

Aus dem Institut für Neuroradiologie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Funktionelle Magnetresonanztomographie mittels  
simultaner EEG-Registrierung interiktaler Spikes bei  
fokaler Epilepsie: Vergleich der on/off- mit der  
häufigkeitskorrelierten Datenanalyse**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
dem Fachbereich vorgelegt  
von Christian Pfeiderer  
aus Nürnberg

Mainz, 2008

Dekan: *[im Online-Dokument nicht veröffentlicht]*  
1. Gutachter:  
2. Gutachter:  
Tag der Promotion: 16.12.2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Interiktale Spikes bei Epilepsien .....</b>	<b>8</b>
1.1.1 Bedeutung interiktaler epilepsietypischer Potentiale in der Epilepsiediagnostik ...	8
1.1.2 Morphologie epilepsietypischer Potentiale im EEG .....	8
1.1.3 Klassifizierung der Epilepsien in fokale und primär generalisierte Anfallsleiden..	9
1.1.4 An der Epileptogenese beteiligte Hirnstrukturen .....	10
1.1.5 Ätiopathogenese fokaler Epilepsien.....	11
1.1.6 Zelluläre Mechanismen interiktaler Spikes bei fokalen Epilepsien .....	11
<b>1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie der Epilepsie .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 Stellenwert der neurofunktionellen Bildgebung bei fokaler Epilepsie .....	12
1.2.2 Funktionsprinzip der BOLD-fMRI .....	12
1.2.3 Neurovaskuläre Kopplung und hämodynamische Antwort .....	13
1.2.4 MR-Signal der hämodynamischen Antwort.....	13
1.2.5 Beginn der fMRI-Untersuchungen der Epilepsie.....	14
1.2.5.1 Iktale Studien .....	14
1.2.5.2 fMRI interiktaler Spikes mittels simultaner EEG-Ableitung.....	14
1.2.6 Heutiger Stand der interiktalen fMRI.....	15
1.2.7 Ansätze der methodischen Weiterentwicklung .....	17
1.2.7.1 Bereinigung der MRI-Artefakte im EEG.....	17
1.2.7.2 Übergang von der Spike-getriggerten zur kontinuierlichen Bilddatenaufnahme .....	17
1.2.8 Ergebnisse der methodischen Fortschritte.....	18

<b>2</b>	<b>Ziel der Untersuchung .....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
	<b>3.1 Patienten .....</b>	<b>21</b>
	<b>3.2 fMRI-Untersuchung mit simultaner EEG-Registrierung.....</b>	<b>24</b>
	3.2.1 EEG-Ableitung.....	24
	3.2.2 Bilddatenaufnahme.....	25
	<b>3.3 Auswertung der EEG-fMRI-Daten.....</b>	<b>25</b>
	3.3.1 Statistische Vorbereitung der Bilddaten – Bewegungskorrektur und Glättung ....	25
	3.3.2 EEG-Auswertung .....	26
	3.3.3 Korrelation der EEG-Daten mit den Bilddatensätzen.....	26
	3.3.4 On/off- und häufigkeitskorrelierter Analysemodus .....	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
	<b>4.1 Analysierbare Untersuchungen.....</b>	<b>31</b>
	<b>4.2 Häufigkeit und Häufigkeitsverteilung der Spikes im EEG .....</b>	<b>31</b>
	<b>4.3 Auswertung der fMRI-Bilddatensätze.....</b>	<b>37</b>
	4.3.1 On/off-Analyse.....	37
	4.3.2 Häufigkeitskorrelierte Analyse .....	38
	4.3.3 Vergleich der Analysemodi.....	38
	4.3.4 Räumliche Korrelation der fMRI-Aktivierungen mit der Lage der Spikes .....	40
	<b>4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
	<b>5.1 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien.....</b>	<b>44</b>
	<b>5.2 Effekt der häufigkeitskorrelierten Datenanalyse .....</b>	<b>44</b>
	<b>5.3 Ausbleibender Nachweis von Aktivierungen .....</b>	<b>46</b>
	5.3.1 Methodische Aspekte .....	46
	5.3.2 Physiologische Aspekte.....	47
	<b>5.4 Aktivierungen abseits der Spikelokalisation im EEG .....</b>	<b>49</b>
	5.4.1 Artefakte.....	49
	5.4.2 Propagation der Spike-Aktivität.....	51

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>
	8.1 Abbildungen der SPM{t}-Karten.....	65
	8.2 Zuordnung der Elektrodenpositionen nach dem 10-20-System zu den anatomischen Hirnstrukturen .....	69
	<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>71</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## Untersuchungstechnik und Methoden

BOLD	Blood oxygen level dependent
EEG	Elektroencephalographie; Elektroencephalogramm
EPI	Echo planar imaging
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FOV	Field of view
GLM	General linear model
img.	Image
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo sequence
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic resonance imaging
PET	Positronenemissionstomographie
SPECT	Single photon emission computed tomography
S/W-Komplex	Spike-Wave-Komplex
T1	T1-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxationszeit
T2*	T2-Relaxationszeit (effektive Relaxationszeit)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

## **Klinische und lokalisatorische Angaben**

akt.	aktiviert
bds.	beidseits
cerebr.	cerebral
fok.	fokal
gen.	generalisiert
li.	links
max.	maximal
Pat.	Patient
re.	rechts
sek.	sekundär
Z.n.	Zustand nach

## **Sonstige Abkürzungen**

ILAE	International League against Epilepsy
------	---------------------------------------

# **1 Einleitung**

## **1.1 Interiktale Spikes bei Epilepsien**

### **1.1.1 Bedeutung interiktaler epilepsietypischer Potentiale in der Epilepsiediagnostik**

Cerebrale Anfallsleiden sind eine der ältesten dokumentierten Erkrankungen der Menschheit. Eine der frühesten schriftlichen Überlieferungen eines fokal eingeleiteten, sekundär generalisierten epileptischen Anfalls ist etwa 3000 Jahre alt (Goldensohn 2001). Lange Zeit blieben die klinisch manifesten Anfallsereignisse die einzigen am Patienten beobachtbaren Erscheinungen der Epilepsie. Interiktale epileptiforme Entladungen im Gehirn als subklinisches Phänomen ohne Anfallssymptome bei einer Epilepsie sind seit etwa 70 Jahren als elektroencephalographisch detektierbare Graphoelemente bekannt (Goldensohn 2001, Rosenow und Lüders 2001). So spielt ihr Auftreten heute eine wesentliche diagnostische Rolle, da es charakteristisch für das Vorliegen einer Epilepsie ist (Binnie und Holder 1999). Die Elektroencephalographie (EEG) ist daher heute eine Standardmethode in der neurophysiologischen apparativen Diagnostik.<sup>1</sup> Sind bei einem Anfallspatienten keine epileptiformen Entladungen interiktal nachweisbar, schließt dies eine Epilepsie jedoch nicht aus. Der Anteil der Patienten, die im Elektroencephalogramm nach erstmaligem Anfallsereignis keinen pathologischen Befund aufweisen, liegt zwischen 43% und 63%, wobei dieser Anteil durch wiederholte Ableitungen sowie Provokationsmethoden wie Hyperventilation verringert werden kann (Walczak und Jayakar 1997).

### **1.1.2 Morphologie epilepsietypischer Potentiale im EEG**

Epileptiforme Potentiale heben sich deutlich von der Hintergrundaktivität im EEG ab. Gemäß allgemeiner Übereinkunft sind epileptiforme Potentiale von max. 200 ms Dauer und gekennzeichnet durch einen steilen Potentialanstieg, gefolgt von einer abrupten Richtungsumkehr mit steilem Potentialabfall. Dieser Ablauf gibt den epileptiformen

---

<sup>1</sup> Eine grundsätzliche Einführung in die technischen und physikalischen Grundlagen der Elektroencephalographie findet sich in: Neundörfer, B. (1995) EEG-Fibel. 4. Auflage. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, Jena, New York. Von einer ausführlichen Darstellung wird im Rahmen dieser Arbeit abgesehen.



Entladungen ihr typisches spitzes Aussehen. Potentiale mit weniger als 70 ms Dauer werden als Spikes bezeichnet, Potentiale mit 70 – 200 ms Dauer als Sharp waves. Oftmals schließt sich an ein Spike oder eine Sharp wave eine länger dauernde Welle (Wave) gleicher Potentialausrichtung an<sup>2</sup>. Da die Potentialableitung in der Elektroencephalographie mit zahlreichen auf dem gesamten Hirnschädel systematisch angeordneten Elektroden erfolgt, sind auch lokalisatorische Zuordnungen der beobachteten Potentiale möglich. Epileptiforme Entladungen können einzeln oder in Salven, über einzelnen Hirnregionen, bilateral synchron oder generalisiert auftreten (Binnie und Holder 1999, Walczak und Jayakar 1997).

### **1.1.3 Klassifizierung der Epilepsien in fokale und primär generalisierte Anfallsleiden**

Nach der Commission on Classification and Terminology of the ILAE (Commission on Classification and Terminology of the ILAE 1989) ist die Unterscheidung in fokale und primär generalisierte Anfallsleiden ein wesentliches Kriterium in der Klassifizierung der Epilepsien. Diese erfolgt nach unterschiedlichen klinischen Anhaltspunkten. Neben der epidemiologischen Zuordnung sind hier vor allem die Anfallssemiologie und die beobachtbaren interiktalen Veränderungen im EEG von Bedeutung. Primär generalisierte Epilepsien äußern sich durch Anfallsereignisse ohne fokale-neurologische Einleitung, welche Hinweis auf ein umschriebenes Gehirnareal gäbe, von dem der epileptische Anfall seinen Ausgang nahm (z. B. Grand Mal). Fokale Epilepsien sind durch Anfallsereignisse gekennzeichnet, die in ihrer Symptomatik mit einem umschriebenen Hirnareal korrespondieren, in welchem sich der epileptische Anfall abspielt (z.B. motorische Entäußerungen einer Hand bei einfach-fokalen Anfällen). Sind im interiktalen EEG bilateral synchron oder generalisierte epileptiforme Salven (Paroxysmen) ableitbar, deutet dies auf eine primär generalisierte Epilepsie, das lokal begrenzte Auftreten von epileptiformen Entladungen legt ein fokales Anfallsleiden nahe. Die eindeutige Zuordnung einer Epilepsie zu einer der beiden genannten Gruppen wird oftmals erschwert. Zum einen werden bei Patienten mit primär generalisierten Anfallsleiden gelegentlich auch lokal auftretende interiktale epileptiforme Entladungen beobachtet. Zum anderen können lokal beginnende Anfallsereignisse durch hirnelektrische Ausbreitung sekundär generalisieren, was die

---

<sup>2</sup> Da die Unterscheidung zwischen Spikes und Sharp waves rein formalen Kriterien folgt, hingegen beiden Graphoelementen der gleiche Pathomechanismus (s.u.) zugrunde liegt, werden beide auch zusammenfassend als Spikes bezeichnet (de Curtis und Avanzini 2001). Dementsprechend sind hier im folgenden mit dem Begriff Spike immer beide Graphoelemente bezeichnet, wenn nicht explizit zwischen beiden unterschieden werden soll.

klinischen Zeichen der fokalen Einleitung überdecken kann. (Walczak und Jayakar 1997, Stefan 1999)

#### **1.1.4 An der Epileptogenese beteiligte Hirnstrukturen**

Die Entstehung der bilateral synchron oder generalisiert auftretenden epileptiformen Entladungen bei primär generalisierten Anfallsleiden ist wie auch der Ursprung der einzelnen Anfallsereignisse selbst bis heute nur teilweise verstanden. Tierexperimentelle und neurophysiologische in vivo-Untersuchungen am Menschen zeigten neben der weitverbreiteten bilateralen corticalen Aktivität eine deutliche Mitbeteiligung tiefer Hirnstrukturen, insbesondere des Thalamus. Inwieweit diese auch ursächlich eine Rolle spielt, ist hingegen noch unklar (Ure und Perassolo 2000, Binnie und Holder 1999).

Bei fokalen Epilepsien nehmen die Anfallsereignisse ihren Ursprung von einem meist cortical gelegenen umschriebenen Hirnareal. Dieses Areal wird als „epileptogene Zone“ („epileptogenic zone“) bezeichnet und ist definitionsgemäß die Region, deren pathologische Aktivität zur Auslösung von Anfallsereignissen erforderlich ist und deren Entfernung das Sistieren der Anfälle zur Folge hat, wobei diese Zone nicht notwendigerweise aus einem zusammenhängenden Gewebereich bestehen muss (Lopes da Silva und Wadman 1999, Rosenow und Lüders 2001). Die interiktalen epileptiformen Potentiale treten bei der Gruppe der fokalen Epilepsien ebenfalls lokalisationsbezogen auf. Die Bereiche des Gehirns, in welchem diese beobachtbar sind, werden als „irritative Zone“ („irritative zone“) bezeichnet. Diese muss jedoch nicht mit der epileptogenen Zone deckungsgleich sein (Rosenow und Lüders 2001). Bei Temporallappenepilepsien treten interiktale epileptiforme Entladungen auch über beiden Temporallappen auf, wobei die epileptogene Zone nur im Temporallappen einer Seite lokalisiert sein kann. Streng unilaterales Auftreten der interiktalen Spikes korreliert hingegen hoch mit einer auf der entsprechenden Seite im Temporallappen gelegenen epileptogenen Zone (So 2001, Adachi et al. 1998, Hennessy et al. 2001). Bei extratemporalen fokalen Epilepsien ist die topographische Verteilung der interiktalen Spikes nur von eingeschränkter lokalisatorischer Wertigkeit. Lediglich bei streng unifokalem, monomorphem Auftreten der Spikes ist eine hohe Korrelation mit der Lokalisation der epileptogenen Zone zu finden (Walczak und Jayakar 1997, Holmes et al. 2000). Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen und der Tatsache, dass die Neurone, die an der

Generierung eines interiktalen Spikes und jene, die an der Entstehung eines manifesten Anfallsereignisses beteiligt sind, unterschiedlichen Populationen angehören können, wird vorgeschlagen, zwischen den Zonen „Epileptogene Zone“, „Irritative Zone“ sowie der „Zone des Anfallsursprungs“ („ictal onset zone“) zu unterscheiden. (de Curtis und Avanzini 2001, Rosenow und Lüders 2001)

### **1.1.5 Ätiopathogenese fokaler Epilepsien**

Fokale Epilepsien werden ätiologisch in idiopathische und symptomatische fokale Epilepsien unterschieden. Die idiopathischen Epilepsien sind klinisch und epidemiologisch abgegrenzte Entitäten; man geht davon aus, dass ihnen keine strukturelle Läsion im Bereich des Gehirns zugrundeliegt, jedoch eine genetische Disposition eine Rolle spielt. Symptomatische Anfallsleiden sind durch eine Gewebsläsion bedingt, welche die Anfälle hervorruft. Anfallsleiden, die klinisch nicht als idiopathisch imponieren, bei denen jedoch der Nachweis einer strukturellen Läsion nicht gelingt, werden als kryptogen eingestuft unter der Vorstellung, dass sie ebenfalls läsionell bedingt sind, die zugehörige Läsion sich aber dem bildmorphologischen Nachweis entzieht (Engel et al. 1997). Eine gewisse Sonderrolle nimmt die Temporallappenepilepsie ein, da nicht eindeutig entschieden werden kann, ob die bei dieser Erkrankung oftmals beobachtete hippocampale Sklerose Ursache oder Folge der Anfallsereignisse ist (Engel et al. 1997, Lopes da Silva und Wadman 1999).

