

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II (Neuropädiatrie)
(kommissarischer Direktor: Herr PD Dr. med. Andreas van Baalen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Neuronale Netzwerke bei Kindern mit Myoklonisch- atonischer Epilepsie

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

vorgelegt von

Charlotte Rohrmann
aus Rheine
Kiel 2020

1. Berichtstatter:

Prof. Dr. Ulrich Stephani

2. Berichtstatter:

Priv.-Doz. Dr. Nils Gerd Margraf

Tag der mündlichen Prüfung:

24.02.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

27.10.2020

gezeichnet:

Prof. Dr. Johann Roider

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung	III
1.1. Myoklonisch-atonische Epilepsie (Doose Syndrom).....	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Diagnosekriterien der ILAE	1
1.1.3. Ätiologie	2
1.1.4. Klinische Manifestation	3
1.1.5. EEG-Charakteristika	3
1.1.6. Differentialdiagnosen	4
1.1.7. Therapie.....	4
1.1.8. Prognose	6
1.2. Stand der Wissenschaft.....	7
1.2.1. Ruhenetzwerke	7
1.2.1.1. Entdeckung der Ruhenetzwerke	8
1.2.1.2. Default mode Netzwerk	9
1.2.1.3. Saliency Netzwerk.....	10
1.2.1.4. Precuneus Netzwerk	11
1.2.1.5. Quellen- und Konnektivitätsanalyse	11
1.2.2. Frequenzspektren	12
1.2.3. Komplexität der Hirnaktivität	13
1.2.3.1. Rényi-Entropie.....	14
1.2.3.2. Multilineare Singulärwertzerlegungs-Entropie	15
1.3. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	15
2. Methodik.....	17
2.1. Studiendesign.....	17
2.2. Patientenrekrutierung	18
2.3. Erhebung der klinischen Daten	19

2.4.	EEG-Verarbeitung	21
2.5.	Quellen- und Konnektivitätsanalyse	23
2.5.1.	Zerebrale Konnektivität	23
2.5.2.	Durchführung der Quellen- und Konnektivitätsanalyse	24
2.5.2.1.	Lösung des Vorwärtsproblems	25
2.5.2.2.	Lösung des inversen Problems	26
2.5.2.3.	Auswertung der Ergebnisse	28
2.6.	Spektralanalyse	28
2.7.	Komplexitätsanalyse	32
3.	Ergebnisse	33
3.1.	Quellen- und Konnektivitätsanalyse	33
3.2.	Spektralanalyse	37
3.2.1.	Identifikation von Biomarkern	37
3.2.2.	Entwicklung im Therapieverlauf	44
3.3.	Komplexitätsanalyse	47
4.	Diskussion	49
4.1.	Identifikation von Biomarkern	49
4.1.1.	Quellen- und Konnektivitätsanalyse	49
4.1.2.	Spektralanalyse	51
4.2.	Entwicklung im Therapieverlauf	58
4.2.1.	Spektralanalyse	58
4.2.2.	Komplexitätsanalyse	63
5.	Zusammenfassung	67
6.	Literaturverzeichnis	70
7.	Danksagung	88
8.	Veröffentlichungen	89

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
BECTS	Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes im Kindesalter
BOLD	Blood oxygenation level dependent
DICS	Dynamic imaging of coherent sources
DMN	Default mode Netzwerk
EEG	Elektroenzephalogramm
EDF+	European Data Format
EZR	DRK Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche in Ralsdorf
FEM	Finite element method
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
ICA	Independent component analysis
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
LTG	Lamotrigin
MAE	Myoklonisch-atonische Epilepsie
MEG	Magnetoenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PN	Precuneus Netzwerk
ROIs	Regions of interest
SN	Salience Netzwerk
SVD	Singulärwertzerlegung
TLE	Temporallappenepilepsie
TPDC	Zeitaufgelöste partiell gerichtete Kohärenzanalyse

1. Einleitung

1.1. Myoklonisch-atonische Epilepsie (Doose Syndrom)

Das nach seinem Erstbeschreiber Prof. Dr. Hermann Doose benannte Syndrom gehört zu den idiopathischen, generalisierten Epilepsien im Kindesalter. Betroffene Kinder fallen neben myoklonisch-atonischen Anfällen auch durch eine Vielzahl anderer Anfallsarten und eine bis zum Erkrankungsbeginn normale psychomotorische Entwicklung auf (Doose, 1992; Doose et al., 1970).

Bevor es 1970 durch Doose erstmals als eigenständiges Krankheitsbild bezeichnet wurde, gehörte es zunächst zu der Gruppe der Petit-mal Epilepsien und wurde später zum Lennox-Gastaut Syndrom gezählt (Kelley und Kossoff, 2010). Die International League Against Epilepsy (ILAE) klassifizierte die Myoklonisch-atonische Epilepsie (MAE) 1989 als eine symptomatische, generalisierte Epilepsie (International League Against Epilepsy, 1989). Ab 2006 wurde sie dann zur Gruppe der idiopathischen, generalisierten Epilepsien gezählt (Engel, 2006) und schließlich 2010 von der ILAE in „Epilepsie mit myoklonisch-atonischen Anfällen“ umbenannt und zu den elektroklinischen Syndromen im Kindesalter gezählt (Berg et al., 2010).

1.1.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der MAE liegt bei etwa 1:10 000 Kindern und entspricht damit etwa 1-2 % der Epilepsien mit Beginn im Kindesalter (Doose und Sitepu, 1983; Kelley und Kossoff, 2010). Das Erkrankungsalter liegt zwischen sieben Monaten und sechs Jahren mit einem Median von 36 Monaten. Etwa 24 % der Kinder erkranken innerhalb ihres ersten Lebensjahres. Bei diesem frühen Krankheitsbeginn liegt eine gleichgeschlechtliche Verteilung vor (Neubauer et al., 2005). Danach erkranken Jungen etwa doppelt so häufig wie Mädchen (Doose et al., 1970; Kilaru und Bergqvist, 2007; Oguni et al., 2001).

1.1.2. Diagnosekriterien der ILAE

1. Unauffällige Entwicklung bis Anfallsbeginn ohne organische oder anderweitig erkennbare Ursache;

2. Myoklonische, atonische, myoklonisch-atonische, tonische, klonische und generalisiert tonisch-klonische Anfälle sowie Absencen mit Beginn im Alter von sieben Monaten bis sechs Jahren;
3. Zu Beginn unauffälliges Elektroenzephalogramm (EEG) oder Theta-Grundrhythmus, später generalisierte Spike- und Poly-spike-wave-Aktivität mit fehlenden fokalen EEG-Veränderungen;
4. Differentialdiagnostischer Ausschluss von Dravet Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom und Benigner myoklonischer Epilepsie des Kleinkindalters (International League Against Epilepsy, 1989).

1.1.3. Ätiologie

Der Pathomechanismus der MAE ist noch nicht vollständig verstanden und die einzigen bisher gesicherten Assoziationen mit MAE sind genetischen Ursprungs. Schon Doose beschrieb die hohe Prävalenz von ähnlichen EEG-Auffälligkeiten bei nahen Familienangehörigen (68 %) und die oft positive Familienanamnese von Krampfgeschehen bei 32 % der in seiner Studie eingeschlossenen Patienten (Doose et al., 1970; Nabbout et al., 2003). Diese Ergebnisse wurden in einer später entstandenen Arbeit mit einer positiven epileptischen Familienanamnese bei 39 % der eingeschlossenen Patienten bestätigt (Kilaru und Bergqvist, 2007). Die am häufigsten auftretenden EEG-Auffälligkeiten bei Familienangehörigen sind eine Theta-Hintergrundaktivität und eine Fotosensitivität (Kelley und Kossoff, 2010). Vor diesem Hintergrund werden aktuell eine Reihe denkbarer genetischer Ursachen untersucht und diskutiert (Kelley und Kossoff, 2010; Tang und Pal, 2012).

Zwillings- und Familienstudien (Berkovic et al., 1998; Doose und Baier, 1987, 1988) sowie die überdurchschnittlich häufige positive Familienanamnese (Doose et al., 1970; Kilaru und Bergqvist, 2007; Nabbout et al., 2003; Oguni et al., 2002) lassen vermuten, dass genetische Variationen bei der Ätiologie der MAE eine wichtige Rolle spielen. Jedoch ist bisher nur bei einem Bruchteil der MAE-Patienten, etwa 5 %, eine mögliche genetische Ursache identifiziert worden (Tang und Pal, 2012), weshalb es wahrscheinlich scheint, dass auch Umwelteinflüsse, Epigenetik und das Zusammenspiel mehrerer Gene ursächlich sind (Berkovic et al., 1998; Doose und Baier, 1987; Kelley und Kossoff, 2010; Kilaru und Bergqvist, 2007; Tang und Pal, 2012). Auch die

vielfältigen Arten und Kombinationen von Anfallsmustern sprechen für eine multifaktorielle Genese (Kelley und Kossoff, 2010).

1.1.4. Klinische Manifestation

Bei Kindern, die unter der MAE leiden, werden neben den pathognomischen myoklonisch-atonischen Anfällen mehrere andere, unterschiedlich häufig auftretende Anfallsarten beobachtet. Beschrieben wurden diese in folgenden Häufigkeiten: myoklonische und atonische Anfälle (66,7 %), Sturzattacken (72,2 %), generalisiert tonisch-klonische Anfälle (77,8 %), tonische Anfälle (38,9 %), Absencen (88,9 %) sowie Episoden von nichtkonvulsivem Status epilepticus (16,7 %) (Trivisano et al., 2011). Häufig sind Stürze mit Verletzungen die Folge. Die verschiedenen Anfallstypen treten unterschiedlich kombiniert auf und variieren stark zwischen den einzelnen Patienten (Neubauer und Hahn, 2014). Sie beginnen typischerweise sehr plötzlich mit hochfrequenten Anfällen und bei etwa 60 % der Patienten mit teilweise febrilen, generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (Ebach et al., 2005). Vor Beginn der Symptome sind die Kinder in der Regel normal entwickelt oder weisen milde Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität auf (Kelley und Kossoff, 2010). Alle Anfälle können in einen epileptischen Status übergehen (Bonanni et al., 2002; International League Against Epilepsy, 1989) und eine epileptische Enzephalopathie ist als Folge möglich (Doose, 1992; Doose et al., 1970; Kelley und Kossoff, 2010). Klinisch-neurologisch sind die Kinder in der Regel unauffällig (Doege et al., 2014).

1.1.5. EEG-Charakteristika

Das EEG kann zu Beginn zunächst unauffällig sein oder einen charakteristischen biparietalen Theta-Grundrhythmus aufweisen. Mit Voranschreiten der Erkrankung treten häufig zuerst im Schlaf generalisierte 2-3 /s Spike-Wave- oder Polyspike-Wave-Komplexe und amplitudenhohe okzipitale 4 /s-Wellen auf, die sich durch Augenöffnen blockieren lassen (Doege et al., 2014; Doose, 1992; Doose et al., 1970). Unter Spike-Wave-Komplexen versteht man epileptogene Potenziale im EEG, die häufig während eines Krampfanfalls beobachtet werden (Masuhr und Neumann, 2007). „Spikes“ beschreiben dabei kurze, spitz ansteigende Wellen, an die sich oft eine langsame Nachschwankung anschließt, die als „Wave“ bezeichnet wird (Mattle und Mumenthaler, 2006). Diese Komplexe treten oft in Serien auf (Mattle und

Mumenthaler, 2006). Polyspike-Wave-Komplexe bestehen neben Waves aus vielen, direkt aufeinanderfolgenden Spikes (Mattle und Mumenthaler, 2006).

Generell wird bei der MAE meist eine unauffällige Schlafarchitektur und eine wenig bis gar nicht veränderte Hintergrundaktivität beschrieben (Kelley und Kossoff, 2010). Häufig weisen Patienten eine Fotosensibilität sowie 4-7 /s Spike-Wave-Komplexe und 3 Hz Spike-Waves auf (Kelley und Kossoff, 2010). Obwohl die MAE zu den Epilepsien mit generalisierten Anfällen zählt, wird gelegentlich eine pseudo-fokale Aktivität mit Lateralisierung von Spike-Waves beobachtet (Kelley und Kossoff, 2010). Bei schweren Fällen der MAE kann ein Verschwinden der okzipitalen Alpha-Grundtätigkeit und eine rhythmische Verlangsamung der Grundaktivität auftreten (Neubauer und Hahn, 2014).

1.1.6. Differentialdiagnosen

Aufgrund der oft variierenden Klinik und der teilweise ähnlichen Anfallssemiologie anderer epileptischer Syndrome muss die MAE differentialdiagnostisch vor allem vom Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom, von der Benignen myoklonischen Epilepsie des Kindesalters und der Atypisch benignen fokalen Epilepsie sorgfältig abgegrenzt werden (Eschbach et al., 2018; Kelley und Kossoff, 2010; Stephani, 2006).

1.1.7. Therapie

Das Doose-Syndrom gilt generell als schwierig zu therapieren, da besonders das Ansprechen auf Antikonvulsiva stark variiert und schwer vorherzusehen ist (Kelley und Kossoff, 2010; Kilaru und Bergqvist, 2007). MAE-Patienten werden daher häufig mit einer Mehrzahl von Antikonvulsiva behandelt (Stephani, 2009). Neben dem Einsatz von Antikonvulsiva existieren auch Therapieansätze wie die ketogene Diät und seltener der Einsatz von Adrenocorticotropin und Benzodiazepinen (Kelley und Kossoff, 2010).

Die am erfolgreichsten eingesetzten Antikonvulsiva sind Lamotrigin (LTG) (Doege et al., 2013; Dulac und Kaminska, 1997), Valproat (Nickels et al., 2018), Ethosuximid (Kilaru und Bergqvist, 2007; Oguni et al., 2002, 2005) und Clobazam (Silva et al.,

2006). Valproat wird oft als Mittel der ersten Wahl verwendet (Stephani, 2009) und stellt mit LTG die wirksamste medikamentöse Therapie dar (Dulac and Kaminska, 1997; 2013; Panayiotopoulos et al., 1993; Wallace, 1998). Vereinzelt sind auch Topiramat und Levetiracetam in der Literatur als wirksam beschrieben worden (Jayawant und Libretto, 2003; Kilaru und Bergqvist, 2007). Zum Gebrauch von letzterem liegen bei der MAE jedoch widersprüchliche Ergebnisse vor, die auch von einer Verschlechterung der Anfallssituation berichten (Kröll-Seger et al., 2006). Kontraindiziert sind hingegen Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Phenytoin und Vigabatrin, da sie eine erhöhte Anfallsfrequenz und einen myoklonischen Status epilepticus hervorrufen können (Kelley und Kossoff, 2010; Thomas et al., 2006).

Neben der medikamentösen Behandlung hat sich die ketogene Diät als wirkungsvoller Therapieansatz erwiesen und kann mitunter auch dann zu einer Anfallsreduktion führen, wenn der alleinige Einsatz von Antikonvulsiva keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern konnte (Fejerman et al., 2005; Kilaru und Bergqvist, 2007; Oguni et al., 2002; Pasca et al., 2016; Simard-Tremblay et al., 2015; Stenger et al., 2017). Der frühzeitige Einsatz der diätischen Maßnahme wird aufgrund der guten Studienergebnisse empfohlen (Nangia et al., 2012; Rubenstein et al., 2005; Wiemer-Kruel et al., 2017).

Nur sehr selten zum Einsatz kommen Barbiturate und Benzodiazepine, die aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen streng überwacht werden müssen (Machado et al., 2011; Silva et al., 2006). Die systemische Gabe von Steroiden und Kortikotropin kann vor allem in Perioden mit sehr hoher und schlecht kontrollierbarer Anfallsfrequenz zeitlich auf nur wenige Monate begrenzt in Erwägung gezogen werden (Doose et al., 1970). Vereinzelt ist auch die Callosotomie bei therapieresistenten Fällen als erfolgreicher neurochirurgischer Therapieansatz beschrieben worden (Kanai et al., 2017).

Das Ansprechen der Patienten auf die zahlreichen möglichen Therapien kann sehr verschieden sein und bisher gibt es keine eindeutige evidenzbasierte Therapieempfehlung (Kaminska und Oguni, 2013; Kilaru und Bergqvist, 2007; Stenger et al., 2017). Da vermutet wird, dass eine frühzeitige Kontrolle der Anfälle

und damit eine frühe effektive Therapie die Langzeitprognose verbessert (Stenger et al., 2017; Kilaru und Bergqvist, 2007), stellt dies ein großes Problem dar.

1.1.8. Prognose

Die Prognose der MAE zeigt ein weites Spektrum, das von vollständiger Remission bis zu einer Therapieresistenz mit sistierenden epileptischen Anfällen sowie ausgeprägten motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen reicht (Guerrini und Aicardi, 2003). Bei etwa zwei Drittel der Kinder kann eine Remission ohne intellektuelle und motorische Einschränkungen erreicht werden (Kaminska et al., 1999; Oguni et al., 2002; Stenger et al., 2017).

In der Regel lassen weder die EEG-Befunde noch das klinische Bild innerhalb des ersten Erkrankungsjahres auf die weitere Entwicklung schließen (Kelley und Kossoff, 2010). Generell ist die Prognose zwar weitgehend unvorhersehbar, jedoch in den meisten Fällen günstig (Oguni et al., 2002). In einer umfangreichen Studie aus dem Jahr 2002 wurde eine Remission der Epilepsie bei 68 % der eingeschlossenen MAE-Patienten beobachtet. Bei 14 % wurden nach langen, anfallsfreien Perioden generalisiert tonisch-klonische Anfälle beobachtet, die sich gut behandeln ließen. Die übrigen 18 % wiesen persistierende Anfälle und häufig intellektuelle Einschränkungen auf. Ein normaler Intelligenzquotient zwischen 85 und 115 % wurde von 59 % der Patienten erreicht. Die Übrigen wiesen eine mentale Retardierung auf, die in 20 % der Fälle mild und in den übrigen 21 % der Fälle mittelschwer ausgeprägt war (Oguni et al., 2002). Ergebnisse daraufhin durchgeführter Studien bestätigten diese Verteilung (Kilaru und Bergqvist, 2007).

Hinweise zur Prognose wurden in der Literatur viel diskutiert, sichere Biomarker sind jedoch bisher kaum bekannt. Mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind die Erstmanifestation mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, tonische Anfälle, persistierende Theta-Hintergrundaktivität sowie das Ausbleiben eines stabilen okzipitalen Alpha-Grundrhythmus (Doose, 1992). Darüber hinaus wird auch das Auftreten eines Status epilepticus, neu auftretende myoklonische Anfälle nach dem vierten Lebensjahr, schlechtes Therapieansprechen, eine für Epilepsie positive Familienanamnese, fokale Spike-Entladungen und eine rhythmische Verlangsamung im EEG als prognostisch ungünstig gewertet (Inoue et

al., 2014; Kaminska et al., 1999; Kelley und Kossoff, 2010; Oguni et al., 2002; Tang und Pal, 2012; Trivisano et al., 2011).

1.2. Stand der Wissenschaft

Die MAE ist eine oft schlecht von anderen epileptischen Erkrankungen abgrenzbare und damit häufig schwer zu diagnostizierende Epilepsie, die seit ihrer Erstbeschreibung vor allem in ihrer Nosologie, ihrer klinischen Erscheinung sowie in ihrer Ätiologie noch weitreichend ausgearbeitet und ergänzt wurde. Es sind verschiedene Anfallsmuster und Manifestationsformen bekannt, die zu dem bunten Bild der klinischen Präsentation der MAE beitragen. Auch die Therapie gestaltet sich sehr komplex und unvorhersehbar, da das Ansprechen auf die einzelnen Antiepileptika zwischen den Patienten stark variiert. Verbunden mit der variablen Prognose ist die MAE eine Erkrankung, die in ihrer Gesamtheit noch nicht richtig verstanden ist und in ihrem Verlauf mit Therapieerfolg und der Einschätzung möglicher Folgen auf die Lebensqualität und die kognitiven Funktionen der Kinder eine große Herausforderung darstellt.

1.2.1. Ruhenetzwerke

Ruhenetzwerke beschreiben miteinander in Verbindung stehende Hirnregionen, die vor allem in Abwesenheit von sensorischen und kognitiven Stimuli aktiv sind (Smitha et al., 2017). Bisher ist etwa ein Dutzend verschiedener Ruhenetzwerke bekannt, denen unterschiedliche Funktionen zugeschrieben werden (Smitha et al., 2017).

In einer Studie von Moeller et al. gelang es mittels kombiniertem EEG und funktionaler Magnetresonanztomographie (fMRT), bei MAE-Patienten Veränderungen in einem dieser Ruhenetzwerke darzustellen (Moeller et al., 2014). Es war zu erkennen, dass zeitgleich mit generalisierten Spike-Wave-Komplexen Veränderungen des „Blood oxygen level dependent“ (BOLD)–Effekts auftraten. Diese Technik erlaubt über die magnetresonanztomographische Bestimmung des Sauerstoffgehalts im Blut Aussagen über die Aktivität einer Hirnregion (Ankenbrandt und Paleologos, 2016). In der Studie wurden bei elf an MAE erkrankten Kindern simultan fMRT- und EEG-Aufnahmen durchgeführt und der BOLD-Kontrast bestimmt. Die Resultate zeigten während des Auftretens von Spike-Wave-Komplexen neben Aktivierungen im

Thalamus, im Putamen und im prämotorischen Kortex auch eine Deaktivierung in Arealen des Default mode Ruhenetzwerks (DMN).

Bei Patienten anderer epileptischer Erkrankungen sind im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden auch interiktal Veränderungen der Konnektivität innerhalb des DMN beobachtet worden. Eine verminderte Konnektivität konnte beispielsweise bei Temporallappenepilepsie (TLE)-Patienten in mehreren Studien nachgewiesen werden, dabei sowohl in EEG- (Coito et al., 2016) als auch in fMRT-Untersuchungen (Haneef et al., 2014; Zhang et al., 2010). Auch bei der Absence-Epilepsie (Luo et al., 2011), der Benignen Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes im Kindesalter (BECTS) (Oser et al., 2014), der Generalisiert tonisch klonischen Epilepsie (Song et al., 2011) und der Idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) (Kay et al., 2013; Zhang et al., 2011) wurde eine verminderte Konnektivität im DMN beobachtet.

Es wird diskutiert, dass sowohl Störungen innerhalb als auch zwischen den funktionell miteinander verbundenen Netzwerken in der Pathogenese epileptischer Erkrankungen involviert sind (Burianová et al., 2017; Luo et al., 2014). Auch die Idee, Veränderungen der Konnektivität von Ruhenetzwerken als Biomarker für Therapieansprechen, Krankheitsverlauf und Prognose zu verwenden, wird beispielsweise für die TLE und die Absence-Epilepsie diskutiert (Hsiao et al., 2015; Li et al., 2014; Maccotta et al., 2013). In einer Pilotstudie konnte die Konnektivität im DMN bereits als Prädiktor für das Ansprechen auf eine tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie erfolgreich verwendet werden (Middlebrooks et al., 2018).

1.2.1.1. Entdeckung der Ruhenetzwerke

Auch in Abwesenheit von sensorischen und kognitiven Stimuli verbraucht das Gehirn etwa ein Fünftel der vom Körper benötigten Energie (Smitha et al., 2017). In den Neunzigerjahren wurde mit Hilfe von Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen und der Beobachtung des regionalen zerebralen Blutflusses beobachtet, dass einige Kortexareale bei der konzentrierten Lösung von Aufgaben ihre Aktivität im Vergleich zu Ruhephasen mit geschlossenen Augen oder einfacher visueller Fixation vermindern (Biswal et al., 1995; Shulman et al., 1997). Diese Stimulus induzierte Deaktivierung konnte in späteren Studien auch durch Betrachtung von

Sauerstoff- und Glukoseverbrauch bestätigt werden (Binder et al., 1999; Mazoyer et al., 2001; Raichle, 2015a; Raichle und Snyder, 2007; Raichle et al., 2001). In Konnektivitätsanalysen wurde dann sichtbar, dass diese, in Ruhe vermehrt aktiven Hirnregionen, miteinander in Verbindung stehen und Netzwerke bilden (Heine et al., 2012). Diese „Resting state Netzwerke“ werden darüber identifiziert, dass von den dazugehörigen Hirnarealen ein hohes Maß stark miteinander korrelierender Signale ausgeht (Fox und Raichle, 2007). Diese intrinsische Aktivität ist in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt und es konnten etwa ein Dutzend Ruhenetzwerke mit verschiedenen Funktionen und Topologien identifiziert werden (Smitha et al., 2017).

Bekannt sind bisher neben dem auditorischen Netzwerk, dem visuellen Netzwerk, dem primär in die Kontrolle motorischer Areale involvierten Basalganglien-Netzwerk, dem visuell-räumlichen Netzwerk, dem sprachlichen Netzwerk, dem sensomotorischen Netzwerk und dem an der exekutiven Kontrolle beteiligten Netzwerk vor allem die in den folgenden Kapiteln vorgestellten Ruhenetzwerke (Smitha et al., 2017).

1.2.1.2. Default mode Netzwerk

Das als erstes von Raichle et al. beschriebene und am umfassendsten mittels Positronen-Emissions-Tomographie untersuchte Ruhenetzwerk ist das DMN (Raichle et al., 2001). Zu den Regionen des DMN gehören unter anderem der ventrale und dorsale mediale präfrontale Kortex, der posteriore zinguläre Kortex mit anliegendem Precuneus, sowie der laterale Parietalkortex (Raichle, 2015b). Es liegt nahe, dass dieses sehr energieaufwändige Netzwerk als bedeutender Teil der intrinsischen Aktivität eine wichtige physiologische Aufgabe übernimmt (Raichle, 2015a). Ergebnisse einer Vielzahl von Studien lassen vermuten, dass das DMN, beziehungsweise dessen Subareale, unter anderem während selbstreferenziellen und autobiografischen Gedanken, Verstehen von Intentionen und Emotionen anderer, Planung der Zukunft, dem Tagträumen sowie der Erinnerung an gemachte Erfahrungen aktiv sind (Buckner et al., 2008; Gusnard et al., 2001; Mason et al., 2007; Raichle, 2015b).

Klinische Relevanz ließ sich neben den oben erwähnten Studien besonders durch Veränderungen von Aktivität und funktioneller Konnektivität des DMN bei verschiedenen neurologischen und psychologischen Erkrankungen wie unter anderem Morbus Alzheimer (Buckner et al., 2008; Gili et al., 2011; Greicius et al., 2004; He et al., 2007), dem Parkinson Syndrom (van Eimeren et al., 2009; Putcha et al., 2015), Schizophrenie (Bluhm et al., 2007; Garrity et al., 2007), Depression (Cha et al., 2014), Autismus (Kennedy und Courchesne, 2008) und der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) (van Rooij et al., 2015; Tian et al., 2006) zeigen.

1.2.1.3. Salience Netzwerk

Ein weiteres Ruhenetzwerk ist das Salience Netzwerk (SN), das sich vor allem aus dem anterioren Inselkortex, dem dorsalen anterioren cingulären Kortex, sowie aus Teilen der Amygdala, des ventralen Striatums und der Substantia nigra zusammensetzt (Menon, 2015). Die Vielzahl an komplexen Hirnfunktionen, in die dieses Netzwerk involviert ist, umfasst unter anderem die Integration von sensorischen, emotionalen und kognitiven Informationen, Sozialverhalten und Kommunikation, reaktive Verhaltensveränderungen, Selbstwahrnehmung und Schmerzverarbeitung (Craig, 2009; Gogolla et al., 2014; Heine et al., 2012; Menon und Uddin, 2010). Durch Integration externer Stimuli mit internen emotionalen und physischen Signalen koordiniert das SN das Umschalten zwischen internen, selbstorientierten Prozessen des DMN und den auf die Umwelt bezogenen Funktionen des „Central executive Netzwerk“ (Menon und Uddin, 2010; Sridharan et al., 2008).

Pathologisch veränderte Konnektivität im SN ist bisher vor allem in neurologischen und psychologischen Erkrankungen beschrieben. Dazu gehört die Schizophrenie (Manoliu et al., 2014; Moran et al., 2013; Palaniyappan et al., 2012), die Autismus-Spektrum-Störungen (Abbott et al., 2016; Elton et al., 2016; Uddin et al., 2013), Morbus Alzheimer (Balthazar et al., 2014), die Frontotemporale Demenz (Day et al., 2013; Zhou et al., 2010) sowie die Depression (Hamilton et al., 2012). Auch im Vergleich zwischen Patienten verschiedener epileptischer Erkrankungen und gesunden Kontrollprobanden wurde eine veränderte Konnektivität innerhalb des SN gefunden. Vermindert zeigte sich diese in Studien mit IGE- (Li et al., 2017) und TLE-Patienten (Campos de et al., 2016). Teils verstärkte und teils schwächer ausgeprägte

Konnektivität ist bei an Absence-Epilepsie erkrankten Kindern (Luo et al., 2014) und bei TLE-Patienten (Burianová et al., 2017) beobachtet worden.

1.2.1.4. Precuneus Netzwerk

Das Precuneus Ruhenetzwerk (PN) umfasst neben dem Precuneus unter anderem den dorsolateralen sowie dorsomedialen präfrontalen Kortex, Teile des Gyrus cinguli und den Gyrus angularis (Josipovic, 2014; Margulies et al., 2009; Shirer et al., 2012). Der Precuneus ist in Prozesse wie Selbstwahrnehmung, Selbsteinschätzung und Reflektion, Lernen, das episodische Gedächtnis, visuokonstruktive Fähigkeiten, Vorstellungsvermögen und Bewusstsein involviert (Cavanna und Trimble, 2006; Josipovic, 2014; Stevens et al., 2018). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass während des Meditierens eine teils erhöhte und teils verminderte Konnektivität zwischen den Hirnregionen des PN besteht (Josipovic, 2014). Pathologisch veränderte Konnektivität im PN wurde bisher bei Morbus Alzheimer (Lehmann et al., 2013; Song et al., 2013; Yokoi et al., 2018), dem DiGeorge-Syndrom (Mattiaccio et al., 2016), Depression (Bezmaternykh et al., 2018), ADHS (Choi et al., 2013) und Multipler Sklerose (Castellazzi et al., 2018) beschrieben.

1.2.1.5. Quellen- und Konnektivitätsanalyse

Für die Untersuchung von neuronalen Netzwerken kann eine Quellenanalyse durchgeführt werden (Bast, 2011). Bei der Quellenanalyse handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Lokalisation von epileptischer oder allgemein zerebraler Aktivität (Michel et al., 2004). Daten aus Magnetoenzephalographie (MEG)- und EEG-Messungen eignen sich hierfür sehr gut, da sie über die gesamte Schädeloberfläche abgeleitet werden und zeitlich sehr hoch aufgelöst sind (Bast, 2011). Äußerlich messbare Potenziale entstehen hier durch extrazelluläre Ionenflüsse als Reaktion auf intrazelluläre neuronale Aktivität (Haufe und Ewald, 2016). Bei der Analyse wird, anhand der an den einzelnen EEG-Elektroden messbaren Potenzialdifferenzen, ein dreidimensionales Modell errechnet, in dem hypothetische elektrische Quellen modelliert werden, die die gemessenen Daten unterschiedlich gut erklären (Michel et al., 2004). Dadurch ermöglicht es die Quellenanalyse, Hirnregionen als Ursprung elektrischer Signale zu lokalisieren (Bast, 2011). Dank ihrer Präzision und Nichtinvasivität findet sie nicht nur in der neurowissenschaftlichen Forschung, sondern auch

im klinischen Alltag wie zum Beispiel in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik Verwendung (Aydin et al., 2017).

Zum besseren Verständnis der Funktionsweise und Organisation von Hirnaktivität spielt die Zusammenarbeit und Verbindung von Hirnarealen eine maßgebliche Rolle (Haufe, 2012). Nach Identifikation oder manueller Auswahl von Hirnregionen können mit Hilfe einer Konnektivitätsanalyse die Verbindungen zwischen diesen untersucht werden (Gomez-Herrero, 2010). Dabei kann der Informationsaustausch innerhalb von neuronalen Netzwerken quantifiziert werden (Haufe, 2012).

1.2.2. Frequenzspektren

Die im EEG messbaren Potenziale entstehen aus der Summe der inhibitorischen und exzitatorischen Potenziale der Synapsen (Mattle und Mumenthaler, 2006). Der bei epileptischen Erkrankungen vorliegenden Übererregbarkeit von Neuronen liegt ein Ungleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung zugrunde (van Gelder et al., 1983; Kostopoulos, 1986). Diese durch Neurotransmitter gesteuerte Aktivität ist im EEG sichtbar (John et al., 1988), weshalb es nahe liegt, dass verschiedene Ansätze der EEG-Analyse zur Identifikation und Charakterisierung dieser Pathologien beitragen können (Clemens et al., 2000).

