of hemodynamic responses and functional connectivity to different states of alpha synchrony: a concurrent EEG-fMRI study. *Neuroimage* 52:1252-1260.
- Zhang S, Ide JS, Li CS (2012) Resting-state functional connectivity of the medial superior frontal cortex. *CerebCortex* 22:99-111.
- Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Yang Z, Liao W, Chen Z, Shi J, Liu Y (2009) Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting FMRI study. *Neurosci Lett* 458:97-101.

## 7. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Michael Siniatchkin für die Vergabe meines Dissertationsthemas verbunden mit der Möglichkeit als studentische Hilfskraft ein Teil der Arbeitsgruppe „PedBi“ zu werden und einen Einblick in die Welt der EEG-fMRT-Studien bekommen zu haben, danken. Ebenfalls danke ich Herrn Professor Dr. Stephani für die fortwährend motivierenden Worte und die wahnsinnig schnelle Korrektur meiner Arbeit. Mein besonderer Dank gilt Jan Möhring, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und auch nach seinem Ausscheiden aus der Arbeitsgruppe seine Hilfe bei der Umsetzung dieser Arbeit großzügig anbot. Weiterhin bin ich sehr froh und dankbar für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit mit allen Kollegen der Arbeitsgruppe „PedBi“.

Ich danke meinen Eltern, die mir überhaupt erst das Medizinstudium ermöglicht haben und die immer an mich glauben. Weiterhin danke ich Marc Jakusch, meinem Ehemann, für die Liebe und das fortwährende Verständnis, das er einer Medizinerin mit entsprechendem Freizeitkontingent entgegen gebracht hat und immer noch täglich entgegen bringt. Und ich danke meiner Tochter Mathilde Solveig, die so kurz nach der Geburt die gelegentliche Abwesenheit ihrer Mutter zur Fertigstellung der Dissertation so gut toleriert hat.

Die Finanzierung dieses Projekts erfolgte mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, Förderung SI 1419/2-1).

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name: Bianca Jakusch geb. Kröher  
Geburtstag: 08. Dezember 1986  
Geburtsort: Magdeburg

### Beruflicher Werdegang

---

seit 04/2013 Assistenzärztin an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel  
seit 11/2012 Approbation als Ärztin

### Wissenschaft

---

01- 02/2009 Wissenschaftliche Hilfskraft des Präparierkurses, Anatomisches Institut, CAU Kiel  
04/2010 - 01/2012 Studentische Hilfskraft, Forschungsgruppe „PedBI“ um Prof. Siniatchkin, Neuropädiatrie Kiel  
01/2011 Beginn der Promotionsarbeit zum Thema “Multifokale Epilepsie ist mit einer gesteigerten funktionellen Konnektivität assoziiert – Eine kombinierte EEG-fMRT-Studie”, Klinik für Neuropädiatrie, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. med. Siniatchkin, Prof. Dr. med. U. Stephani  
06/2011 Teilnahme am Human Brain Mapping Kongress in Québec Stadt, Kanada und Poster-Präsentation des o.g. Dissertationsthemas

### Hochschulausbildung

---

10/2006 - 10/2012 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
08/2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10/2012 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Schulbildung

---

1993 - 1997 Grundschule „Am Neustädter Feld“, Magdeburg  
1997 - 1998 Sekundarschule „Ernst Reuter“, Magdeburg  
1998 - 1999 Sekundarschule „Johannes Gutenberg“, Magdeburg  
1999 - 2006 Hegel-Gymnasium, Magdeburg  
07/2006 Abitur