### **1.1.6 Zelluläre Mechanismen interiktaler Spikes bei fokalen Epilepsien**

Auf der Basis experimenteller Ergebnisse wird auf neuronaler Ebene davon ausgegangen, dass dem Entstehen im Oberflächen-EEG ableitbarer Spikes langdauernde depolarisierende Potentiale, begleitet von einer größeren Anzahl hochfrequenter Aktionspotentiale, zugrunde liegen. Diese werden als „Paroxysmal depolarizing shift“ bezeichnet und sind oberflächennegativ (de Curtis und Avanzini 2001). Damit diese Potentiale im Oberflächen-EEG nachweisbar werden, ist die synchrone Aktivität einer großen Zahl von parallel angeordneten Neuronen erforderlich. Es wird geschätzt, dass hierfür eine Cortexfläche von ca. 6 – 8 cm<sup>2</sup> erforderlich ist (Binnie und Holder 1999, Rosenow und Lüders 2001). Insgesamt sind demnach interiktale Entladungen als energieverbrauchende aktive zelluläre Prozesse

einzuschätzen, worauf auch die in der Positronen-Emissionstomographie beobachtete, mit der Spikefrequenz korrespondierende Erhöhung des lokalen Glukosemetabolismus hinweist (Bittar et al. 1999). Iktale Untersuchungen des cerebralen Metabolismus zeigten bei fokalen Anfällen ebenfalls lokale Zunahmen des Metabolismus (Positronenemissionstomographie – PET: Grafton 2000, Theodore 2000; Single photon emission computed tomography – SPECT: Stefan et al. 2000, Chiron et al. 2000). Interiktale PET-Untersuchungen, die nicht mit dem Auftreten von interiktalen Entladungen korreliert wurden, ergaben hingegen in zahlreichen Fällen lokal hypometabolische Areale. Die pathophysiologischen Ursachen hierfür sind noch unbekannt; sowohl strukturell bedingte als auch rein funktionelle Mechanismen werden diskutiert (Henry 2000, Theodore 2000). Die Zonen des Anfallsursprunges sind hierbei häufig an den Rändern dieser Areale zu finden (Juhász et al. 2000).

## **1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie der Epilepsie**

### **1.2.1 Stellenwert der neurofunktionellen Bildgebung bei fokaler Epilepsie**

Die Kenntnis von Lage und Verhalten der epileptogenen Strukturen bei Anfallspatienten ist sowohl aus klinisch-therapeutischer Perspektive als auch aus Sicht der Grundlagenforschung von Interesse. Zu einen kann bei fokalen Anfallsleiden, die pharmakologisch nicht befriedigend therapierbar sind und deren epileptogene Zone lokalisierbar und operativ zugänglich ist, durch deren chirurgische Entfernung bei bis zu 80% der operierten Patienten Anfallsfreiheit erreicht werden (Rosenow und Lüders 2001). Zum anderen kann die neurofunktionelle Bildgebung zur weiteren Erforschung der den Epilepsien zugrunde liegenden Pathomechanismen einen Beitrag leisten.

### **1.2.2 Funktionsprinzip der BOLD-fMRI**

Die gebräuchlichste Methode der fMRI in der neurofunktionellen Bildgebung basiert auf dem sogenannten „Blood oxygen level dependent effect“ (BOLD-Effekt). Dieser wurde erstmals von Ogawa (Ogawa et al. 1990) und Kwong (Kwong et al. 1992) gezeigt. Die Grundlage für die Messbarkeit des BOLD-Effektes liegt in der Tatsache, dass die magnetischen Eigenschaften des Eisen-Zentralions, der Bindungsstelle des Sauerstoffes im Hämoglobin-

Molekül, sich verändern in Abhängigkeit davon, ob das Molekül als Oxyhämoglobin oder Deoxyhämoglobin vorliegt. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, während Deoxyhämoglobin paramagnetisch ist. Letzteres führt zu einer lokalen Störung des magnetischen Feldes, was eine Minderung der Signalintensität in der T2\*- gewichteten Magnetresonanztomographie zur Folge hat (Chen und Ogawa 1999).<sup>3</sup>

### **1.2.3 Neurovaskuläre Kopplung und hämodynamische Antwort**

Die physiologische Grundlage für diese Technik der neurofunktionellen Bildgebung liegt in der sogenannten neurovaskulären Kopplung. Diese besagt, dass der neuronalen Aktivierung eines Gehirnareals eine lokale Erhöhung des Blutflusses als Reaktion folgt (hämodynamische Antwort). Da jedoch die Zunahme des regionalen Blutflusses den gesteigerten Sauerstoffbedarf des aktivierten Gehirngewebes deutlich übersteigt, ist eine Zunahme des oxygenierten Hämoglobins und eine Abnahme des deoxygenierten Hämoglobins in der betreffenden Region zu beobachten (Villringer und Dirnagl 1995). Der hiermit verbundene lokale Intensitätsanstieg des Magnetresonanz-Signals (MR-Signal) ermöglicht die Detektierung dieses Effektes und die räumliche Zuordnung der Aktivierung in der Bildgebung des Gehirns. Der Ablauf der hämodynamischen Antwort unter physiologischen Bedingungen, wie er in der fMRI registriert werden kann, folgt einem zeitlichen Muster: die Antwort auf kurze Stimuli beginnt etwa 2 s nach dem Stimulus, erreicht ein Maximum nach 4 – 6 s und fällt nach insgesamt 10 – 12 s wieder auf das Ursprungsniveau ab. Es findet sich hier jedoch eine deutliche Varianz des zeitlichen Ablaufes von 2 – 4 s, sowohl interindividuell als auch abhängig von der untersuchten Hirnregion (Buckner und Brayer 1999, Aguirre et al. 1998).

### **1.2.4 MR-Signal der hämodynamischen Antwort**

Die MR-Signaländerung im Rahmen der hämodynamischen Antwort liegt bei einer Verdoppelung des regionalen Blutflusses bei ca. 5% (Weiskoff 1999). Bei kurzen Einzelreizen liegt die Änderung bei ca. 1% (Buckner und Brayer 1999). Demgegenüber liegen

---

<sup>3</sup> Eine grundsätzliche Einführung in die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie findet sich in: Reiser, M., Semmler, W. (Hrsg.) (1997) Magnetresonanztomographie. 2. Auflage. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. Von einer ausführlichen Darstellung wird im Rahmen dieser Arbeit abgesehen.

die als Hintergrundrauschen durch physiologische Vorgänge verursachten Signalschwankungen bei bis zu 2% (Jezzard 1999). Da vor diesem Hintergrund die Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses ein wesentlicher Aspekt in der Durchführung von BOLD-fMRI-Untersuchungen am menschlichen Gehirn ist, umfassen fMRI-Untersuchungen üblicherweise zahlreiche Bilddatensätze für die Reiz- und Kontrollphasen, die anschließend mit statistischen Verfahren analysiert werden (Aguirre und D'Esposito 1999).

## **1.2.5 Beginn der fMRI-Untersuchungen der Epilepsie**

### 1.2.5.1 Iktale Studien

Untersuchungen mit der fMRI an Patienten mit Epilepsie werden seit 1994 durchgeführt. Jackson et al. (Jackson et al. 1994) berichten von der Untersuchung eines Patienten, bei dem klinisch beobachtbare fokale Anfälle mit fMRI-Aufnahmen korreliert wurden und entsprechende Aktivierungen in den korrespondierenden Hirnarealen nachgewiesen werden konnten. Iktale Untersuchungen sind aufgrund der auftretenden motorischen Entäußerungen nur bei sehr wenigen Patienten mit eng umschriebenen Anfallsbildern durchführbar, da neben der Verletzungsgefahr der Patienten Bewegungsartefakte die Bildgebung beeinträchtigen. Darüberhinaus muss die Anfallshäufigkeit hoch genug sein, um ausreichend Aktivierungsdatensätze erhalten zu können.

### 1.2.5.2 fMRI interiktaler Spikes mittels simultaner EEG-Ableitung

Bereits 1993 konnte gezeigt werden, dass die Ableitung eines EEG während einer MRI-Untersuchung möglich ist (Ives et al. 1993). Warach et al. (Warach et al. 1996) nutzten erstmals multifokal bzw. generalisiert auftretende interiktale epileptiforme Entladungen bei zwei Epilepsie-Patienten mit komplex-fokalen, teilweise sekundär generalisierenden Anfällen als Paradigma für eine fMRI-Untersuchung mittels simultaner EEG-Registrierung. Nach jeder im EEG aufgetretenen Spike-Aktivität wurde manuell eine fMRI-Aufnahme gestartet; zusätzlich wurden in Phasen ohne Spike-Aktivität Ruhe-Aufnahmen erstellt. Aus diesen Daten konnten größere aktivierte Areale mit bilateraler Lokalisation in den anterioren Temporal- bzw. Frontallappen errechnet werden, die als mit den beobachteten generalisierten

bzw. multifokalen interiktalen Entladungen konsistent eingeschätzt wurden. Seeck et al. (Seeck et al. 1998) führten in der gleichen Technik eine Untersuchung an einem Patienten mit Frontallappenepilepsie mit beidseits, rechtsbetont auftretenden frontalen Spikes durch. Sie konnten in beiden Frontallappen mit der Spikelokalisation korrelierende Aktivierungen nachweisen. Seither wurden zahlreiche Untersuchungen mit EEG-korrelierter fMRI interiktaler Entladungen an Epilepsiepatienten durchgeführt; diese sind in einer Übersicht in Tabelle 1 dargestellt. Die hier zum Einsatz kommende fMRI-Methode, bei der das Reizparadigma aus kurzen Einzelreizen besteht, wird auch als event-related fMRI bezeichnet (Buckner und Brayer 1999).

### **1.2.6 Heutiger Stand der interiktalen fMRI**

Trotz der seit etwa sieben Jahren stattfindenden intensiveren Forschung an dieser Untersuchungsmethode ist die Zuverlässigkeit der EEG-korrelierten fMRI noch schwankend, weshalb sie bislang keinen wesentlichen Eingang in klinische Anwendungen wie die präoperative Evaluation von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfallsleiden gefunden hat (Laufs und Duncan 2007, Zijlmans et al. 2007, Rosenow und Lüders 2001, Winkler et al. 1999, Sperling und Shewmon 1997). Wie die in Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, sind zum einen in 14 der 19 Studien, die über einen Fallbericht hinausgehen und bei denen das Vorliegen von fMRI-Aktivierungen nicht bereits Einschlusskriterium war, Patienten enthalten, bei denen keine Aktivierung nachgewiesen werden konnte. Der Anteil dieser Patienten liegt zwischen 10% und 78%. Zum anderen wird in 15 dieser Studien von Arealen mit Aktivierungen berichtet, die sich in einem anderen Gehirnlappen (ipsi- oder kontralateral) befanden als jenem, in dem die interiktalen Spikes auftraten; dies war (soweit angegeben) bei 11% bis 100% der jeweils untersuchten Patienten der Fall, teilweise zusätzlich zu räumlich korrelierenden Aktivierungen, teilweise als einzige Aktivierung. Darüber hinaus wird auch in einigen Studien (Nr. 4, 5, 8, 10, 19, 20, 25 und 32), die keine oder wenige Patienten mit abweichender Aktivierung ausweisen, dargestellt, dass in mehreren Fällen aktivierte Bereiche mit abweichender Lokalisation als Artefakte eingeschätzt wurden und daher nicht in das Ergebnis einbezogen wurden. Insofern kann bei weiter entfernt liegenden Aktivierungen nicht immer sicher beurteilt werden, ob es sich um Areale handelt, die im Sinne einer Fortleitung an der Entstehung der epileptiformen Potentiale beteiligt sind, oder um falsch positive Messungen (Gotman et al. 2006, Salek-Haddadi et al. 2003a, Al-Asmi

et al. 2003, Krakow et al. 2001b, Patel et al. 1999). In mehreren Untersuchungen wurden neben aktivierten Arealen auch solche mit einer negativen Korrelation der fMRI-Antwort auf den Reiz nachgewiesen (Nr. 19, 20, 22, 25-28, 30, 32 und 33); diese Areale werden als Deaktivierungen diskutiert, sowohl Pathogenese als auch lokalisatorische Bedeutung sind jedoch noch unklar (Kobayashi et al. 2006b).