Das an einer EEG-Elektrode abgeleitete Signal setzt sich aus vielen Frequenzen zusammen, die unterschiedlich stark zu diesem Signal beitragen können (Kim und Im, 2018). Mit Hilfe der sogenannten Spektralanalyse kann der Beitrag der im EEG vorkommenden Frequenzbänder an einem Signal bestimmt werden (Kim und Im, 2018). Dazu wird die sogenannte Power der Frequenzen errechnet und als Frequenzspektrum dargestellt. Je stärker die Aktivität einer Frequenz, desto höher ist ihre Power (Kim und Im, 2018). Epilepsiepatienten weisen generell im Vergleich zu Gesunden langsamere Frequenzen im EEG auf (Schmitt und Wohlrab, 2013).

In einer Reihe von epileptischen Erkrankungen wurden in den letzten Jahren im EEG Veränderungen der Power der Frequenzbänder gefunden. Dabei handelt es sich unter anderem um Studien, die Patienten mit BECTS (Adebimpe et al., 2015), TLE (Quraan et al., 2013), Dravet-Syndrom (Holmes et al., 2012), West-Syndrom (Burroughs et al., 2014), Lennox-Gastaut Syndrom (Kobayashi et al., 2009),

Juveniler Absence-Epilepsie, Juveniler myoklonischer Epilepsie sowie Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal (Clemens et al., 2000) untersuchten. Durch den Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden konnten lokalisationsabhängige Poweranstiege und -defizite in den einzelnen Frequenzbändern beobachtet werden. Häufig beobachtet wurde eine erhöhte Delta-Power, sowie eine verminderte Alpha-Power (Holmes et al., 2012; Kulandaivel und Holmes, 2011; Lin et al., 2014). Bei MAE-Patienten sind verschiedene Typen von Frequenzspektren identifiziert worden, die unter anderem mit der mentalen Entwicklung und der zum Untersuchungszeitraum bestehenden Anfallsfrequenz in Zusammenhang gebracht werden konnten (Gundel et al., 1981a).

In einer Arbeit von Lin et al. wurde versucht, anhand verschiedener EEG-Parameter eine Methode zur Vorhersage von Therapieresistenz bei IGE-Patienten zu entwickeln (Lin et al., 2014). Zu den zehn miteinbezogenen Faktoren gehörte auch die relative Power von Delta, die bei Patienten mit erfolgreichem Therapieansprechen signifikant höhere Werte aufwies als bei therapieresistenten.

1.2.3. Komplexität der Hirnaktivität

Das EEG verändert sich zwischen Wachzuständen und Phasen mit zunehmendem Bewusstseinsverlust wie beispielsweise im Schlaf oder bei einer Narkose. In einem Wach-EEG liegt eine größere Unordnung beziehungsweise eine höhere Variabilität der Hirnaktivität vor, die als Komplexität bezeichnet wird (Alves, 2007). Im Schlaf oder stärker ausgeprägt in einer Narkose werden die Signale regelmäßiger und geordneter und man spricht von einer verstärkten Synchronisation (Alves, 2007). Diese Unordnung wird als Entropie bezeichnet und ist im EEG messbar. Durch Bestimmung der Entropie in einem EEG kann entsprechend die Komplexität der Hirnaktivität bestimmt werden (Pincus, 1991).

Die bei der Epilepsie vorliegende pathologische Hirnaktivität wird unter anderen durch eine vermehrte Synchronizität der Neurone hervorgerufen, die sich in epileptischen Anfällen äußern kann (Iasemidis, 2011). Eine gesteigerte Synchronisation kann bei Epilepsiepatienten in Form einer geringeren Entropie und damit Komplexität messbar sein (Colominas et al., 2018; Kannathal et al., 2005; Ouyang et al., 2013). Dieses Phänomen konnte auch interiktal nachgewiesen werden, wodurch sich unter anderem neue Perspektiven zur Erforschung der Pathophysiologie, zur

Anfallsvorhersage, zum Therapie-Monitoring sowie zur Diagnostik ergeben (Colominas et al., 2018; Iasemidis, 2003).

Es existiert eine Reihe verschiedener Entropieformen, von denen vor allem die Rényi-Entropie und die Multilineare Singulärwertzerlegungs (SVD)-Entropie in der EEG-Analyse verwendet werden (Boashash et al., 2011; Lerga et al., 2017). Die erstmalige Durchführung von Komplexitätsmessungen mit Resting state EEGs erfolgte bei drei BECTS-Patienten (Colominas et al., 2018). Ziel war vor allem, damit eine objektive Methode zur Evaluation des Therapieerfolgs aufzuzeigen. Dazu wurde sowohl die Rényi-Entropie als auch die SVD-Entropie jeweils basierend auf Zeit-Frequenz-Darstellungen verwendet. Unter Therapie konnte dabei ein beständiger Anstieg der Komplexitätswerte in den meisten Hirnregionen beobachtet werden. Diese Ergebnisse zeigen den potenziellen Nutzen dieser Analysen beim Therapie-Monitoring von Epilepsiepatienten.

Aufbauend auf diese vielversprechenden Ergebnisse wurden in dieser Arbeit mit Hilfe von Rényi- und multilinearer SVD-Entropie erstmalig Komplexitätsmessungen an MAE-Patienten durchgeführt.

1.2.3.1. Rényi-Entropie

Die Rényi-Entropie wurde in der Vergangenheit bereits in verschiedenen Bereichen für Komplexitätsmessungen in EEGs verwendet (Lerga et al., 2017). Dazu gehören unter anderem die Identifizierung von Artefakten (Inuso et al., 2006, 2007; Mammone und Morabito, 2005), Narkosetiefemessungen (Arefian et al., 2009, 2012) und EEG-Analysen nach Hirnischämie (Tong et al., 2003). Auch zur Untersuchung epileptischer Erkrankungen (Kannathal et al., 2005) sowie zur Anfallsdetektion (Nanthini und Santhi, 2017) konnte diese Methode erfolgreich angewandt werden.

Kannathal et al. untersuchten das Potenzial verschiedener Entropieformen zur Identifikation epileptischer Signale und deren Auswertung (Kannathal et al., 2005). Die Ergebnisse zeigten eine signifikant verringerte Komplexität bei epileptischen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, was die Autoren auf eine reduzierte Informationsverarbeitung in den pathologischen EEGs zurückführten. Die Vorteile der Rényi-Entropie liegen unter anderem darin, dass relativ kurze EEG-

Abschnitte für die Analyse ausreichen (Gonzalez Andino et al., 2000) und dass diese Methode die zeitliche Dynamik berücksichtigt (Baraniuk et al., 2001). Dadurch können auch länger andauernde Interaktionen beurteilt werden (Liang et al., 2015; Tong et al., 2003).

1.2.3.2. Multilineare Singulärwertzerlegungs-Entropie

Die SVD als Komplexitätsmaß wurde durch Alter et al. vorgestellt (Alter et al., 2000). Ihr Vorteil liegt vor allem in ihrer im Vergleich hohen Robustheit gegenüber Rauschartefakten (Chang et al., 2012; De Moor, 1993).

Verwendung hat die SVD beispielsweise in der Analyse elektrokardiographischer Daten (Chang et al., 2012; Peterek et al., 2015; Sharma, 2016), bei Narkoseuntersuchungen (Muncaster et al., 2003) und auch bei EEG-Analysen gefunden. Bei letzteren handelt es sich beispielsweise um eine Studie zur Untersuchung visuell evozierter Potenziale (Almurshedi et al., 2018), sowie um eine Arbeit, die eine Technologie zur Detektion epileptischer Anfälle vorstellte und gute Ergebnisse vorweisen konnte (Zhang et al., 2018).

1.3. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Primäre Fragestellung: Ist es möglich, anhand von EEG-Analysen Biomarker für das Ansprechen auf eine antikonvulsive Therapie mit LTG zu identifizieren?

Vor dem Hintergrund des variablen Therapieansprechens auf die eingesetzten Antikonvulsiva, dem weiten Spektrum der Prognose und der Tatsache, dass ein Zusammenhang zwischen einem frühen Therapieerfolg und dem Outcome vermutet wird, sollen in dieser Arbeit verschiedene EEG-Analysen zur Identifikation von Biomarkern getestet werden.

1. Ruhenetzwerke

Gibt die Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke DMN, SN und PN bei MAE-Patienten bereits vor Therapiebeginn mit LTG Aufschluss darüber, wie gut die Patienten auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen?

2. Frequenzspektren

Lässt sich zwischen Kindern mit gutem Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und denen, die schlechter ansprechen, vor Therapiebeginn mit LTG ein Unterschied in der Power der einzelnen Frequenzbänder und damit in der Zusammensetzung der EEG-Signale nachweisen?

Falls sich in dieser observationalen-deskriptiven-retrospektiven Arbeit Biomarker für den Therapieerfolg mit LTG identifizieren lassen, könnten diese Informationen dazu beitragen, frühzeitig den individuell wirkungsvollsten Therapieansatz für die Patienten abzuschätzen und damit die Prognose zu verbessern.

Sekundäre Fragestellung: Wie entwickelt sich die Hirnaktivität im Verlauf der Therapie und in wie weit korrelieren diese Veränderungen mit dem Therapieerfolg?

1. Frequenzspektren

Wie entwickelt sich die Power der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta im Verlauf der Therapie? Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf LTG und dieser Entwicklung?

2. Komplexität der Hirnaktivität

Wie verändert sich die Komplexität der Hirnaktivität im Verlauf der Therapie mit LTG? Zeigen nach LTG-Eindosierung anfallsfreie Patienten eine größere Komplexität als solche, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann?

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Es liegt ein positives Ethikvotum vom 21. Juni 2016 über die retrospektive Auswertung der Heilversuchsserie vor, welches unter dem Aktenzeichen D500/16 genehmigt ist.

Zur Klärung der oben genannten Fragestellungen wurden von jedem Patienten zwei EEGs ausgewählt, von denen das erste (EEG1) möglichst kurz vor Beginn der antikonvulsiven Therapie und das zweite nach Erreichen der individuellen LTG-Enddosis (EEG2) aufgenommen wurde. Die LTG-Enddosis beträgt orientierend gewichtsabhängig 1-15 mg/kg Körpergewicht und wird in Abhängigkeit des Therapieerfolgs und der Dosierung zusätzlich eingesetzter Antikonvulsiva bestimmt (Tabelle 2). Aus der Datenbank des DRK Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche in Raisdorf (EZR) wurde aus allen vorhandenen EEGs das im zeitlich kürzesten Abstand vor LTG-Therapiebeginn entstandene EEG ausgewählt. Die dieser EEG-Aufnahme vorhergehenden vier Wochen (28 Tage) wurden als Zeitraum A definiert (siehe Abbildung 1).

LTG muss aufgrund von möglichen Nebenwirkungen in Form von Hautreaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Steve-Johnson-Syndrom langsam aufdosiert werden (Berlit, 2005; Egunsola et al., 2017; Roujeau et al., 1995). Die vier Wochen (28 Tage) im Anschluss an den Tag, an dem die Enddosis erreicht wurde, wurden als Zeitraum B definiert. Als EEG2 wurde entsprechend das erste EEG ausgewählt, das nach Erreichen der endgültigen Dosis aufgezeichnet wurde. Falls kein EEG gefunden werden konnte, das den oben genannten Vorgaben für EEG1 beziehungsweise EEG2 entspricht, wurde auf EEGs ausgewichen, die in zeitlich kürzestem Abstand zu dem jeweiligen definierten Zeitraum stehen. Die resultierenden Zeitpunkte sind schematisch in Abbildung 1 zusammengefasst.

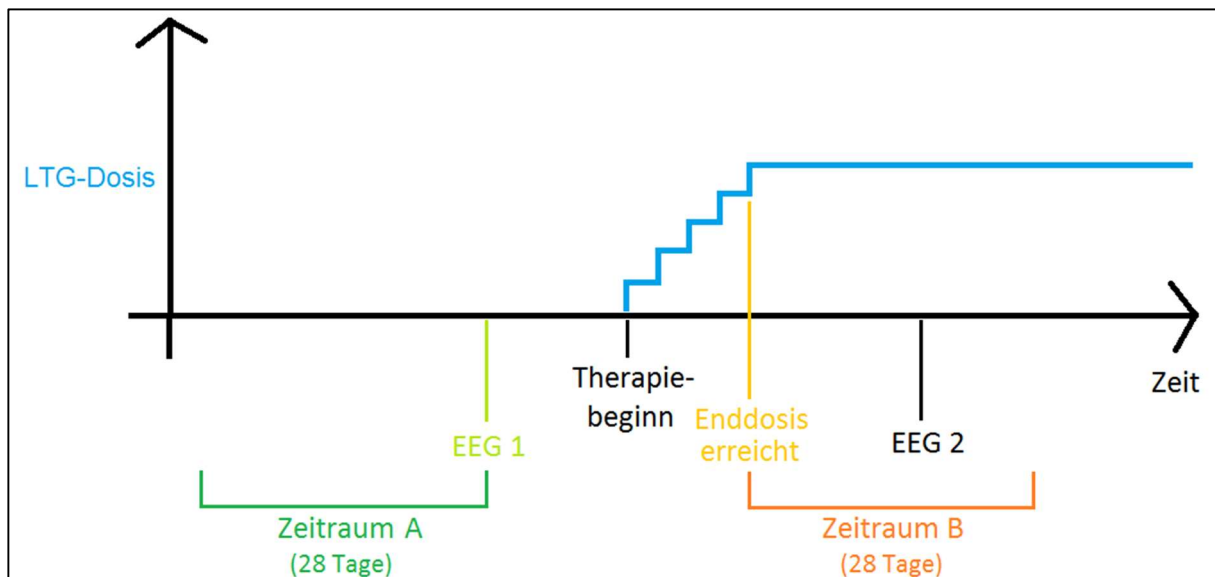


Abbildung 1: Schematische Darstellung der definierten Zeiträume A und B. Aufgetragen ist die Lamotrigin-Dosis im Zeitverlauf. Das in kürzestem Abstand vor der ersten Lamotrigingabe aufgenommene EEG wird als EEG1 definiert und die vier Wochen vor diesem EEG werden als Zeitraum A zusammengefasst. Zeitraum B umfasst die vier Wochen, die auf das Erreichen der individuellen Enddosis anschließen. Als EEG2 wurde entsprechend das erste EEG ausgewählt, das nach Erreichen der endgültigen Dosis aufgezeichnet wurde. Abkürzungen: LTG = Lamotrigin; EEG = Elektroenzephalogramm.

Zur späteren Auswertung wurden die Patienten anhand ihres klinischen Verlaufs in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 eingeschlossen wurden alle, die im Zeitraum B keine Anfälle mehr zeigten. Die übrigen, nicht-anfallsfreien Patienten wurden der Gruppe 2 zugeordnet (vergleiche Tabelle 2).

2.2. Patientenrekrutierung

In der Studie wurden alle Patienten aus dem EZR berücksichtigt, bei denen die gesicherte Diagnose der MAE vorlag. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, da er als einziger nicht mit LTG behandelt wurde. Die Patienten 7 und 13 mussten ebenfalls im Verlauf ausgeschlossen werden, da bei ersterem kein EEG mit mindestens 33 Elektroden vorlag und für Patient 13 kein EEG in zeitlicher Nähe zum Therapiebeginn existierte. Bei den verbleibenden zwölf Patienten handelt es sich um drei Mädchen und neun Jungen, die zum Diagnosezeitpunkt zwischen zwei und sieben Jahre alt waren und sich zwischen 2007 und 2017 mehrfach in stationärer Behandlung im EZR befanden (Tabelle 1). Es resultierten sieben anfallsfreie Patienten in Gruppe 1 und fünf nicht-anfallsfreie Patienten in Gruppe 2.

Gruppe	Patient	Geschlecht	Alter bei erstem An- fallereignis	Weitere Diagnosen
1	2	männlich	2J 6M	Primäre Sprachentwicklungsverzögerung
1	3	weiblich	4J 2M	Sprachentwicklungsverzögerung
1	4	männlich	2J 5M	Z. n. Adenotomie und Parazentese, Hodenhochstand rechts, ADHS
1	5	männlich	2J 8M	keine
1	6	männlich	2J 8M	keine
1	11	männlich	3J 3M	keine
1	14	männlich	3J 6M	ADHS
2	1	männlich	2J 2M	keine
2	8	männlich	6J 3M	keine
2	9	weiblich	4J 3M	Juvenile digitale Fibromatose
2	10	männlich	3J 3M	keine
2	12	weiblich	1J 10M	keine

Tabelle 1: Allgemeine klinische Daten. Die sieben grau hinterlegten Patienten zeigten nach Lamotrigin-Eindosierung keine Anfälle mehr und wurden entsprechend der Gruppe 1 zugeordnet. Die nicht farblich hinterlegten Patienten der Gruppe 2 waren nach Lamotrigin-Eindosierung nicht anfallsfrei.

Abkürzungen: ADHS = Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung; Z. n. = Zustand nach; J = Jahre; M = Monate.

2.3. Erhebung der klinischen Daten

Die klinischen Daten wurden aus der Datenbank des EZR erhoben und sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Behandlungszeiträume und Dosierungen der medikamentösen Therapie sowie die Angaben zu den Anfallsarten und -häufigkeiten wurden dem elektronischen Behandlungskalender EPI-Vista® (Baudhuin et al., 2010) entnommen. EPI-Vista® ist ein internetbasiertes Programm, in dem sowohl durch die Patienten und Eltern als auch durch die behandelnden Ärzte Anfälle dokumentiert und Medikamentendosierungen vermerkt werden können. Dadurch wird der Krankheitsverlauf für Krankenhäuser, niedergelassene Fach- oder Hausärzte und den Patienten selber transparenter (Baudhuin et al., 2010). Alle weiteren verwendeten Daten stammen aus den im EZR archivierten Akten, Arztbriefen und psychologischen Untersuchungsberichten der Patienten. Im Detail dokumentiert wurden: Geschlecht, Diagnose(n), Alter bei erstem Anfallereignis, Anfallstypen sowie die Medikation bis zum Ende von Zeitraum B. Die nicht anonymisierten Daten wurden zur retrospektiven Auswertung pseudonymisiert und passwortgeschützt in Tabellen dokumentiert.

Zeitraum A				
Patient	Alter	Anfallsfrequenz pro Monat	Anfallsarten	Vor LTG-Eindosierung eingesetzte Antiepileptika
Gruppe 1: anfallsfrei				
2	2J 9M	224	AA, GTKA	ESM
3	4J 7M	2	GTKA, CFA	ESM, VPA
4	2J 9M	36	GTKA	LTG, VPA
5	3J 4M	402	MAA, MA, CFA	CLN, LTG, STM, VPA
6	3J 0M	464	AA, MA, A	CLB, LTG, LEV, STM
11	3J 7M	176	MA, GTKA	LTG
14	7J 5M	560	AA, MA, GTKA, A	VPA
Gruppe 2: nicht-anfallsfrei				
1	4J 9M	151	AA, MAA, MA, A	ESM, TPM, VPA
8	7J 8M	981	MAA, TMA	KBr, LTG, PB, VPA
9	4J 5M	271	MA	LTG, STM, VPA
10	3J 4M	104	AA, MAA, MA, GTKA	DZP, ESM, VPA
12	3J 0M	65	MA	STM

Zeitraum B					
Patient	Alter	Anfallsfrequenz pro Monat	Anfallsarten	Eingesetzte Antiepileptika	LTG Enddosis in mg/Tag
Gruppe 1: anfallsfrei					
2	3J 3M	0	keine	ESM, LTG	50
3	5J 0M	0	keine	ESM, LTG, VPA	40
4	3J 1M	0	keine	LTG, VPA	35
5	3J 7M	0	keine	LTG, VPA	35
6	3J 5M	0	keine	CLB, LTG, STM	112,5
11	3J 9M	0	keine	LTG	37,5
14	7J 11M	0	keine	LTG, VPA	50
Gruppe 2: nicht-anfallsfrei					
1	5J 1M	74	AA, MAA, MA	ESM, LTG, STM, VPA	30
8	7J 11M	44	AA, MA, A, TA	KBr, LTG, VPA	112,5
9	5J 1M	229	AA	ESM, LTG, VPA	125
10	3J 9M	3	MA	ESM, LTG, VPA	75
12	3J 7M	7	MA	LTG	150

Tabelle 2: Klinische Daten in Zeitraum A und B. Dargestellt sind die klinischen Daten in Form von Alter, der Anfallsfrequenz, den Anfallsarten und den eingesetzten Antikonvulsiva der in die Studie eingeschlossenen Patienten jeweils für Zeitraum A und B. Die Patienten sind in Abhängigkeit ihrer Gruppenzugehörigkeit untereinander aufgeführt. Die Patienten, die nach Lamotrigin-Eindosierung keine Anfälle mehr zeigten, wurden der Gruppe 1 zugeordnet, alle nicht-anfallsfreien Patienten der Gruppe 2.

Abkürzungen: Anfallsarten: A = Absencen; AA = Atonische Anfälle; CFA = Komplex fokale Anfälle; FA = Fokale Anfälle; GTKA = Generalisiert tonisch-klonische Anfälle; KA = Klonische Anfälle; MAA = Myoklonisch-atonische Anfälle; MA = Myoklonische Anfälle; TM = Tonisch-myoklonische Anfälle; TA = Tonische Anfälle. Antiepileptika: CLB = Clobazam; CLN = Clonazepam; DZP = Diazepam; ESM = Ethosuximid; KBr = Kaliumbromid; LEV = Levetiracetam; MDZ = Midazolam; OXC = Oxcarbazepin; PB = Phenobarbital; STM = Sultiam; TPM = Topiramate; VGB = Vigabatrin. J = Jahre; M = Monate.

2.4. EEG-Verarbeitung

Alle verwendeten EEGs sind mit 33 Elektroden (Fp1, Fp2, F9, F7, F3, Fz, F4, F8, F10, FT9, FC5, FC1, FC2, FC6, FT10, T7, C3, Cz, C4, T8, TP9, CP5, CP1, CP2, CP6, TP10, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2) abgeleitet worden (vergleiche Abbildung 2). In der Datenbank des EZR wurden die vorhandenen EEGs auf das zeitlich passendste durchsucht, auf ausreichende Qualität, Länge und Elektrodenanzahl geprüft, auf einen Datenträger kopiert und überspielt. Die weitere Verarbeitung wurde mit dem EEG-Verarbeitungsprogramm Neuroscan™ Curry 7 durchgeführt. Aufgrund von Kompatibilitätsproblemen mussten die EEGs zunächst in das Dateiformat „Brain-Vision“ (.eeg) konvertiert werden. Dazu wurde die EEG-Verarbeitungssoftware Cartool (Brunet et al., 2011) verwendet. Vor dem Konvertieren wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit nur die in allen EEGs vorhandenen Elektrodenkanäle identifiziert und herausgeschnitten. Die so entstandenen Dateien konnten mit Neuroscan™ Curry 7 weiter bearbeitet werden.

Für die Quellen- und Konnektivitätsanalyse sowie für die Spektralanalyse wurden die EEGs folgendermaßen verarbeitet. Aus jedem EEG wurden möglichst artefakt- und anfallsfreie Segmente herausgeschnitten, in denen die Patienten ihre Augen geschlossen hatten und, falls vorhanden, ein Alpha-Rhythmus zu erkennen war. Vermieden wurden dabei Phasen, in denen Provokationsmethoden wie Hyperventilation oder Fotostimulation durchgeführt wurden. Es wurden alle den oben genannten Bedingungen entsprechenden Abschnitte unterschiedlicher Länge identifiziert und markiert, die qualitativ hochwertigsten und längsten ausgewählt und schließlich einzeln exportiert. Die Gesamtdauer der herausgeschnittenen Segmente pro EEG betrug jeweils eine Minute, während die Anzahl der Segmente zwischen zwei und sieben variierte. Dies war von deren Länge abhängig. Die so exportierten Segmente lagen im Dateiformat „European Data Format“ (EDF+) vor.

Die weitere Verarbeitung wurde mit der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) in Matlab (Version R2016b, MathWorks® Inc.) durchgeführt. Matlab ist eine kommerzielle Software zur grafischen Darstellung und Lösung mathematischer Probleme sowie eigene Programmiersprache. Die Matlab Toolbox Fieldtrip wurde vom „Donders Centre for Cognitive Neuroimaging“ in Nijmegen für die Durchführung von EEG- und MEG-Analysen in Matlab entwickelt (Oostenveld, 2019). Alle Segmente

eines EEGs wurden aneinandergelagert, gefiltert (Bandpass Filter: 0,53–70 Hz, Notch Filter: 50 Hz) und in eine Sekunde lange, sich nicht überschneidende Trials unterteilt. Die Artefaktreduktion dieser relevanten Datensegmente wurde mit EEGLAB (Delorme und Makeig, 2004) durchgeführt und erfolgte zunächst visuell, dann semiautomatisch unter Verwendung der „Independent component analysis“ (ICA). EEGLAB ist ebenfalls eine Matlab Toolbox, die zur Verarbeitung von EEG und MEG-Daten entwickelt wurde (Delorme and Makeig, 2004). Die resultierenden, in den Analysen verwendeten EEG-Abschnitte bestanden schließlich aus jeweils 30 Trials der Länge von einer Sekunde.

Für die Komplexitätsanalyse wurde aus den vor und nach Therapiebeginn im Wachzustand aufgezeichneten EEGs in Neuroscan™ Curry 7 je ein kontinuierliches Segment von etwa zwei Minuten Länge herausgeschnitten. Dabei wurden ebenfalls möglichst artefakt- und anfallsfreie Segmente ausgewählt, in denen keine Provokationsmethoden durchgeführt wurden. Die Segmente wurden in das Dateiformat EDF+ exportiert. Unter Verwendung der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) in Matlab (Version R2016b, MathWorks® Inc.) wurden die EEG-Abschnitte mit einem Bandpassfilter von 0,53–70 Hz und einem Notch Filter von 50 Hz gefiltert.

Die oben beschriebene Erhebung, Zusammenfassung und Auswertung der klinischen Daten, sowie die Auswahl und Verarbeitung der EEGs wurden vollständig durch die Doktorandin durchgeführt. Dazu erfolgte die ausführliche Einarbeitung in Matlab und die Toolboxen Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011) und EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004) mit der dazugehörigen Programmiersprache, sowie die Einweisung in die EEG-Analyseprogramme Cartool (Brunet et al., 2011), Neuroscan™ Curry 7 und BESA® (Scherg, 2014).

Die folgenden Schritte der EEG-Verarbeitung für die Komplexitätsanalyse wurden von Herrn M. A. Colominas, PhD, durchgeführt.

Aus den artefaktreichen EEGs wurden die Kanäle mit sehr hohen Artefaktdichten entfernt. Dazu gehörten die davon am stärksten betroffenen Elektroden Fp1, Fp2, F9 und F10 im frontalen Bereich, O1 und O2, einzelne Elektroden mit Störgeräuschen, sowie einige, auf die zum Erhalt der symmetrischen Verteilung über die Schädelober-

fläche verzichtet werden musste. Es resultierten 17 in der Analyse berücksichtigte Elektroden (siehe Abbildung 2). Die in der Quellen- und Spektralanalyse zur Artefaktreduktion verwendete ICA wurde in diesem Fall nicht verwendet, da bei dieser Methode als Nebeneffekt eine Reduktion der Dimensionalität eintritt und damit die Komplexität beeinflusst wird (Kandel et al., 2015).

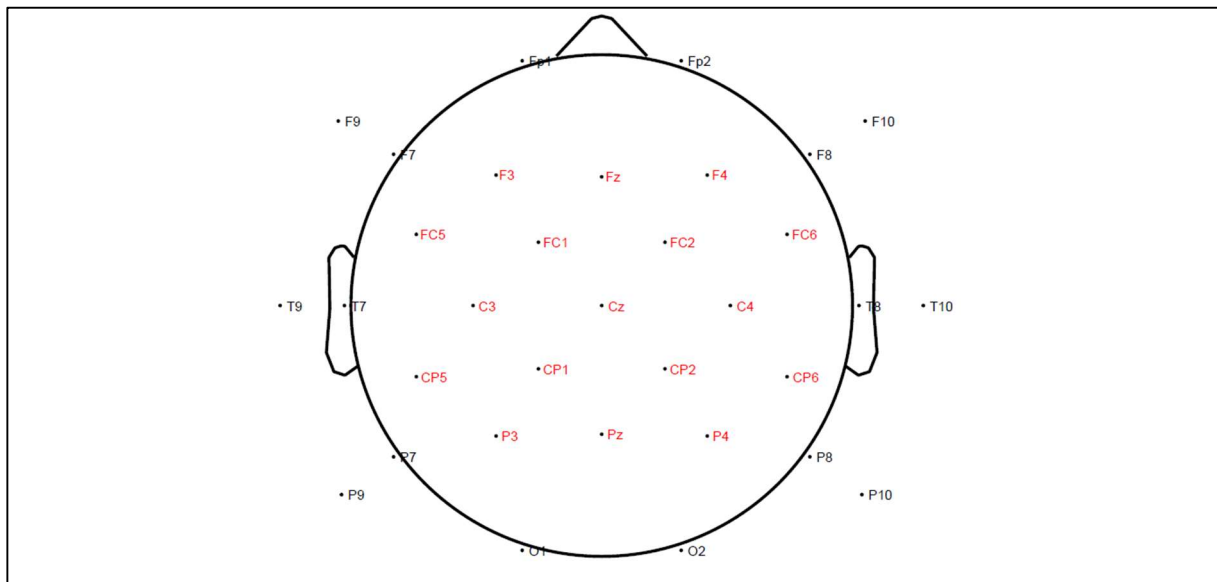


Abbildung 2: Elektrodenlokalisierungen. Die in schwarz dargestellten Elektroden wurden aufgrund von hoher Artefaktdichte oder zum Erhalt der Symmetrie über die Schädeloberfläche entfernt. Die verbleibenden 17 rot markierten Kanäle wurden zur Entropiebestimmung verwendet.

2.5. Quellen- und Konnektivitätsanalyse

Für die Beantwortung der Fragestellung, ob die Konnektivität der ausgewählten Ruhenetzwerke bereits vor Therapiebeginn mit LTG Aufschluss darüber gibt, wie gut die Patienten auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen, wurde eine Quellen- und Konnektivitätsanalyse durchgeführt.

2.5.1. Zerebrale Konnektivität

Konnektivitätsanalysen versuchen die Frage zu beantworten, ob ein Informationsaustausch zwischen verschiedenen Hirnarealen besteht. Bei der Betrachtung von Konnektivität im Gehirn kann zwischen drei Formen von Verbindungen unterschieden werden (Friston, 1994).

Die strukturelle Konnektivität beschreibt anatomische, synaptische Verbindungen, die die Nervenzellen physisch miteinander verknüpfen (Friston, 2011). Die funktionelle

Konnektivität beschreibt ebenfalls eine Form von Verbindung, die zwischen zwei Hirnarealen bestehen kann (Stephan, 2003). Durch Betrachtung der Signale, die von den jeweiligen Regionen ausgehen, wird untersucht, wie „ähnlich“ sich diese sind (Stephan, 2003). Hintergrund ist die Idee, dass bei einem Informationsaustausch zwischen zwei Arealen die gleichen Informationen verarbeitet werden und sich als Folge ähnliche Signale ableiten lassen. Dies lässt sich durch die Bestimmung der statistischen Abhängigkeit der empfangenen Signale voneinander untersuchen (Leistritz et al., 2013; Robinson et al., 2014). Dazu kann die Kohärenz dieser Signale berechnet werden (Leistritz et al., 2013; Robinson et al., 2014). Kohärenz wird durch einen Wert angegeben, der zwischen 0 und 1 liegt (Paul, 2003). Eine Kohärenz von 1 zeigt an, dass von den Hirnregionen identische Signale empfangen werden, die lediglich zeitlich um einen festen Wert zueinander verschoben sein können (Paul, 2003). Diese Verschiebung wird auch Phasenverschiebung genannt. Eine Kohärenz von 0 liegt vor, wenn keine Ähnlichkeit der Signale gemessen wird und damit kein Zusammenhang zwischen den Signalen der untersuchten Hirnregionen identifizierbar ist. Die funktionelle Konnektivität ermöglicht damit, eine Aussage darüber zu treffen, ob zwei Signalquellen ähnliche Informationen verarbeiten. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig bedeuten, dass diese direkt miteinander kommunizieren. Denkbar ist auch, dass sie lediglich beide von einer dritten Hirnregion identische Signale erhalten. Dies kann über eine Bestimmung der funktionellen Konnektivität nicht beurteilt werden (Friston, 2011). Auch darüber, in welche Richtung die Informationen geflossen sind, ist keine Aussage möglich (Friston, 1994). Um diese Frage zu beantworten, ist die Bestimmung der effektiven Konnektivität notwendig (Friston, 2011). Diese dritte Form der Konnektivität befasst sich mit der Kausalität des Informationsflusses (Leistritz et al., 2013). Kausalität bedeutet hier, dass untersucht wird, ob der Informationsfluss von Hirnregion A zu Hirnregion B geschieht oder in die entgegengesetzte Richtung. Darüber hinaus kann die Stärke des Einflusses der Areale aufeinander bestimmt werden (Friston, 2011; Stephan, 2003).