Nr.	Autor	Anzahl Patienten		Untersuchungsmodus	MRI-Artefakt-Entfernung		Patienten mit Aktivierungen	Patienten m. Aktivierungen bewertet als	
		untersucht	analysiert		Gradientenartefakt	kardioballistisches Artefakt		räumlich korreliert	räuml. nicht korreliert
1	Warach et al. 1996	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	0
2	Seeck et al. 1998	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	1
3	Symms et al. 1999	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	1
4	Patel et al. 1999	20	10	Spike-getr.	nein	nein	9	9	1
5	Krakow et al. 1999b	10	10	Spike-getr.	nein	bei 8/10 Pat.	6	6	0
6	Krakow et al. 1999a	1	1	Spike-getr.	nein	ja	1	1	0
7	Woermann et al. 1999	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	0
8	Lazeyras et al. 2000	11	11	Spike-getr.	nein	nein	7	7	0
9	Krakow et al. 2001b	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	1
10	Krakow et al. 2001a	24	24	Spike-getr.	nein	ja	14	12	2
11	Lemieux et al. 2001	1	1	kontinuierlich	ja	ja	1	1	0
12	Jäger et al. 2002	10	5	Spike-getr.	ja	ja	5	5	0
13	Iannetti et al. 2002	3	3	kontinuierlich	ja	nein	3	3	0
14	Bénar et al. 2002	4 <sup>b</sup>	4	kontinuierlich	ja	nein	4	4	1
15	Archer et al. 2003	1	1	Spike-getr.	nein	nein	1	1	1
16	Boor et al. 2003 <sup>a</sup>	7	5	kontinuierlich	nein	nein	3	3	0
17	Kang et al. 2003	8 <sup>b</sup>	8	kontinuierlich	ja	nein	8	8	8
18	Diehl et al. 2003	1	1	kontinuierlich	ja	ja	1	1	1
19	Al-Asmi et al. 2003	38	27	Spike-g. 9 Pat. kont. 20 Pat.	nein ja	nein nein	2 <sup>c</sup> 10 <sup>c</sup>	2 10	2 4
20	Bagshaw et al. 2004	31	31	kontinuierlich	ja	nein	19 <sup>c</sup>	19	0
21	Kikuchi et al. 2004	6	6	Spike-getr.	nein	nein	3	3	0
22	Federico et al. 2005	6	6	Spike-getr.	nein	nein	6 <sup>c</sup>	6	5
23	Bagshaw et al. 2005	14 <sup>b</sup>	14	kontinuierlich	ja	nein	14	14	0
24	Hamandi et al. 2005	8 <sup>b</sup>	8	kontinuierlich	ja	ja	8	6	1
25	Salek-Haddadi et al. 2006	63	34	kontinuierlich	ja	ja	23 <sup>c</sup>	17	7
26	Bénar et al. 2006	5 <sup>b</sup>	5	kontinuierlich	ja	nein	5 <sup>c</sup>	5	3
27	Aghakhani et al. 2006	64	40	kontinuierlich	ja	nein	29 <sup>c</sup>	22	18
28	Kobayashi et al. 2006a	35	27/35 <sup>d</sup>	kontinuierlich	ja	nein	29 <sup>c</sup>	16	24
29	Leal et al. 2006	3	3	kontinuierlich	ja	nein	3	2	2
30	Lengler et al. 2007	10	7	kontinuierlich	ja	nein	7 <sup>c</sup>	7	0
31	Boor et al. 2007 <sup>a</sup>	11	11	kontinuierlich	nein	nein	4	4	0
32	Zijlmans et al. 2007	29	29	kontinuierlich	ja	ja	15 <sup>c</sup>	8	12
33	Jacobs et al. 2007	15	13/25 <sup>d</sup>	kontinuierlich	ja	ja	23 <sup>c</sup>	18	19

Tab. 1 Übersicht über die bisherigen EEG-fMRI-Untersuchungen interiktaler Entladungen an Epilepsiepatienten mit fokaler Epilepsie

- <sup>a</sup> In diese Studie sind auch Daten von Patienten der vorliegenden Untersuchung eingegangen.  
<sup>b</sup> Diese Studie zielte auf methodologische Aspekte; das Vorhandensein von Spike-korrelierten fMRI-Aktivierungen war Einschlusskriterium.  
<sup>c</sup> In dieser Studie wurden auch negative Korrelationen (im Sinne einer Deaktivierung) als signifikant bewertet und in das Ergebnis aufgenommen; Genese und lokalisatorische Bedeutung dieser Beobachtung ist hingegen unklar (Al-Asmi et al. 2003, Kobayashi et al. 2006b).  
<sup>d</sup> In dieser Studie wurden an einigen Patienten mehrere Untersuchungen durchgeführt, welche anschließend in die Auswertungen eingingen.



## 1.2.7 Ansätze der methodischen Weiterentwicklung

Zur Erhöhung von Sensitivität und Spezifität in der interiktalen EEG-korrelierten fMRI zeigen sich zwei Ansatzpunkte, die bislang in mehreren der bisher durchgeführten Studien verfolgt wurden: die Bereinigung von durch die MRI verursachten Artefakten im simultan abgeleiteten EEG und der Übergang von Spike-getriggelter zu kontinuierlicher Bilddatenaufnahme.

### 1.2.7.1 Bereinigung der MRI-Artefakte im EEG

Bei der Ableitung eines EEGs am Menschen in einem MRI-Scanner treten zwei Arten typischer Artefakte auf, die beide mit den starken Magnetfeldern in der MRI zusammenhängen. Zum einen werden die Kabel, die die abgegriffenen EEG-Potentiale vom Patienten zum EEG-Gerät leiten, auch in völliger Ruhe des Patienten durch die von der Blutpulsation verursachten leichten rhythmischen Kopfbewegungen im Magnetfeld des Scanners hin und herbewegt; die hierdurch in den Leitern induzierten Ströme sind als sogenanntes kardioballistisches Artefakt im EEG sichtbar und können epileptiformen Entladungen ähneln oder diese überdecken. Die Bereinigung des EEG um diese Artefakte kann sowohl durch digitale Bearbeitung des EEG-Signals als auch durch einfache Maßnahmen wie das Umeinanderwinden der Kabel (Verringerung der Unidirektionalität der Kabelbewegungen) erreicht werden (Salek-Haddadi et al. 2003b, Allen et al. 1998). Zum anderen entstehen während der Bildsequenzen durch die Gradientenschaltungen rasch wechselnde Magnetfelder, die ebenfalls Ströme in den EEG-Leitern induzieren. Die hierdurch verursachten sogenannten Gradientenartefakte überdecken die abgeleiteten Hirnstrompotentiale des Patienten vollständig, so dass das EEG nur zwischen den Bilderzeugungssequenzen lesbar ist. Durch digitale Bereinigung des EEG-Signals kann sowohl die Anzahl detektierter interiktaler Entladungen gesteigert als auch der Anteil durch maskierte Spikes fälschlich der Ruhebedingung zugerechneter Datensätze verringert werden (Salek-Haddadi et al. 2003b).

### 1.2.7.2 Übergang von der Spike-getriggerten zur kontinuierlichen Bilddatenaufnahme

Der Spike-getriggerte Untersuchungsmodus wurde anhand der oben genannten Untersuchung von Warach et al. (Warach et al. 1996) dargestellt; bei dieser Vorgehensweise werden die

Bildsequenzen in unregelmäßigen und zum Teil längeren Abständen gefahren mit einer größeren Streuung der gemessenen Intensitätswerte als Folge. Dies ist bedingt durch schwankende Sättigungseffekte der Spin-Auslenkung, unsystematische Messung der Ruhebedingung und begrenzte Anzahl an Messungen (Krakow et al. 2001a, Baudewig et al. 2001, Lemieux et al. 2001). Bei der kontinuierlichen Messung wird eine große Anzahl von Datensätzen in einer Frequenz von mehreren Aufnahmen pro Minute gleichmäßig und ohne Unterbrechung aufgenommen und die Aktivierungs- und Ruhedatensätze nach Abschluss der Untersuchung anhand des simultan aufgenommenen EEG identifiziert (Baudewig et al. 2001, Lemieux et al. 2001). Hierdurch können die dargestellten Fehlerquellen des Spike-getriggerten Untersuchungsmodus minimiert werden.

### **1.2.8 Ergebnisse der methodischen Fortschritte**

Die bisher durchgeführten Untersuchungen deuten darauf hin, dass mit den kontinuierlichen Untersuchungsprotokollen eine Verbesserung der Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann; eine vergleichende Studie kommt ebenfalls zu diesem Ergebnis (Nr. 19 in Tabelle 1, Al-Asmi et al. 2003). Da bei der kontinuierlichen Messmethode die Zuordnung der Datensätze zu den Aktivierungs- bzw. Ruhephasen nach der Durchführung der simultanen EEG-fMRI-Messung erfolgt, ist die Bereinigung des EEG-Signals um die Gradientenartefakte hier von höherer Bedeutung; in den meisten kontinuierlichen Untersuchungsprotokollen kommt sie daher zum Einsatz. Jedoch wurden auch in Studien ohne diese Artefaktbereinigung Aktivierungen nachgewiesen (Nrn. 16 und 31). Die digitale Entfernung der kardioballistischen Artefakte wird seltener angewandt, und mehrere Autoren berichten, dass die Unterscheidung der epileptiformen Entladungen von den Artefakten dennoch hinreichend möglich ist (Lazeyras et al. 2000, Archer et al. 2003b, Bénar et al. 2002, Aghakhani et al. 2006) (siehe Tabelle 1). Trotz der bisher erreichten Fortschritte ist die EEG-korrelierte fMRI interiktaler epileptiformer Entladungen jedoch nach wie vor als überwiegend experimentelle Methode anzusehen (Laufs und Duncan 2007, Gotman et al. 2006, Salek-Haddadi et al. 2003a).

## 2 Ziel der Untersuchung

Bei der statistischen Analyse der Bilddaten aus fMRI-Untersuchungen, bei denen das Reizparadigma aus kurzen Einzelreizen besteht (sog. event-related fMRI), wird überprüft, inwieweit der Signalverlauf mit der zeitlichen Abfolge der Reize korreliert. Hierbei können in einer einfachen Vorgehensweise die den einzelnen Reizen folgenden Datensätze für die erwartete Dauer der Antwort als Aktivierungsphasen und die verbleibenden als Ruhe- oder Kontrollphasen definiert werden. Ein detaillierterer Ansatz berücksichtigt innerhalb der Aktivierungsphasen noch typische Verlaufseigenschaften der hämodynamischen Antwort wie Anstieg, Scheitelpunkt und Rückgang zum Ruhenniveau. Die in der fMRI beobachtbare hämodynamische Antwort auf einen Einzelreiz dauert unter normalen physiologischen Umständen 10 – 12 s (Buckner und Brayer 1999).

Treten mehrere Einzelreize in kürzeren Abständen hintereinander ein, überlappen die einzelnen hämodynamischen Antworten. Bei visuellen Reizen (Schachbrettmuster) konnte bis zu einer Frequenz von 16 Bildumkehrungen pro Sekunde ein linearer Anstieg der Antwort in der BOLD-fMRI abhängig von der Reizfrequenz gezeigt werden (Kaufmann et al. 2001).

Auch Studien mit sensorischen Reizen oder Gesichterkennungs-Paradigmen konnten eine frequenzabhängige Linearität der Antwort zeigen (Buckner und Brayer 1999). Andere Studienergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass bei Reizen, die kürzer als 4 s andauern, auch nicht-lineare Zusammenhänge auftreten (Vazquez und Noll 1998). Da deren Ausmaß jedoch als hinreichend gering eingeschätzt wird, werden event-related fMRI-Untersuchungen überwiegend unter der Annahme linearer Zusammenhänge durchgeführt (Buckner und Brayer 1999).

Da Spikes ebenfalls als kurze Einzelreize aufgefasst werden können, kommt die event-related fMRI auch bei interiktalen fMRI-Untersuchungen an Epilepsiepatienten zur Anwendung. In den bisher hierzu bestehenden Veröffentlichungen berichtet eine Studie als Nebenbeobachtung, dass bei Patienten, bei denen in der EEG-fMRI-Untersuchung Salven von aufeinander folgenden interiktalen Entladungen aufgetreten sind, signifikant häufiger eine fMRI-Aktivierung nachweisbar war als bei Patienten, die nur einzelne Spikes aufwiesen (Al-Asmi et al. 2003). Bagshaw et al. (Bagshaw et al. 2005) griffen diesen Aspekt auf und untersuchten Patienten mit salvenartigen Entladungen unter Berücksichtigung der jeweiligen zeitlichen Dauer der einzelnen Salven, jedoch ohne die Anzahl der Spikes in den einzelnen Salven einzubeziehen. Dies führte zu einer Zunahme der nachweisbaren Aktivierungen. Eine

Studie am Tiermodell untersuchte den Einfluss der Häufigkeit medikamentös induzierter Spikes auf die resultierende hämodynamische Antwort und zeigte lineare Korrelationen (Mirsattari et al. 2006). Die Einbeziehung der Anzahl der Spikes in den Messalgorithmus der kontinuierlichen EEG-fMRI-Untersuchung am Menschen wurde hingegen noch nicht gezielt untersucht. Unter der Annahme, dass auch bei kurz aufeinander folgenden interiktalen Entladungen ein proportionaler Einfluss auf das nachfolgende fMRI-Signal besteht, ermöglicht die Einbeziehung der Häufigkeit der interiktalen Entladungen in die Untersuchungsmethodik eine präzisere Messung der hervorgerufenen Antwort. Somit liegt in dieser Vorgehensweise eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich daher mit der Frage, inwieweit die Berücksichtigung der Häufigkeit der interiktalen Entladungen bei der Modellierung der hämodynamischen Antwort eine Verbesserung des Ergebnisses hinsichtlich Sensitivität, Signifikanz und Spezifität bewirken und so ein Zusammenhang zwischen Spike-Häufigkeit und Reizantwort vermutet werden kann.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 20 Patienten (sieben weiblich, 13 männlich) im Alter von 3 – 17 Jahren (Median 10 Jahre) untersucht, die im Rahmen der epileptologischen Sprechstunde der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ambulant oder stationär vorgestellt wurden. Die MR-Untersuchung erfolgte aus klinischer Indikation, für die zusätzliche fMRI lag die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission vor. Alle Patienten bzw. deren Eltern gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung. Bei allen Patienten war die Diagnose einer fokalen Epilepsie durch die behandelnden Ärzte der Klinik für Pädiatrie gestellt worden. Die Diagnosestellung erfolgte nach Berücksichtigung der anamnestischen und klinischen Angaben sowie den Ergebnissen der elektroencephalographischen und bildgebenden Zusatzdiagnostik.

Ausgehend von dem in der Diagnosestellung zugrundegelegten Pathomechanismus wurden die Patienten den ätiopathogenetischen Gruppen

- idiopathisches fokales Anfallsleiden (acht Patienten)
- kryptogenes fokales Anfallsleiden (vier Patienten)
- symptomatisches fokales Anfallsleiden (acht Patienten)

zugeordnet.

Demographische Daten, Anfallssemiologie und Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung sind in der Tabelle 2, EEG-Befund und bei den Patienten mit symptomatischen Anfallsleiden die zugrundeliegende Läsion in Tabelle 3 dargestellt.

Ätiologie	Patient Nr.	Alter	Geschlecht	Anfallssemiologie	Therapie
<b>Idiopathisch</b>	1	3	w	komplex-fokal	Sultiam
	2	3	w	komplex-fokal	keine
	3	5	w	komplex-fokal	Sultiam
	4	8	w	komplex-fokal mit sek. Generalisierung	Sultiam
	5	9	w	einfach fokal (linker Arm)	Sultiam
	6	10	m	einfach fokal mit sek. Generalisierung	Sultiam
	7	10	m	komplex-fokal mit sek. Generalisierung	Sultiam
	8	12	m	komplex-fokal mit sek. Generalisierung	keine
<b>Kryptogen</b>	9	8	m	einfach fokal (linker Arm)	Sultiam
	10	9	m	einfach fokal (linke Hand) mit sek. Generalisierung	Sultiam
	11	10	m	komplex-fokal mit sek. Generalisierung	keine
	12	11	m	fokal laryngo-pharyngeal	Sultiam, Valproat
<b>Symptomatisch</b>	13	9	m	fokal eingeleitet mit sek. Generalisierung	Mosegor
	14	10	m	einfach fokal (rechte Hand) mit sek. Generalisierung	Sultiam
	15	12	w	komplex-fokal mit sek. Generalisierung	Primidon
	16	13	m	einfach fokal (linke Hand) mit sek. Generalisierung	Carbamazepin
	17	16	m	einfach fokal (rechte Körperhälfte)	Oxcarbazepin, Topiramal
	18	16	m	einfach fokal mit sek. Generalisierung	Valproat, Lamotrigin
	19	17	m	fokal mit sek. Generalisierung	Carbamazepin
	20	17	w	komplex-fokal	Tiagabin, Oxcarbazepin

Tabelle 2: Ätiologie des Anfallsleidens, demographische Daten, Anfallssemiologie und Therapie der untersuchten Patienten

Ätiologie	Patient Nr.	EEG-Befunde der Klinik für Pädiatrie	Läsion
<b>Idiopathisch</b>	1	Monomorphe Sharp-waves zentral rechts	
	2	Sharp-waves occipital rechts sowie temporo-occipital links	
	3	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal links	
	4	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporal links	
	5	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporoparietal rechts	
	6	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts	
	7	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts	
	8	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporozentroparietal links	
<b>Kryptogen</b>	9	Sharp-slow-waves zentral rechts	
	10	Sharp-waves temporoparietal rechts	
	11	2-3/sec. Spike-wave-Aktivität bifrontal, links betont	
	12	Sharp-waves zentrotemporal rechts	
<b>Symptomatisch</b>	13	Sharp-slow-waves parietotemporal rechts	Kongenitaler Hydrozephalus internus
	14	monomorphe Sharp-waves zentroparietal, leichte Linksbetonung	Schizencephalie bds., li. deutlicher als re., sowie Z.n. peripartaler Asphyxie
	15	Sharp-slow-wave-Paroxysmen bioccipital und bitemporal hinten	kongenitale Muskeldystrophie (Merosinmangel) mit cerebr. Beteiligung
	16	monomorphe Sharp-waves parietal rechts	Arachnoidalzyste rechts frontotemporal und kortikale Dysgenese rechts parietal
	17	polymorphe Sharp-slow-waves occipital links	Porencephalie parieto-occipital links bei Z.n. peripartaler Hirnblutung
	18	Sharp-waves temporobasal rechts	Tuberöse Sklerose
	19	Sharp-waves temporal rechts, zusätzlich occipital	Z.n. stereotakt. Ependymomexision Thalamus li., Hydrozephalus internus
	20	rhythmisierte Slow-waves fronto-präzentral	mesiotemporale Sklerose links

Tabelle 3: EEG-Befunde der Ausgangsdiagnostik sowie Lage und Art der Läsionen bei den Patienten mit symptomatischem Anfallsleiden

## 3.2 fMRI-Untersuchung mit simultaner EEG-Registrierung

### 3.2.1 EEG-Ableitung

Für die Durchführung der fMRI-Untersuchung mit simultaner Ableitung des Elektroencephalogramms wurde ein im Handel erhältliches EEG-System (EMR, Fa. Schwarzer, München) verwendet, welches batteriebetrieben und durch die Verwendung ausschließlich nicht ferromagnetischer Bauteile zum Einsatz im MR-Scanner ausgelegt ist sowie den Anforderungen an die Sicherheit der Patienten genügt (Lemieux et al. 1999). Zur Ableitung wurden 16 Ag/AgCl-Elektroden mit abgeschirmten Leitungssträngen nach den Standardpositionen des 10-20-Systems (Jasper 1958) auf der Kopfoberfläche plaziert. Hierbei wurden die Positionen Fp1/2, F3/4, C3/4, P3/4, O1/2, T5/6, F7/8 und T3/4 belegt.<sup>4</sup> Die Fixierung erfolgte mit einer handelsüblichen Elektrodenkappe (Electrocap, Fa. Geli-Med, München) unter Verwendung eines konventionellen adhäsiven Elektrodengels (Elefix, Fa. Nihon Koden, Tokyo, Japan). (Bei dem Patienten Nr. 15 wurde zur deutlicheren Darstellung der pathologischen Graphoelemente eine abweichende Elektrodenpositionierung gewählt: die mit der Bezeichnung T5 belegte Elektrode wurde auf die Position Pz plaziert.) Die Impedanz lag immer unter 10 k $\Omega$ . Das EEG-Signal wurde mit einer Rate von 1 kHz digitalisiert und mittels eines Glasfaserkabels zu einem Personal Computer außerhalb des Scannerraumes übermittelt. Die Darstellung und Speicherung des EEG-Signals auf dem Personal Computer erfolgte mit der kommerziell erhältlichen Software Brain Voyager 2000 (Fa. Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Die Signaldarstellung erfolgte unter Verwendung einer gemeinsamen Referenzelektrode.

Vor Beginn der fMRI-Untersuchung erfolgte zunächst eine Ableitung des EEG-Signals außerhalb des MRI-Scanners zur Sicherstellung einer ausreichenden Elektrodenfixierung und Signalqualität sowie der Dokumentation der EEG-Befunde mit dem in der nachfolgenden Simultanuntersuchung verwendeten System.

Im Anschluss hieran erfolgte die Lagerung der Patienten im MRI-Scanner. Die Positionierung der Elektroden blieb unverändert. Die Elektrodenkabel wurden umeinander gewunden und fixiert, die EEG-Headbox wurde bedingt durch die Länge der zur Verfügung stehenden Kabel in der Bohrung des MR-Scanners in etwa 50 cm Entfernung vom Kopf der Patienten plaziert.

---

<sup>4</sup> Eine Gegenüberstellung der Positionen nach dem 10-20-System mit den darunterliegenden hirnanatomischen Strukturen findet sich im Anhang.



### **3.2.2 Bilddatenaufnahme**

Die fMRI-Untersuchung wurde an einem 1.5 T Magnetom Vision (Firma Siemens, Erlangen) mit der Standardspule für Kopfuntersuchungen (zirkulär polarisierte Kopfspule) durchgeführt. Die zur Untersuchung eingesetzte Bilderzeugungssequenz im echo planar imaging-Verfahren (EPI-T2\*-Sequenz) wies folgende Parameter auf:

- TR: 6.000 ms
- TE: 66 ms
- Flip Winkel: 90°
- FOV: 210 mm
- Bildmatrix: 128 x 128
- Schichtdicke: 6 mm

Eine Untersuchung umfasste 300 Bilddatensätze (Messzeitpunkte) bestehend aus je 16 transversalen Schichten. Dies führte bei einer Einzelmesszeit pro Bilddatensatz von 2.400 ms und einer Pause von 3.600 ms bis zur Erstellung des folgenden Bilddatensatzes zu einer Gesamtdauer der fMRI-Untersuchung von 30 Minuten mit 300 Messzeitpunkten im Abstand von 6 s. Zusätzlich wurden Routine-Sequenzen in T1- und T2-Wichtung, sowie ein isotroper T1-gewichteter 3D-Datensatz (MPRAGE) zur morphologischen Beurteilung in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung aufgenommen.

## **3.3 Auswertung der EEG-fMRI-Daten**

### **3.3.1 Statistische Vorbereitung der Bilddaten – Bewegungskorrektur und Glättung**

Die statistische Auswertung der fMRI-Bilddaten fand unter Verwendung des Softwarepaketes SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) auf der Software-Basis von MATLAB 5.3 (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) statt, nachdem die Datensätze mit dem Programm MRICro (Version 1.36b; C. Rorden, School of Psychology, University of Nottingham, UK) vom ursprünglich vorliegenden DICOM-Format in das erforderliche ANALYZE-Format konvertiert worden waren.

Zur Bewegungskorrektur wurde durch eine Voxel-für-Voxel-Interpolation zwischen den einzelnen Bildsätzen der wahrscheinliche Verlauf der stattgehabten Patientenbewegungen ermittelt und auf die Bilddaten angewandt. Die anschließende Glättung der Daten basiert auf einer Berechnung der Intensitätswerte der einzelnen Voxel als Funktion der Werte der jeweils umliegenden Voxel unter Zugrundelegung eines Gaußschen Verteilungsmodells. Die Volumengrenze des Halbmaximalwertes betrug hierbei 8 x 8 x 12 mm. Für diese Schritte wurden die in SPM99 vorliegenden Module verwendet (Friston et al. 1995, Ashburner und Friston 1999).

### **3.3.2 EEG-Auswertung**

Die während der fMRI-Untersuchungen abgeleiteten EEGs wurden nach der Untersuchung mittels der hierfür im Institut erstellten Software „EIA“ graphisch dargestellt<sup>5</sup>. Die in den Phasen zwischen den durch die MRI-Gradienten veränderten Stromkurven morphologisch abgrenzbaren Spikes und Sharp waves wurden markiert. Aus diesen Markierungen generierte das Auswerteprogramm „EIA“ eine Datenreihe, die für jeden Bilddatensatz die Anzahl der in den vorangegangenen 3,6 Sekunden aufgetretenen, im EEG abgrenzbaren Spikes und Sharp waves wiedergab. Somit wurde jedem Datensatz die Markierung „Ruhe“ (Spike-Anzahl = 0) beziehungsweise „Aktivierung“ (activation image, Spike-Anzahl > 0) zugeordnet.

### **3.3.3 Korrelation der EEG-Daten mit den Bilddatensätzen**

In die Analyse einbezogen wurden alle Untersuchungen, die eine Mindestanzahl von 30 activation images aufwiesen. Zum einen ist zur Erhebung statistisch relevanter Daten eine gewisse Anzahl an Messpunkten, d.h. Bilddatensätzen je Untersuchung erforderlich; bei Friston et al. wird eine Mindestanzahl von 30 genannt (Friston et al. 1995). Zum anderen weisen Ergebnisse aus bereits durchgeführten Untersuchungen auf eine Mindestanzahl von 30 Spikes bei Spike-getriggertem Untersuchungsmodus (Krakow et al. 1999b). Spätere Studien deuten in die gleiche Richtung (Al-Asmi et al. 2003).

---

<sup>5</sup> „EIA“ ist eine Entwicklung von Dipl.-Phys. G. Vučurević, Institut für Neuroradiologie, Universität Mainz.

Die Analyse des Signalverlaufes auf eine Korrelation mit dem Reizparadigma erfolgte auf Basis des Verallgemeinerten Linearen Modells (General Linear Model, GLM; Friston et al. 1995).

Dieses entspricht der Gleichung

$$Y = G\beta + e .$$

In der Untersuchung der fMRI-Daten wurde bei den analysierten Patienten dieses Modell für die Signalintensität der Bildvoxel angewandt. Hierbei wurde jedes Voxel einzeln über die Länge der Untersuchung betrachtet, entsprechend der Anzahl der Messzeitpunkte. Somit ergibt sich in der Anwendung der Gleichung  $Y = G\beta + e$  folgende Matrix:

$$\begin{pmatrix} Y_{1j} \\ \vdots \\ Y_{300j} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & D_{1j} & \bar{x}_1 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & D_{300j} & \bar{x}_{300} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_{0j} \\ \beta_{1j} \\ \beta_{2j} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_{300} \end{pmatrix}$$

Hierbei stehen

- (1)  $Y_{ij}$  für die Signalintensität des Voxels  $j$  zum Zeitpunkt  $i$ ;
- (2)  $1$  für die konstante Komponente des Signals (Ruhebedingung);
- (3)  $D_{ij}$  für die experimentelle Bedingung (Reiz/Ruhe) im Voxel  $j$  zum Zeitpunkt  $i$ ;
- (4)  $x_i$  für die Korrekturgröße von Signalverlaufseffekten  $> 128$  s zum Zeitpunkt  $i$ ;
- (5)  $\beta_{kj}$  für die zu (2) bis (4) gehörenden Komponenten des Parametervektors für das Voxel  $j$ ;
- (6)  $\varepsilon_i$  für die Restfehlergröße zum Zeitpunkt  $i$  wird eine Normalverteilung angenommen ( $\varepsilon \sim N(0, \Sigma)$ ).

Die Überprüfung des Einflusses der  $D_{ij}$  auf den Signalverlauf geschah im Anschluss an die Berechnung der Modellparameter anhand einer t-Statistik (Wald-Test) mit der Null-Hypothese

$$H_0 : \beta_{1j} = 0 .$$

Zur Berücksichtigung der hohen Anzahl an Voxeln je Bilddatensatz (etwa 38.000 bis 42.000) wurde für die Signifikanz ein korrigierter p-Wert von 0,05 festgelegt, welcher sich auf die Gesamtvoxel bezieht und einen p-Wert von etwa 0,00005 für ein einzelnes Voxel repräsentiert. Die in SPM99 implementierte Korrekturmethode beruht auf einer Gaußschen Normalfeldverteilung der Messwerte (gaussian random field theory, Friston et al. 1995, Salek-Haddadi et al. 2003a) und ist für SPM99 im Detail bei Friston et al. (Friston et al. 1995) beschrieben.