2.5.2. Durchführung der Quellen- und Konnektivitätsanalyse

Um mit Hilfe der Quellenanalyse Hirnregionen als Ursprung elektrischer Signale zu lokalisieren, ist die Lösung des Vorwärtsproblems und des inversen Problems notwendig (Bast, 2011).

2.5.2.1. Lösung des Vorwärtsproblems

Als Vorwärtsproblem bezeichnet man den Versuch, vorherzusagen, wie das im EEG messbare elektrische Feld eines hypothetischen Signals einer Hirnregion aussieht (Grech et al., 2008; Hämäläinen et al., 1993; Sarvas, 1987). Die Schwierigkeit ergibt sich hierbei unter anderem durch die verschiedenen Leitfähigkeiten der involvierten Gewebe wie Gehirn, Liquor, Meningen, Schädelknochen, Haut und Unterhautfettgewebe, die auch inter- und intraindividuell variieren (Bast, 2011; Nunez und Srinivasan, 2005; Wolters et al., 2006). Zur Lösung des Vorwärtsproblems wird ein Kopfmodell benötigt, das versucht möglichst realistische Modelle der Geometrie und Leitfähigkeit des Kopfes zu berechnen (Vorwerk et al., 2014). Dabei werden eine Reihe von Bedingungen gestellt, die zum Beispiel die Lokalisation der Gewebeschichten sowie deren Oberflächen und elektrischen Eigenschaften betreffen (Plummer et al., 2008). Dadurch wird das Vorwärtsproblem mathematisch lösbar (Plummer et al., 2008). Diese Bedingungen sind besonders für die Genauigkeit von EEG-Quellenanalysen essentiell, da die oberflächlich abgeleiteten Signale entscheidend von den Leitfähigkeiten der volumenleitenden Gewebe beeinflusst werden (Bast, 2011).

Um das Vorwärtsproblem zu lösen, wurde in dieser Arbeit die „Finite element method“ (FEM) verwendet. Für die FEM wird eine MRT-Aufnahme des Kopfes benötigt, die standardisiert sein kann oder im besten Fall individuell erstellt wurde (Hallez et al., 2007). Aufgrund der Tatsache, dass von nur sehr wenigen Patienten ein MRT des Kopfes vorlag, wurden in dieser Arbeit die in der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) enthaltenen standardisierten Kopfmodelle verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik wurde durch Vorwerk et al. verfasst (Vorwerk et al., 2018). Im MRT können die Grenzen der einzelnen Gewebeschichten identifiziert (Segmentation) und deren Oberflächen mosaikartig geometrisch rekonstruiert werden (Mosher et al., 1999). Auf diese Weise werden die zwischen den Geweben liegenden Verbindungsflächen (Schalen) der drei Kompartimente Kopfhaut, Schädelknochen und Gehirn dreidimensional gitterartig modelliert (Hallez et al., 2007). Ein Vorteil der FEM besteht darin, dass sich inhomogene Leitfähigkeiten innerhalb der einzelnen Gewebe berücksichtigen lassen (Haueisen et al., 2002; Marin et al., 1998). So entsteht ein realistisches Modell, das die physiologischen und geometrischen

Eigenschaften des Kopfes in hohem Maße miteinbezieht (Buchner et al., 1997; Haueisen et al., 2002; Marin et al., 1998; Plummer et al., 2008; Wolters et al., 2006).

Die Positionen der verwendeten EEG-Elektroden wurden in das erstellte Koordinatensystem eingegliedert. Anhand eines so geschaffenen Modells wird es möglich, die sogenannte „Lead Field Matrix“ zu berechnen, die diese Informationen über die Geometrie und die Leitfähigkeiten beinhaltet. Mit Hilfe dieser Lead Field Matrix kann dann vorhergesagt werden, wie das im EEG messbare elektrische Feld eines hypothetischen Signals einer Hirnregion aussieht (Elshoff et al., 2013; Fuchs et al., 2001; Mahjoory et al., 2017). Die FEM wurde in Matlab mit Hilfe der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) durchgeführt. Unter Einbeziehung der so erstellten Lead Field Matrix konnte daraufhin mit der Rekonstruktion der Hirnregionen begonnen werden, denen die im EEG gemessenen Signale entstammen.

2.5.2.2. Lösung des inversen Problems

Im nächsten Schritt war dann die Lösung des inversen Problems nötig. Das inverse Problem beschreibt den Versuch, anhand der im EEG gemessenen Signale zu rekonstruieren, woher diese stammen (Robinson et al., 2014). Die Wahl der dafür verwendeten Methode ist ein einflussreicher Faktor für die Qualität der Analyse (Bast, 2011; Hämäläinen et al., 1993). Zur Lösung des inversen Problems werden die EEGs, deren Elektrodenpositionen und das bei der Lösung des Vorwärtsproblems erstellte Kopfmodell benötigt, um die Eigenschaften der Hirnareale einzuschätzen, die diese Signale generiert haben (Robinson et al., 2014). Dazu gehört deren Anzahl, Position, Orientierung und Stärke (Robinson et al., 2014). Eine eindeutige, „richtige“ Lösung ist allerdings niemals möglich. Die verschiedenen Quellenmodelle können stets nur als Annäherung dieser betrachtet werden (Gevins et al., 1995; Michel et al., 2004).

In dieser Arbeit wurde dazu die Methode „Dynamic imaging of coherent sources“ (DICS) verwendet. Diese ermöglicht es, Aussagen über die funktionelle Konnektivität zwischen den Hirnregionen neuronaler Netzwerke zu machen (Robinson et al., 2014). DICS wurde durch Gross et al. vorgestellt und gehört zu den sogenannten Beamformer-Techniken (Gross et al., 2001; Muthuraman et al., 2014a). Bei Beamformer-Methoden kann die Hirnaktivität bekannter Ursprungsquellen, die „Regions of

interest“ (ROIs) genannt werden, innerhalb des gitterartig aufgebauten Kopfvolumens abgeschätzt werden (Sekihara und Scholz, 1996). Ein räumlicher Filter ermöglicht es, die Regionen von einander zu differenzieren und die Signale anderer Regionen zu unterdrücken (Bast, 2011; Mahjoory et al., 2017). Für jeden Quellenort wird dessen elektrische Aktivität als Beitrag zu dem im EEG gemessenen Signal abgeschätzt (Gramfort et al., 2014). Mit Hilfe von DICS ist es möglich, Aussagen darüber zu treffen, ob von zwei Quellen ähnliche Signale empfangen werden und ob sie entsprechend bei der Generierung eines Signals miteinander in Verbindung stehen (Muthuraman et al., 2010, 2014b; Robinson et al., 2014). Dies kann bedeuten, dass sie direkt miteinander kommunizieren oder dass sie identische Informationen von einer dritten Quelle erhalten. Neben kortikalen können auch subkortikale Quellen erkannt werden, sodass auch die Rolle von tiefliegenden Hirnregionen wie dem Thalamus, dem Hirnstamm und dem Kleinhirn innerhalb der Netzwerke untersucht werden kann (Japaridze et al., 2013). Die bekannten, in die Ruhenetzwerke involvierten Hirnregionen wurden der FreeSurfer Software (Fischl, 2012) entnommen und als ROIs festgelegt. Da die DICS im Frequenzbereich arbeitet, war es möglich, die funktionellen Verbindungen dieser ROIs im dominierenden Delta-Frequenzband zu untersuchen. Funktionelle Verbindungen wurden in Form von Kohärenz bestimmt. Kohärenz ist hier ein Maß der Korrelation zweier Signale im Frequenzbereich und steigt entsprechend beim Auftreten synchronisierter Signale an (Drakesmith et al., 2013). Eine detaillierte Beschreibung der Methodik wurde durch Muthuraman et al. verfasst (Muthuraman et al., 2008, 2010).

Nachdem mit Hilfe von DICS die funktionelle Konnektivität innerhalb der neuronalen Ruhenetzwerke DMN, SN und PN bestimmt werden konnte, wurde die zeitaufgelöste partiell gerichtete Kohärenzanalyse (TPDC) zur Bestimmung der effektiven Konnektivität verwendet. Die TPDC ermöglicht es, die Richtung des Informationsflusses zwischen den miteinander in Verbindung stehenden Hirnregionen zu ermitteln (Anwar et al., 2013; Elshoff et al., 2013; Vergotte et al., 2017). Sie basiert auf der Granger-Kausalität und untersucht auch die Stärke des Einflusses, den die in die Netzwerke involvierten Hirnareale aufeinander ausüben (Baccalá und Sameshima, 2001; Sameshima und Baccalá, 1999). Das Ergebnis wird ebenfalls in Form von Kohärenz angegeben und nimmt entsprechend einen Wert zwischen 0 und 1 ein (Vergotte et al., 2017), wobei ein Wert von 1 anzeigt, dass das Signal einer

Hirnregion B vollständig dem Signal von Hirnregion A entspricht, von der sie diese Informationen erhalten hat. Je geringer der Wert, desto größer ist der Anteil an Informationen, der aus anderen Quellen stammt. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik wurde durch Muthuraman et al. verfasst (Muthuraman et al., 2018).

2.5.2.3. Auswertung der Ergebnisse

Die mit Hilfe von DICS und TPDC ermittelte funktionelle und effektive Konnektivität der drei untersuchten Netzwerke in den vor Therapie aufgenommenen EEGs wurde gruppenabhängig analysiert. Ein zweiseitiger T-Test wurde zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten in R (R Core Team, 2018) angewandt. Dazu wurden die Daten zunächst mit Hilfe eines Lilliefors-Tests auf Normalität untersucht und unter Einsatz eines F-Tests auf Varianzunterschiede getestet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt.

Die Quellen- und Konnektivitätsanalyse wurde von Herrn Prof. Dr. M. Muthuraman durchgeführt. Durch die Doktorandin erfolgte die Auswahl, Beschaffung und Vorverarbeitung der EEGs sowie die an die Analysen anschließende statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse.

2.6. Spektralanalyse

Zur Untersuchung der Power der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta wurde eine Spektralanalyse in Form einer Fourier Transformation durchgeführt. Die schnelle Fourier Transformation ist ein mathematisches Verfahren zur Signalanalyse, das ein Signal in seine Frequenzkomponenten zerlegt (Cooley und Tukey, 1965). Mit ihrer Hilfe lassen sich anhand eines EEGs Aussagen über die Zusammensetzung der abgeleiteten Signale bezüglich der darin enthaltenen Frequenzbänder und deren Power machen (Knyazev, 2007). Bestimmt wurde in dieser Arbeit neben der absoluten Power auch die relative Power der Frequenzbänder als Ausdruck von deren Beitrag zu den im EEG erhaltenen Signalen.

Die Spektralanalyse wurde sowohl zur Klärung der primären als auch der sekundären Fragestellung verwendet. Primär galt es zu beantworten, ob sich zwischen Kindern mit gutem Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und denen, die

schlechter ansprechen, vor Therapiebeginn mit LTG ein Unterschied in der Power der einzelnen Frequenzbänder und damit in der Zusammensetzung der EEG-Signale nachweisen lässt. Es wurden Spektralanalysen der vor Therapiebeginn aufgezeichneten EEGs (EEG1) aller Patienten durchgeführt.

Dazu wurden die herausgeschnittenen, gefilterten und artefaktreduzierten Resting state EEG-Segmente von EEG1 hinsichtlich der Power der Frequenzbänder Delta (δ), Theta (θ), Alpha (α) und Beta (β) untersucht. Alpha und Beta wurden aufgrund ihrer breiten Frequenzspanne zusätzlich in ihren höher- und niederfrequenten Anteil aufgeteilt. Die gesamte Analyse wurde mit der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) in Matlab durchgeführt. Der analysierte Frequenzbereich betrug 1-30 Hz mit einer Auflösung von 1 Hz. Die Signale wurden dazu durch eine Fourier Transformation von der Zeitbereichs- in die Frequenzbereichsdarstellung überführt. Das Prinzip der Analyse beruht darauf, dass jedes Signal in Sinusschwingungen zerlegt werden kann, wodurch die verschiedenen Frequenzbänder, die das Ursprungssignal bilden, einzeln betrachtet werden können (Knyazev, 2007; Tamm, 2005). Jeder Frequenz kann dabei ein Amplitudenwert zugeordnet werden, der quadriert jeweils der Power dieser Frequenz entspricht. Diese Darstellung entspricht dem (Power-) Spektrum eines Signals (siehe Abbildung 3). Bei der Analyse wurde ein Schiebefenster der Länge 100 Millisekunden verwendet, das die EEGs in Abständen von zehn Millisekunden abtastete. Dabei wurde separat für jedes dieser Fenster die Fourier Transformation berechnet (siehe dazu Abbildung 4a). Für jedes EEG wurden die Powerspektren aller Trials der Länge von einer Sekunde gemittelt, wobei dafür jeweils zwischen 30 und 40 qualitativ ausreichend gute Sekunden der EEGs zur Verfügung standen.

Bei dieser Betrachtung wird impliziert, dass das Signal jedes Datenblocks jeweils periodisch fortgesetzt wird. Wenn allerdings die Länge dieser Zeitblöcke kein ganzzahliges Vielfaches der Periodenlänge des Signals ist, entsteht aufgrund der endlichen Länge der Beobachtungszeiträume der sogenannte Leck-Effekt (Muthuswamy und Thakor, 1998). Durch die Diskontinuität an den Rändern der Fenster können Sprungkanten mit abgeschnittenen Signalverläufen entstehen, an denen irrtümlich benachbarte Frequenzanteile identifiziert werden, die im ursprünglichen Signal nicht vorhanden sind (Tamm, 2005). Um diesen Effekt zu minimieren,

wurde eine Blackman-Fensterfunktion verwendet. Jeder Zeitblock wurde mit dieser Fensterfunktion multipliziert, die an Beginn und Ende gegen den Wert 0 geht (siehe Abbildung 4b). Dadurch wurden die Amplituden der Diskontinuitäten an den Grenzen der Fenster graduell reduziert und Sprungstellen vermieden.

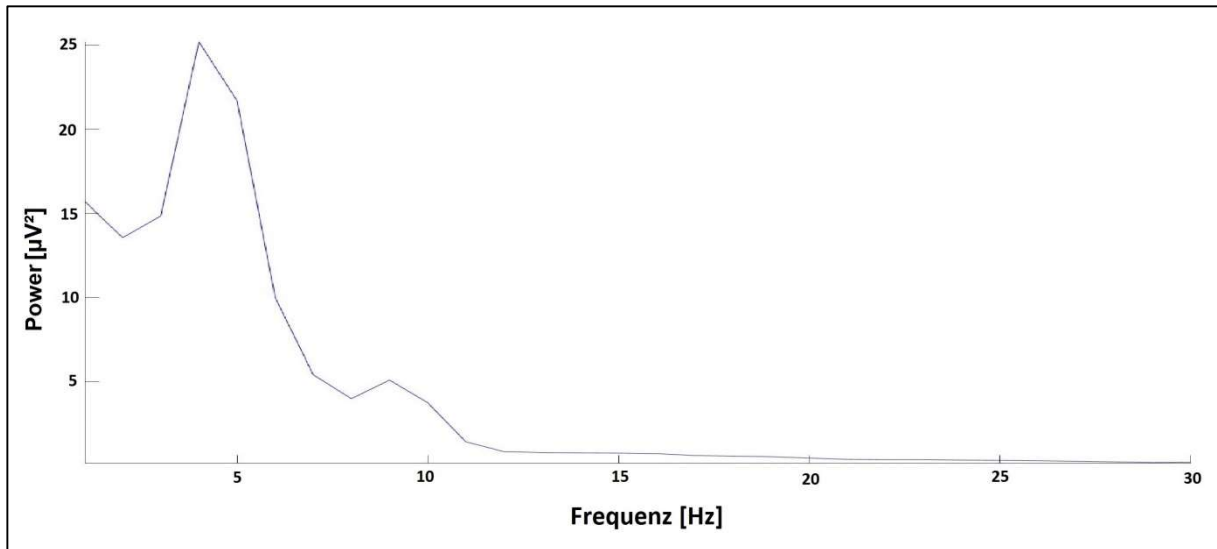


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung eines Powerspektrums. Dargestellt ist die Power der Frequenzbänder in μV^2 in Abhängigkeit der Frequenzen der in einem EEG abgeleiteten Signale in Hz. Die Power entspricht der quadrierten Amplitude und wird frequenzabhängig aufgetragen. In diesem Fall sieht man, dass Theta (3,5-7,5 Hz) mit einer Power von 25 μV^2 das dominierende Frequenzband darstellt. Die Werte wurden durch Mittelung der Fourier Transformationen aller Trials eines EEGs gewonnen.

Da jeder Datensatz aus mehreren Trials bestand, die aus unterschiedlichen und im ursprünglichen EEG nicht lückenlos aufeinander folgenden Segmenten stammten, wurde eine Frequenzanalyse durchgeführt, bei der die Zeitkomponente unberücksichtigt blieb. Die Diskontinuität der Trials machte eine Beurteilung des zeitlichen Verlaufs unmöglich. Diese Einstellung entsprach in der Fieldtrip Toolbox (Oostenveld et al., 2011) der Methode „mtmfft“. Bei der Analyse wurde die Power der in Tabelle 3 aufgelisteten Frequenzbänder bei jedem Patienten sowohl in EEG1 als auch in EEG2 untersucht.

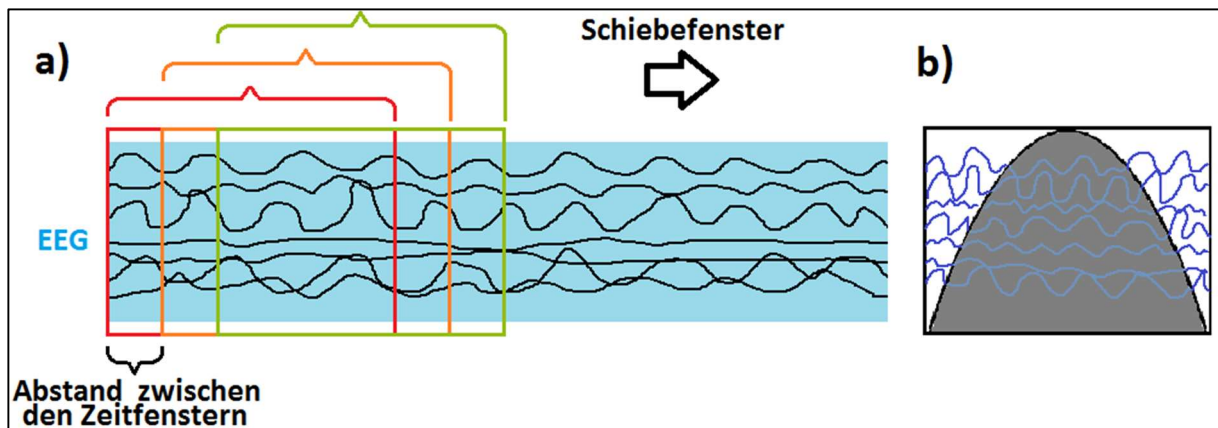


Abbildung 4: Schematische Darstellungen des Schiebefensters (a) und des Blackman-Fensters (b). Bei der Spektralanalyse tastet das Schiebefenster das EEG blockweise ab. Jedes Fenster wird mit der Blackman-Fensterfunktion multipliziert, die an Beginn und Ende gegen den Wert 0 variiert. Damit werden Sprungstellen bei den Übergängen vermieden und der Leck-Effekt minimiert. Von jedem Fenster wurde die Fourier Transformation berechnet.

Um die Ergebnisse der Spektralanalyse zwischen anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten miteinander zu vergleichen, wurde die im Kapitel 2.1 „Studiendesign“ beschriebene Einteilung in zwei Gruppen verwendet. Zur statistischen Auswertung dieser Fragestellung wurden die Powerwerte aus EEG1 aller in Tabelle 3 aufgeführten Frequenzbänder gruppenabhängig miteinander verglichen.

Delta	Theta	Alpha1	Alpha2	Alpha	Beta1	Beta2	Beta
1-3,5 Hz	3,5-7,5 Hz	7,5-10 Hz	10-12,5 Hz	7,5-12,5 Hz	12,5-17 Hz	17-30 Hz	12,5-30 Hz

Tabelle 3: Analyierte Frequenzbänder der Spektralanalyse.

Zur Beantwortung der Frage, wie sich im Rahmen der sekundären Fragestellung die Power der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta im Verlauf der Therapie entwickelt und ob ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf LTG und dieser Entwicklung besteht, wurden die Frequenzbänder im klinischen Verlauf analysiert.

Dazu wurden zusätzlich Spektralanalysen der EEG2 aller Patienten durchgeführt, die Differenz der Powerwerte zwischen EEG1 und EEG2 berechnet und diese im Gesamtbild und gruppenabhängig analysiert, grafisch dargestellt und die Korrelationen zwischen der absoluten sowie relativen Anfallsreduktion und der Powerdifferenz von Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Rhythmus separat bestimmt. Die

statistische Auswertung sowie alle im Rahmen dessen erstellten Grafiken wurden mit RStudio® (RStudio Team, 2014) durchgeführt. Die Spektralanalyse und deren statistische Auswertung wurden vollständig durch die Doktorandin durchgeführt.

2.7. Komplexitätsanalyse

Als zweiten Ansatz zur Klärung der sekundären Fragestellung wurde die Komplexität der Hirnaktivität vor und nach Beginn der antikonvulsiven Therapie analysiert. Dazu wurden Komplexitätsanalysen der EEG1 und EEG2 durch Entropiebestimmungen durchgeführt und die Dynamik im Therapieverlauf in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie untersucht.

Die Komplexität der nach der EEG-Verarbeitung resultierenden 17-Kanal-EEGs wurde jeweils anhand von Rényi-Entropie und multilinearer SVD bestimmt. Dafür wurden aus jedem EEG 45 Epochen von je zwei Sekunden Länge ausgewählt, in denen keine Spikes vorhanden waren. Mit Hilfe einer schnellen Fourier Transformation mit einer Hann-Fensterfunktion von 200 Millisekunden (siehe dazu Kapitel 2.6 „Spektralanalyse“) wurde das Frequenzspektrum jedes Kanals einer Epoche erstellt. Die Rényi-Entropie wurde entsprechend der Berücksichtigung von Zeit- und Frequenzdimension mit der Ordnung $\alpha = 2$ berechnet. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik wurde durch Colominas et al. verfasst (Colominas et al., 2018).

Die Komplexitätsmaße Rényi-Entropie und multilineare SVD-Entropie wurden von jedem EEG anhand der Frequenzspektren der jeweiligen EEG-Epochen ermittelt. Durch Gegenüberstellung der vor und nach LTG-Therapiebeginn aufgenommenen EEGs jedes Patienten wurde untersucht, ob die Hypothese, dass im Therapieverlauf eine Komplexitätszunahme stattgefunden hat, bestätigt werden kann. Dazu wurde der Friedman-Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,01$ und die Bonferroni-Korrektur angewandt. Bei der Auswertung wurde auch die Gruppeneinteilung in anfallsfreie und nicht-anfallsfreie Patienten berücksichtigt.

Die Durchführung der Komplexitätsanalyse wurde von Herrn M. A. Colominas, PhD, durchgeführt. Durch die Doktorandin erfolgte das Herausschneiden und Vorbereiten der EEG-Segmente sowie die Interpretation der Ergebnisse.

3. Ergebnisse

3.1. Quellen- und Konnektivitätsanalyse

Die funktionelle Konnektivität wurde in Form von Kohärenz bestimmt. Kohärenz ist hier ein Maß der Korrelation zweier Signale im Frequenzbereich und steigt dementsprechend beim Auftreten synchronisierter Signale an. Der höchstmögliche Wert 1 zeigt, dass von den Hirnregionen identische Signale empfangen werden, die lediglich zeitlich um einen festen Wert zueinander verschoben sein können. Ein Wert von 0 spräche dafür, dass keine Ähnlichkeit der Signale vorhanden ist und entsprechend keine Übereinstimmung der dort verarbeiteten Informationen gefunden werden konnte.

Die Kohärenzwerte der einzelnen Ruhenetzwerke sind in Tabelle 4 aufgeführt. Im DMN liegen diese zwischen 0,17 und 0,35; im SN zwischen 0,16 und 0,34 und im PN zwischen 0,17 und 0,34. Die Mittelwerte sind dabei im DMN in Gruppe 1 größer, im SN und PN in Gruppe 2. In der T-Testung zeigen sich im DMN signifikant höhere Kohärenzwerte in Gruppe 1 als in Gruppe 2 (kritischer Wert $t_{kr} = t(0,05; 10) = 2,23$; t-Statistik $t_{pr} = 5,36$; $p = 0,00032$).

Das bedeutet, dass anfallsfreie Patienten im DMN eine stärker ausgeprägte Synchronizität der Hirnaktivität zeigen. Im SN und PN konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert werden.

Gruppe 1: Anfallsfreie Patienten						
Patient	Funktionelle Konnektivität			Effektive Konnektivität		
	DMN	SN	PN	DMN	SN	PN
2	0,35	0,22	0,25	0,31	0,28	0,33
3	0,31	0,19	0,18	0,29	0,23	0,22
4	0,33	0,25	0,23	0,31	0,27	0,29
5	0,30	0,22	0,18	0,36	0,29	0,19
6	0,29	0,34	0,17	0,33	0,30	0,16
11	0,33	0,33	0,22	0,48	0,26	0,30
14	0,26	0,16	0,32	0,36	0,26	0,25
\bar{x}	0,31	0,24	0,22	0,35	0,27	0,25

Gruppe 2: Nicht-anfallsfreie Patienten

Patient	Funktionelle Konnektivität			Effektive Konnektivität		
	DMN	SN	PN	DMN	SN	PN
1	0,25	0,34	0,34	0,29	0,37	0,46
8	0,17	0,33	0,26	0,49	0,38	0,39
9	0,24	0,28	0,22	0,43	0,41	0,41
10	0,21	0,31	0,17	0,38	0,47	0,43
12	0,19	0,25	0,27	0,37	0,47	0,49
\bar{x}	0,21	0,30	0,25	0,39	0,42	0,44

Tabelle 4: Funktionelle und effektive Konnektivität der drei untersuchten Ruhenetzwerke als Ergebnisse der Quellenanalyse von EEG1 aufgeteilt nach Gruppen. In Gruppe 1 eingeschlossen wurden alle Patienten, die nach Lamotrigin-Eindosierung keine Anfälle mehr zeigten. Die übrigen, nicht-anfallsfreien Patienten wurden der Gruppe 2 zugeordnet.

Abkürzungen: \bar{x} = Mittelwert; DMN = Default mode Netzwerk; SN = Saliience Netzwerk; PN = Precuneus Netzwerk.

Die Boxplots in Abbildung 5 zeigen die Verteilung und Streuung der Daten. Deutlich wird unter anderem, dass im DMN der höchste Wert in Gruppe 2 kleiner ist als der geringste in Gruppe 1, dass die Mittelwerte der Gruppen in diesem Netzwerk die höchste Differenz haben und dass die Streuung innerhalb der Gruppen geringer ist als im SN und PN. Besonders im PN ist die Streuung der Daten in beiden Gruppen vergleichbar.

Die mit der TPDC ermittelte effektive Konnektivität kann ebenfalls Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 1 eine maximal starke effektive Verbindung in Form von Informationsaustausch zwischen Hirnregionen anzeigt. Die errechneten Werte sind in allen analysierten Ruhenetzwerken in Gruppe 2 im Mittel größer als in Gruppe 1 (Tabelle 4). Im DMN bewegen sich diese zwischen 0,29 und 0,49; im SN zwischen 0,23 und 0,47 und im PN zwischen 0,16 und 0,49 (siehe Abbildung 6). Im SN und PN zeigt sich in der T-Testung, dass nicht-anfallsfreie Patienten signifikant höhere TPDC-Werte aufweisen als anfallsfreie Patienten (SN: kritischer Wert $t_{kr} = t(0,05; 10) = 2,23$; t-Statistik $t_{pr} = -6,96$; $p = 0,026$; PN: kritischer Wert $t_{kr} = t(0,05; 10) = 2,23$; t-Statistik $t_{pr} = -5,95$; $p = 0,00014$). Die zugehörigen Hirnregionen des SN und PN üben demnach bei nicht-anfallsfreien Patienten einen stärkeren Einfluss aufeinander aus.

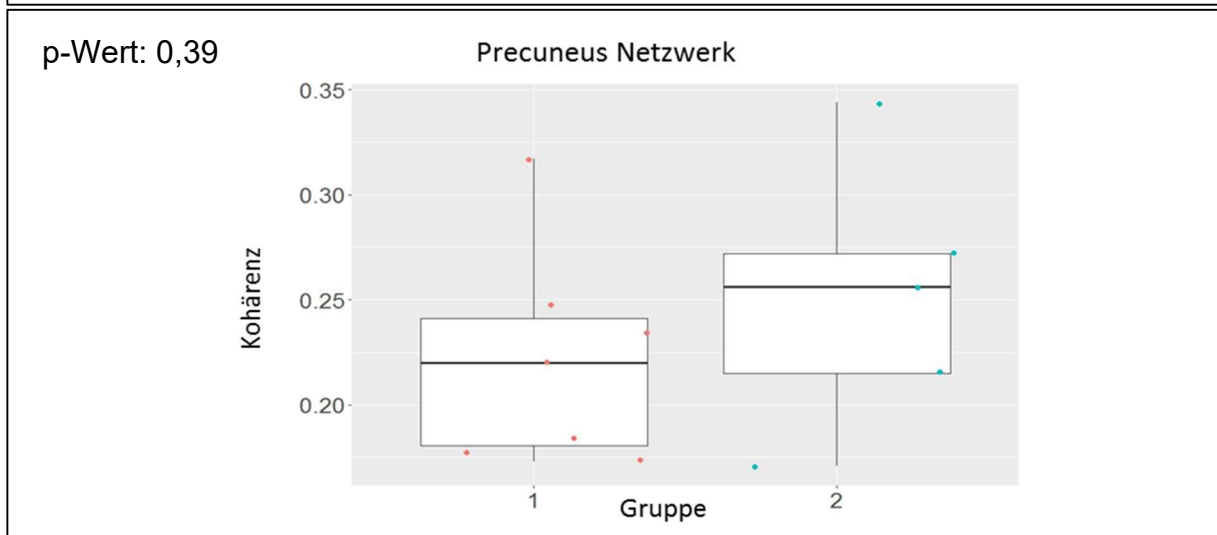
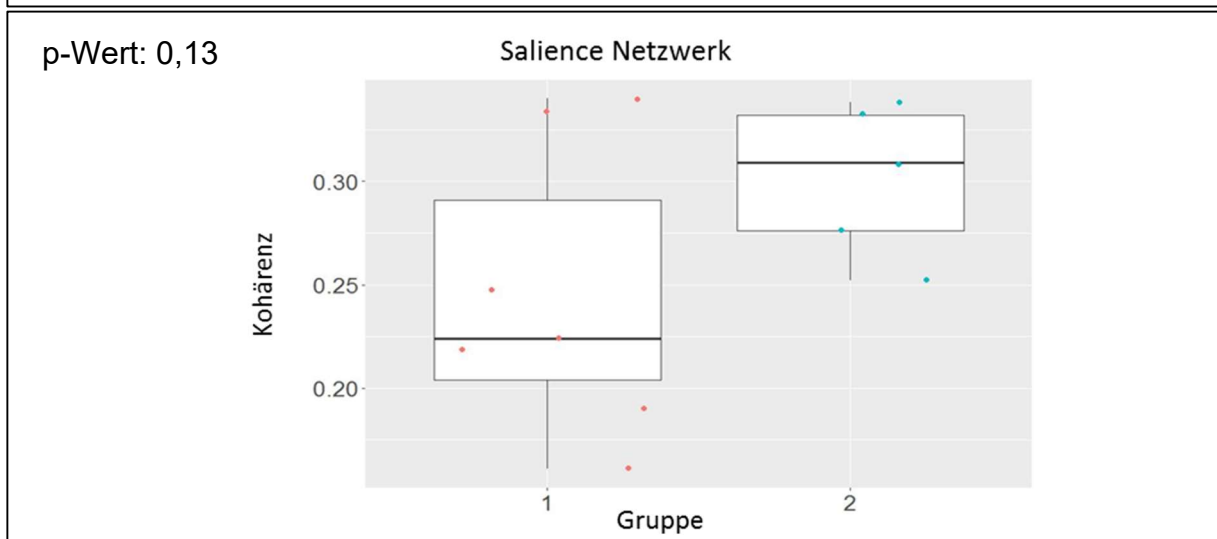
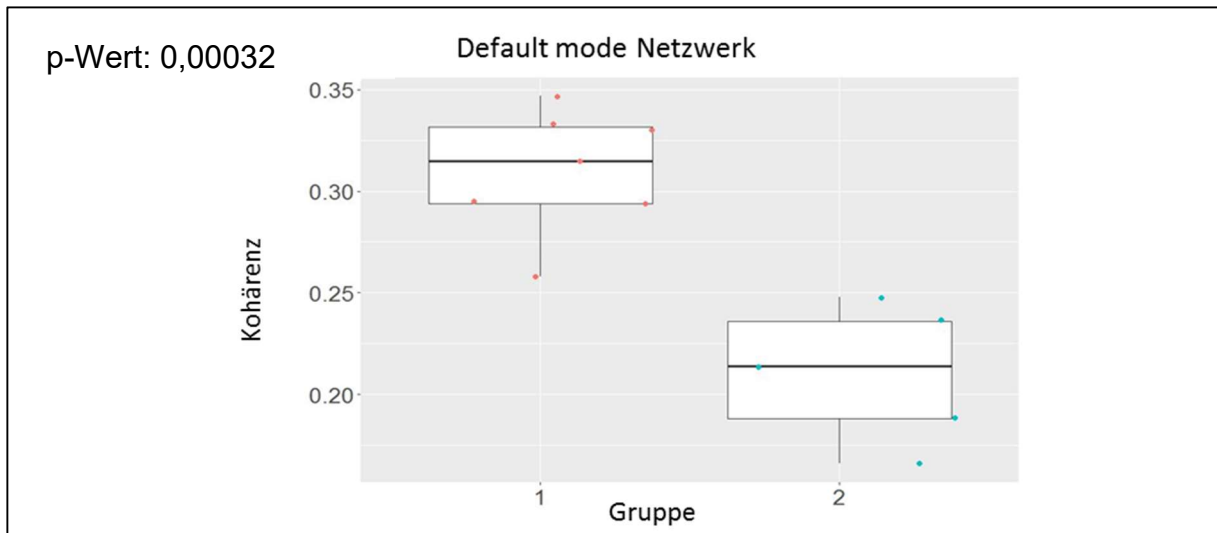


Abbildung 5: Gruppenvergleich der funktionellen Konnektivität im Default mode Netzwerk, Saliency Netzwerk und Precuneus Netzwerk im Boxplot. Rote Markierungen bezeichnen einen Patienten aus der anfallsfreien Gruppe 1, blaue einen Patienten aus der nicht-anfallsfreien Gruppe 2. Die Boxen entsprechen jeweils dem Interquartilabstand der Daten und geben einen Eindruck darüber, wie groß die Streuung der Daten ist. Der Median teilt die Daten in die oberen und unteren 50 % und gibt Aufschluss über die Schiefe der Daten. Die Whisker enden jeweils an dem Wert, der sich noch innerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands befindet und am weitesten von der Box entfernt liegt.