Die  $D_{ij}$  in dem dargestellten Modell nehmen bei binären, nicht abgestuften Reizparadigmen den Wert 0 für Ruhe oder 1 für Reiz an. Zur detaillierteren Abstimmung des Modells auf den Signalverlauf einer physiologischen Reizantwort (Buckner und Brayer 1999) wurde die Matrix entsprechend modifiziert. Hierzu wurde das in SPM99 hinterlegte Modell des fMRI-Signalverlaufes nach cerebraler Stimulation (hemodynamic response function) angewandt. Somit repräsentieren die  $D_{ij}$  die jeweilige anteilige Ausprägung der Antwort, abhängig vom zeitlichen Abstand des Messzeitpunktes vom Reiz.

Die Parameter dieses Modells entsprachen der Standardeinstellung in SPM99 und lauteten (in Sekunden):

p(1)	Verzögerung der Antwort zum Reiz	6
p(2)	Verzögerung des Abfalles zum Reiz	16
p(3)	Streuung der Antwort	1
p(4)	Streuung des Abfalles	1
p(5)	Verhältnis Antwort zu Abfall	6
p(6)	Start der Antwort	0
p(7)	Länge der gesamten Antwort	32

Zur Eliminierung von Signalverlaufseffekten von mehr als 128 Sekunden Dauer, wie sie durch baseline drifts oder technische Gegebenheiten bedingt sein können, wurde ein entsprechender Hochpass-Filter angewandt.

Die Ergebnisse der Berechnung wurden graphisch dargestellt. Hierzu wurden die Voxel, deren t-Wert über der festgelegten Signifikanzschwelle lag, farbkodiert an ihrer topographischen Position im morphologischen Bild dargestellt (SPM<sub>t</sub>-Karte).

### 3.3.4 On/off- und häufigkeitskorrelierter Analysemodus

Da aufgrund der Eigenschaften des GLM Signaländerungen aufgrund von Reizen als Variable relativ zur baseline ausgedrückt sind, machen interindividuelle Unterschiede in der Größe der Signalantwort keine Anpassung des Modells erforderlich. Intraindividuelle Unterschiede der Signalantworten auf einen gleichförmigen Einzelreiz führen jedoch zu einer höheren Varianz von  $\beta_{xi}$ , da bei Eingabe des gleichen Parameters (z.B. „1“) für die jeweiligen Reize die erwarteten Signalantworten für jeden Reiz in ihrer Größe identisch sind. Dies verringert die Signifikanz der Ergebnisse.

Treten mehrere Einzelreize in kurzer Folge auf, kann von einer linearen Beziehung zwischen Reizhäufigkeit und nachfolgender Signalantwort ausgegangen werden (Buckner und Brayer 1999). Wird in der Bilddatenanalyse einem activation image, dem ein oder mehrere Spikes vorangegangen sind, immer der Wert „1“ für „Reiz“ (i. Ggs. zu „0“ = „Ruhe“) zugeordnet, wird die unterschiedliche Amplitude der Reizantworten je nach Anzahl der Spikes nicht in der Erstellung des Modells berücksichtigt. Bei Berücksichtigung der Häufigkeit der aufgetretenen Spikes fließen mehr Informationen in die Analyse ein als bei einem reinen Reiz-/Ruhe-Schema, da zusätzlich zum Reiz-/Ruhestatus auch eine Information über das erwartete Verhältnis der Antwortamplituden zueinander je nach Spike-Anzahl vorliegt. Durch Eingabe der tatsächlichen Anzahl der jeweils vor einem activation image aufgetretenen Spikes wird eine Modellfunktion berechnet, die die erwarteten Antwortamplituden proportional zur Spike-Anzahl beinhaltet. Unter der Annahme einer linearen Korrelation zwischen Spike-Anzahl und Amplitude der Signaländerung wird so eine präzisere Abbildung des erwarteten Verlaufs der hämodynamischen Antwort und eine geringere Varianz in  $\beta_{ki}$  angestrebt (Abbildung 1).

Zur Untersuchung eines Effektes dieser präzisierten Auswertung erfolgte die unter 3.3.3 beschriebene Vorgehensweise der Korrelation der fMRI-Daten mit den EEG-Befunden für jede Untersuchung zweimal: einmal wurde die Datenreihe zur Häufigkeit der dem einzelnen Bilddatensatz vorangegangenen Spikes so eingesetzt, dass für jeden Datensatz nur die Werte  $D_{ij} = 0$  (Ruhe) oder  $D_{ij} = 1$  (Aktivierung) in die Berechnung eingingen (on/off-Analysemodus). Im zweiten Schritt wurde die Datenreihe unverändert eingesetzt (ganzahlige Werte von 0 – n, entsprechend der jeweiligen Spike-Anzahl), sodass die Bilddatensätze unter Berücksichtigung der jeweiligen Anzahl der vorangegangenen Spikes ausgewertet wurden (häufigkeitskorrelierter Analysemodus). Anschließend wurden die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmodi miteinander verglichen.

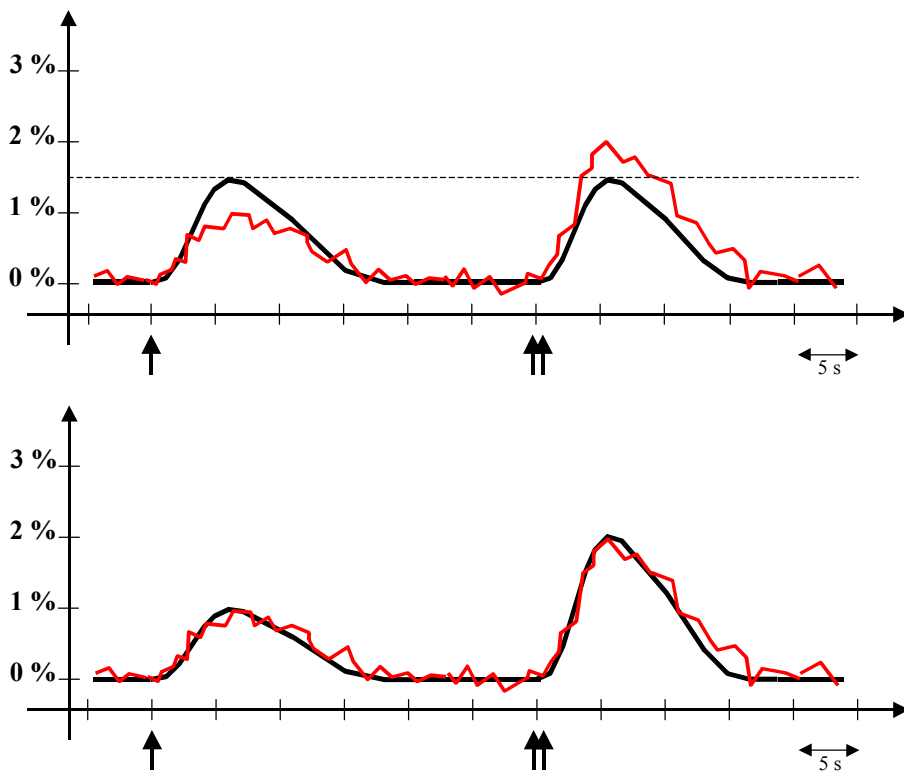


Abbildung 1: Beispielhafter Verlauf der Modellfunktion bei einer Untersuchung mit ein bis zwei Reizen unter der Annahme einer Signaländerung von 1% für einen Einzelreiz

oben: on/off-Analyse

unten: häufigkeitskorrelierte Analyse

Es ist dargestellt, dass in der häufigkeitskorrelierten Analyse die Modellfunktion in höherem Maße mit dem Ist-Signalverlauf korreliert. (Illustratorische Darstellung)

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Analysierbare Untersuchungen**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden von Juni 1999 bis Oktober 2001 bei 20 Patienten fMRI-Untersuchungen mit simultaner EEG-Aufnahme durchgeführt.

Bei zwei dieser Untersuchungen waren die Bilddaten aufgrund eines Softwarefehlers nicht lesbar und konnten daher nicht ausgewertet werden; bei zwei weiteren konnten die funktionellen Daten aufgrund deutlicher Bewegungsartefakte der Patienten während der Untersuchung nicht verwertet werden.

Die Anzahl der Messzeitpunkte (Bilddatensätze) je Untersuchung lag bei 300; bei fünf Patienten musste die Untersuchung vorzeitig beendet werden, da die Patienten die Untersuchung nicht über die gesamte Länge tolerierten (Pat. Nr. 11, 13, 14, 16) oder ein Anfallsereignis eintrat (Pat. Nr. 7). Bei diesen Patienten wurde die entsprechend geringere Datenmenge (154 bis 298 Messzeitpunkte) in die Analyse einbezogen.

### **4.2 Häufigkeit und Häufigkeitsverteilung der Spikes im EEG**

Bei 16 Patienten wurden die EEG-Signale einer weitergehenden Analyse unterzogen. Diese zeigten regelmäßig deutliche Signalstörungen aufgrund der MR-Sequenzen während der Ableitungszeit (Gradientenartefakte). Außerhalb dieser Bereiche (zwischen den MR-Sequenzen) erlaubte das EEG-Signal eine Identifizierung von vorhandenen Spikes oder Sharp waves bzw. des normalen EEG-Signals (Abbildung 2). Kardioballistische Artefakte waren bei Pat. Nr. 6 deutlich ausgeprägt, ansonsten nur vereinzelt und in geringer Ausprägung zu beobachten.

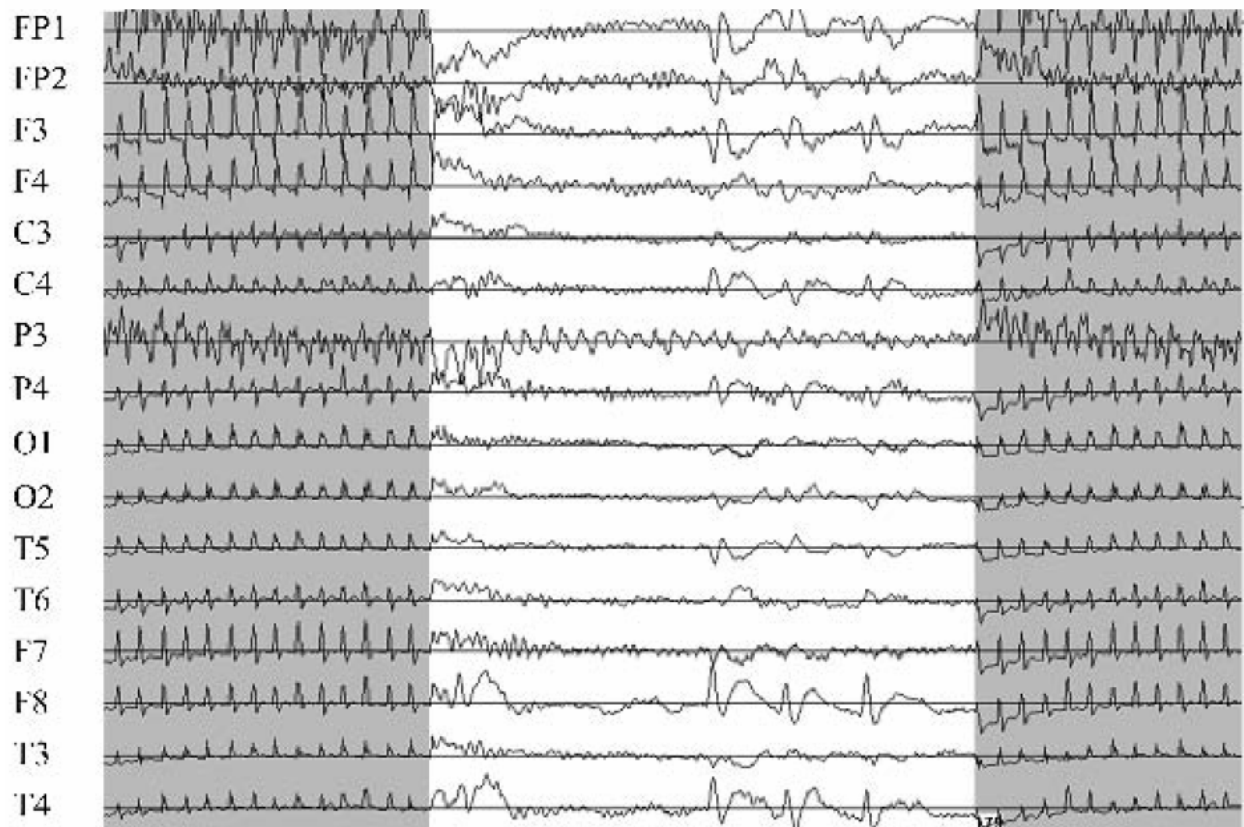


Abbildung 2: Darstellung des in der fMRI simultan abgeleiteten EEGs. Zwischen den Gradientenphasen (grau hinterlegt) sind die Spikes mit Maximum an der Position F8 deutlich abgrenzbar. In den Gradientenphasen ist das EEG vollständig durch Gradientenartefakte überlagert.

Bei drei Patienten waren im simultan abgeleiteten EEG keine Spikes oder Sharp waves in den Phasen zwischen den Bilderzeugungssequenzen abgrenzbar. Dies betraf je einen Patienten aus jeder ätiopathogenetischen Gruppe. Bei diesen Patienten waren im Gegensatz zur klinischen EEG-Untersuchung, die zur Zuweisung der Patienten zur MR-fMRI-Messung geführt hatten, auch in der EEG-Ableitung direkt vor der Untersuchung keine interiktalen Entladungen nachweisbar gewesen.

Bei 13 Patienten waren Spikes bzw. Sharp waves im simultanen EEG identifizierbar. Die pathologischen Graphoelemente konnten, auch wenn Pulsartefakte vorlagen, aufgrund von Lage und Form abgegrenzt werden. Die Lage und Intensität der pathologischen Veränderungen entsprach den im Rahmen der neurologisch-epileptologischen Diagnostik erhobenen Vorbefunden (Tabelle 4).



Ätiologie	Patient Nr.	Lage der Spikes in der fMRI-EEG-Ableitung	EEG-Befunde der Klinik für Pädiatrie
<b>Idiopathisch</b>	1	<i>(Bewegungen)</i>	Monomorphe Sharp-waves zentral rechts
	2	T3, O1	Sharp-waves occipital rechts sowie temporo-occipital links
	3	F7	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal links
	4	keine Spikes abgrenzbar	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporal links
	5	T4	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporoparietal rechts
	6	F8	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts
	7	F8	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts
	8	C3	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporozentroparietal links
<b>Kryptogen</b>	9	keine Spikes abgrenzbar	Sharp-slow-waves zentral rechts
	10	P4, T4	Sharp-waves temporoparietal rechts
	11	gen. S/W-Komplexe	2-3/sec. Spike-wave-Aktivität bifrontal, links betont
	12	<i>(Bewegungen)</i>	Sharp-waves zentrotemporal rechts
<b>Symptomatisch</b>	13	T4	Sharp-slow-waves parietotemporal rechts
	14	Pz	monomorphe Sharp-waves zentroparietal, leichte Linksbetonung
	15	<i>(Datenfehler)</i>	Sharp-slow-wave-Paroxysmen bioccipital und bitemporal hinten
	16	C4, T4, F4	monomorphe Sharp-waves parietal rechts
	17	P3, O1	polymorphe Sharp-slow-waves occipital links
	18	keine Spikes abgrenzbar	Sharp-waves temporobasal rechts
	19	<i>(Datenfehler)</i>	Sharp-waves temporal rechts, zusätzlich occipital
	20	bilateral T5/6, F7/8, F3/4, Fp1/2	rhythmisierte Slow-waves fronto-präzentral

Tabelle 4: Ergebnisse der EEG-Ableitung in der simultanen fMRI-Untersuchung und Gegenüberstellung mit der Ausgangsdiagnostik

Die Anzahl der identifizierten Spikes in den Untersuchungen reichte von 7 – 1.219 (Median 328). Die Definition der Bilddatensätze für die Aktivierungsphasen (activation images) durch Zuordnung dieser Spikes zum jeweils nachfolgenden Bilddatensatz ergab einen Anteil von 1% bis 96% (Median 62%) der Bilddatensätze je Untersuchung. Anzahl der Bilddatensätze, der Spikes und resultierende Anzahl an Aktivierungsdatsätzen bei den einzelnen Patienten zeigt Tabelle 5.

Ätiologie	Patient Nr.	Datensätze	Spikes	activation img.	Anteil activation img. an Datensätzen
<b>Idiopathisch</b>	1	<i>(Bewegungen)</i>			
	2	300	195	127	42,3%
	3	300	337	216	72,0%
	4	300	0	0	--
	5	300	481	171	57,0%
	6	300	512	203	67,7%
	7	270	659	243	90,0%
	8	300	204	63	21,0%
<b>Kryptogen</b>	9	300	0	0	--
	10	300	595	213	71,0%
	11	154	58	8	5,2%
	12	<i>(Bewegungen)</i>			
<b>Symptomatisch</b>	13	198	305	146	73,7%
	14	198	319	110	55,6%
	15	<i>(Datenfehler)</i>			
	16	298	1.219	286	96,0%
	17	300	531	191	63,7%
	18	300	0	0	--
	19	<i>(Datenfehler)</i>			
	20	300	7	3	1,0%

Tabelle 5: Anzahl der Bilddatensätze, der Spikes und der activation images der Patienten

In den Aktivierungsdatsätzen der Patienten, bei denen Spikes identifiziert wurden, waren in zwölf von 13 Fällen activation images mit nur einem vorangegangenen Spike enthalten. Bei allen Patienten waren activation images mit zwei vorangegangenen Spikes enthalten.

Ebenfalls bei allen Patienten waren activation images mit mehr als zwei Spikes enthalten. Bei zwölf der 13 Patienten konnten demnach sowohl activation images mit einem als auch mit mehreren vorangehenden Spikes aufgenommen werden; bei einem Patienten (Nr. 11) konnten activation images mit zwei, fünf, sechs, und über zehn vorangehenden Spikes aufgenommen werden. Somit hatten alle 13 Patienten in ihren Aktivierungsdatsätzen mehrere activation images mit unterschiedlichen Anzahlen vorangegangener Spikes.

An den Aktivierungsdatsätzen der jeweiligen Patienten reichte der Anteil der activation images, denen nur ein Spike vorangegangen war, von 0% bis 61% (Median 24%). Der Anteil

mit zwei vorangegangenen Spikes reichte von 13% bis 33% (Median 25%). Der Anteil mit mehr als zwei vorangegangenen Spikes reichte von 10% bis 88% mit einem Median bei 48% (Tabelle 6a). Die detaillierte Verteilung der activation images nach Anzahl vorangegangener Spikes bei den einzelnen Patienten zeigt Tabelle 6b.

Ätiologie	Pat.-Nr.	Anzahl activation img.	Anteil activation img. mit...		mehr als 2 Spikes
			1 Spike	2 Spikes	
Idiopathisch	2	127	60,6%	28,3%	11,0%
	3	216	56,5%	32,4%	10,2%
	5	171	22,2%	17,5%	60,2%
	6	203	22,2%	30,5%	47,3%
	7	243	17,3%	25,1%	57,6%
	8	63	28,6%	23,8%	47,6%
Kryptogen	10	213	24,9%	27,7%	46,9%
	11	8	--	12,5%	87,5%
Symptomatisch	13	146	35,6%	30,1%	34,2%
	14	110	20,9%	22,7%	56,4%
	16	286	9,8%	13,3%	76,6%
	17	191	17,3%	22,5%	60,2%
	20	3	33,3%	33,3%	33,3%

Tabelle 6a: Verteilung der activation images der einzelnen Patienten nach Anzahl der vorangegangenen Spikes

Ätiologie	Pat.-Nr.	Anzahl activation img.	Anteil activation img. mit...									10 oder mehr Sp.
			1 Spike	2 Spikes	3 Spikes	4 Spikes	5 Spikes	6 Spikes	7 Spikes	8 Spikes	9 Spikes	
Idiopathisch	2	127	60,6%	28,3%	7,9%	3,1%	--	--	--	--	--	--
	3	216	56,5%	32,4%	10,2%	--	--	--	--	--	--	--
	5	171	22,2%	17,5%	31,0%	17,5%	9,4%	2,3%	--	--	--	--
	6	203	22,2%	30,5%	27,1%	14,3%	4,9%	1,0%	--	--	--	--
	7	243	17,3%	25,1%	35,8%	14,4%	5,8%	1,6%	--	--	--	--
	8	63	28,6%	23,8%	14,3%	9,5%	7,9%	3,2%	1,6%	6,3%	1,6%	3,2%
Kryptogen	10	213	24,9%	27,7%	18,8%	12,2%	8,9%	3,8%	3,3%	--	--	--
	11	8	--	12,5%	--	--	25,0%	12,5%	--	--	--	50,0%
Symptomatisch	13	146	35,6%	30,1%	26,7%	4,8%	2,7%	--	--	--	--	--
	14	110	20,9%	22,7%	19,1%	23,6%	10,0%	3,6%	--	--	--	--
	16	286	9,8%	13,3%	16,1%	17,5%	11,9%	15,7%	10,1%	3,8%	1,4%	--
	17	191	17,3%	22,5%	29,3%	26,7%	4,2%	--	--	--	--	--
	20	3	33,3%	33,3%	--	33,3%	--	--	--	--	--	--

Tabelle 6b: Verteilung der activation images der einzelnen Patienten nach Anzahl der Spikes (detaillierte Sicht)

### 4.3 Auswertung der fMRI-Bilddatensätze

In die Auswertung einbezogen wurden alle Untersuchungen, die mehr als 30 activation images aufwiesen. Damit gingen elf Untersuchungen in die fMRI-Datenanalyse ein. Hiervon gehörten sechs in die Gruppe der idiopathischen Anfallsleiden, vier in die Gruppe mit symptomatischem Anfallsleiden und einer in die Gruppe mit kryptogener Anfallsgenese (siehe Tabelle 5, S. 34).

#### 4.3.1 On/off-Analyse

In diesem Analyseschritt wurden die fMRI-Daten allein unter dem Parameter berechnet, ob einem Bilddatensatz Spikes vorangegangen waren oder nicht, unabhängig von der jeweiligen Anzahl der Spikes. Hiermit konnten bei einem korrigierten Schwellenwert von  $p = 0,05$  bei drei der elf Patienten (27%) Aktivierungsareale dargestellt werden. Zwei dieser Patienten gehörten zur Gruppe mit idiopathischer Anfallsätiologie (Nr. 5 und 6), der dritte zur Gruppe mit symptomatischem Anfallsleiden (Nr. 17). Bei dem Patienten mit kryptogener Anfallsgenese konnte keine Aktivierung nachgewiesen werden. Die Anzahl der als aktiviert berechneten Voxel lag zwischen 27 und 419, verteilt auf 1 – 3 Cluster (zusammenhängende Bereiche mit aktivierten Voxeln). Eine tabellarische Übersicht über die Größe der Aktivierungen nach der on/off-Analyse bei den einzelnen Patienten zeigt Tabelle 7a.

Ätiologie	Patient Nr.	Anzahl akt. Voxel	Anzahl Cluster
Idiopathisch	2	0	0
	3	0	0
	5	27	3
	6	419	1
	7	0	0
	8	0	0
Kryptogen	10	0	0
Symptomatisch	13	0	0
	14	0	0
	16	0	0
	17	113	2

Tabelle 7a: on/off-Analyse: Anzahl der als aktiviert berechneten Voxel und Anzahl der Voxel-Cluster

### 4.3.2 Häufigkeitskorrelierte Analyse

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Anzahl der Spikes, die einem activation image vorangegangen waren, konnten bei sechs der elf Untersuchungen (55%) in der fMRI aktivierte Areale dargestellt werden (korrigierter p-Wert = 0,05). Diese verteilten sich wie folgt: bei den Patienten mit idiopathischer Epilepsie waren bei vier von sechs Untersuchungen (66%) Aktivierungen darstellbar, bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie erschienen bei zwei von vier Untersuchungen aktivierte Areale (50%), bei dem Patienten mit kryptogenem Anfallsleiden war unter diesen Bedingungen keine Aktivierung nachweisbar. Die Anzahl der als aktiviert berechneten Voxel betrug zwischen einem und 1.257, verteilt auf einen bis elf Cluster. Bei dem Patienten (Nr. 8), der unter dem korrigierten p-Wert von 0,05 ein einziges Voxel als aktiviert aufwies, ergab eine Auswertung mit einem korrigierten p-Wert von 0,04 (ansonsten identische Vorgehensweise) ebenfalls eine Aktivierung dieses Voxels. Eine tabellarische Übersicht über die Größe der Aktivierungen nach der häufigkeitskorrelierten Analyse bei den einzelnen Patienten findet sich in Tabelle 7b.

Ätiologie	Patient Nr.	Anzahl akt. Voxel	Anzahl Cluster
<b>Idiopathisch</b>	2	0	0
	3	0	0
	5	1.257	1
	6	860	2
	7	459	1
	8	1	1
<b>Kryptogen</b>	10	0	0
<b>Symptomatisch</b>	13	0	0
	14	1.168	11
	16	0	0
	17	161	6

Tabelle 7b: Häufigkeitskorrelierte Analyse: Anzahl der als aktiviert berechneten Voxel und Anzahl der Voxel-Cluster

### 4.3.3 Vergleich der Analysemodi

Die Gruppe der Patienten, die in der häufigkeitskorrelierten Analyse aktivierte Areale aufwies, setzte sich zusammen aus den drei Patienten, die auch in der on/off-Analyse Aktivierungen gezeigt hatten sowie drei weiteren Patienten, die nur in diesem Analyseschritt aktive Areale aufwiesen (korrigierter p-Wert immer bei 0,05).

Bei allen Patienten, die in der on/off-Analyse eine Aktivierung aufwiesen, bestand auch in der häufigkeitskorrelierten Analyse die Aktivierung an der gleichen Lokalisation. Eine zusätzliche Aktivierung in räumlich getrennten Arealen im Vergleich zu den Aktivierungen in der on/off-Analyse trat nicht auf. Ebenso bestanden in der on/off-Analyse keine Aktivierungen, die in der häufigkeitskorrelierten Analyse nicht erschienen. In der Abbildung 3 sind die Aktivierungen bei einem Patienten nach häufigkeitskorrelierter und on/off-Analyse nebeneinander dargestellt.

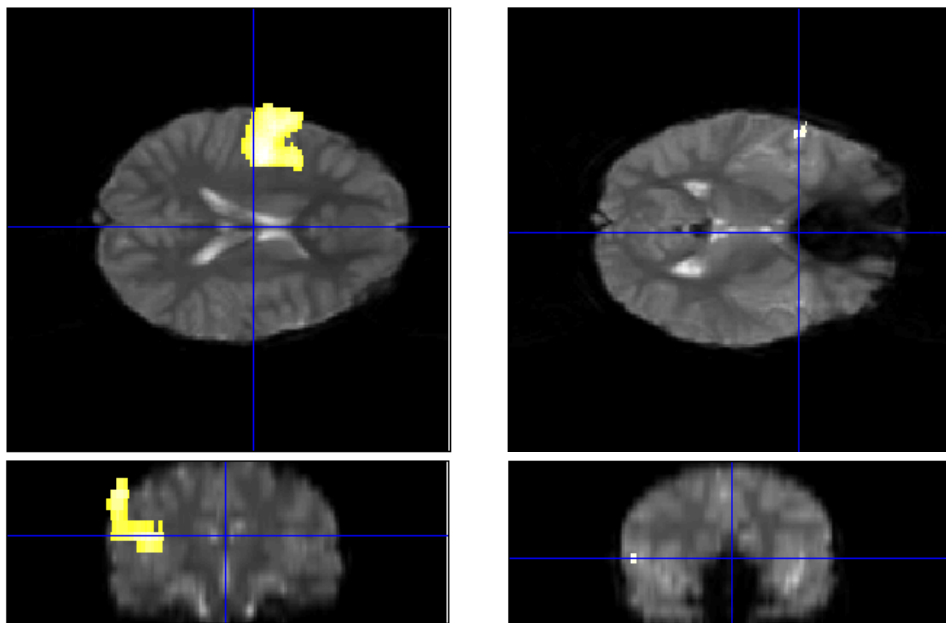


Abbildung 3: SPM<sub>t</sub>-Karten mit den Aktivierungen von Patient Nr. 5. Links: häufigkeitskorrelierte Analyse; rechts: on/off-Analyse, jeweils transversale (oben) und frontale (unten) Darstellung. Die Aktivierungen liegen in der rechten Hemisphäre des Patienten.