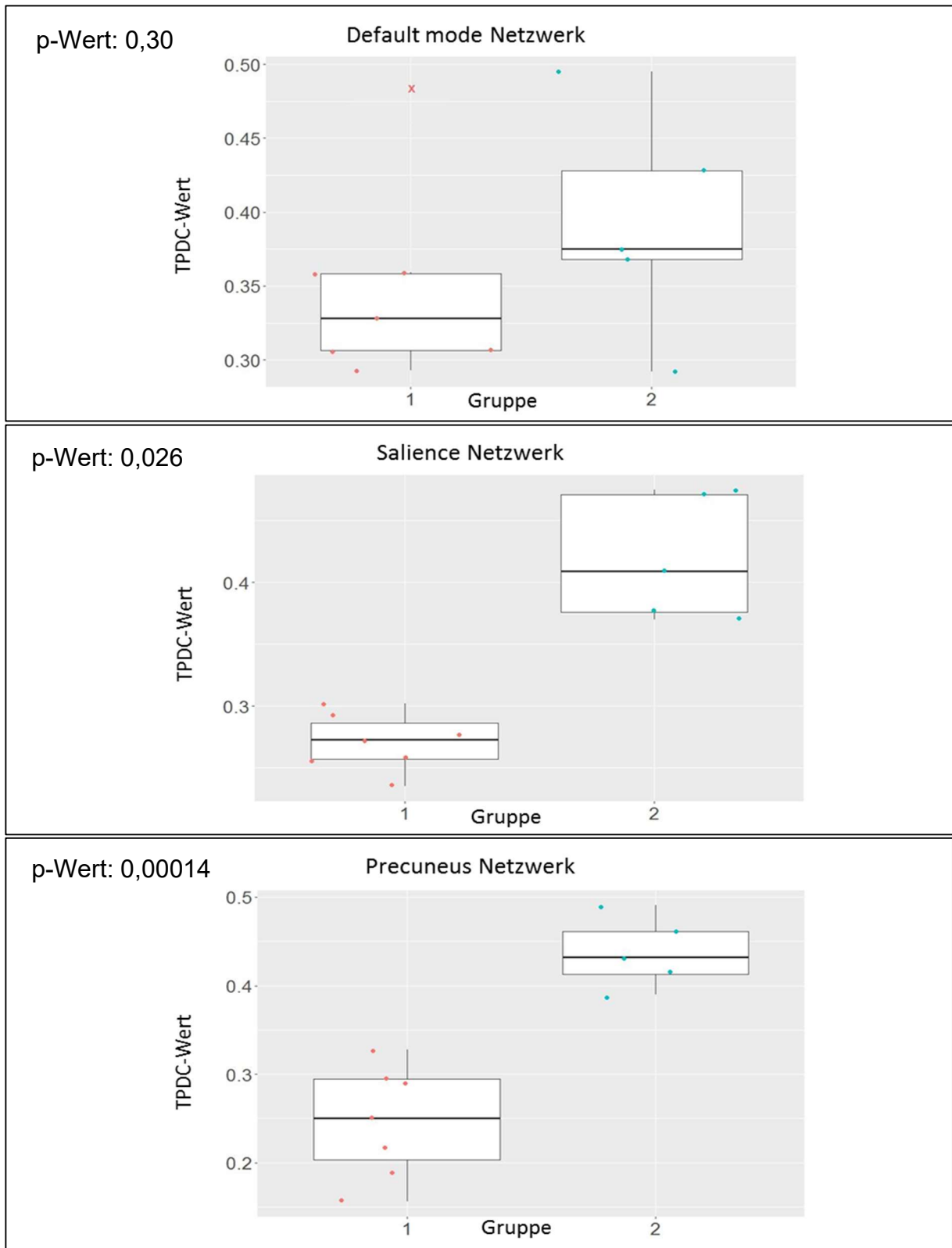


Abbildung 6: Gruppenvergleich der effektiven Konnektivität im Default mode Netzwerk, Salience Netzwerk und Precuneus Netzwerk im Boxplot. Rote Markierungen bezeichnen einen Patienten aus der anfallsfreien Gruppe 1, blaue einen Patienten aus der nicht-anfallsfreien Gruppe 2. Die Boxen entsprechen jeweils dem Interquartilabstand der Daten und geben einen Eindruck darüber, wie groß die Streuung der Daten ist. Der Median teilt die Daten in die oberen und unteren 50 % und gibt Aufschluss über die Schiefe der Daten. Die Whisker enden jeweils an dem Wert, der sich noch innerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands befindet und am weitesten von der Box entfernt liegt. Werte über- oder unterhalb dieser Grenze sind mit einem Kreuz markiert.

Abkürzungen: TPDC = zeitaufgelöste partiell gerichtete Kohärenzanalyse.

3.2. Spektralanalyse

3.2.1. Identifikation von Biomarkern

Die Spektralanalyse der nach Möglichkeit vor Therapiebeginn aufgenommenen EEGs liefert die Powerwerte der einzelnen Frequenzbänder in μV^2 . Die Powerwerte, die Aussagen über die Aktivität einer Frequenz und deren Beitrag zu einem erhaltenen Signal ermöglichen, sind in Tabelle 5 nach Gruppen geordnet aufgeführt.

Gruppe 1: Anfallsfreie Patienten

Patient	Absolute Power der Frequenzbänder in μV^2							
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	α	$\beta 1$	$\beta 2$	β
	1-3,5 Hz	3,5-7,5 Hz	7,5-10 Hz	10-12,5 Hz	7,5-12,5 Hz	12,5-17 Hz	17-30 Hz	12,5-30 Hz
2	433,6	109,2	5,1	1,4	3,8	0,77	0,42	0,52
3	82,2	37,2	4,3	1,1	3,2	0,65	0,37	0,46
4	839,6	262,9	20,5	5,2	15,0	1,63	0,46	0,81
5	43,3	16,3	3,0	1,5	2,4	1,04	0,56	0,70
6	55,5	53,3	22,2	3,0	15,7	1,59	1,07	1,25
11	60,6	78,8	22,9	6,6	17,4	3,13	0,85	1,52
14	32,0	16,3	6,4	1,5	4,7	0,74	0,45	0,54
Mittelwert	221,0	82,0	12,1	2,9	8,9	1,37	0,60	0,83

Gruppe 2: Nicht-anfallsfreie Patienten

Patient	Absolute Power der Frequenzbänder in μV^2							
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	α	$\beta 1$	$\beta 2$	β
	1-3,5 Hz	3,5-7,5 Hz	7,5-10 Hz	10-12,5 Hz	7,5-12,5 Hz	12,5-17 Hz	17-30 Hz	12,5-30 Hz
1	26,7	18,4	9,0	1,3	6,3	0,75	0,25	0,39
8	962,8	267,1	38,7	22,3	32,3	9,28	1,70	3,92
9	31,1	21,3	2,7	0,7	2,0	0,51	0,24	0,32
10	97,1	54,9	9,0	2,7	6,8	1,19	0,65	0,82
12	47,6	59,9	21,6	3,8	15,4	1,63	0,70	0,97
Mittelwert	233,1	84,3	16,2	6,2	12,6	2,67	0,71	1,28

Tabelle 5: Ergebnisse der Spektralanalyse von EEG1. Die absolute Power (in μV^2) der Frequenzbänder wurde durch Fourier Transformation und Mittelung der Trials über die jeweilige Frequenzspanne errechnet. In der oberen Tabelle sind die Patienten zusammengefasst, bei denen im Zeitraum B keine Anfälle mehr beobachtet wurden (Gruppe 1). Die in diesem Zeitraum nicht-anfallsfreien Patienten (Gruppe 2) sind in der unteren Tabelle aufgeführt. In der letzten Zeile sind jeweils die Mittelwerte der Gruppen angegeben.

Dominierende Frequenzbänder

Bei zehn der zwölf Patienten ist Delta das dominierende Frequenzband, da die absolute Power dort am größten ist, gefolgt von Theta. Ausnahmen bilden Patient 11 und 12, bei denen das Theta-Band die höchste Power aufweist. Bei Patient 6 ist die Power von Delta und Theta vergleichbar. Insgesamt sind in diesem Zusammenhang keine gruppenabhängigen Unterschiede festzustellen, auch da Patient 11 und 12 unterschiedlichen Gruppen angehören.

In der grafischen Darstellung zeigt der Vergleich der Powerspektren im EEG vor Therapiebeginn keine markanten Unterschiede auf. In beiden Gruppen ist die Frequenz der höchsten Power etwa 2 Hz (siehe Abbildung 7 und 8). Die untersuchten Frequenzbänder zeigen dementsprechend bei später anfallsfreien und nicht nicht-anfallsfreien Patienten eine vergleichbare Aktivität.

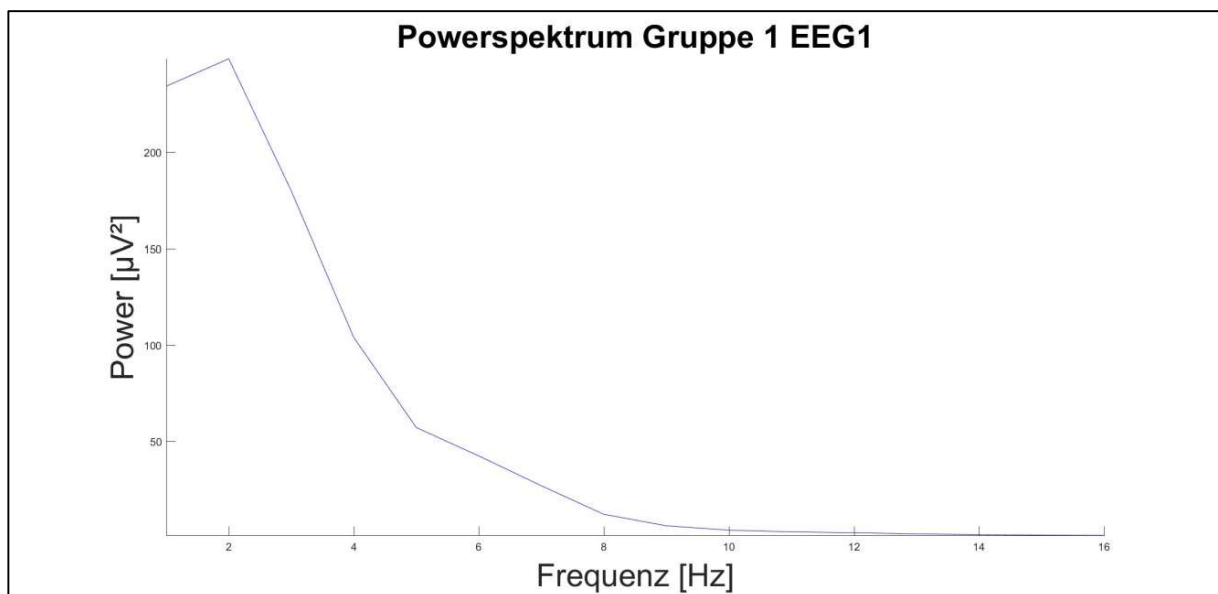


Abbildung 7: Gemittelttes Powerspektrum der anfallsfreien Patienten (Gruppe 1) in EEG1. Dargestellt ist die Power der Frequenzbänder in μV^2 in Abhängigkeit der Frequenzen der im EEG1 abgeleiteten Signale in Hz.

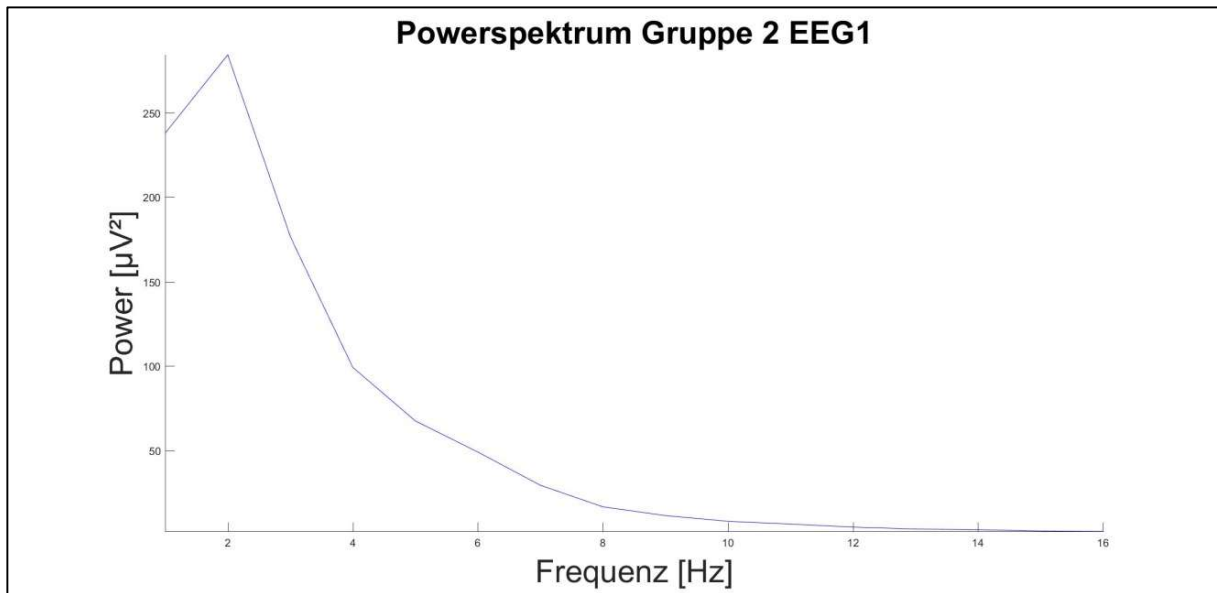


Abbildung 8: Gemittelttes Powerspektrum der nicht-anfallsfreien Patienten (Gruppe 2) in EEG1. Dargestellt ist die Power der Frequenzbänder in μV^2 in Abhängigkeit der Frequenzen der im EEG1 abgeleiteten Signale in Hz.

Absolute und relative Power

Die gemittelte absolute Power der Frequenzbänder ist in Gruppe 2 jeweils höher als in Gruppe 1 (Tabelle 6). Die Spanne der Differenzen liegt zwischen 0,5–12,1 μV^2 , wobei der höchste absolute Wert im Delta-Band vorliegt. Prozentual gesehen entsprechen die 12,1 μV^2 hier einer um 5,5 % größeren relativen Power in der nicht-anfallsfreien Gruppe. Die Differenzen im Alpha- und Beta-Bereich sind prozentual gesehen deutlich größer als die im Theta- und Delta-Band und liegen bei 41,4 % und 55,3 %. Es ist zu erkennen, dass mit 2,9 % im Theta-Band die prozentual geringste Powerdifferenz zwischen den Gruppen vorliegt.

Frequenzband	Delta	Theta	Alpha	Beta
Mittelwert Gruppe 1 [μV^2]	221,0	82,0	8,9	0,8
Mittelwert Gruppe 2 [μV^2]	233,1	84,3	12,6	1,3
Differenz [μV^2]	12,1	2,3	3,7	0,5
Prozentuale Erhöhung von Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1	5,5 %	2,9 %	41,4 %	55,3 %

Tabelle 6: Gemittelte absolute Power der Frequenzbänder von Gruppe 1 und 2 sowie die absolute und relative Differenz zwischen diesen.

Die relative Power der untersuchten Frequenzbänder ist in Abbildung 9 dargestellt und ist im Delta- und Theta-Bereich in Gruppe 1 größer, während sie im Beta- und Alpha-Band dort geringere Werte annimmt als in Gruppe 2. Die Werte weisen jedoch in allen Frequenzbändern nur geringe Differenzen auf, die zwischen 0,1 % (Beta) und 1,0 % (Alpha) liegen.

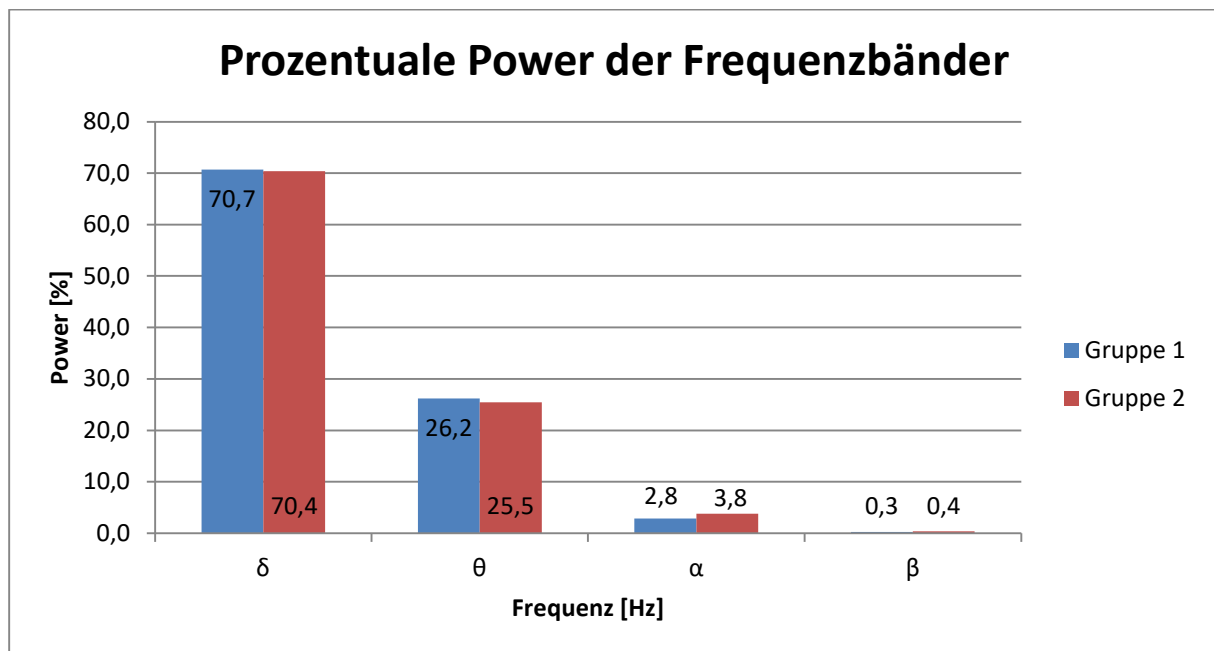


Abbildung 9: Gegenüberstellung der gemittelten prozentualen Power von Delta, Theta, Alpha und Beta zwischen im Verlauf anfallsfreien Patienten (Gruppe 1) und nicht-anfallsfreien Patienten (Gruppe 2).

Zum weiteren Vergleich der Frequenzbänder zwischen anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten sind die Powerwerte der Gruppen grafisch in Abbildung 10 in Form von Jitterplots und in Abbildung 11 in Form von Boxplots einander gegenübergestellt.

Bei Betrachtung der Jitterplots ist in den Frequenzbändern Delta und Theta die im Gruppenvergleich ähnlich große Spannweite der Daten (Delta: 32-840 μV^2 und 27-963 μV^2 ; Theta: 16-263 μV^2 und 18-267 μV^2 jeweils in Gruppe 1 und 2) zu erkennen. Auch die Streuung der Daten innerhalb der Gruppen weist keine markanten Unterschiede auf. Die Power der Mehrzahl der Patienten liegt im unteren Bereich der jeweiligen Spanne (Delta: 27–97 μV^2 , Theta: 16–109 μV^2). Im Frequenzband Delta präsentieren drei Patienten mit 434 μV^2 , 840 μV^2 und 963 μV^2 sowie zwei Patienten im Theta-Band mit 263 μV^2 und 267 μV^2 Werte, die deutlich über dieser

Spanne liegen. Dabei handelt es sich stets um Patienten aus beiden Gruppen (Delta: Patient 4 und 2 aus Gruppe 1 sowie Patient 8 aus Gruppe 2; Theta: Patient 4 aus Gruppe 1 sowie Patient 8 aus Gruppe 2).

Im Boxplot lassen sich sowohl die Powerwerte von Delta als auch von Theta in ihren Boxen und Medianen in ihrem Niveau vergleichen (siehe Abbildung 11). Die Boxen werden durch das obere und untere Quartil begrenzt, sind entsprechend dem Interquartilabstand gleichzusetzen und umfassen die mittleren 50 % der Daten. Von den oben genannten Patienten liegen Patient 4 und 8 in beiden Fällen oberhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands. Ihre jeweiligen Abstände zur Box sind dabei innerhalb der Frequenzbänder vergleichbar. Patient 2 zeigt in beiden Frequenzspannen Werte, die außerhalb der mittleren 50 %, aber noch innerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands der Daten liegen.

In den Frequenzbereichen Alpha und Beta liegen die Werte der meisten Patienten gruppenunabhängig auf vergleichbarem Niveau von 2–17 μV^2 (Alpha) beziehungsweise 0,3–1,5 μV^2 (Beta) (siehe Abbildung 10). Der oben bereits aufgefallene Patient 8 aus Gruppe 2 weist auch hier in beiden Frequenzen eine Power auf, die mit 32 μV^2 (Alpha) und 3,9 μV^2 (Beta) deutlich über denen der anderen Patienten liegt (siehe dazu auch Abbildung 12). Dadurch bedingt liegt bei nicht-anfallsfreien Patienten eine größere Streuung der Werte vor. In diesen Frequenzen handelt es sich damit um den einzigen Patienten, dessen Wert auf diese Art auffällt. Die Power von Patient 4 und 2 liegt jeweils im mittleren Bereich der Daten (siehe Abbildung 13 und Tabelle 5). Im Boxplot (siehe Abbildung 11) gleichen sich sowohl der Median als auch das obere und untere Quartil der Gruppen. Auch die separate Beurteilung des höheren und niedrigeren Frequenzanteils von Alpha und Beta zeigt keine Abweichungen vom oben beschriebenen. In Alpha1, Alpha2, Beta1 und Beta2 ist Patient 8 aus Gruppe 2 gleichermaßen der einzige, der von der ansonsten ebenmäßigen Verteilung abweicht.

Aufgrund der in den grafischen Darstellungen gemachten Beobachtungen wird auf eine induktive statistische Auswertung verzichtet, da in der deskriptiven Beurteilung bereits sichtbar ist, dass zwischen den Gruppen keine markanten Unterschiede in der Ausprägung der Frequenzbänder im EEG1 messbar sind.

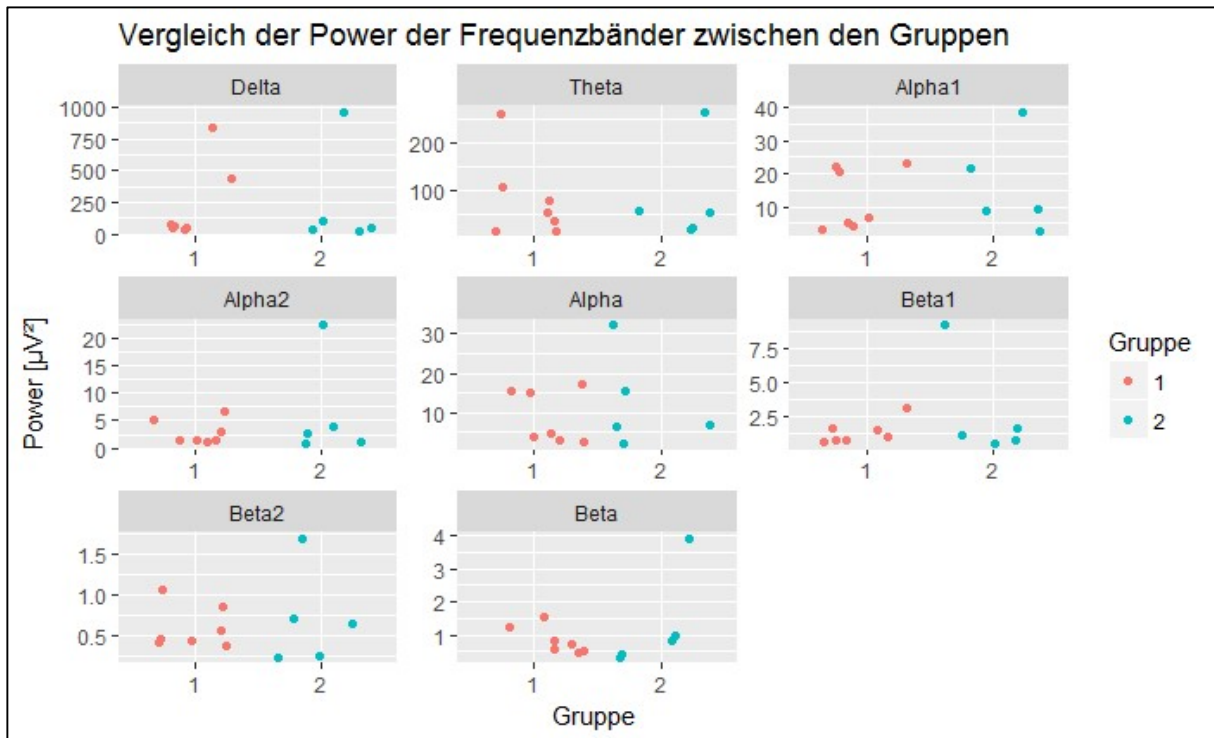


Abbildung 10: Darstellung der Power von Frequenzband Delta, Theta, Alpha (mit Alpha1 und 2) und Beta (mit Beta1 und 2) in EEG1 Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit im Jitterplot. Die über alle Trials gemittelte Power der Frequenzbänder der Patienten, bei denen eine Anfallsfreiheit erreicht wurde (Gruppe 1), ist rot eingezeichnet. Die Werte aller nicht-anfallsfreien Patienten (Gruppe 2) sind blau markiert.

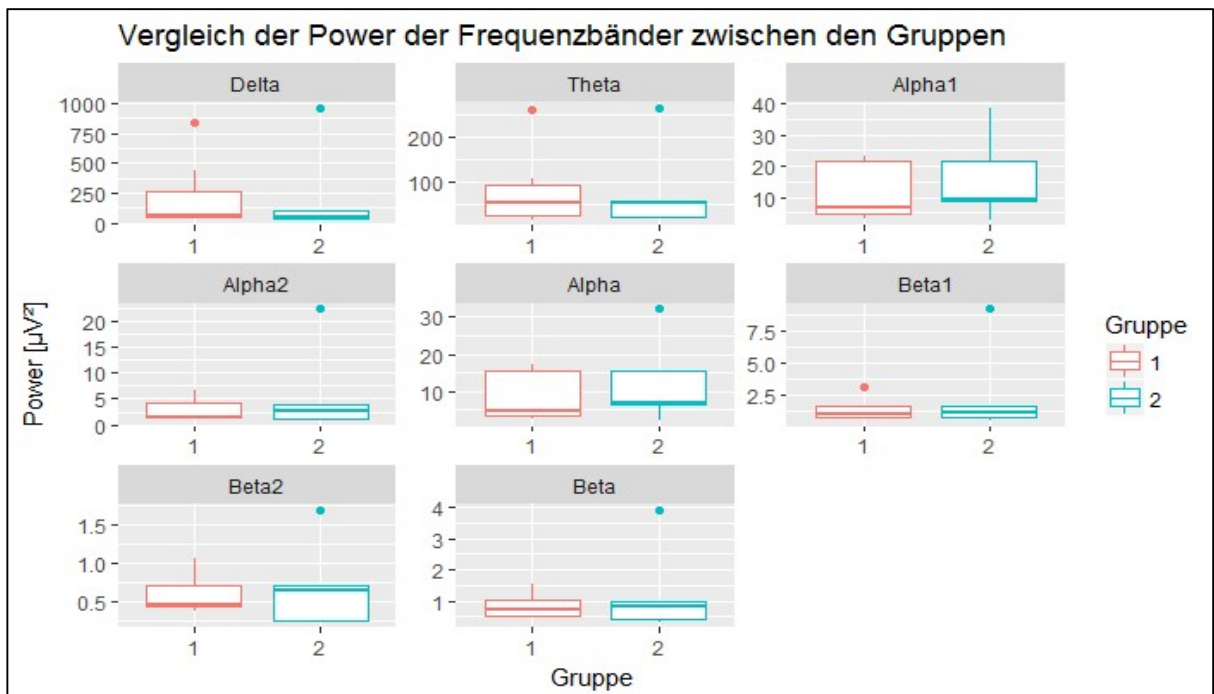


Abbildung 11: Boxplot der Powerwerte der untersuchten Frequenzbänder in EEG1 im Vergleich zwischen den Gruppen. Von jedem Frequenzband ist ein Boxplot dargestellt, der die Verteilung und Streuung der Daten zusammenfasst. Die Boxen entsprechen jeweils dem Interquartilabstand der Daten und geben einen Eindruck darüber, wie groß die Streuung der Daten ist. Der Median teilt die Daten in die oberen und unteren 50 % und gibt Aufschluss über die Schiefe der Daten. Die Whisker enden jeweils an dem Wert, der sich noch innerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands befindet und am weitesten von der Box entfernt liegt. Werte über- oder unterhalb dieser Grenze sind außerhalb eingetragen. Gruppe 1: anfallsfrei; Gruppe 2: nicht-anfallsfrei.