Im Vergleich zur on/off-Analyse war in allen Fällen, in denen unter beiden Analysemodi Aktivierungen auftraten, unter Häufigkeitskorrelation eine höhere Anzahl an Voxeln als aktiviert errechnet. Der Anteil der Voxel, der hierbei nur in der häufigkeitskorrelierten Analyse erschienen, lag bei den einzelnen Patienten zwischen 30% und 98%. Der maximale t-Wert, die für diese Aktivierungen erreicht wurde, lag in allen drei Fällen über dem aus der on/off-Analyse. Eine Übersicht gibt Tabelle 8.

Ätiologie	Patient Nr.	p = 0,05 (korr.)				
		Voxel häufigkeitskorreliert	t-Wert max.	Voxel on/off-Analyse	t-Wert max.	Anteil Voxel nur bei Häufigkeitskorr.
Idiopathisch	5	1.257	7,75	27	5,12	97,9%
	6	860	11,43	419	7,36	51,3%
	7	459	8,20	0	--	100,0%
	8	1	4,75	0	--	100,0%
Symptomatisch	14	1.168	6,12	0	--	100,0%
	17	161	11,08	113	5,42	29,8%

Tabelle 8: Vergleich der Aktivierungen unter häufigkeitskorrelierter und on/off-Analyse

#### 4.3.4 Räumliche Korrelation der fMRI-Aktivierungen mit der Lage der Spikes

Bei den vier Patienten mit idiopathischer Anfallsgenese befand sich in allen Fällen die gesamte fMRI-Aktivierung in kompakter räumlicher Korrelation zu dem Auftreten der EEG-Veränderungen.

Bei den Patienten mit symptomatischem Anfallsleiden ergibt sich folgendes Bild:

Bei Patient Nr. 14 traten mehrere voneinander getrennte Areale mit Aktivierungen auf. Die Hauptaktivierung mit 83% der aktivierten Voxel lag cortextnah, median frontoparietal mit beidseitiger, rechts größerer Ausbreitung auf beide Parietallappen sowie geringer Ausbreitung auf die Frontallappen. Die anterioren und inferioren Bereiche der Aktivierung grenzten an die beidseitige schizencephalische Läsion der Frontallappen. Das Zentrum der Aktivierung lag in räumlicher Nähe zu der EEG-Lokalisation der Sharp waves. Daneben bestanden kleinere cortical gelegende Aktivierungen (zwei Cluster) rechts frontolateral sowie insgesamt drei einzelne aktivierte Voxel links frontolateral und im Cerebellum.

Bei Patient Nr. 17 befanden sich die beiden etwa gleich großen Hauptbereiche als aktiviert berechneter Voxel (zusammen 84% der aktivierten Voxel) in den Bulbi oculi. Weitere kleinere Aktivierungen lagen beidseits retrobulbär, einzelne Voxel in gleicher Höhe in der Medianlinie. Somit lagen bei diesem Patienten alle als aktiviert ausgewiesenen Voxel außerhalb des Cerebrums.

Die bildmorphologische Lage der als aktiviert errechneten Areale ist den Lokalisationen der jeweiligen EEG-Pathologien in der Tabelle 9 gegenübergestellt.

Die Abbildungen der SPM<sub>t</sub>-Karten aller Patienten mit als aktiviert errechneten Voxeln befinden sich im Anhang.



Ätiologie	Patient Nr.	EEG-Befunde der Klinik f. Pädiatrie	Lage der Spikes im fMRI-EEG	Lage der Aktivierungen	Läsion
<b>Idiopathisch</b>	5	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporoparietal rechts	T4	Kaudale Zentralregion rechts	
	6	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts	F8	Kaudale Zentralregion rechts	
	7	monomorpher Sharp-wave-Fokus zentrotemporal rechts	F8	Kaudale Zentralregion rechts	
	8	monomorpher Sharp-wave-Fokus temporozentroparietal links	C3	Kaudale Zentralregion links	
<b>Symptomatisch</b>	14	monomorphe Sharp-waves zentroparietal, leichte Linksbetonung	Pz	Median frontoparietale, cortexnah gelegene Aktivierung mit Maximum in der Medianlinie und mit Bezug zu beiden rostralen Enden der bds. Schizencephalie; zusätzl. corticale Aktivierung rechts frontoparietal, sowie einzelne Voxel links frontoparietal und im Cerebellum	Schizencephalie bds., li. deutlicher als re., sowie Z.n. peripartaler Asphyxie
	17	Polymorphe Sharp-slow-waves occipital links	P3, O1	In beiden Bulbi oculi als aktiviert berechnete Voxel; keine Aktivierung innerhalb des Cerebrums	Porencephalie parieto-occipital links bei Z.n. peripartaler Hirnblutung

Tabelle 9: Gegenüberstellung der Lage der Pathologien im EEG der Ausgangsdiagnostik, im fMRI-EEG und der Lokalisierung der Aktivierungen. Bei Patienten mit symptomatischem Anfallsleiden zusätzlich Gegenüberstellung mit der Lage der Läsion.

## 4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Von elf der 20 untersuchten Patienten konnten die EEG- und Bilddaten analysiert werden. Hiervon fielen sechs in die Gruppe der Patienten mit idiopathischer Epilepsie, einer in die Gruppe mit kryptogener und vier in die Gruppe mit symptomatischer Epilepsie.

Bei fünf dieser Patienten konnte keine Aktivierung nachgewiesen werden. Bei einem Patienten (Nr. 17) waren alle als aktiviert errechneten Voxel außerhalb des Cerebrums gelegen; diese wurden als Artefakte gewertet, so dass dieser Patient ebenfalls ohne Aktivierungsnachweis blieb. Bei den verbleibenden fünf der elf analysierten Untersuchungen wurden Aktivierungen in räumlichem Bezug zur Lage der pathologischen Graphoelemente im EEG nachgewiesen. Die Verteilung der erfolgreichen Untersuchungen auf die ätiopathologischen Patientengruppen zeigt Tabelle 10.

	Idiopathisch	Kryptogen	Symptomatisch	Gesamt
<b>Anzahl untersuchter Patienten</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>20</b>
<b>Davon nicht verwertbar</b>				
aufgrund von Bewegungsartefakten	1	1		2
aufgrund von fehlerhaften Daten			2	2
aufgrund ausbleibender Spikes	1	1	1	3
aufgrund Anzahl der activation images < 30		1	1	2
<b>Ausgewertete Untersuchungen</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
<b>Untersuchungen ohne Aktivierungsnachweis</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
davon ohne jede Aktivierung	2	1	2	5
davon ausschließlich mit Artefakten			1	1
<b>Untersuchungen mit Aktivierungen</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
davon <u>nur</u> in der häufigkeitskorrel. Analyse	2		1	3
davon mit Akt. in <u>beiden</u> Analysemodi	2		0	2
davon mit Aktivierungen <u>nur</u> im on/off-Modus	0		0	0

Tabelle 10: Ergebnisübersicht nach Patientengruppen und gesamtes Patientenkollektiv

Die Ergebnisse lassen den Trend erkennen, dass mit der häufigkeitskorrelierten Analyse eine Erhöhung der Sensitivität erreicht werden kann. Alle Patienten mit Aktivierungsnachweis zeigten diesen Trend in der häufigkeitskorrelierten Analyse; bei zwei dieser Patienten erschienen an der gleichen Lokalisation auch Aktivierungen nach Datenanalyse im on/off-Modus. Bei den anderen drei Patienten konnte nur in der häufigkeitskorrelierten Analyse eine Aktivierung nachgewiesen werden. Patienten mit Aktivierungen nur im on/off-Modus, die in

der häufigkeitskorrelierten Analyse verschwanden, gab es nicht. Weiterhin umfassten die Aktivierungen bei den Patienten, die unter beiden Analysemodalitäten Aktivierungen zeigten, in allen Fällen deutlich mehr Voxel unter der häufigkeitskorrelierten Analyse. Hingegen wurden bei keinem Patienten, der in der on/off-Analyse Aktivierungen aufwies, durch die häufigkeitskorrelierte Analyse zusätzliche aktivierte Areale an neuen Lokalisationen identifiziert.

Bezüglich der Signifikanz der errechneten Aktivierung lässt sich ebenfalls der Trend erkennen, dass die häufigkeitskorrelierte Datenanalyse eine Steigerung gegenüber der on/off-Analyse ermöglicht, da bei den Patienten, die in beiden Analysemodi Aktivierungen zeigten, die erreichten maximalen t-Werte bei gleichem p-Wert in der häufigkeitskorrelierten Analyse höher lagen.

Hinsichtlich der Spezifität ergibt sich im Vergleich kein Trend, der diesbezüglich auf einen Unterschied der Analysemodi hinweist. Bei den Patienten, die in beiden Analysemodi Aktivierungen aufwiesen, traten diese in übereinstimmenden Lokalisationen auf. Bei den drei Patienten, die nur unter häufigkeitskorrelierter Analyse Aktivierungen zeigten, lagen in zwei Fällen die Aktivierungen vollständig und zusammenhängend in der Region der Spike-Lokalisation. Bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 14) traten zusätzlich zu dem mit der Spike-Lokalisation korrelierenden aktivierten Bereich kleinere Areale mit Aktivierungen auf, die sich weiter entfernt von dem Spike-Fokus befanden (frontoparietaler Übergang nahe der Medianlinie sowie lateraler Frontallappen, nahe der Gewebe-/Liquor-Grenze). Diese entfernteren Aktivierungen waren jedoch deutlich kleiner und von geringerer Signifikanz; sie sind daher eher als Artefakte und demnach als falsch positive Aktivierung einzuschätzen, wengleich aus den vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um die Detektierung bisher ansonsten nicht entdeckter Mitreaktionen handelt.

## 5 Diskussion

### 5.1 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien

Bei fünf der elf analysierten Patienten (46%) ist in der vorliegenden Untersuchung ein Nachweis von Aktivierungen gelungen. Dieser Anteil entspricht im Wesentlichen den in den veröffentlichten Ergebnissen zur kontinuierlichen EEG-fMRI erreichten Anteilen. So wurden zwar bei allen größeren Studien, die nicht das Vorliegen von Spike-korrelierten EEG-fMRI-Aktivierungen als Einschlusskriterium hatten, durchgehend Anteile von 50% oder mehr erreicht. Diese schließen jedoch auch negative Korrelationen (im Sinne von Deaktivierungen) ein, welche in der vorliegenden Untersuchung nicht analysiert wurden. Nimmt man die Deaktivierungen aus der Betrachtung heraus, ergeben sich Anteile von 38% bis 80% (siehe Tabelle 11, vgl. auch Tabelle 1 auf S. 16).

Studie	Anteil Patienten mit Aktivierungen	
	gesamt	nur positiv
Al-Asmi et al. (2003)	50%	45%
Bagshaw et al. (2004)	61%	52%
Salek-Haddadi et al. (2006)	68%	56%
Aghakhani et al. (2006)	73%	65%
Kobayashi et al. (2006a)	83%	74%
Zijlmans et al. (2007)	52%	38%
Jacobs et al. (2007)	92%	80%

Tabelle 11: Anteile der Patienten mit nachgewiesenen Aktivierungen in Studien zur kontinuierlichen EEG-fMRI

### 5.2 Effekt der häufigkeitskorrelierten Datenanalyse

Das Signal-zu-Rauschverhältnis der gemessenen Daten hat in der fMRI wesentliche Bedeutung und demnach einen hohen Einfluss auf den Anteil der Patienten, bei denen eine Aktivierung nachgewiesen werden kann (Aguirre und D'Esposito 1999). Auch die vorgestellte Methode der häufigkeitskorrelierten Datenanalyse setzt an der Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses an. Durch die Korrelation der Häufigkeit der Spikes mit den

jeweiligen Aktivierungsphasen wurde zusätzlich die Streuung der Aktivierungsmesswerte hinsichtlich ihrer Amplitude minimiert. Dieser Vorgehensweise liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Amplitude der hämodynamischen Reizantwort zur Anzahl der vorangegangenen (dicht aufeinander folgenden) Einzelreize proportional verhält (Buckner und Brayer 1999). Die Gültigkeit dieser Annahme auch für interiktale fokale Entladungen wird durch tierexperimentelle Ergebnisse unterstützt (Mirsattari et al. 2006). Die häufigkeitskorrelierte Analyse in der vorliegenden Untersuchung führte zu einer deutlichen Erhöhung der Anzahl der Patienten, bei denen eine Aktivierung nachgewiesen werden konnte, sowie zu einer höheren Anzahl und Signifikanz der aktivierten Voxel. Neben diesen Beobachtungen finden sich in der detaillierteren Analyse der Ergebnisdaten weitere Hinweise auf eine Proportionalität. So lag bei den beiden Patienten aus der Gruppe der idiopathischen Anfallsleiden, bei denen ausschließlich in der häufigkeitskorrelierten Analyse eine Aktivierung nachgewiesen werden konnte, der Anteil der activation images mit nur einem vorangehenden Spike unter 30% der activation images. Demnach entfielen über 70% auf activation images mit zwei oder mehr vorangegangenen Spikes. Bei den beiden Patienten aus der Gruppe der idiopathischen Anfallsleiden, die weder in der on/off-Analyse noch in der häufigkeitskorrelierten Analyse Aktivierungen zeigten, lag der Anteil der activation images mit nur einem Spike bei 57% bzw. 61%. Unter der Annahme eines proportionalen Zusammenhangs kommt der Vorteil der häufigkeitskorrelierten Datenanalyse besonders dann zum Tragen, je mehr activation images einer Untersuchung unterschiedliche Spike-Anzahlen aufweisen. Insgesamt stützen die Ergebnisse dieser Untersuchung die Annahme, dass der proportionale Zusammenhang zwischen der Anzahl dicht aufeinander folgender Einzelreize und der nachfolgenden Signalantwort auch bei interiktalen Entladungen bei fokaler Epilepsie vermutet werden kann. Grenzen einer Proportionalität müssen jedoch bei sehr hochfrequenten Spikes (Salek-Haddadi et al. 2006) bzw. mehrere Sekunden anhaltenden Salven (Bagshaw et al. 2005) in Betracht gezogen werden, so wurden in solchen Fällen Sättigungseffekte berichtet. Da in der vorliegenden Untersuchung der überwiegende Anteil der activation images Spike-Anzahlen zwischen einem und vier Spikes aufweist, können Sättigungseffekte hier als untergeordnetes Phänomen angesehen werden.