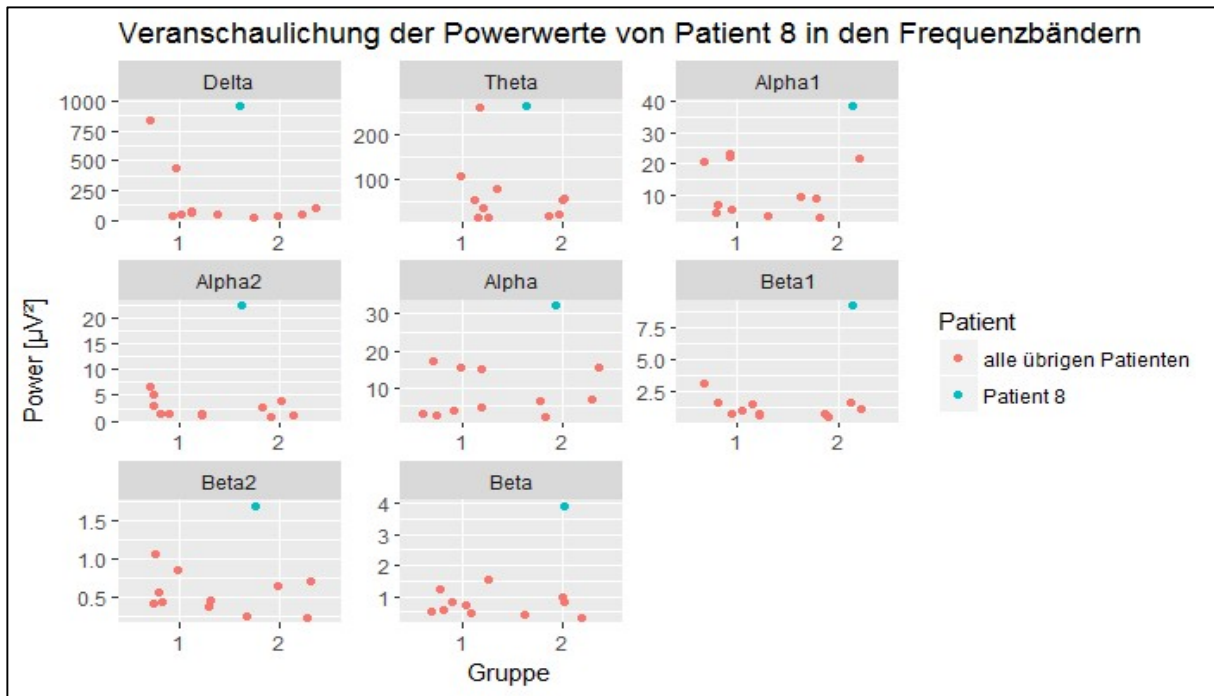


Abbildung 12: Darstellung der Power von Frequenzband Delta, Theta, Alpha (mit Alpha1 und 2) und Beta (mit Beta1 und 2) in EEG1 von Patient 8. Für jeden Frequenzbereich ist ein Jitterplot dargestellt, in dem die Powerwerte der Patienten in Form von roten Punkten eingezeichnet sind. Die Werte von Patient 8 sind zur Gegenüberstellung blau markiert.

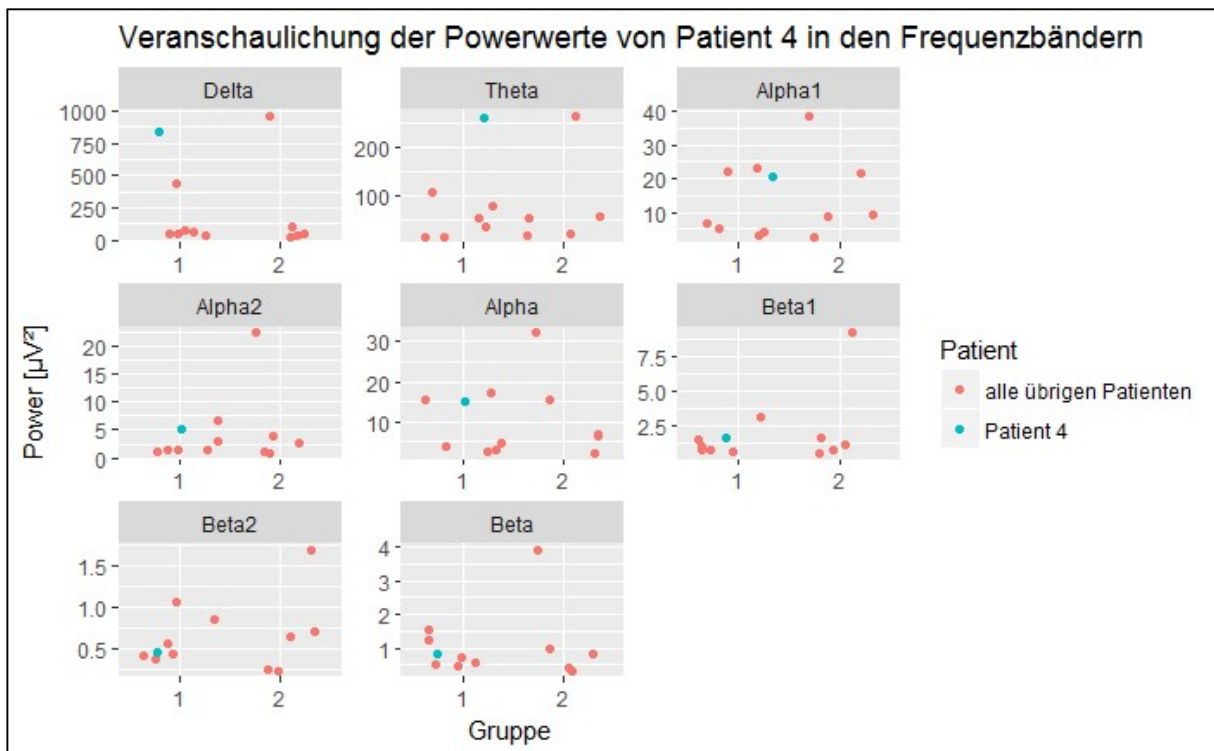


Abbildung 13: Darstellung der Power von Frequenzband Delta, Theta, Alpha (mit Alpha1 und 2) und Beta (mit Beta1 und 2) in EEG1 von Patient 4. Für jeden Frequenzbereich ist ein Jitterplot dargestellt, in dem die Powerwerte der Patienten in Form von roten Punkten eingezeichnet sind. Die Werte von Patient 4 sind zur Gegenüberstellung blau markiert.

3.2.2. Entwicklung im Therapieverlauf

Um die Dynamik der Powerspektren im Verlauf der Therapie zu beurteilen, wurde für jeden Patienten die Differenz der Powerwerte von EEG1–EEG2 der einzelnen Frequenzbänder gebildet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgelistet. Zu erkennen ist, dass in allen untersuchten Frequenzbändern im Mittel eine Reduktion der Power stattgefunden hat, die in Gruppe 2 stärker ausgeprägt ist als in Gruppe 1. Besonders im Alpha2- und Beta-Band (sowohl in Beta1 und Beta2 als auch insgesamt) ist die Reduktion bei den später nicht-anfallsfreien Patienten zwischen vier- und achtmal so groß ausgefallen.

Gruppe 1: Anfallsfreie Patienten

Patient	Frequenzbänder							
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	α	$\beta 1$	$\beta 2$	β
	1-3,5 Hz	3,5-7,5 Hz	7,5-10 Hz	10-12,5 Hz	7,5-12,5 Hz	12,5-17 Hz	17-30 Hz	12,5-30 Hz
2	294,1	52,3	-0,4	-0,8	-0,5	-0,34	-0,10	-0,18
3	67,5	21,8	-0,3	-0,8	-0,2	-0,08	0,02	-0,01
4	825,4	254,9	18,1	4,3	13,2	1,14	0,03	0,36
5	25,1	2,2	-6,8	-0,4	-4,6	-0,05	0,24	0,16
6	23,5	-4,2	8,3	0,1	5,5	0,38	0,39	0,40
11	39,8	68,6	18,1	4,7	13,6	1,80	-0,41	0,23
14	1,1	2,2	1,1	0,3	0,9	0,18	0,14	0,16
Mittelwert	182,4	56,8	5,4	1,1	4,0	0,43	0,04	0,16

Gruppe 2: Nicht-anfallsfreie Patienten

Patient	Frequenzbänder							
	δ	θ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	α	$\beta 1$	$\beta 2$	β
	1-3,5 Hz	3,5-7,5 Hz	7,5-10 Hz	10-12,5 Hz	7,5-12,5 Hz	12,5-17 Hz	17-30 Hz	12,5-30 Hz
1	11,6	9,3	-2,1	-0,5	-1,4	0,22	0,04	0,10
8	941,9	251,0	34,5	20,0	28,8	8,49	1,40	3,48
9	9,1	6,4	-0,4	0,2	-0,2	0,15	-0,05	0,00
10	72,5	28,9	0,3	1,4	0,6	0,29	0,15	0,20
12	13,7	5,4	2,6	1,2	2,0	0,14	0,20	0,19
Mittelwert	209,8	60,2	7,0	4,5	6,0	1,86	0,35	0,79

Tabelle 7: Differenz der Spektralanalysen (EEG1 – EEG2). Die Power (in μV^2) der Frequenzbänder wurde durch Fourier Transformation und Mittelung über die jeweilige Frequenzspanne jeweils für EEG1 und EEG2 separat errechnet und voneinander subtrahiert. In der oberen Tabelle sind die Patienten zusammengefasst, bei denen im Zeitraum B keine Anfälle mehr beobachtet wurden (Gruppe 1). In der unteren Tabelle stehen alle übrigen Patienten (Gruppe 2). In der letzten Zeile sind jeweils die Mittelwerte der einzelnen Frequenzbänder angegeben.

In Abbildung 14 und 15 sind die über die Gruppen gemittelten Powerspektren der nach Therapiebeginn aufgezeichneten EEGs abgebildet. In Gruppe 1 ist bei etwa 2 Hz die größte Power zu verzeichnen, während Gruppe 2 bei etwa 5 Hz die höchste Power aufweist.

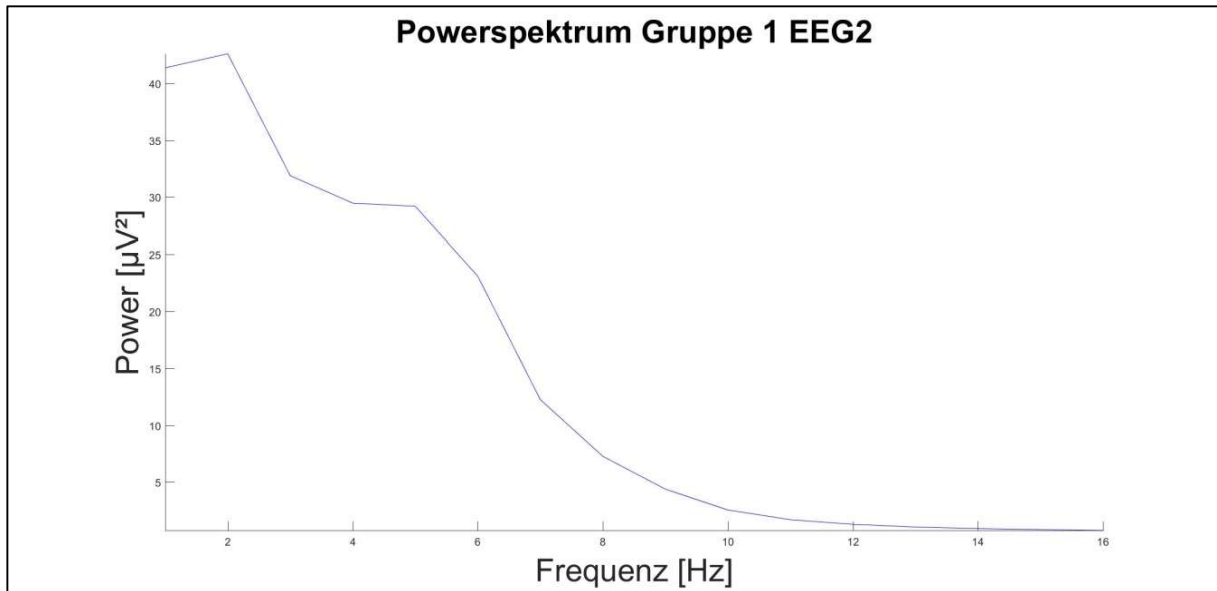


Abbildung 14: Gemitteltes Powerspektrum der Patienten aus Gruppe 1 in EEG2. Dargestellt ist die Power der Frequenzbänder in μV^2 in Abhängigkeit der Frequenzen der im EEG2 abgeleiteten Signale in Hz.

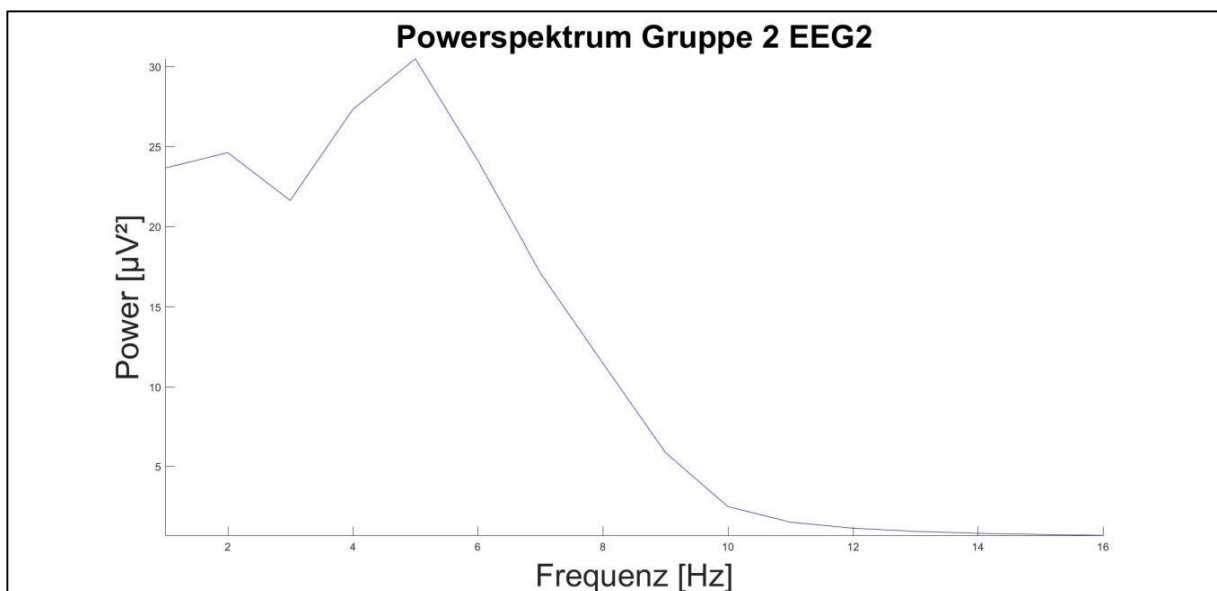


Abbildung 15: Gemitteltes Powerspektrum der Patienten aus Gruppe 2 in EEG2. Dargestellt ist die Power der Frequenzbänder in μV^2 in Abhängigkeit der Frequenzen der im EEG2 abgeleiteten Signale in Hz.

Ähnlich der Ergebnisse der Spektralanalysen von EEG1 wird in Abbildung 16 deutlich, dass in keinem der analysierten Frequenzbereiche ein gruppenabhängiger Unterschied der Powerreduktion zu beobachten ist. Die Wertebereiche beider Gruppen liegen jeweils auf vergleichbarem Niveau, lediglich einzelne Patienten fallen durch besonders große Powerreduktionen auf. Dabei handelt es sich um den oben bereits erwähnten Patienten 8 aus Gruppe 2 sowie um Patient Nummer 4 aus Gruppe 1.

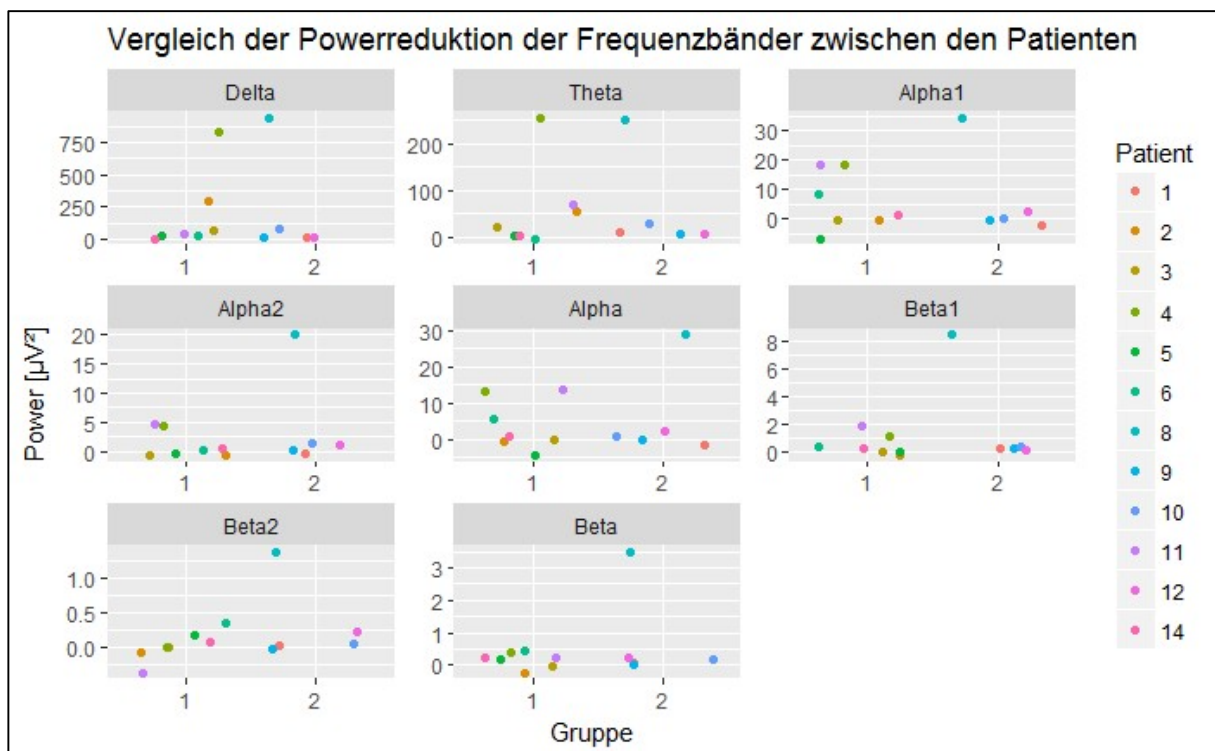


Abbildung 16: Darstellung der Powerreduktion der Frequenzbänder in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit im Jitterplot. Die Patienten sind nach Gruppen sortiert aufgetragen und jeweils durch eine individuelle Farbe identifizierbar. Gruppe 1: anfallsfrei; Gruppe 2: nicht-anfallsfrei.

In Tabelle 8 sind die Pearson Korrelationen der absoluten und relativen Anfallsreduktionen und der Powerminderungen im Therapieverlauf aufgeführt. In allen untersuchten Zusammenhängen liegt eine positive Korrelation vor. Bei Delta und Theta ist diese Korrelation schwach, im Alpha- und Beta-Bereich bei Betrachtung der absoluten Anfallsreduktion mittel, beziehungsweise stark ausgeprägt. Im Gegensatz dazu ist die Korrelation der relativen Anfallsreduktion im Beta-Bereich am schwächsten.

	Delta	Theta	Alpha	Beta
Absolute Anfallsreduktion	0,40	0,32	0,55	0,77
Relative Anfallsreduktion	0,24	0,24	0,24	0,14

Tabelle 8: Pearson Korrelation zwischen Verminderung der Anfallsfrequenz und der Powerreduktion der untersuchten Frequenzbänder. Grün hinterlegte Werte entsprechen einer schwachen Korrelation, gelbe einer mittleren und orangefarbene einer starken Korrelation. Erkennbar ist, dass ausschließlich positive Korrelationen vorliegen, die besonders stark zwischen der absoluten Anfallsverminderung zwischen Zeitraum A und B und der Powerreduktion ausgeprägt sind.

3.3. Komplexitätsanalyse

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Entropieentwicklung im Verlauf der Therapie dargestellt. Patient 8 musste aufgrund einer zu hohen Dichte an Spikes ausgeschlossen werden.

Patient	Anfallsfrequenz ZR-A	Anfallsfrequenz ZR-B	Länge EEG1-Abschnitt [s]	Länge EEG2-Abschnitt [s]	Rényi-Entropie	Multilineare SVD-Entropie
1	151	74	123,0	115,2	↓	–
2	224	0	111,3	128,9	↑	↑
3	2	0	110,4	116,2	↑	↑
4	36	0	114,0	108,4	↑	↑
5	402	0	117,2	115,2	–	↑
6	464	0	124,0	118,2	–	–
8	981	44	129,9	136,7	n. a.	n. a.
9	271	229	107,4	116,2	–	–
10	104	3	131,8	120,1	↑	↑
11	176	0	122,0	114,3	–	–
12	65	7	100,0	136,7	↓	↓
14	560	0	111,0	104,5	–	–

Tabelle 9: Entwicklung der Entropie zwischen den vor (EEG1) und nach (EEG2) Therapiebeginn mit Lamotrigin aufgenommenen EEGs. Grau hinterlegte Patienten gehören der im Zeitraum B anfallsfreien Gruppe 1 an, alle übrigen der nicht-anfallsfreien Gruppe 2. Abkürzungen: ZR-A = Zeitraum A; ZR-B = Zeitraum B; ↑ = Signifikante Erhöhung; ↓ = Signifikante Reduktion; – = Kein signifikanter Unterschied; n. a. = Nicht analysiert; SVD = Singulärwertzerlegung.

In Zeitraum B anfallsfreie Patienten (Gruppe 1, grau hinterlegt) zeigen in vier von sieben Fällen in mindestens einem der untersuchten Komplexitätsmaße eine Zunahme (Patient 2, 3, 4 und 5), davon drei sowohl in Rényi- als auch in multilinearer SVD-Entropie. Bei den übrigen können keine signifikanten Unterschiede im Therapieverlauf ermittelt werden. Die nicht-anfallsfreien Patienten aus Gruppe 2 zeigen inhomogene Ergebnisse. Patient 1 und 12 zeigen eine Entropiereduktion,

Patient 10 eine Entropiezunahme und Patient 9 keinen signifikanten Unterschied zwischen EEG1 und EEG2.

Bei insgesamt vier Patienten ist keine signifikante Veränderung eingetreten. Von den fünf Patienten mit erhöhter Komplexität gehören vier der Gruppe 1 an. Keiner der Patienten dieser Gruppe hat eine Entropieverminderung erlebt.

Im Vergleich auf Gruppenlevel fällt auf, dass in Gruppe 1 bei Betrachtung beider Entropieformen eine signifikant erhöhte Entropie und damit Komplexität in EEG2 vorliegt (siehe Abbildung 17). Die nach Therapiebeginn ermittelten Entropie-Mediane sowie die unteren und oberen Quartile weisen jeweils höhere Werte auf. In der nicht-anfallsfreien Gruppe 2 liegen diese jeweils auf vergleichbarem Niveau.

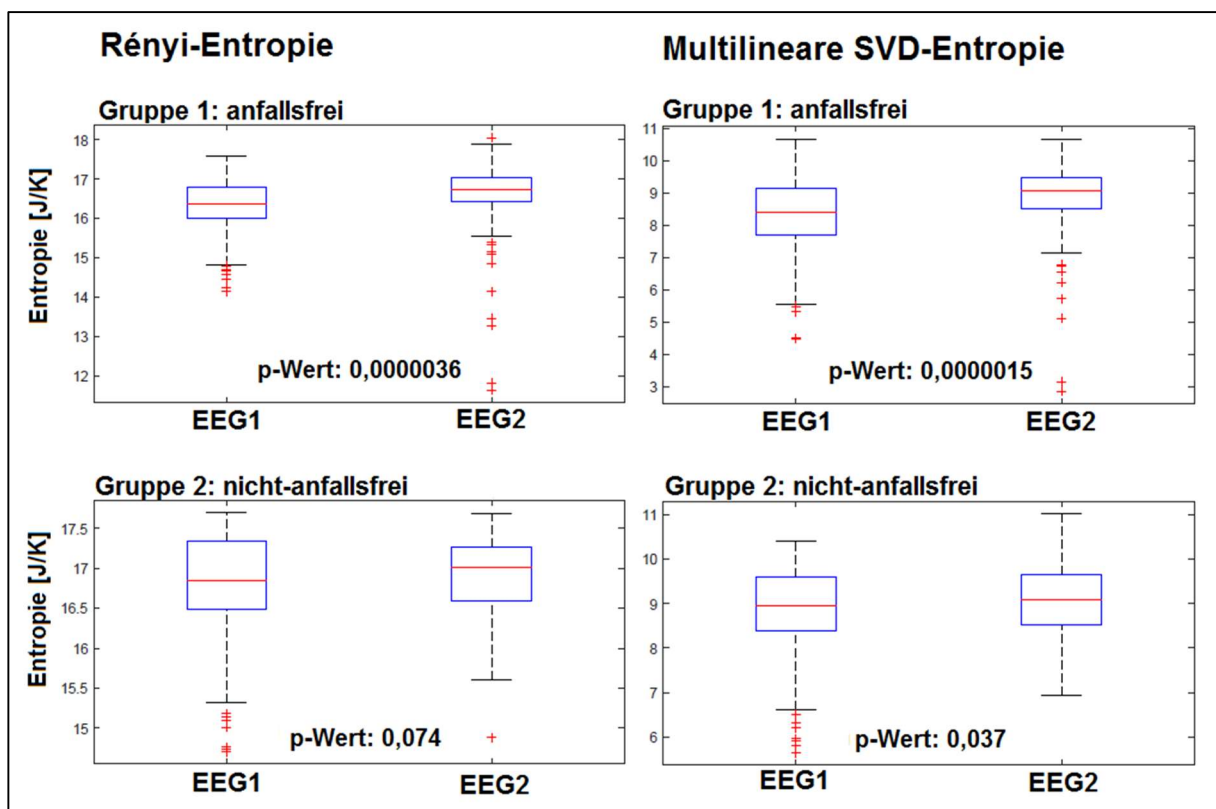


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Entropieentwicklung auf Gruppenlevel in Form von Boxplots. Dargestellt ist die Rényi-Entropie und die multilineare SVD-Entropie jeweils von EEG1 und EEG2 von Gruppe 1 (anfallsfrei) und Gruppe 2 (nicht-anfallsfrei). Angegeben ist darüber hinaus der errechnete p-Wert, der jeweils Aussage über die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen macht. Die Boxen entsprechen jeweils dem Interquartilabstand der Daten und geben einen Eindruck darüber, wie groß die Streuung der Daten ist. Der Median teilt die Daten in die oberen und unteren 50 % und gibt Aufschluss über die Schiefe der Daten. Die Whisker enden jeweils an dem Wert, der sich noch innerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands befindet und am weitesten von der Box entfernt liegt. Werte über- oder unterhalb dieser Grenze sind außerhalb eingetragen.

Abkürzungen: SVD = Singulärwertzerlegung.

4. Diskussion

4.1. Identifikation von Biomarkern

4.1.1. Quellen- und Konnektivitätsanalyse

Mit Hilfe der Quellenanalyse galt es zu untersuchen, ob die Konnektivität innerhalb der Ruhenetzwerke DMN, SN und PN bei MAE-Patienten bereits vor Therapiebeginn mit LTG Aufschluss darüber gibt, wie gut die Patienten auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen. Dazu wurde die funktionelle sowie die effektive Konnektivität dieser Netzwerke bestimmt.

Die Auswahl der drei Ruhenetzwerke erfolgte einerseits aufgrund der Ergebnisse bisher durchgeführter Studien und andererseits aufgrund der diesen Netzwerken zugeschriebenen Funktionen. Im DMN und SN sind bereits bei einer Mehrzahl von epileptischen Erkrankungen Veränderungen der Konnektivität beschrieben worden (siehe Kapitel 1.2.1 „Ruhernetzwerke“). Das PN ist durch seine Beteiligung an Lernprozessen, visuokonstruktiven Fähigkeiten und dem episodischen Gedächtnis für die Untersuchung von Pathologien epileptischer Erkrankungen wie der MAE interessant, da betroffene Patienten in diesen Prozessen Defizite aufweisen können (siehe Kapitel 1.1 „Myoklonisch-atonische Epilepsie (Doose Syndrom)“).

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Eindosierung von LTG anfallsfreie Patienten stärkere funktionelle Verbindungen zwischen den im DMN involvierten Hirnarealen aufweisen als nicht-anfallsfreie Patienten. Bei Patienten der Gruppe 1 ähneln sich die empfangenen Signale der Hirnregionen folglich stärker als bei Patienten der Gruppe 2. In bisher durchgeführten Studien, die die funktionelle Konnektivität innerhalb des DMN zwischen Epilepsiepatienten und gesunden Kontrollprobanden verglichen haben, konnte bei einigen Patienten eine verminderte funktionelle Konnektivität gezeigt werden. Zu den untersuchten Epilepsien gehört die TLE (Haneef et al., 2014; Morgan et al., 2010; Zhang et al., 2010), die Absence-Epilepsie (Luo et al., 2011), BECTS (Oser et al., 2014), die Generalisiert tonisch-klonische Epilepsie (Song et al., 2011), das Lennox-Gastaut-Syndrom (Warren et al., 2016) sowie die IGE (Kay et al., 2013; Zhang et al., 2011). Die bei Epilepsiepatienten vorliegende Dysfunktion der Hirnaktivität geht laut dieser Studien mit einer Verminderung der funktionellen Konnektivität einher. Mögliche kognitive Einschränkungen und Verhaltens-

auffälligkeiten bei Patienten könnten damit in Verbindung stehen, da das DMN in Prozesse wie das Verstehen von Emotionen anderer, Zukunftsplanung und Erinnerungen involviert ist (Buckner et al., 2008; Gusnard et al., 2001; Mason et al., 2007; Raichle, 2015b). In dieser Arbeit kann in Anlehnung an die oben genannten Studien gezeigt werden, dass bei nicht erfolgreich auf LTG ansprechenden Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt eine stärker ausgeprägte Dysfunktion im DMN vorliegt. Dies gibt Anlass zu der Vermutung, dass das Therapieansprechen mit dem Ausmaß der Beeinträchtigung des DMN in direkter Verbindung steht. Im SN und PN kann in der hier vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und funktioneller Konnektivität hergestellt werden. Aufgrund der großen Limitation der geringen Probandenanzahl kann anhand dieser Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch in diesen Netzwerken ein solcher Zusammenhang besteht.

In der TPDC-Analyse zur Bestimmung der effektiven Konnektivität zeigen nicht-anfallsfreie Patienten signifikant höhere Werte im SN und PN. Bei erfolgreich therapierten Patienten der Gruppe 1 haben die in diese neuronalen Netzwerke involvierten Hirnareale entsprechend einen geringeren kausalen Einfluss aufeinander. Das bedeutet, dass die Informationen, die in ihnen verarbeitet werden, zu einem höheren Anteil aus Quellen stammen, die nicht zum jeweiligen Netzwerk gezählt werden. Nach unserem Wissen liegen bisher keine Studien vor, die die effektive Konnektivität innerhalb dieser beiden Netzwerke bei Epilepsiepatienten untersucht haben. Eine ICA-Studie, die sich mit Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung befasste, konnte bei diesen eine verminderte effektive Konnektivität im SN aufzeigen (Weng et al., 2019). Innerhalb des DMN jedoch ist eine Verminderung dieser bei TLE-Patienten beschrieben worden (Coito et al., 2016). In der Studie von Coito et al. wurde die effektive Konnektivität des DMN von 20 TLE-Patienten und 20 gesunden Kontrollprobanden miteinander verglichen. Neben der signifikant reduzierten Konnektivität bei betroffenen Patienten konnte gezeigt werden, dass auch die Netzwerkstruktur in Bezug auf die stärksten Verbindungen innerhalb des Netzwerks verändert war. Die Autoren stellten in ihrer Arbeit die Hypothese auf, dass die Konnektivität der Ruhenetzwerke als Biomarker für Diagnose und Prognose verwendet werden kann. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zu Beginn dieser Arbeit vermutet, dass bei Patienten, die schlechter auf die Therapie ansprechen, niedrigere

TPDC-Werte im DMN nachweisbar sein würden. Ein signifikanter Unterschied ist hier jedoch nicht messbar. Besonders aufgrund der geringen Kohortengröße ist trotzdem nicht auszuschließen, dass ein solcher Unterschied besteht. Die bei den therapierefraktären Patienten stärker ausgeprägte Dysfunktion der Hirnaktivität äußert sich im SN und PN in einem erhöhten kausalen Einfluss der Hirnregionen aufeinander, während die funktionelle Konnektivität keine signifikanten Unterschiede in diesen Netzwerken im Vergleich mit anfallsfreien Patienten zeigt. Diese Netzwerke sind ebenfalls in Prozesse wie Sozialverhalten und Lernen involviert, die bei MAE-Patienten beeinflusst sein können.

Die Hypothese, dass die Konnektivität innerhalb verschiedener Ruhenetzwerke vor Therapiebeginn Hinweise auf das Ansprechen auf antikonvulsive Therapie mit LTG liefert, kann anhand der hier erhaltenen Ergebnisse bestätigt werden. In jedem der drei untersuchten Ruhenetzwerke zeigt sich in einer Konnektivitätsform eine Differenz zwischen den Gruppen. Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Limitationen zeigen diese Erkenntnisse das große Potenzial der Konnektivitätsanalysen als Biomarker für das Therapieansprechen epileptischer Erkrankungen auf und regen zur weiteren Forschung auf diesem Themengebiet an.

4.1.2. Spektralanalyse

In der Spektralanalyse wurde der Beitrag der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta an den im EEG abgeleiteten Signalen bestimmt. Die so ermittelte Aktivität dieser Frequenzen wurde sowohl zur Beantwortung der primären als auch der sekundären Fragestellung verwendet. Primär galt es zu beantworten, ob sich vor dem Therapiebeginn mit LTG ein Unterschied in der Power der einzelnen Frequenzbänder und damit in der Zusammensetzung der EEG-Signale nachweisen lässt. Weder bei Betrachtung der absoluten noch der relativen Power können hier gruppenabhängige Unterschiede beobachtet werden.

Relative Power

Bisher durchgeführte Studien zu Powerspektren von Patienten mit epileptischen Erkrankungen haben unterschiedliche und teilweise lokalisationsabhängig veränderte Powerwerte der hier untersuchten Frequenzbänder beobachten können (siehe auch Kapitel 1.2.2 „Frequenzspektren“). Es konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit

epileptischen Anfällen unterschiedlicher Genese eine erhöhte Delta-Power sowie eine verminderte Theta- und Alpha-Aktivität mit einer Entwicklungsverzögerung assoziiert sind (Kulandaivel und Holmes, 2011). Bei dem Vergleich von Frequenzspektren aus EEGs von Dravet-Syndrom-Patienten und gesunden Kontrollprobanden zeigten erstere eine altersabhängige signifikante Reduktion der relativen Power von Alpha sowie eine erhöhte Theta-Power (Holmes et al., 2012).

Die unseres Wissens nach einzige Studie, in der die Frequenzspektren von MAE-Patienten untersucht wurden, stammt aus dem Jahr 1981 (Gundel et al., 1981b). Die 38 eingeschlossenen Patienten zeigten polymorphe Powerspektren, anhand derer sie in drei Gruppen unterteilt wurden. Während die erste Gruppe einen Peak bei 10 Hz (Typ 1) präsentierte, lag dieser bei Patienten vom Typ 2 bei 4-7 Hz. In der inhomogenen dritten Gruppe konnte keine eindeutige Rhythmisierung identifiziert werden. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Powerspektrum-Typ und Alter, kognitiven Defiziten, Anfallsfreiheit sowie Erkrankungsalter. Patienten mit 10 Hz-Peak waren tendenziell älter als diejenigen vom Typ 2, zeigten weniger mentale Einschränkungen, waren häufiger anfallsfrei und erkrankten öfter jenseits des ersten Lebensjahres. Von den zwölf zum Untersuchungszeitpunkt nicht-anfallsfreien Patienten zeigten sieben einen Peak bei 4-7 Hz und nur einer einen Peak bei 10 Hz. Obwohl in dieser Studie nicht auf die Identifikation von Biomarkern für das Therapieansprechen eingegangen wurde, stellen diese Ergebnisse einen Anlass für die These dar, dass Patienten mit Powerspektren ähnlich denen des hier definierten Typ 1 eine bessere Prognose haben und erfolgreicher auf eine antikonvulsive Therapie ansprechen. Besonders der Umstand, dass bei anderen epileptischen Erkrankungen damit übereinstimmende Ergebnisse mit erhöhter relativer Theta-Aktivität bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufweisen, erhärtet diesen Verdacht. Die in diesen Studien untersuchten Pathologien sind unter anderem die BECTS (Adebimpe et al., 2015), die TLE (Quraan et al., 2013), das Dravet-Syndrom (Holmes et al., 2012), die Juvenile Absence-Epilepsie, die Juvenile myoklonische Epilepsie und die Epilepsie mit Aufwach-Grand-mal (Clemens et al., 2000). Die Ergebnisse bisheriger Studien demonstrieren, dass ein relevanter Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit der Frequenzbänder, ihrer Power und der Entwicklung erkrankter Kinder besteht (Kulandaivel und Holmes, 2011).

Die bei nicht-anfallsfreien Patienten erwartete verminderte Alpha-Power ist in dieser Arbeit jedoch nicht zu beobachten. Die Delta-Aktivität ist bei diesen Patienten im Mittel zwar stärker ausgeprägt als bei Patienten der Gruppe 1, jedoch ist diese Differenz mit $12,1 \mu V^2$ ($233,1-221,0 \mu V^2$) nur gering ausgeprägt. Dass in der hier durchgeführten Studie keine signifikanten Unterschiede der relativen Power zwischen in Zeitraum B anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten identifiziert werden können, weist nicht zwangsläufig darauf hin, dass ein solcher Zusammenhang nicht besteht. Mögliche limitierende Ursachen sind dabei unter anderem generelle Einschränkungen im Studiendesign, allen voran die geringe Kohortengröße von zwölf Patienten, die zu Gruppengrößen von nur fünf beziehungsweise sieben Individuen geführt hat. Auch die Art und Weise der Einteilung in die zwei Gruppen stellt eine mögliche Limitation dar. Aufgrund der enormen Anzahl an Anfällen in Zeitraum A bei einigen Patienten aus Gruppe 2 ist trotz der nicht erreichten Anfallsfreiheit eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz eingetreten. Die Einteilung hätte alternativ auch anhand der relativen Reduktion durchgeführt werden können, was in diesem Fall jedoch zu sehr inhomogenen Gruppengrößen geführt hätte. Auch deshalb wurde hier davon Abstand genommen. Der ausschlaggebende Grund war jedoch die Tatsache, dass eine tatsächliche Anfallsfreiheit einen höheren Stellenwert hat als eine ledigliche Reduktion dieser, da in diesem Fall weitere Therapien notwendig werden. Ziel der Studie ist es, zum Diagnosezeitpunkt einschätzen zu können, ob mit LTG eine erfolgreiche Therapie möglich ist, was bei den Patienten, die zwar eine Reduktion der Anfallsfrequenz aber keine Anfallsfreiheit erreichten, nicht der Fall war. Nichtsdestotrotz haben alle Patienten in Gruppe 2 eine Besserung der Anfalls-situation erlebt, jedoch erst im Anschluss an den definierten Zeitraum B eine Anfallsfreiheit erreicht. Umgekehrt ist auch denkbar, dass Patienten der Gruppe 1 nach Verstreichen der vier Wochen von Zeitraum B wieder Anfälle erlebt haben. Um diese Einschränkung zu minimieren, ist in zukünftigen Studien zu empfehlen, eine längere Follow-up-Phase zur Definition des Therapieerfolgs zu verwenden.

Absolute Power

Auffällig ist jedoch, dass in allen Frequenzbändern die gemittelte absolute Power in Gruppe 2 größer ist als in Gruppe 1, prozentual besonders im Alpha- und Beta-Bereich mit um 41,4 % beziehungsweise 55,3 % erhöhten Werten. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen einer Studie zu verschiedenen idiopathisch

generalisierten Epilepsieformen überein, in der eine signifikante Erhöhung der absoluten Power bei Delta, Theta und Alpha gezeigt werden konnte (Clemens et al., 2000). Dieser „power excess“ wurde als verstärkte neuronale Synchronizität verstanden, die in diesen pathologischen Zuständen vorliegt.

Auch aufgrund der im Gruppenvergleich ähnlich großen Spannweite der Daten wird deutlich, dass vor einer LTG-Eindosierung keine Einschätzung des Therapieerfolgs möglich gewesen wäre. Sowohl bei anfallsfreien als auch bei nicht-anfallsfreien Patienten liegen im Vergleich sowohl sehr hohe als auch niedrige Powerwerte in allen untersuchten Frequenzbändern vor.

Die Tatsache, dass in ausnahmslos allen untersuchten Frequenzbändern die absolute Power in der nicht-anfallsfreien Gruppe einen größeren Wert aufweist, bleibt jedoch interessant. Dies ist möglicherweise ein Anhaltspunkt dafür, dass sich in solchen Daten Hinweise darauf verbergen, ob ein Patient gut auf eine antikonvulsive Therapie anspricht. In zukünftigen Studien mit größeren Patientenkohorten, längerem Follow up und im zeitlichen Ablauf einheitlicheren EEG-Aufzeichnungen wäre interessant zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Gesamtpower und dem Therapieansprechen besteht.

Betrachtung einzelner Patienten

Die Gegenüberstellung der vor Therapie aufgenommen EEGs zwischen später anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten im Jitter- und Boxplot zeigt keine signifikanten Differenzen der absoluten Power auf. Die Werte liegen in allen Frequenzbändern unabhängig der Gruppenzugehörigkeit auf einem Niveau. Einzelne Patienten zeigen jedoch auffällige Werte.

Dazu gehört allen voran Patient 8, dessen Power in allen Frequenzen deutlich über denen der anderen Kinder liegt. Außer im Frequenzbereich Alpha1 liegen dessen Werte stets außerhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands. Die pathologische, hochamplitude Aktivität im EEG dieses Patienten (siehe Abbildung 18) kann diese Beobachtung möglicherweise mitbedingen, da die Power der quadrierten Amplitude entspricht und dementsprechend sehr hohe Werte entstehen können. Patient 8 weist mit 981 aufgelisteten Anfällen in Zeitraum A in EPI-Vista® passend

dazu die mit Abstand höchste Anfallsfrequenz auf. Dies resultiert in einer großen Spannweite der Daten, die aufgrund der geringen Patientenzahl stark durch diesen Patienten beeinflusst wird.

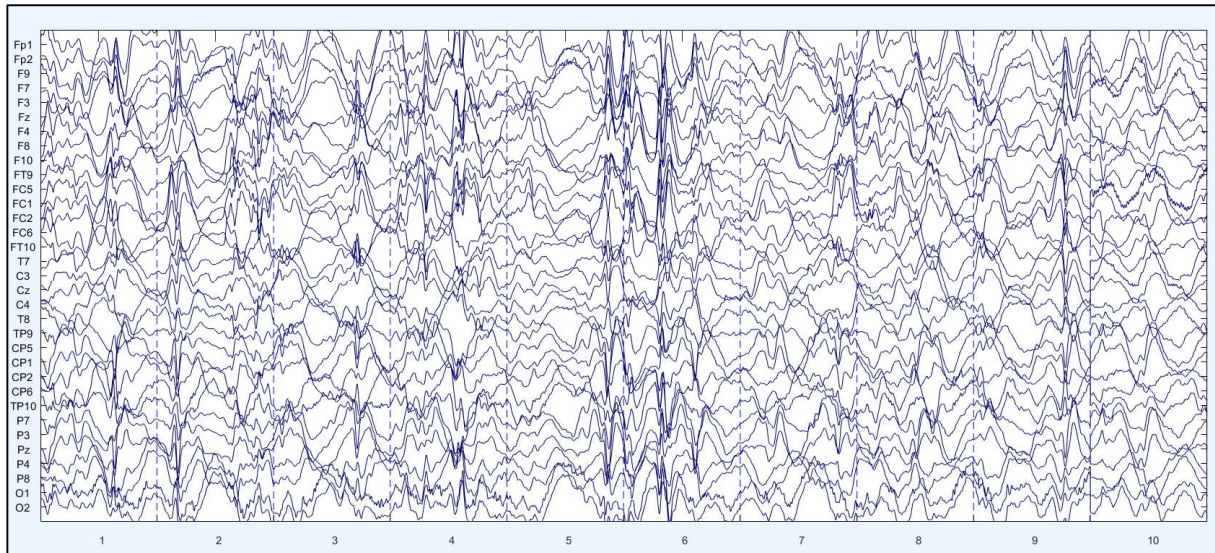


Abbildung 18: Zehn Sekunden-Ausschnitt aus dem verwendeten 33-Kanal EEG1 von Patient 8. Das EEG zeigt diffuse, hochamplitudige Delta Wellen sowie multifokale und zum Teil auch generalisierte epilepsietypische Potenziale.

Eine große, alle in dieser Studie durchgeführten Analysen betreffende Einschränkung besteht darin, dass der dargestellte zeitlich Ablauf von EEG-Aufnahmen, Therapiebeginn und den Zeiträumen A und B aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie oft nicht einzuhalten war. Bei sechs der zwölf eingeschlossenen Patienten (Patient 4, 5, 6, 8, 9 und 11) stand kein EEG mit ausreichender Elektrodenanzahl zur Verfügung, das vor Therapiebeginn aufgenommen worden war. Abgesehen von Patient 8 und 9 konnte auf EEGs ausgewichen werden, die maximal vier Wochen nach Therapiebeginn aufgezeichnet wurden, sodass die erste LTG-Gabe innerhalb von Zeitraum A lag. Aufgrund der notwendigen langsamen Eindosierung von LTG kann davon ausgegangen werden, dass bei diesen vier Patienten zum Zeitpunkt des ersten EEGs noch keine therapeutisch wirksame Dosis vorlag. Interessant ist diese Tatsache auch deshalb, da der in verschiedenen Auswertungsansätzen aufgefallene Patient 8 einer der beiden von dieser Einschränkung am meisten betroffene ist. Das analysierte EEG1 dieses Patienten und damit die Ergebnisse der Spektralanalyse stammen aus dem Zeitraum sieben Wochen nach Beginn der LTG-Therapie. Bis zum Erreichen der endgültigen Dosis sind nach dem EEG1

weitere 13 Wochen vergangen (siehe Abbildung 19). Da in diesen 13 Wochen noch eine enorme Reduktion der Anfallsfrequenz von 981 auf 44 erreicht werden konnte, kann auch hier davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt von EEG1 noch keine therapeutisch wirksame Dosis von LTG vorlag. Diese Unregelmäßigkeit in der Reihenfolge der beobachteten Ereignisse hängt hier vermutlich nicht mit der Höhe der Powerwerte zusammen, da ein EEG, das vor der ersten LTG-Gabe aufgenommen worden wäre, tendenziell noch pathologischere und damit hochamplitudigere Ableitungen gezeigt hätte.

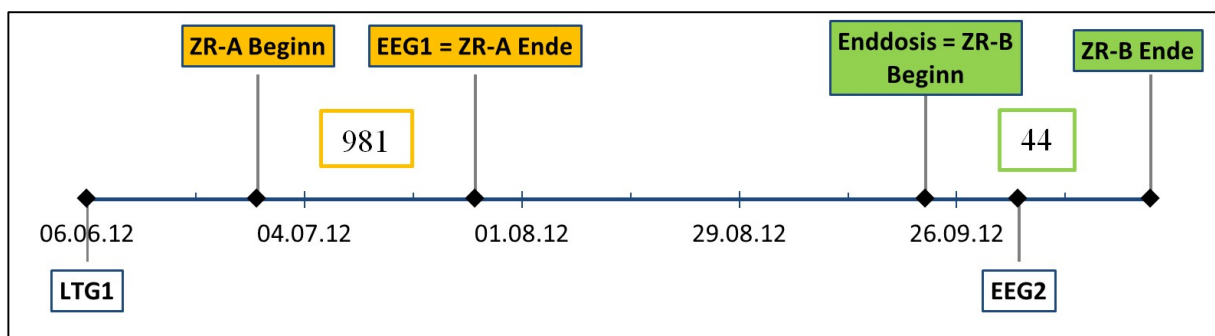


Abbildung 19: Zeitliche Abfolge der studienrelevanten Ereignisse bei Patient 8. Der Zeitstrahl zeigt, dass das EEG1 dieses Patienten erst sieben Wochen nach der ersten Lamotrigin-Gabe aufgenommen wurde. Die eckig umrandete Zahl bezeichnet jeweils die Anzahl der in Zeitraum A und B beobachteten Anfälle. Abkürzungen: LTG1 = Erste Lamotrigin-Gabe; ZR-A = Zeitraum A; ZR-B = Zeitraum B.

In Zusammenschau der Auffälligkeiten dieses Patienten können verschiedene Vermutungen aufgestellt werden, um diese zu erklären. Wahrscheinlich erscheint, dass dieser Patient unter einer besonders ausgeprägten Form der MAE leidet, die zu dieser extrem hohen frontalen Power in allen Frequenzbändern geführt hat. Damit vereinbar wäre auch die Tatsache, dass im Rahmen der Komplexitätsanalyse keine Entropieanalysen durchgeführt werden konnten, da aufgrund der hohen Spike-Dichte nicht ausreichend viele verwertbare EEG-Segmente isoliert werden konnten. Bei allen anderen Patienten war dies möglich. Mit 981 Anfällen in Zeitraum A ist passend dazu die höchste Anfallsfrequenz gezählt worden.

Bei Patient 9 liegen zwischen der ersten LTG-Gabe und EEG1 neun Wochen (siehe Abbildung 20). Die Powerwerte befinden sich in allen Frequenzbändern im deutlich unteren Bereich, was möglicherweise dadurch zu erklären ist, dass zu dem Zeitpunkt, an dem das EEG aufgenommen wurde, bereits eine therapeutisch wirksame Dosis an LTG vorlag. Jedoch wurden im Zeitraum B, also nach Erreichen der LTG-

Enddosis, noch 229 Anfälle gezählt. Daher lässt sich vermuten, dass bei diesem Patienten die Therapie mit LTG generell zu keiner ausreichenden Verbesserung geführt hat. Dementsprechend hat die schon bestehende Dosis zum Zeitpunkt von EEG1 wahrscheinlich keinen maßgeblichen Einfluss auf die ermittelte Power der Frequenzbänder gehabt. Das erklärt darüber hinaus die auffällig lange Dauer der Eindosierung, die mit 39 Wochen bei diesem Patienten mit Abstand am meisten Zeit in Anspruch genommen hat.

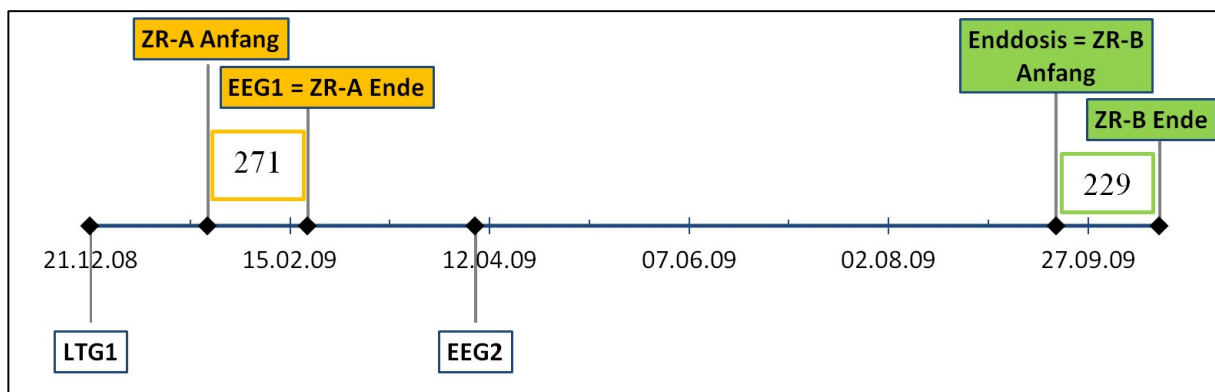


Abbildung 20: Zeitliche Abfolge der studienrelevanten Ereignisse bei Patient 9. Der Zeitstrahl zeigt, dass das EEG1 dieses Patienten erst 39 Wochen nach der ersten Lamotrigin-Gabe aufgenommen wurde. Die eckig umrandete Zahl bezeichnet jeweils die Anzahl der in Zeitraum A und B beobachteten Anfälle. Abkürzungen: LTG1 = Erste Lamotrigin-Gabe; ZR-A = Zeitraum A; ZR-B = Zeitraum B.

Ein weiterer im Jitter- und Boxplot auffallender Patient ist Patient 4 aus der Gruppe 1. Bei diesem Patienten liegen im Delta- und Thetabereich Werte vor, die noch deutlich oberhalb der 1,5-fachen Länge des Interquartilabstands liegen ($840 \mu V^2$ (Delta) und $263 \mu V^2$ (Theta)). Im Gegensatz zu Patient 8 zeigt er mit 36 Anfällen in Zeitraum A eine im Vergleich geringe Anfallsfrequenz. Es ist zu erkennen, dass in allen anderen Frequenzen Werte vorliegen, die innerhalb der hier untersuchten Patientenkohorte unauffällig sind. Davon abgesehen weist der Patient keine Besonderheiten auf. Die erste LTG-Gabe fand zwar bereits vor EEG1 statt (siehe Abbildung 21), jedoch mit einer Woche nur unwesentlich, weshalb von keiner therapeutisch wirksamen Dosis zu dem Zeitpunkt ausgegangen werden kann. Entsprechend seiner Gruppenzuordnung konnte nach 16 Wochen Aufdosierung von LTG eine Anfallsfreiheit erreicht werden.

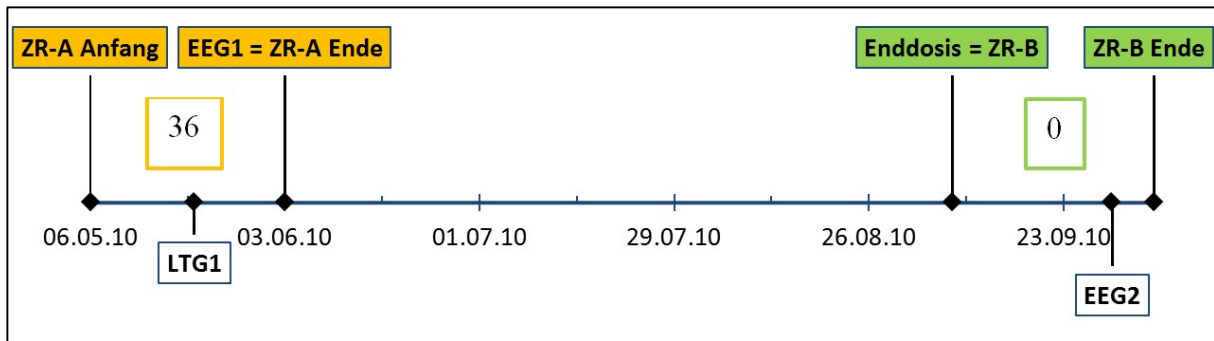


Abbildung 21: Zeitliche Abfolge der studienrelevanten Ereignisse bei Patient 4. Der Zeitstrahl zeigt, dass das EEG1 dieses Patienten eine Woche nach der ersten Lamotrigin-Gabe aufgenommen wurde. Die eckig umrandete Zahl bezeichnet jeweils die Anzahl der in Zeitraum A und B beobachteten Anfälle. Abkürzungen: LTG1 = Erste Lamotrigin-Gabe; ZR-A = Zeitraum A; ZR-B = Zeitraum B.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Patienten bei Betrachtung aller hier untersuchten Frequenzbänder weder anhand von absoluter noch relativer Power vor Therapiebeginn der gut oder weniger gut ansprechenden Gruppe eindeutig zuzuordnen gewesen wären. Damit kann die Hypothese, dass die Frequenzspektren Hinweise auf das spätere Therapieansprechen von LTG bieten, hier nicht bestätigt werden.

4.2. Entwicklung im Therapieverlauf

4.2.1. Spektralanalyse

Als sekundäre Fragestellung wurde in dieser Arbeit untersucht, wie sich die Power der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta im Verlauf der Therapie entwickelt und ob ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf LTG und dieser Entwicklung besteht. Dazu wurden Spektralanalysen der vor und nach Therapiebeginn mit LTG aufgenommenen EEGs durchgeführt und die Entwicklung von EEG1 zu EEG2 näher betrachtet.

Die Powerspektren der beiden untersuchten Patientengruppen zeigen in EEG2, dass die zu diesem Zeitpunkt anfallsfreien Patienten im Mittel langsamere Frequenzen aufweisen. In Gruppe 1 ist bei 2 Hz die höchste Power zu beobachten, während Gruppe 2 bei 5 Hz ihren höchsten Powerwert aufweist. Da bei Epilepsiepatienten eine Verlangsamung im EEG typisch ist (Schmitt und Wohlrab, 2013), wurde zu Beginn der Arbeit vermutet, dass diese Verlangsamung bei therapieresistenten Patienten der Gruppe 2 stärker ausgeprägt sein würde. Unsere Ergebnisse sprechen dafür,

dass auch die Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit in Zeitraum B erreicht werden konnte, eine Annäherung an die physiologische Hirnaktivität erfahren haben.

Bei Betrachtung der Entwicklung der Powerspektren fällt zunächst auf, dass über die Gruppen gemittelt in allen Frequenzbändern eine Powerreduktion stattgefunden hat. Diese Beobachtung macht in Kombination mit der Tatsache, dass bei jedem Patienten auch eine Reduktion der Anfallshäufigkeiten aufgetreten ist, deutlich, dass in beiden Gruppen sowohl klinisch als auch neurophysiologisch eine Befundbesserung erreicht werden konnte. Die Powerreduktion ist in allen Frequenzbändern im Mittel in Gruppe 2 stärker ausgeprägt. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in dieser Gruppe generell höhere Ausgangswerte in EEG1 aufgezeichnet wurden. Im Einklang mit der oben aufgeführten Einschränkung bezüglich der Einteilung in Gruppen zeigt dies, dass auch in der nicht ausreichend erfolgreich therapierten Gruppe eine Besserung der Krankheitssituation eingetreten ist.

Im Jitterplot sind im Gruppenvergleich keine maßgeblichen Differenzen in der Powerreduktion zu erkennen, was generell mit den Ergebnissen der isolierten Betrachtung der Powerspektren vor Therapiebeginn übereinstimmt (Abbildung 16). Patient 8 und (im Delta- und Theta-Bereich) Patient 4 fallen auch hier durch hohe Werte auf. Die große Power dieser Probanden in EEG1 ist folglich im Verlauf der Therapie in entsprechend größerem Ausmaß zurückgegangen.

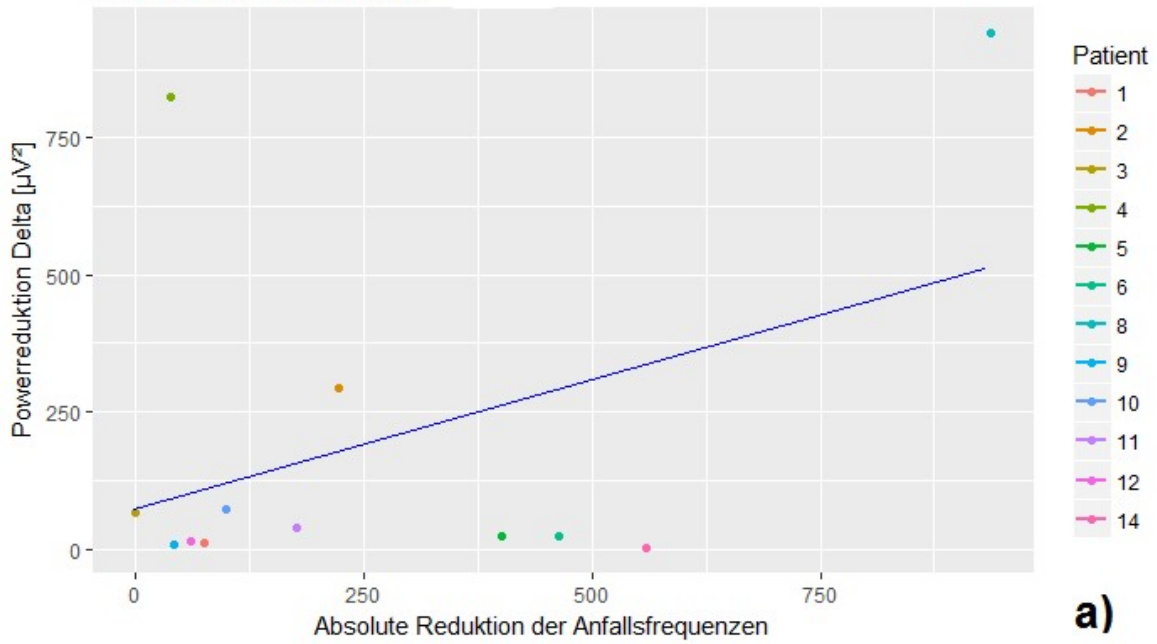
Auch die berechneten Korrelationen sind in allen untersuchten Frequenzbereichen positiv, was bedeutet, dass mit einer sinkenden Anfallsfrequenz zwischen Zeitraum A und Zeitraum B im Mittel eine Minderung der Power in EEG2 im Vergleich zu EEG1 einhergeht.

Während alle anderen Korrelationen schwach ausgeprägt sind, zeigt sich eine mittlere beziehungsweise starke Korrelation zwischen Anfalls- und absoluter Powerreduktion im Alpha- und Beta-Bereich. Die nähere Betrachtung von Abbildung 16 und 22 veranschaulicht das Zustandekommen dieser Ergebnisse. Die größte Powerreduktion ist stets bei Patient 8 aufgetreten. Da dieser Patient auch die am stärksten verminderte Anfallsfrequenz aufweist, beeinflussen die Werte dieses Probanden die Korrelation in Richtung eines stark positiven Zusammenhangs dieser beiden

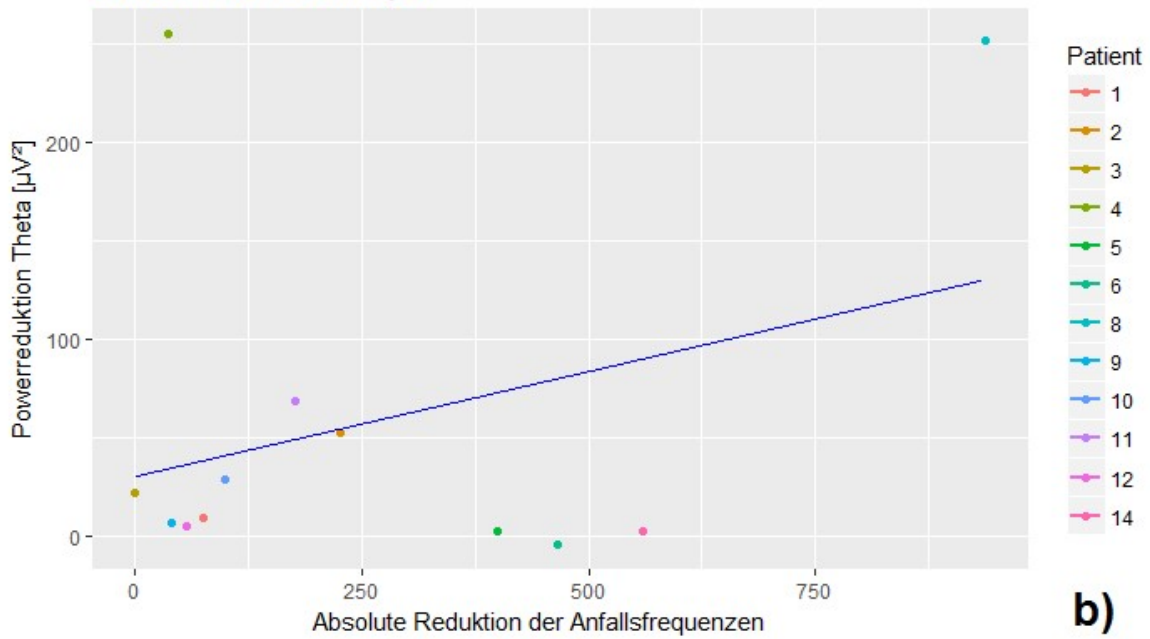
Faktoren. In diesen Frequenzen ist Patient 8 der einzige, dessen Power durch auffallend große Werte ins Auge sticht. Bei Beta liegt die Power in EEG1 beispielsweise bei $3,9 \mu V^2$, während sich die Werte aller anderen Patienten in einem Bereich von $0,3$ bis $1,5 \mu V^2$ bewegen. Wie in den Abbildungen zu sehen, zeigt im Delta- und Thetabereich auch ein anderer Patient eine im Therapieverlauf stark reduzierte Power. Dabei handelt es sich um Patient Nummer 4, der Gruppe 1 angehört und im Gegensatz zu Patient 8 eine vergleichsweise geringe Anfallsreduktion erfahren hat. Daher liegt sein Wert in Abbildung 22 a) und b) im linken oberen Quadranten und beeinflusst die Korrelation zwischen absoluter Anfallsreduktion und Powerreduktion in Richtung eines sehr schwach positiven Zusammenhangs.

Diese Beobachtung macht zwei Dinge deutlich. Zum einen veranschaulicht sie den starken Einfluss einzelner Werte auf das Gesamtergebnis aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern. Zum anderen wird die oben angesprochene Problematik der Gruppeneinteilung deutlich. Patient Nummer 4 ist im Verlauf der Therapie anfallsfrei geworden, zeigt aber in Zeitraum A nur 36 Anfälle, weshalb die absolute Reduktion einen eher geringen Wert annimmt. Aufgrund dieses Umstands werden in dieser Arbeit zusätzlich die Korrelationen zwischen der Powerreduktion und der relativen Anfallsreduktion bestimmt. Letztere liegt bei diesem Patienten entsprechend bei 100 %. Damit zusammen hängt die beobachtete geringste Korrelation der relativen Anfallsreduktion bei Beta.

Korrelation Delta-Powerreduktion und absolute Reduktion der Anfallsfrequenzen
 Pearson Korrelation: 0,40



Korrelation Theta-Powerreduktion und absolute Reduktion der Anfallsfrequenzen
 Pearson Korrelation: 0,32



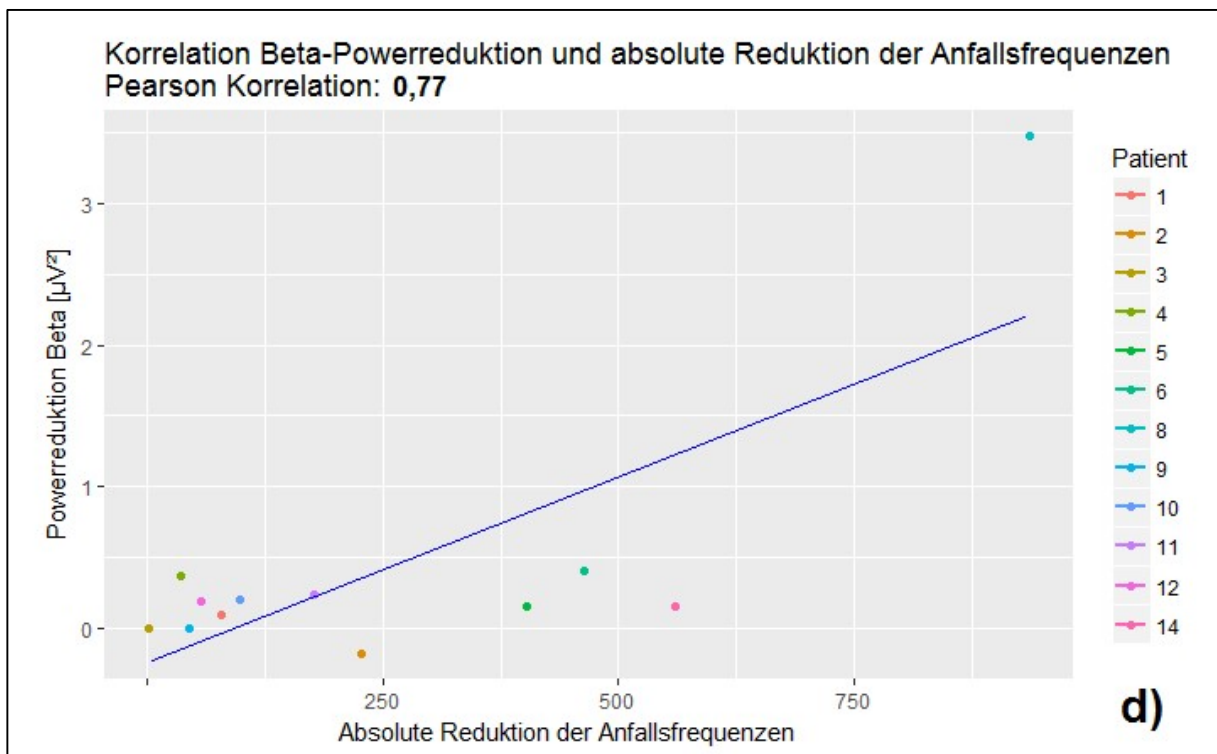
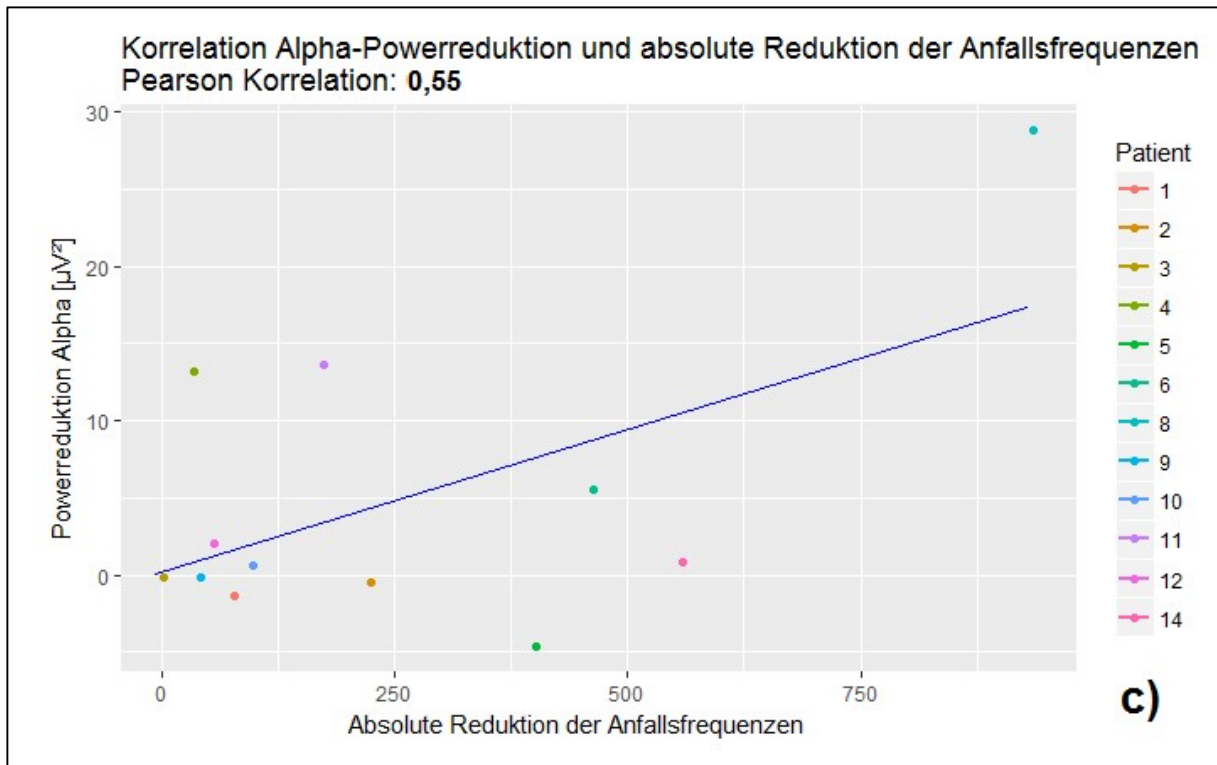


Abbildung 22: Grafische Darstellung der Pearson Korrelationen zwischen Powerreduktion (y-Achse) und Verminderung der absoluten Anfallsfrequenz (x-Achse) jeweils im Verlauf der antiepileptischen Therapie mit Lamotrigin von Delta (a), Theta (b), Alpha (c) und Beta (d). Die Patienten sind farblich voneinander differenzierbar.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass die Korrelationen zwischen relativer Anfallsverminderung und Powerreduktion ein realistisches Bild des Zusammenhangs erzeugen. Dieser Zusammenhang ist übereinstimmend in allen vier Frequenzbändern schwach positiv ausgeprägt. Eine klinische Besserung der MAE geht folglich tendenziell mit einer Reduktion der Power von Delta, Theta, Alpha und Beta im Resting state EEG einher. Ein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf LTG und der Entwicklung der Frequenzbänder im Therapieverlauf kann in dieser Arbeit nicht beobachtet werden.

4.2.2. Komplexitätsanalyse

Mit Hilfe der Komplexitätsanalyse wurde untersucht, wie sich die Komplexität der Hirnaktivität im Verlauf der Therapie mit LTG entwickelt und ob anfallsfreie Patienten nach LTG-Eindosierung eine größere Komplexität zeigen als solche, bei denen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Dazu wurden die Rényi- und SVD-Entropie bestimmt und die Ergebnisse zwischen den Gruppen verglichen.

Die ermittelte Komplexitätsentwicklung der Hirnaktivität im Therapieverlauf ist gut mit der erfolgten Gruppeneinteilung vereinbar, die anhand der Anfallsfrequenzen erfolgte. Eine erhöhte Entropie und damit Komplexität ist bei fünf Patienten messbar, von denen vier der anfallsfreien Gruppe 1 angehören. Keiner der Patienten aus dieser Gruppe hat eine Komplexitätsreduktion erfahren, was bei zwei der vier analysierten Patienten aus Gruppe 2 der Fall war. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen bisher durchgeführter Studien überein, in denen bei pathologischer, epileptischer Hirnaktivität eine reduzierte Komplexität gemessen wurde (Kannathal et al., 2005; Ouyang et al., 2013). Mit der klinischen Verbesserung der Patienten ging eine Veränderung der Hirnaktivität einher, die möglicherweise einer Annäherung an den bei Gesunden vorliegenden physiologischen Zustand entspricht.

Bei den Patienten 6, 11 und 14 ist trotz erreichter Anfallsfreiheit nach Therapie keine Komplexitätserhöhung messbar. Diese Beobachtung kann bei den Patienten 6 und 14 möglicherweise durch den Umstand erklärt werden, dass die zur Messung herangezogenen EEG2 sieben beziehungsweise acht Wochen vor Erreichen der LTG-Enddosis aufgenommen wurden (siehe Abbildung 23). Ein, wie im Studiendesign vorgesehenes, EEG aus dem Zeitraum nach Beendigung der Eindosierung hätte

möglicherweise deutlich höhere Entropiewerte und damit einen signifikanten Anstieg dieser aufgewiesen. Das EEG2 von Patient 11 wurde im Gegensatz dazu deutlich später durchgeführt. Zwischen diesem und Zeitraum B waren fünf Wochen vergangen.

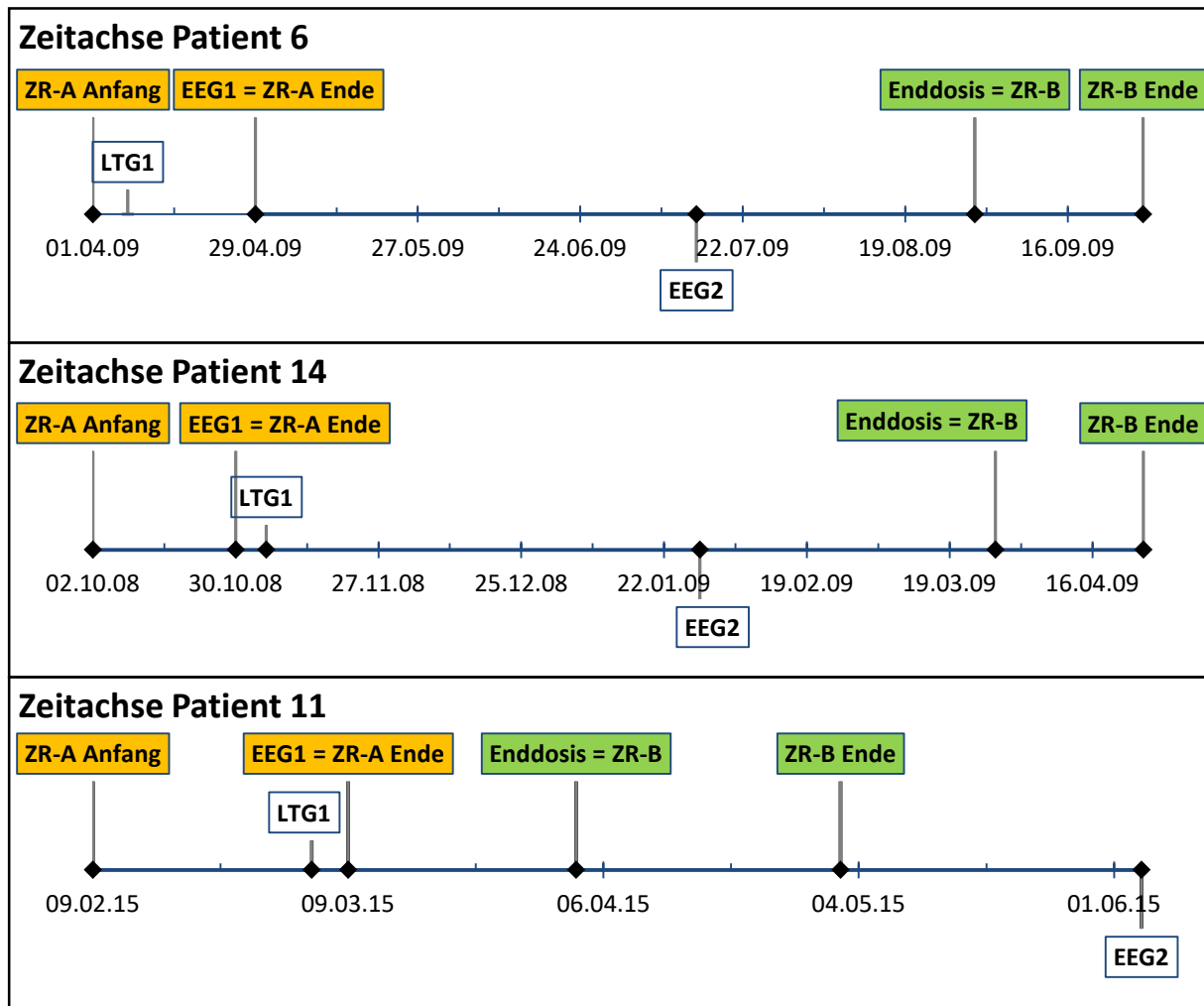


Abbildung 23: Zeitliche Abfolge der studienrelevanten Ereignisse der Patienten 6, 14 und 11. Erkennbar ist, dass bei den Patienten 6 und 14 das EEG2 sieben beziehungsweise acht Wochen vor Erreichen der Lamotrigin-Enddosis aufgenommen wurde. Bei Patient 11 ist das EEG2 fünf Wochen nach Zeitraum B aufgezeichnet worden.

Abkürzungen: LTG1 = Erste Lamotrigin-Gabe; ZR-A = Zeitraum A; ZR-B = Zeitraum B.

Auch die inhomogenen Ergebnisse aus Gruppe 2 sind mit den oben genannten Zusammenhängen zwischen Komplexität und Klinik vereinbar. Auch wenn bei diesen Patienten im Zeitraum B keine Anfallsfreiheit vorliegt, wurde bei allen eine Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht. Dies kann möglicherweise die in beiden untersuchten Komplexitätsmaßen beobachtete Entropieerhöhung von Patient 10 erklären. Während in Zeitraum A 104 epileptische Anfälle gezählt wurden, konnten in Zeitraum

B nur drei Anfälle identifiziert werden, was mit 97 % der stärksten relativen Anfallsreduktion in Gruppe 2 entspricht. Eine Erhöhung der Komplexität ist damit gut vereinbar.

Da Hinweise dafür vorliegen, dass eine frühe und schnelle Kontrolle der Anfälle einen positiven Einfluss auf das Ausmaß von resultierenden kognitiven und motorischen Einschränkungen hat, liegt die Vermutung nahe, dass mit anhaltender Dauer nicht kontrollierbarer Anfälle eine progressive Beeinträchtigung der physiologischen Hirnaktivität einhergeht (Doose, 1992; Kaminska und Oguni, 2013; Kilaru und Bergqvist, 2007; Stenger et al., 2017; Stephani, 2009). Dies kann mit ursächlich dafür sein, dass trotz einer Verbesserung der Anfallsfrequenz (von 151 auf 74 beziehungsweise von 65 auf sieben Anfälle jeweils in Zeitraum A und B) bei den Patienten 1 und 12 aus Gruppe 2 eine im Therapieverlauf verringerte Komplexität erkennbar ist.

Die bereits erwähnte hohe Dichte an Artefakten in einigen der verwendeten EEGs hat in der Komplexitätsanalyse dazu geführt, dass knapp die Hälfte der ursprünglich vorhandenen Kanäle nicht berücksichtigt werden konnte. Aufgrund des jungen Alters der Patienten zwischen zwei und sieben Jahren (zu Beginn von Zeitraum A) war die Aufzeichnung artefaktarmer EEGs oft nicht möglich. Dies stellt auch in der Quellenanalyse und der Spektralanalyse eine Limitation dar.

Es kann zusammengefasst werden, dass die pathologische Synchronisation der Hirnaktivität bei fünf der zwölf Patienten im Therapieverlauf abgenommen hat. Nur bei zweien ist eine verstärkte Synchronisation erkennbar. Der Gruppenvergleich zeigt, dass diese Verbesserung der Hirnaktivität nur bei der anfallsfreien Gruppe 1 signifikant ist.

Generelle Limitationen

Darüber hinaus ist bekannt, dass vor allem die Qualität der Quellen- und Konnektivitätsanalyse stark von der Anzahl der EEG-Elektroden abhängt (Michel et al., 2004). In folgenden Studien ist daher zu empfehlen, EEG-Aufnahmen mit 63 oder 123 Elektroden zu verwenden. Ein weiterer Punkt, der die Qualität zukünftiger

Messungen positiv beeinflussen könnte, ist die Verwendung individueller MRTs anstelle von standardisierten Aufnahmen.

Die dem elektronischen Behandlungskalender EPI-Vista® (Baudhuin et al., 2010) entnommenen Anfallshäufigkeiten müssen ebenfalls kritisch betrachtet werden. Bei den vermerkten Ereignissen handelt es sich in der Regel um Daten, die durch die Angehörigen eingetragen wurden. Dabei kann im Allgemeinen nicht davon ausgegangen werden, dass diese bei allen Patienten mit vergleichbarer Verlässlichkeit und Genauigkeit eingetragen wurden. Der Tabelle 2 ist darüber hinaus die Vielzahl an verwendeten Antiepileptika zu entnehmen, die während der Studie in unterschiedlicher Dosierung, Kombination und Dauer verwendet wurden. Lediglich bei Patient 11 war LTG das einzig verwendete Therapeutikum. Auch während der hier betrachteten Zeitspanne sind Dosierungen anderer Medikamente verändert, neue hinzugefügt oder abgesetzt worden. Darunter leidet entsprechend die Vergleichbarkeit zwischen den Patienten.

In den Abbildungen 19, 20, 21 und 23 werden beispielhaft die Unregelmäßigkeiten der zeitlichen Abfolge der studienrelevanten Ereignisse deutlich, die dem retrospektiven Charakter dieser Arbeit geschuldet sind und möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die in allen durchgeführten Analysen erhaltenen Ergebnisse hatten.

5. Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Konnektivitäts- und Spektralanalysen bei Patienten mit Myoklonisch-atonischer Epilepsie (MAE) im Elektroenzephalogramm (EEG) Biomarker für das Ansprechen auf eine antiepileptische Therapie zu identifizieren. Dazu wurden aus der Datenbank des DRK Norddeutschen Epilepsie-zentrums für Kinder und Jugendliche in Ralsdorf retrospektiv Patienten rekrutiert und klinische Daten erhoben.

Hintergrund dieser Zielsetzung ist der stark variierende Therapieerfolg verbunden mit dessen Unvorhersehbarkeit sowie der maßgebliche Einfluss von erfolgreicher Therapie auf die Prognose (Kelley und Kossoff, 2010). Verwendet wurden dazu EEGs mit 33 Kanälen, die vor Therapiebeginn im Wachzustand aufgenommen worden waren. Die zwölf eingeschlossenen Patienten waren zwischen zwei und sieben Jahre alt und wurden anhand ihres Ansprechens auf die Therapie in zwei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 wurden alle Patienten zusammengefasst, die nach der Aufdosierung des Antikonvulsivums Lamotrigin (LTG) anfallsfrei waren und entsprechend erfolgreich therapiert werden konnten. Alle nach Lamotrigin-Eindosierung nicht-anfallsfreien Patienten wurden der Gruppe 2 zugeordnet.

In der Spektralanalyse wurden die vor Beginn der LTG-Therapie aufgenommenen EEGs analysiert und dabei die Power der Frequenzbänder Delta (1–3,5 Hz), Theta (3,5–7,5 Hz), Alpha (7,5–12,5 Hz) und Beta (12,5–30 Hz) errechnet. Im EEG abgeleitete Signale bestehen aus verschiedenen Frequenzen. Die Aktivität der einzelnen Frequenzbänder und damit deren Beitrag zu einem gemessenen Signal kann durch Bestimmung ihrer Power in der Spektralanalyse quantifiziert werden. Je stärker die Aktivität einer Frequenz, desto höher ist ihre Power (Kim und Im, 2018). Die Power der oben genannten Frequenzbänder zeigte vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Folglich hätte die Power bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten nicht als Biomarker für das Therapieansprechen verwendet werden können.

Die Quellen- und Konnektivitätsanalyse jedoch lieferte Ergebnisse, die bereits vor dem LTG-Therapiebeginn zwischen den Gruppen variierten. Betrachtet wurden hier

die drei Ruhenetzwerke Default mode Netzwerk (DMN), Salience Netzwerk (SN) und Precuneus Netzwerk (PN) mit Hilfe der Verfahren „Dynamic imaging of coherent sources“ und der zeitaufgelösten partiell gerichteten Kohärenzanalyse. Quellenanalysen ermöglichen die Identifikation von Hirnregionen als Ursprung der im EEG abgeleiteten elektrischen Signale (Bast, 2011). Mit Hilfe von Konnektivitätsanalysen kann die neuronale Verbindung, die zwischen den identifizierten Hirnarealen besteht, untersucht werden (Gomez-Herrero, 2010). Bestimmt wurden in dieser Arbeit sowohl die funktionelle als auch die effektive Konnektivität. Während die funktionelle Konnektivität eine rein deskriptive Beschreibung der Kohärenz von Signalen darstellt, beschreibt die effektive Konnektivität den kausalen Einfluss und die Stärke des Informationsaustauschs zwischen Hirnarealen. Es ließ sich nachweisen, dass bei im Therapieverlauf anfallsfreien Patienten eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität im DMN sowie eine verminderte effektive Konnektivität im SN und PN vorliegen.

Als sekundäre Fragestellung wurde untersucht, wie sich die Hirnaktivität im Verlauf der Therapie entwickelt und in wie weit das Ausmaß der Veränderung mit dem Therapieerfolg korreliert. Dazu wurden weiterführend EEGs hinzugezogen, die nach der Aufdosierung von LTG aufgenommen worden waren. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden Spektralanalysen und Komplexitätsanalysen durchgeführt. In der Spektralanalyse lagen in der anfallsfreien Gruppe langsamere Frequenzen vor. Dies entsprach nicht den vor Beginn der Analysen gehegten Erwartungen (Schmitt und Wohlrab, 2013), sprach jedoch dafür, dass auch die Patienten, bei denen keine Anfallsfreiheit in Zeitraum B erreicht werden konnte, eine Annäherung an die physiologische Hirnaktivität erfahren haben. Zur Beurteilung der Powerentwicklung im Therapieverlauf wurde die Powerdifferenz zwischen den vor und nach Therapiebeginn aufgenommenen EEGs gebildet. Im Gruppenvergleich konnte in keinem der untersuchten Frequenzbänder ein gruppenabhängiger signifikanter Unterschied dieser Powerdifferenz nachgewiesen werden. Es lag jedoch eine positive Korrelation zwischen der Reduktion der Anfallsfrequenz im Therapieverlauf und sowohl absoluter als auch relativer Powerminderung vor. Eine klinische Besserung ging dementsprechend mit einer Reduktion der Delta-, Theta-, Alpha- und Beta-Power einher.

Als Maß der Komplexität der Hirnaktivität wurden zwei Entropieformen in den jeweils vor und nach LTG-Eindosierung aufgenommen EEGs bestimmt. Die bei der Epilepsie vorliegende pathologische Hirnaktivität wird unter anderen durch eine vermehrte Synchronizität hervorgerufen, die sich in verminderter Entropie und damit Komplexität äußert (Iasemidis, 2003). Die Ergebnisse zeigen ausschließlich in Gruppe 1 eine signifikante Steigerung der Komplexität im Therapieverlauf. Nicht-anfallsfreie Patienten entwickeln demnach eine geringere Entropie- und damit Komplexitätszunahme als Patienten der Gruppe 1.

Während die Power der Frequenzbänder Delta, Theta, Alpha und Beta vor Therapiebeginn in beiden Gruppen vergleichbar war, konnten in der Quellenanalyse vielversprechende Ergebnisse bei der Suche nach Biomarkern für das Therapieansprechen erzielt werden. Die verminderte funktionelle Konnektivität des in Bewusstsein und Gedächtnis involvierten DMN könnte Veränderungen dieser Funktionen bei MAE-Patienten erklären. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen von Studien, die die Konnektivität anderer epileptischer Erkrankungen untersucht haben. Die erhöhte effektive Konnektivität spiegelt möglicherweise eine Dysfunktion innerhalb des SN und PN wider. Diese sind in bei der MAE beeinflussten Prozessen wie Sozialverhalten und Lernen involviert. Die Resultate lassen ein großes Potenzial der Konnektivitätsanalyse als Biomarker für Therapieansprechen epileptischer Erkrankungen vermuten und regen zu größer angelegten Studien zu diesem Thema an. In Zukunft könnte auf diese Weise dazu beigetragen werden, frühzeitig den individuell wirksamsten Therapieansatz zu identifizieren und so die Lebensqualität und Prognose der Patienten maßgeblich zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

Abbott, A.E., Nair, A., Keown, C.L., Datko, M., Jahedi, A., Fishman, I., and Müller, R.A. (2016). Patterns of Atypical Functional Connectivity and Behavioral Links in Autism Differ Between Default, Salience, and Executive Networks. *Cereb Cortex* 26, 4034–4045.

Adebimpe, A., Aarabi, A., Bourel-Ponchel, E., Mahmoudzadeh, M., and Wallois, F. (2015). EEG resting

state analysis of cortical sources in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Neuroimage Clin* 9, 275–282.

Almurshedi, A., Ismail, A., and Sulaiman, N. (2018). Feature Extraction of Visual Evoked Potentials Using Wavelet Transform and Singular Value Decomposition. *Iranian Journal of Medical Physics* 15, 206–214.

Alter, O., Brown, P.O., and Botstein, D. (2000). Singular value decomposition for genome-wide expression data processing and modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 10101–10106.

Alves, M.A. (2007). Spektrale Entropie und Bispektral Index als Messgrößen für die Wirkung von Propofol auf das EEG. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Ankenbrandt, W., and Paleologos, N. (2016). Imaging of Oligodendrogliomas. In *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging (Second Edition)*, H.B. Newton, ed. (San Diego: Academic Press), pp. 461–469.

Anwar, A.R., Muthalib, M., Perrey, S., Galka, A., Granert, O., Wolff, S., Deuschl, G., Raethjen, J., Heute, U., and Muthuraman, M. (2013). Comparison of causality analysis on simultaneously measured fMRI and NIRS signals during motor tasks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013, 2628–2631.

Arefian, N., Zali, A., Seddighi, A., Fathi, M., Teymourian, H., Dabir, S., and Radpay, B. (2009). Clinical Analysis of EEG Parameters in Prediction of the Depth of Anesthesia in Different Stages: A Comparative Study. *Tanaffos* 8, 46–53.

Arefian, N., Seddighi, A.S., Seddighi, A., and Zali, A.R. (2012). Accuracy of Combined EEG Parameters in Prediction the Depth of Anesthesia. *Iran Red Crescent Med J* 14, 833–837.

Aydin, Ü., Rampp, S., Wollbrink, A., Kugel, H., Cho, J.-H., Knösche, T.R., Grova, C., Wellmer, J., and Wolters, C.H. (2017). Zoomed MRI Guided by Combined EEG/MEG Source Analysis: A Multimodal Approach for Optimizing Presurgical Epilepsy Work-up and its Application in a Multi-focal Epilepsy Patient Case Study. *Brain Topogr* 30, 417–433.

Baccalá, L.A., and Sameshima, K. (2001). Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol Cybern* 84, 463–474.

Balthazar, M.L.F., Pereira, F.R.S., Lopes, T.M., da Silva, E.L., Coan, A.C., Campos, B.M., Duncan, N.W., Stella, F., Northoff, G., Damasceno, B.P., et al. (2014).

Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Human Brain Mapping* 35, 1237–1246.

Baraniuk, R., Flandrin, P., Janssen, A., and Michel, O. (2001). Measuring time-frequency information content using the Renyi entropies. *IEEE Transactions on Information Theory* 47, 1391–1409.

Bast, T. (2011). Quellenanalyse epileptischer Aktivität. *Z. Epileptol.* 24, 269–278.

Baudhuin, J.A., Heydenreich, F., Rabending, G., Stephani, U., and Boor, R. (2010). E-Health in der pädiatrischen Epileptologie. *Z. Epileptol.* 23, 47–52.

Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., et al. (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.

Berkovic, S.F., Howell, R.A., Hay, D.A., and Hopper, J.L. (1998). Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann. Neurol.* 43, 435–445.

Berlit, P. (2005). Lamotrigin: Dosierung/Anwendung. In *Therapielexikon Neurologie*, (Berlin Heidelberg: Springer-Verlag), p. 695.

Bezmaternykh, D.D., Mel'nikov, M.E., Petrovskii, E.D., Kozlova, L.I., Stark, M.B., Savelov, A.A., Shubina, O.S., and Natarova, K.A. (2018). Estimation of the Composition of the Resting State fMRI Networks in Subjects with Mild Depression and Healthy Volunteers. *Bull. Exp. Biol. Med.* 165, 424–428.

Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M., and Cox, R.W. (1999). Conceptual processing during the conscious resting state. A functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 11, 80–95.

Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., and Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34, 537–541.

Bluhm, R.L., Miller, J., Lanius, R.A., Osuch, E.A., Boksman, K., Neufeld, R.W.J., Théberge, J., Schaefer, B., and Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 33, 1004–1012.

Boashash, B., Boubchir, L., and Azemi, G. (2011). Time-frequency signal and image processing of non-stationary signals with application to the classification of newborn EEG abnormalities. In *IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology*, (Bilbao: ISSPIT), pp. 120–129.

Bonanni, P., Parmeggiani, L., and Guerrini, R. (2002). Different neurophysiologic patterns of myoclonus characterize Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsia* 43, 609–615.

- Brunet, D., Murray, M.M., and Michel, C.M. (2011). Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci* 2011, 813870.
- Buchner, H., Knoll, G., Fuchs, M., Rienäcker, A., Beckmann, R., Wagner, M., Silny, J., and Pesch, J. (1997). Inverse localization of electric dipole current sources in finite element models of the human head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102, 267–278.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., and Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.
- Burianová, H., Faizo, N.L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., and Reutens, D. (2017). Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 137, 45–52.
- Burroughs, S.A., Morse, R.P., Mott, S.H., and Holmes, G.L. (2014). Brain connectivity in West syndrome. *Seizure* 23, 576–579.
- Campos de, B.M., Coan, A.C., Lin Yasuda, C., Casseb, R.F., and Cendes, F. (2016). Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 37, 3137–3152.
- Castellazzi, G., Debernard, L., Melzer, T.R., Dalrymple-Alford, J.C., D'Angelo, E., Miller, D.H., Gandini Wheeler-Kingshott, C.A.M., and Mason, D.F. (2018). Functional Connectivity Alterations reveal complex Mechanisms based on clinical and radiological Status in mild Relapsing remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 9, 690.
- Cavanna, A.E., and Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583.
- Cha, D.S., De Michele, F., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H.O., Kaidanovich-Beilin, O., Carvalho, A.F., Malhi, G.S., Patel, H., Sim, K., Brietzke, E., et al. (2014). The putative impact of metabolic health on default mode network activity and functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 13, 1750–1758.
- Chang, C.-D., Wang, C.-C., and Jiang, B.C. (2012). Singular value decomposition based feature extraction technique for physiological signal analysis. *J Med Syst* 36, 1769–1777.
- Choi, J., Jeong, B., Lee, S.W., and Go, H.-J. (2013). Aberrant development of functional connectivity among resting state-related functional networks in medication-naïve ADHD children. *PLoS ONE* 8, e83516.
- Clemens, B., Szigeti, G., and Barta, Z. (2000). EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 42, 105–115.
- Coito, A., Genetti, M., Pittau, F., Iannotti, G.R., Thomschewski, A., Höller, Y., Trink, E., Wiest, R., Seeck, M., Michel, C.M., et al. (2016). Altered directed functional connectivity in temporal lobe epilepsy in the absence of interictal spikes: A high density EEG study. *Epilepsia* 57, 402–411.

- Colominas, M.A., Jomaa, M.E.S.H., Jrad, N., Humeau-Heurtier, A., and Van Bogaert, P. (2018). Time-Varying Time-Frequency Complexity Measures for Epileptic EEG Data Analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 65, 1681–1688.
- Cooley, J.W., and Tukey, J.W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comp* 19, 267–301.
- Craig, A.D.B. (2009). How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70.
- Day, G.S., Farb, N.A.S., Tang-Wai, D.F., Masellis, M., Black, S.E., Freedman, M., Pollock, B.G., and Chow, T.W. (2013). Saliency network resting-state activity: prediction of frontotemporal dementia progression. *JAMA Neurol* 70, 1249–1253.
- De Moor, B. (1993). The Singular Value Decomposition and Long and Short Spaces of Noisy Matrices. *IEEE Transactions on Signal Processing* 41, 2826–2838.
- Delorme, A., and Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21.
- Doerge, C., May, T.W., Siniatchkin, M., von Spiczak, S., Stephani, U., and Boor, R. (2013). Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 17, 29–35.
- Doerge, C., Kleiss, R., Stephani, U., and von Spiczak, S. (2014). Myoklonisch-astatische Epilepsie. *Z. Epileptol.* 27, 105–111.
- Doose, H. (1992). Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res. Suppl.* 6, 163–168.
- Doose, H., and Baier, W.K. (1987). Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease. *Eur. J. Pediatr.* 146, 550–554.
- Doose, H., and Baier, W.K. (1988). Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy. *Brain Dev.* 10, 347–354.
- Doose, H., and Sitepu, B. (1983). Childhood epilepsy in a German city. *Neuropediatrics* 14, 220–224.
- Doose, H., Gerken, H., Leonhardt, R., Völzke, E., and Völz, C. (1970). Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 2, 59–78.
- Drakesmith, M., El-Deredy, W., and Welbourne, S. (2013). Reconstructing coherent networks from electroencephalography and magnetoencephalography with reduced contamination from volume conduction or magnetic field spread. *PLoS ONE* 8, e81553.
- Dulac, O., and Kaminska, A. (1997). Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J. Child Neurol.* 12, 23–28.

- Ebach, K., Joos, H., Doose, H., Stephani, U., Kurlemann, G., Fiedler, B., Hahn, A., Hauser, E., Hundt, K., Holthausen, H., et al. (2005). SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* *36*, 210–213.
- Egunsola, O., Star, K., Juhlin, K., Kardaun, S.H., Choonara, I., and Sammons, H.M. (2017). Retrospective review of paediatric case reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with lamotrigine from an international pharmacovigilance database. *BMJ Paediatr Open* *1*, e000039.
- van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., and Strafella, A.P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* *66*, 877–883.
- Elshoff, L., Muthuraman, M., Anwar, A.R., Deuschl, G., Stephani, U., Raethjen, J., and Siniatchkin, M. (2013). Dynamic imaging of coherent sources reveals different network connectivity underlying the generation and perpetuation of epileptic seizures. *PLoS ONE* *8*, e78422.
- Elton, A., Di Martino, A., Hazlett, H.C., and Gao, W. (2016). Neural Connectivity Evidence for a Categorical-Dimensional Hybrid Model of Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry* *80*, 120–128.
- Engel, J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* *70*, 5–10.
- Eschbach, K., Moss, A., Joshi, C., Angione, K., Smith, G., Dempsey, A., Juarez-Colunga, E., and Demarest, S.T. (2018). Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res.* *147*, 95–101.
- Fejerman, N., Caraballo, R., and Cersosimo, R. (2005). Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome and myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. *Adv Neurol* *95*, 299–305.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage* *62*, 774–781.
- Fox, M.D., and Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 700–711.
- Friston, K. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp* *2*, 56–78.
- Friston, K.J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* *1*, 13–36.
- Fuchs, M., Wagner, M., and Kastner, J. (2001). Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. *Clin Neurophysiol* *112*, 1400–1407.
- Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., and Calhoun, V.D. (2007). Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* *164*, 450–457.

- van Gelder, N.M., Siatitsas, I., Ménini, C., and Gloor, P. (1983). Feline generalized penicillin epilepsy: changes of glutamic acid and taurine parallel the progressive increase in excitability of the cortex. *Epilepsia* 24, 200–213.
- Gevins, A., Leong, H., Smith, M.E., Le, J., and Du, R. (1995). Mapping cognitive brain function with modern high-resolution electroencephalography. *Trends Neurosci.* 18, 429–436.
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., Caltagirone, C., and Bozzali, M. (2011). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 58–66.
- Gogolla, N., Takesian, A.E., Feng, G., Fagiolini, M., and Hensch, T.K. (2014). Sensory Integration in Mouse Insular Cortex Reflects GABA Circuit Maturation. *Neuron* 83, 894–905.
- Gomez-Herrero, G. (2010). *Brain Connectivity Analysis with EEG*. Tampere University of Technology.
- Gonzalez Andino, S.L., Grave de Peralta Menendez, R., Thut, G., Spinelli, L., Blanke, O., Michel, C.M., Seeck, M., and Landis, T. (2000). Measuring the complexity of time series: an application to neurophysiological signals. *Hum Brain Mapp* 11, 46–57.
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Parkkonen, L., and Hämäläinen, M.S. (2014). MNE software for processing MEG and EEG data. *Neuroimage* 86, 446–460.
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., and Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 5, 25.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 4637–4642.
- Gross, J., Kujala, J., Hämäläinen, M.S., Timmermann, L., Schnitzler, A., and Salmelin, R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 694–699.
- Guerrini, R., and Aicardi, J. (2003). Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 20, 449–461.
- Gundel, A., Baier, W., and Dose, H. (1981a). Spectral analysis of EEG in the late course of primary generalized myoclonic-astatic epilepsy. II. Cluster analysis of the power spectra. *Neuropediatrics* 12, 110–118.
- Gundel, A., Baier, W., Dose, H., and Hoovey, Z. (1981b). Spectral analysis of EEG in the late course of primary generalized myoclonic-astatic epilepsy. I. EEG and clinical data. *Neuropediatrics* 12, 62–74.

- Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., and Raichle, M.E. (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.
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., D’Asseler, Y., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Van Huffel, S., et al. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil* *4*, 46.
- Hämäläinen, M.S., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O.V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.* *65*, 413–497.
- Hamilton, J.P., Etkin, A., Furman, D.J., Lemus, M.G., Johnson, R.F., and Gotlib, I.H. (2012). Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and New Integration of Baseline Activation and Neural Response Data. *AJP* *169*, 693–703.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H.J., Engel, J., and Stern, J.M. (2014). Network analysis of the default mode network using functional connectivity MRI in Temporal Lobe Epilepsy. *J Vis Exp* *90*, e51442.
- Haueisen, J., Tuch, D.S., Ramon, C., Schimpf, P.H., Wedeen, V.J., George, J.S., and Belliveau, J.W. (2002). The influence of brain tissue anisotropy on human EEG and MEG. *Neuroimage* *15*, 159–166.
- Haufe, S. (2012). Towards EEG source connectivity analysis. Technische Universität Berlin.
- Haufe, S., and Ewald, A. (2016). A Simulation Framework for Benchmarking EEG-Based Brain Connectivity Estimation Methodologies. *Brain Topogr Special Issue: Controversies in EEG Source Analysis*, 1–18.
- He, Y., Wang, L., Zang, Y., Tian, L., Zhang, X., Li, K., and Jiang, T. (2007). Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer’s disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage* *35*, 488–500.
- Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhauzenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Kirsch, M., Laureys, S., and Demertzi, A. (2012). Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States. *Front Psychol* *3*, 295.
- Holmes, G.L., Bender, A.C., Wu, E.X., Scott, R.C., Lenck-Santini, P.P., and Morse, R.P. (2012). Maturation of EEG oscillations in children with sodium channel mutations. *Brain Dev.* *34*, 469–477.
- Hsiao, F.-J., Yu, H.-Y., Chen, W.-T., Kwan, S.-Y., Chen, C., Yen, D.-J., Yiu, C.-H., Shih, Y.-H., and Lin, Y.-Y. (2015). Increased Intrinsic Connectivity of the Default Mode Network in Temporal Lobe Epilepsy: Evidence from Resting-State MEG Recordings. *PLoS ONE* *10*, e0128787.

Iasemidis, L.D. (2003). Epileptic seizure prediction and control. *IEEE Trans Biomed Eng* 50, 549–558.

Iasemidis, L.D. (2011). Seizure prediction and its applications. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22, 489–506.

Inoue, T., Ihara, Y., Tomonoh, Y., Nakamura, N., Ninomiya, S., Fujita, T., Ideguchi, H., Yasumoto, S., Zhang, B., and Hirose, S. (2014). Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev.* 36, 613–619.

International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30, 389–399.

Inuso, G., La Foresta, F., Mammone, N., and Morabito, F.C. (2006). Analysis of the automatic detection of critical epochs from coma-EEG by dominant components and features extraction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1, 5727–5730.

Inuso, G., La Foresta, F., Mammone, N., and Morabito, F. (2007). Brain Activity Investigation by EEG Processing: Wavelet Analysis, Kurtosis and Renyi's Entropy for Artifact Detection. In 2007 International Conference on Information Acquisition, (Seogwipo-si, South Korea: IEEE), pp. 195–200.

Japaridze, N., Siniatchkin, M., Muthuraman, M., Raethjen, J., Stephani, U., and Moeller, F. (2013). Dynamic imaging of coherent sources. *Z. Epileptol.* 26, 19–24.

Jayawant, S., and Libretto, S.E. (2003). Topiramate in the treatment of myoclonic-astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit. *J Postgrad Med* 49, 202–205.

John, E.R., Prichep, L.S., Fridman, J., and Easton, P. (1988). Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 239, 162–169.

Josipovic, Z. (2014). Neural correlates of nondual awareness in meditation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1307, 9–18.

Kaminska, A., and Oguni, H. (2013). Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Handb Clin Neurol* 111, 641–652.

Kaminska, A., Ickowicz, A., Plouin, P., Bru, M.F., Dellatolas, G., and Dulac, O. (1999). Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res.* 36, 15–29.

Kanai, S., Okanishi, T., Nishimura, M., Iijima, K., Yokota, T., Yamazoe, T., Fujimoto, A., Enoki, H., and Yamamoto, T. (2017). Successful corpus callosotomy for Doose syndrome. *Brain Dev.* 39, 882–885.

Kandel, B.M., Wang, D.J.J., Gee, J.C., and Avants, B.B. (2015). Eigenanatomy: sparse dimensionality reduction for multi-modal medical image analysis. *Methods* 73, 43–53.

- Kannathal, N., Choo, M.L., Acharya, U.R., and Sadasivan, P.K. (2005). Entropies for detection of epilepsy in EEG. *Comput Methods Programs Biomed* 80, 187–194.
- Kay, B.P., DiFrancesco, M.W., Privitera, M.D., Gotman, J., Holland, S.K., and Szaflarski, J.P. (2013). Reduced default mode network connectivity in treatment-resistant idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 54, 461–470.
- Kelley, S.A., and Kossoff, E.H. (2010). Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 52, 988–993.
- Kennedy, D.P., and Courchesne, E. (2008). The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage* 39, 1877–1885.
- Kilaru, S., and Bergqvist, A.G.C. (2007). Current Treatment of Myoclonic Astatic Epilepsy: Clinical Experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 48, 1703–1707.
- Kim, D.-W., and Im, C.-H. (2018). EEG Spectral Analysis. In *Computational EEG Analysis: Methods and Applications*, C.-H. Im, ed. (Singapore: Springer Singapore), pp. 35–53.
- Knyazev, G.G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 377–395.
- Kobayashi, K., Inoue, T., Watanabe, Y., Oka, M., Endoh, F., Yoshinaga, H., and Ohtsuka, Y. (2009). Spectral analysis of EEG gamma rhythms associated with tonic seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res.* 86, 15–22.
- Kostopoulos, G. (1986). Neuronal sensitivity to GABA and glutamate in generalized epilepsy with spike and wave discharges. *Exp. Neurol.* 92, 20–36.
- Kröll-Seger, J., Mothersill, I.W., Novak, S., Sälke-Kellermann, R.A., and Krämer, G. (2006). Levetiracetam-induced myoclonic status epilepticus in myoclonic-astatic epilepsy: a case report. *Epileptic Disord* 8, 213–218.
- Kulandaivel, K., and Holmes, G.L. (2011). Power spectral analysis in infants with seizures: relationship to development. *Epilepsy Behav* 20, 700–705.
- Lehmann, M., Madison, C.M., Ghosh, P.M., Seeley, W.W., Mormino, E., Greicius, M.D., Gorno-Tempini, M.L., Kramer, J.H., Miller, B.L., Jagust, W.J., et al. (2013). Intrinsic connectivity networks in healthy subjects explain clinical variability in Alzheimer’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 11606–11611.
- Leistritz, L., Pester, B., Doering, A., Schiecke, K., Babiloni, F., Astolfi, L., and Witte, H. (2013). Time-variant partial directed coherence for analysing connectivity: a methodological study. *Phil. Trans. R. Soc. A* 371, Article ID: 20110616.
- Lerga, J., Saulig, N., and Mozetič, V. (2017). Algorithm based on the short-term Rényi entropy and IF estimation for noisy EEG signals analysis. *Comput. Biol. Med.* 80, 1–13.

- Li, Q., Chen, Y., Wei, Y., Chen, S., Ma, L., He, Z., and Chen, Z. (2017). Functional Network Connectivity Patterns between Idiopathic Generalized Epilepsy with Myoclonic and Absence Seizures. *Front Comput Neurosci* 11, 38.
- Li, Y., Wang, E., Han, X., Gao, L., Zheng, M., Zhang, Y., Ren, T., He, G., Yan, X., Zheng, H., et al. (2014). Default mode network in childhood absence epilepsy by 3.0T magnetic resonance imaging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 94, 3540–3544.
- Liang, Z., Wang, Y., Sun, X., Li, D., Voss, L.J., Sleight, J.W., Hagihira, S., and Li, X. (2015). EEG entropy measures in anesthesia. *Front Comput Neurosci* 9, 1–17.
- Lin, L.-C., Ouyang, C.-S., Chiang, C.-T., Yang, R.-C., Wu, R.-C., and Wu, H.-C. (2014). Early prediction of medication refractoriness in children with idiopathic epilepsy based on scalp EEG analysis. *Int J Neural Syst* 24, (1450023) 1-16.
- Luo, C., Li, Q., Lai, Y., Xia, Y., Qin, Y., Liao, W., Li, S., Zhou, D., Yao, D., and 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., Yang, T., Tu, S., Deng, J., Liu, D., Li, Q., Dong, L., Goldberg, I., Gong, Q., Zhang, D., et al. (2014). Altered intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 339, 189–195.
- Maccotta, L., He, B.J., Snyder, A.Z., Eisenman, L.N., Benzinger, T.L., Ances, B.M., Corbetta, M., and Hogan, R.E. (2013). Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin* 2, 862–872.
- Machado, V.H., Palmini, A., Bastos, F.A., and Rotert, R. (2011). Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a “proof of concept,” open label study. *Epilepsia* 52, 1303–1310.
- Mahjoory, K., Nikulin, V.V., Botrel, L., Linkenkaer-Hansen, K., Fato, M.M., and Haufe, S. (2017). Consistency of EEG source localization and connectivity estimates. *Neuroimage* 152, 590–601.
- Mammone, N., and Morabito, F. (2005). Independent component analysis and high-order statistics for automatic artifact rejection. In *Proceedings 2005 IEEE International Joint Conference on Neural Networks*, (Montreal, Que.: IEEE Xplore), pp. 2447–2452.
- Manoliu, A., Riedl, V., Zherdin, A., Mühlau, M., Schwerthöffer, D., Scherr, M., Peters, H., Zimmer, C., Förstl, H., Bäuml, J., et al. (2014). Aberrant Dependence of Default Mode/Central Executive Network Interactions on Anterior Insular Salience Network Activity in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 40, 428–437.
- Margulies, D.S., Vincent, J.L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L.Q., Biswal, B.B., Villringer, A., Castellanos, F.X., Milham, M.P., and Petrides, M. (2009). Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 20069–20074.

- Marin, G., Guerin, C., Baillet, S., Garnero, L., and Meunier, G. (1998). Influence of skull anisotropy for the forward and inverse problem in EEG: simulation studies using FEM on realistic head models. *Hum Brain Mapp* 6, 250–269.
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., and Macrae, C.N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 315, 393–395.
- Masuhr, K.F., and Neumann, M. (2007). Technische Hilfsmethoden. In *Duale Reihe Neurologie*, (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), p. 130.
- Mattiaccio, L.M., Coman, I.L., Schreiner, M.J., Antshel, K.M., Fremont, W.P., Bearden, C.E., and Kates, W.R. (2016). Atypical functional connectivity in resting-state networks of individuals with 22q11.2 deletion syndrome: associations with neurocognitive and psychiatric functioning. *J Neurodev Disord* 8, 2.
- Mattle, H., and Mumenthaler, M. (2006). Die Zusatzuntersuchungen in der Neurologie. In *Kurzlehrbuch Neurologie*, (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), p. 79.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., and Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.* 54, 287–298.
- Menon, V. (2015). Salience Network. In *Brain Mapping*, A.W. Toga, ed. (Waltham: Academic Press), pp. 597–611.
- Menon, V., and Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214, 655–667.
- Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., and Grave de Peralta, R. (2004). EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115, 2195–2222.
- Middlebrooks, E.H., Grewal, S.S., Stead, M., Lundstrom, B.N., Worrell, G.A., and Van Gompel, J.J. (2018). Differences in functional connectivity profiles as a predictor of response to anterior thalamic nucleus deep brain stimulation for epilepsy: a hypothesis for the mechanism of action and a potential biomarker for outcomes. *Neurosurg Focus* 45, E7.
- Moeller, F., Groening, K., Moehring, J., Muhle, H., Wolff, S., Jansen, O., Stephani, U., and Siniatchkin, M. (2014). EEG-fMRI in myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome). *Neurology* 82, 1508–1513.
- Moran, L.V., Tagamets, M.A., Sampath, H., O'Donnell, A., Stein, E.A., Kochunov, P., and Hong, L.E. (2013). Disruption of Anterior Insula Modulation of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 74, 467–474.
- Morgan, V.L., Gore, J.C., and Abou-Khalil, B. (2010). Functional epileptic network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI. *Epilepsy Res.* 88, 168–178.

- Mosher, J.C., Leahy, R.M., and Lewis, P.S. (1999). EEG and MEG: forward solutions for inverse methods. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46, 245–259.
- Muncaster, A.R.G., Sleigh, J.W., and Williams, M. (2003). Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from sevoflurane- and remifentanil-based anesthesia. *Anesth. Analg.* 96, 720–725.
- Muthuraman, M., Raethjen, J., Hellriegel, H., Deuschl, G., and Heute, U. (2008). Imaging coherent sources of tremor related EEG activity in patients with Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008*, 4716–4719.
- Muthuraman, M., Heute, U., Deuschl, G., and Raethjen, J. (2010). The central oscillatory network of essential tremor. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010*, 154–157.
- Muthuraman, M., Hellriegel, H., Hoogenboom, N., Anwar, A.R., Mideksa, K.G., Krause, H., Schnitzler, A., Deuschl, G., and Raethjen, J. (2014a). Beamformer source analysis and connectivity on concurrent EEG and MEG data during voluntary movements. *PLoS ONE* 9, e91441.
- Muthuraman, M., Hellriegel, H., Hoogenboom, N., Anwar, A.R., Mideksa, K.G., Krause, H., Schnitzler, A., Raethjen, J., and Deuschl, G. (2014b). Coherent source and connectivity analysis on simultaneously measured EEG and MEG data during isometric contraction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2014*, 6365–6368.
- Muthuraman, M., Raethjen, J., Koirala, N., Anwar, A.R., Mideksa, K.G., Elble, R., Groppa, S., and Deuschl, G. (2018). Cerebello-cortical network fingerprints differ between essential, Parkinson's and mimicked tremors. *Brain* 141, 1770–1781.
- Muthuswamy, J., and Thakor, N.V. (1998). Spectral analysis methods for neurological signals. *J. Neurosci. Methods* 83, 1–14.
- Nabbout, R., Kozlovski, A., Gennaro, E., Bahi-Buisson, N., Zara, F., Chiron, C., Bianchi, A., Brice, A., Leguern, E., and Dulac, O. (2003). Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res.* 56, 127–133.
- Nangia, S., Caraballo, R.H., Kang, H.-C., Nordli, D.R., and Scheffer, I.E. (2012). Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 100, 252–257.
- Nanthini, B.S., and Santhi, B. (2017). Electroencephalogram Signal Classification for Automated Epileptic Seizure Detection Using Genetic Algorithm. *J Nat Sci Biol Med* 8, 159–166.
- Neubauer, B., and Hahn, A. (2014). Verlaufsformen von Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen (idiopathische generalisierte Epilepsien). In *Dooses Epilepsien Im Kindes- Und Jugendalter*, B.A. Neubauer, and A. Hahn, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Verlag), p. 89.

Neubauer, B.A., Hahn, A., Dose, H., and Tuxhorn, I. (2005). Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol* 95, 147–155.

Nickels, K., Thibert, R., Rau, S., Demarest, S., Wirrell, E., Kossoff, E.H., Joshi, C., Nangia, S., and Shellhaas, R. (2018). How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Res.* 144, 14–19.

Nunez, P.L., and Srinivasan, R. (2005). *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG* (Oxford University Press, USA).

Oguni, H., Fukuyama, Y., Tanaka, T., Hayashi, K., Funatsuka, M., Sakauchi, M., Shirakawa, S., and Osawa, M. (2001). Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures, and discussions on the nosology of the syndrome. *Brain Dev.* 23, 757–764.

Oguni, H., Tanaka, T., Hayashi, K., Funatsuka, M., Sakauchi, M., Shirakawa, S., and Osawa, M. (2002). Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 33, 122–132.

Oguni, H., Hayashi, K., Imai, K., Funatsuka, M., Sakauchi, M., Shirakawa, S., and Osawa, M. (2005). Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol* 95, 157–174.

Oostenveld, R. (2019). fieldtriptoolbox.org.

Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., and Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011, 9.

Oser, N., Hubacher, M., Specht, K., Datta, A.N., Weber, P., and Penner, I.-K. (2014). Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Behav* 33, 12–17.

Ouyang, G., Li, J., Liu, X., and Li, X. (2013). Dynamic characteristics of absence EEG recordings with multiscale permutation entropy analysis. *Epilepsy Res.* 104, 246–252.

Palaniyappan, L., White, T.P., and Liddle, P.F. (2012). The Concept of Salience Network Dysfunction in Schizophrenia: From Neuroimaging Observations to Therapeutic Opportunities. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 12, 2324–2338.

Panayiotopoulos, C.P., Ferrie, C.D., Knott, C., and Robinson, R.O. (1993). Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 341, 445.

Pasca, L., De Giorgis, V., Macasaet, J.A., Trentani, C., Tagliabue, A., and Veggiotti, P. (2016). The changing face of dietary therapy for epilepsy. *Eur. J. Pediatr.* 175, 1267–1276.

Paul, H. (2003). *Lexikon der Optik* (Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag).

- Peterek, T., Zaorálek, L., Dohnálek, P., and Gajdos, P. (2015). Recognition of pathological beats in ECG signals based on Singular Value Decomposition of wavelet coefficients and support vector machine. In 38th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP), (Prague: IEEE Xplore), pp. 1–5.
- Pincus, S.M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *88*, 2297–2301.
- Plummer, C., Harvey, A.S., and Cook, M. (2008). EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia* *49*, 201–218.
- Putchá, D., Ross, R.S., Cronin-Golomb, A., Janes, A.C., and Stern, C.E. (2015). Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson’s disease. *Neuroimage Clin* *7*, 449–455.
- Quraan, M.A., McCormick, C., Cohn, M., Valiante, T.A., and McAndrews, M.P. (2013). Altered resting state brain dynamics in temporal lobe epilepsy can be observed in spectral power, functional connectivity and graph theory metrics. *PLoS ONE* *8*, e68609.
- R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing (Wien, Österreich).
- Raichle, M.E. (2015a). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* *370*.
- Raichle, M.E. (2015b). The brain’s default mode network. *Annu. Rev. Neurosci.* *38*, 433–447.
- Raichle, M.E., and Snyder, A.Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* *37*, 1083–1090.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* *98*, 676–682.
- Robinson, P.A., Sarkar, S., Pandejee, G.M., and Henderson, J.A. (2014). Determination of effective brain connectivity from functional connectivity with application to resting state connectivities. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* *90*, 012707.
- van Rooij, D., Hartman, C.A., Mennes, M., Oosterlaan, J., Franke, B., Rommelse, N., Heslenfeld, D., Faraone, S.V., Buitelaar, J.K., and Hoekstra, P.J. (2015). Altered neural connectivity during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Neuroimage Clin* *7*, 325–335.
- Roujeau, J.C., Kelly, J.P., Naldi, L., Rzany, B., Stern, R.S., Anderson, T., Auquier, A., Bastuji-Garin, S., Correia, O., and Locati, F. (1995). Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N. Engl. J. Med.* *333*, 1600–1607.
- RStudio Team (2014). RStudio: Integrated Development for R. (Boston, MA).

- Rubenstein, J.E., Kossoff, E.H., Pyzik, P.L., Vining, E.P.G., McGrogan, J.R., and Freeman, J.M. (2005). Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J. Child Neurol.* *20*, 31–34.
- Sameshima, K., and Baccalá, L.A. (1999). Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *J. Neurosci. Methods* *94*, 93–103.
- Sarvas, J. (1987). Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Phys Med Biol* *32*, 11–22.
- Scherg, T. (2014). BESA® | Brain Electrical Source Analysis.
- Schmitt, B., and Wohlrab, G. (2013). Pathologische EEG-Veränderungen - Grundrhythmus und Grundaktivität. In *EEG in Der Neuropädiatrie*, (Berlin Heidelberg: Springer Verlag), p. 40.
- Sekihara, K., and Scholz, B. (1996). Generalized Wiener estimation of three-dimensional current distribution from biomagnetic measurements. *IEEE Trans Biomed Eng* *43*, 281–291.
- Sharma, L.N. (2016). Information theoretic multiscale truncated SVD for multilead electrocardiogram. *Comput Methods Programs Biomed* *129*, 109–116.
- Shirer, W.R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., and Greicius, M.D. (2012). Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cereb Cortex* *22*, 158–165.
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., and Petersen, S.E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci* *9*, 648–663.
- Silva, R.C., Montenegro, M.A., Guerreiro, C.A.M., and Guerreiro, M.M. (2006). Clobazam as add-on therapy in children with epileptic encephalopathy. *Can J Neurol Sci* *33*, 209–213.
- Simard-Tremblay, E., Berry, P., Owens, A., Cook, W.B., Sittner, H.R., Mazzanti, M., Huber, J., Warner, M., Shurtleff, H., and Saneto, R.P. (2015). High-fat diets and seizure control in myoclonic-astatic epilepsy: a single center's experience. *Seizure* *25*, 184–186.
- Smitha, K.A., Akhil Raja, K., Arun, K.M., Rajesh, P.G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T.R., and Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* *30*, 305–317.
- Song, J., Qin, W., Liu, Y., Duan, Y., Liu, J., He, X., Li, K., Zhang, X., Jiang, T., and Yu, C. (2013). Aberrant functional organization within and between resting-state networks in AD. *PLoS ONE* *8*, e63727.
- Song, M., Du, H., Wu, N., Hou, B., Wu, G., Wang, J., Feng, H., and Jiang, T. (2011). Impaired resting-state functional integrations within default mode network of generalized tonic-clonic seizures epilepsy. *PLoS ONE* *6*, e17294.

Sridharan, D., Levitin, D.J., and Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *PNAS* *105*, 12569–12574.

Stenger, E., Schaeffer, M., Cances, C., Motte, J., Auvin, S., Ville, D., Maurey, H., Nabbout, R., and de Saint-Martin, A. (2017). Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res.* *131*, 64–69.

Stephan, K.E. (2003). Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns. Heinrich-Heine-Universität.

Stephani, U. (2006). The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* *47 Suppl 2*, 53–55.

Stephani, U. (2009). Myoclonic astatic epilepsy. In Nikanorova M, Sabers A, Genton P (Hrsg). *Topics in Epilepsy: Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies*, (Esher, UK: John Libbey Eurotext), pp. 39–50.

Stevens, L., Gauthier-Braham, M., and Bush, B. (2018). Chapter 4 - The Brain That Longs to Care for Itself: The Current Neuroscience of Self-Compassion. In *The Neuroscience of Empathy, Compassion, and Self-Compassion*, L. Stevens, and C.C. Woodruff, eds. (San Diego: Academic Press), pp. 91–120.

Tamm, S. (2005). Hochaufgelöste Zeit-Frequenz-Analysen ereigniskorrelierter EEG-Oszillationen mittels S-Transformation. Freie Universität Berlin.

Tang, S., and Pal, D.K. (2012). Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia* *53*, 1303–1313.

Thomas, P., Valton, L., and Genton, P. (2006). Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* *129*, 1281–1292.

Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y., Liang, M., Sui, M., Cao, Q., Hu, S., Peng, M., et al. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci. Lett.* *400*, 39–43.

Tong, S., Bezerianos, A., Malhotra, A., Zhu, Y., and Thakor, N.. (2003). Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic–ischemic brain injury. *Physics Letters A* *314*, 354–361.

Trivisano, M., Specchio, N., Cappelletti, S., Di Ciommo, V., Claps, D., Specchio, L.M., Vigeveno, F., and Fusco, L. (2011). Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res.* *97*, 133–141.

Uddin, L.Q., Supekar, K., Lynch, C.J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., Ryali, S., and Menon, V. (2013). Salience Network–Based Classification and Prediction of Symptom Severity in Children With Autism. *JAMA Psychiatry* *70*, 869–879.

- Vergotte, G., Torre, K., Chirumamilla, V.C., Anwar, A., Groppa, S., Perrey, S., and Muthuraman, M. (2017). Dynamics of the human brain network revealed by time-frequency effective connectivity in fNIRS. *Biomedical Optics Express* 8, 5326.
- Vorwerk, J., Cho, J.-H., Rampp, S., Hamer, H., Knösche, T.R., and Wolters, C.H. (2014). A guideline for head volume conductor modeling in EEG and MEG. *Neuroimage* 100, 590–607.
- Vorwerk, J., Oostenveld, R., Piastra, M.C., Magyari, L., and Wolters, C.H. (2018). The FieldTrip-SimBio pipeline for EEG forward solutions. *BioMedical Engineering OnLine* 17, 37.
- Wallace, S.J. (1998). Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res.* 29, 147–154.
- Warren, A.E.L., Abbott, D.F., Vaughan, D.N., Jackson, G.D., and Archer, J.S. (2016). Abnormal cognitive network interactions in Lennox-Gastaut syndrome: A potential mechanism of epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 57, 812–822.
- Weng, Y., Qi, R., Zhang, L., Luo, Y., Ke, J., Xu, Q., Zhong, Y., Li, J., Chen, F., Cao, Z., et al. (2019). Disturbed effective connectivity patterns in an intrinsic triple network model are associated with posttraumatic stress disorder. *Neurol. Sci.* 40, 339–349.
- Wiemer-Kruel, A., Haberlandt, E., Hartmann, H., Wohlrab, G., and Bast, T. (2017). Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia* 58, 657–662.
- Wolters, C.H., Anwander, A., Tricoche, X., Weinstein, D., Koch, M.A., and MacLeod, R.S. (2006). Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling. *Neuroimage* 30, 813–826.
- Yokoi, T., Watanabe, H., Yamaguchi, H., Bagarinao, E., Masuda, M., Imai, K., Ogura, A., Ohdake, R., Kawabata, K., Hara, K., et al. (2018). Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci* 10, 304.
- Zhang, T., Chen, W., and Li, M. (2018). Generalized Stockwell transform and SVD-based epileptic seizure detection in EEG using random forest. *Biocybernetics and Biomedical Engineering* 38, 519–534.
- Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Liao, W., Wang, Z., Wang, Z., Li, K., Chen, H., and Liu, Y. (2010). Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1323, 152–160.
- Zhang, Z., Liao, W., Chen, H., Mantini, D., Ding, J.-R., Xu, Q., Wang, Z., Yuan, C., Chen, G., Jiao, Q., et al. (2011). Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 134, 2912–2928.

Zhou, J., Greicius, M.D., Gennatas, E.D., Growdon, M.E., Jang, J.Y., Rabinovici, G.D., Kramer, J.H., Weiner, M., Miller, B.L., and Seeley, W.W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 133, 1352–1367.

7. Danksagung

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. U. Stephani für die Möglichkeit zur Promotion in der Kinderklinik sowie die in allen Phasen stets gute und kompetente Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Natia Japaridze für die Führung durch die Thematik und die nette Betreuung bedanken. Ich habe vor allem geschätzt, dass ich mich jederzeit mit allen Fragen und Problemen an sie wenden konnte.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Laith Hamid, der mich mit viel Geduld und Mühe in allen technischen Fragestellungen unterstützt hat, sowie Herrn Prof. Dr. M. Muthuraman für seinen Beitrag zur Quellenanalyse und Herrn M. A. Colominas, PhD, für die Durchführung der Komplexitätsanalyse. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. M. Siniatchkin und Frau Dr. Sarah von Spiczak für viele gute Ideen und die Hilfe bei der Erhebung der klinischen Daten in Ralsdorf, sowie Herrn Dr. Georg Hörmann für die sehr freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Frau Dr. Vera Moliadze möchte ich ebenfalls für diverse kleine Hilfestellungen bei der Arbeit im Labor danken.

Mein ganz herzlicher Dank gilt außerdem meinen lieben Eltern für die Ermöglichung meines Studiums, der Promotion und der immerwährenden Unterstützung. Auch den für alle Problemchen immer offenen Ohren von Annika und Franzi gilt mein ganz besonderer Dank.

Auch bei meinen Schwestern Leni und Rike, meinen Großeltern und meinen Freunden bedanke ich mich für den stets starken sozialen Rückhalt, nicht nur während der Promotion.

8. Veröffentlichungen

- 09.05.2019** Rohrman C, Muthuraman M, von Spiczak S, Stephani U, Hamid L, Japaridze N (2019). Neuronale Netzwerke bei Kindern mit myoklonisch-atonischer Epilepsie. Kongressbeitrag zur Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga, Basel 2019.