## 5.3 Ausbleibender Nachweis von Aktivierungen

### 5.3.1 Methodische Aspekte

Bei der Diskussion möglicher Ursachen für das Ausbleiben von Aktivierungen in der kontinuierlichen EEG-fMRI (Fehler der zweiten Art), wie sie in dieser Untersuchung durchgeführt wurde, sind zunächst methodische Aspekte zu erörtern. In der Untersuchungsmethodik war es durch die Tatsache, dass in der simultanen EEG-fMRI-Untersuchung regelmäßig Teile des EEG-Signals maskiert sind und eine Beseitigung der Gradientenartefakte nicht durchgeführt werden konnte, nur in den Pausen zwischen den Gradientenschaltungen möglich, interiktale Entladungen zu identifizieren. Daher ist davon auszugehen, dass nicht alle aufgetretenen interiktalen Entladungen in die Analyse eingegangen sind. Bei einem zeitlichen Verhältnis von Gradientenschaltungen und dazwischenliegenden Pausen von 1:1,5 (2.400 ms Gradientenzeit, 3.600 ms frei von Gradientenschaltungen bei insgesamt 6.000 ms Repetitionszeit) sind bei gleichmäßiger Verteilung einzeln stehender Spikes voraussichtlich etwa 40% der Ereignisse verdeckt und entgehen daher der Aktivierungsanalyse. Darüber hinaus führen unentdeckte Spikes zu Datensätzen, die fälschlich der Ruhekondition zugeordnet werden und somit zu einer größeren Streuung der Messwerte für diese Kondition. Aus diesen Gründen wird in den meisten publizierten Studien zur kontinuierlichen fMRI-EEG die Bereinigung des simultan abgeleiteten EEGs um die Gradientenartefakte angewandt (siehe Tabelle 1; in den in Tabelle 11 aufgeführten Untersuchungen wurde ebenfalls die Bereinigung um die Gradientenartefakte durchgeführt.). Ein weiterer Faktor, der die Anzahl nicht nachgewiesener Aktivierungen beeinflusst, ist der Umgang mit dem Problem der Mehrfachtests, das bei jeder fMRI-Untersuchung besteht. Bei der großen Anzahl an Voxeln (in dieser Untersuchung ca. 38.000 bis 42.000 je Bilddatensatz), die jedes für sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% auf Korrelation mit dem erwarteten Signalverlauf geprüft werden, liegt die Anzahl der zufällig und damit falsch positiv aktivierten Voxel ohne Korrekturverfahren voraussichtlich bei 1.900 bis 2.100. Daher werden in der fMRI Korrekturrechnungen angewandt, die die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Voxel auf 5% bezogen auf den gesamten Datensatz korrigiert. Eine robuste Methode ist die Korrektur nach *Bonferroni*. Diese wird jedoch in der fMRI-Literatur als sehr rigide eingeschätzt (Salek-Haddadi et al. 2003a). Daher wird in vielen Untersuchungen derzeit die auch in dieser Untersuchung verwendete Korrekturmethode angewandt, die auf der Gaußschen Normalfeldverteilung der Messwerte

beruht (Gaussian random field theory, Friston et al. 1995, Salek-Haddadi et al. 2003a). Diese ist weniger streng als die Korrektur nach *Bonferroni*; es ist aber davon auszugehen, dass auch diese einen Teil der tatsächlich vorhandenen Aktivierungen unterdrückt.

### 5.3.2 Physiologische Aspekte

Bei den physiologischen Aspekten, die die Sensitivität der Spike-korrelierten fMRI beeinflussen, ist der Verlauf der hämodynamischen Antwort von hoher Bedeutung. In der statistischen Analyse der Bilddaten wird eine typische Verlaufsform der hämodynamischen Antwort zugrunde gelegt und der gemessene Verlauf des Signals auf Korrelation zu diesem Modell geprüft. Auch wenn in dem Modell selbst eine gewisse Streuung der zeitlichen Abläufe implementiert ist (siehe Modellparameter unter 3.3.3), verschlechtern variante Verläufe der hämodynamischen Antwort das statistische Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Aguirre et al. (Aguirre et al. 1998) zeigten an gesunden Probanden, dass der Verlauf der Antwort bis zum Maximum in der Zentralregion interindividuell über 3,5 Sekunden variiert. Auch in Untersuchungen zum Verlauf der hämodynamischen Antwort auf interiktale Spikes zeigten sich Hinweise auf variante Verläufe. In einer Studie (Bénar et al. 2002) wurde bei vier Patienten, die zuvor in der am Standardmodell durchgeführten Datenanalyse Aktivierungen gezeigt hatten, in einer zweiten Analyse der Verlauf der individuellen Antwortform ermittelt. Hierbei wurden Streuungen der Anstiegsdauer bis zum Maximum in ähnlicher Ausprägung wie in der oben erwähnten Probandenstudie beobachtet. Eine Untersuchung der Patienten, die keine Aktivierung unter Modellbedingungen gezeigt hatten und bei denen demnach größere Varianzen vermutet werden könnten, wurde jedoch nicht durchgeführt. In einer anderen Untersuchung (Kang et al. 2003) wurden die ermittelten individuellen Antwortformen ihrerseits als Modell für eine erneute Analyse der Bilddaten eingesetzt und so deutliche Steigerungen der Sensitivität und Signifikanz der Analyse erreicht. Eine Untersuchung mit zeitlich variierten Standardverläufen der hämodynamischen Antwort zeigte ebenfalls eine Streuung der Antwortmaxima. Das Maximum der BOLD-Antworten lag nahe bei dem auch hier zugrundegelegten Zeitpunkt (sechs Sekunden nach dem Reizereignis), jedoch mit einer Streuung um mehrere Sekunden (Bagshaw et al. 2004). Neben den beobachteten zeitlichen Varianzen der hämodynamischen Antwort wird in diesen Studien vor allem eine ausgeprägte Varianz der Amplituden gezeigt. So waren sowohl bei den interiktalen Entladungen innerhalb einer Untersuchung hämodynamische Antworten in einer Bandbreite von vollständiger

Ausprägung bis fehlender Nachweisbarkeit (Béнар et al. 2002) als auch bei den patientenspezifisch gemittelten Antwortfunktionen Amplituden von 0,5% bis 2% Auslenkung von der Ruhelinie (Kang et al. 2003) beobachtbar.

Entsprechend hierzu wird die Anzahl der für eine Messung mindestens erforderlichen Anzahl an Spikes kontrovers diskutiert. In dieser Untersuchung wurde ein Minimum von 30 activation images festgelegt; dem lagen die entsprechenden Einschätzungen von Friston et al. zur Methode im allgemeinen (Friston et al. 1995) sowie von Krakow et al. bezüglich der Spike-korrelierten fMRI (Krakow et al. 1999b) zugrunde. Untersuchungen aus anderen Gruppen geben geringere minimale Spike-Anzahlen an. Jäger et al. berichten von 10 – 25 erforderlichen Spikes (Jäger et al. 2002), wenn auch die Untersuchungsergebnisse Anlass zu Diskussionen gaben (Lemieux et al. 2003). Al-Asmi et al. erzielten in Spike-getriggertem Untersuchungsmodus bei zwei von neun Patienten Aktivierungen; diesen lagen 61 bzw. 19 Spikes zugrunde. Bei den verbleibenden sieben Untersuchungen in diesem Modus konnte bei Spike-Anzahlen von 12 – 39 (Median 23) keine Aktivierung nachgewiesen werden. Im kontinuierlichen Untersuchungsmodus reichte die Anzahl der Spikes bei positiven Untersuchungen von 7 – 237 (Median 33); bei den Untersuchungen ohne nachweisbare Aktivierung von 4 – 90 (Median 21,5) (Al-Asmi et al. 2003). In einer anderen Untersuchung (Krakow et al. 2001b) mit Aktivierungen als Ergebnis (Spike-getriggertem Modus, 43 Spikes) wurde in einem zweiten Schritt eine Berechnung der Daten für jedes einzelne Ereignis vorgenommen; dies führte lediglich für 34,9% der Spikes zu einer Aktivierung. Auch spätere Studien zur kontinuierlichen EEG-fMRI deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der insgesamt gemessenen Spikes und dem Anteil nachgewiesener Aktivierungen hin (Kobayashi et al. 2006). Da jedoch wiederholt Ergebnisse auch mit weniger als 30 Spikes erzielt werden, hingegen aber auch Untersuchungen mit Spike-Anzahlen weit über 30 fallweise ohne Aktivierung bleiben, fehlen hierzu endgültige Festlegungen (Gotman et al. 2006).

Bei den Ursachen für diese schwankenden Beobachtungen ist zu beachten, dass zum einen im Oberflächen-EEG erscheinende Spikes nur eine gröbere Summation der tatsächlichen intracerebralen Entladungen repräsentieren sowie kleinere Entladungen dem Nachweis im EEG entgehen. Daher bleiben weitreichende Varianzen zwischen den Spikes über die wechselnden Amplituden der Spikes im Oberflächen-EEG hinaus unerkannt, wie sie etwa durch unterschiedliche Ausmaße der jeweils beteiligten Neuronenpopulationen bedingt sein



können (Salek-Haddadi et al. 2003a, Spencer et al. 1997). Zum anderen kommen Alterationen im zellulären Stoffwechsel des betroffenen Gewebes mit Störungen der neurovaskulären Kopplung als Folge in Betracht; dies kann durch die Pathophysiologie der Erkrankung oder auch pharmakologisch bedingt sein (Villringer und Dirnagl 1995, Salek-Haddadi et al. 2003a) und variante oder atypische Verläufe der hämodynamischen Antwort verursachen.

Von den fünf Patienten mit Aktivierungen (nach häufigkeitskorrelierter Analyse) gehörten vier zur Gruppe mit idiopathischem Anfallsleiden. Die Patienten, die in der Gruppe der idiopathischen Anfallsleiden Aktivierungen zeigten, hatten in allen Fällen die klinische Diagnose einer benignen partiellen Epilepsie mit zentrotemporalem Spike (Rolando-Epilepsie). Für dieses epileptische Syndrom ist das Auftreten von monomorphen sowie lokalisatorisch konstanten und abgegrenzten Spikes ein typischer EEG-Befund, wie er auch bei diesen Patienten vorlag (Stefan 1999, Boor et al. 2003). Neurophysiologische Untersuchungen zeigten, dass den Spikes bei diesem Krankheitsbild ein ausgedehntes und stabiles Neuronenareal zugrunde liegt (Boor et al. 2003, Salek-Haddadi et al. 2003a, Archer et al. 2003b, Wong und Lopes da Silva 1997). Demgegenüber treten Spikes bei symptomatischen, extratemporalen Anfallsleiden in der Regel multifokal im Bereich der Läsion auf und sind von geringerer lokalisatorischer Wertigkeit (Blume 2001, Walczak und Jayakar 1997). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Stabilität der Ergebnisse in der Spike-korrelierten fMRI von der Varianz der Spikes deutlich beeinflusst wird und diese je nach zugrundeliegender Ätiopathogenese unterschiedlich ausgeprägt ist. In einer Untersuchung von Spikes bei symptomatischen Anfallsleiden mit der EEG-fMRI, bei welcher unterschiedliche Spike-Typen hinsichtlich Morphologie und räumlicher Verteilung identifiziert und separat analysiert werden konnten, konnte bei 80% der Patienten eine Aktivierung nachgewiesen werden, mit einer Übereinstimmung zum EEG-Befund in der Hälfte der Fälle (Jacobs et al. 2007).

## **5.4 Aktivierungen abseits der Spikelokalisation im EEG**

### **5.4.1 Artefakte**

Bei zwei Patienten lagen die als aktiviert errechneten Areale teilweise oder ausschließlich nicht in räumlicher Korrelation zur Spike-Lokalisation im EEG. Artefakte, die in keinem

Zusammenhang zum untersuchten Paradigma stehen (Fehler der ersten Art), haben oftmals neben ihrer abweichenden Lokalisation eine geringere Signifikanz als die Hauptaktivierung; darüberhinaus treten sie in bestimmten Bereichen häufiger auf. Typische Lokalisationen hierfür sind Übergänge von Gewebe zu Luft (Salek-Haddadi et al. 2003a) und von Gewebe zu Flüssigkeit, hier Liquor cerebrospinalis (Krakow et al. 1999b). Die bei Patient Nr. 14 aufgetretenen, entfernt von der Spike-Lokalisation gelegenen Aktivierungen erfüllen beide Kriterien (geringere Signifikanz, Lage an der Gewebe-/Liquor-Grenze) und sind daher eher als Artefakte zu werten. Bei Patient Nr. 17 sind hingegen die als aktiviert errechneten Areale diejenigen mit der höchsten Signifikanz. Da diese Areale jedoch symmetrisch in den Bulbi oculi liegen, wurden sie aufgrund ihrer extracerebralen Lokalisation als Artefakte gewertet. Als mögliche Ursache für diese Artefakte können Spike-assoziierte Bewegungen erörtert werden. Diese führen zu Signaländerungen in zeitlichem Zusammenhang mit den Spikes und können so in der Analyse als Pseudo-Aktivierungen imponieren, ohne dass diesen eine lokale Stoffwechselaktivität zugrunde liegen muss. Spike-assoziierte Bewegungen in der korrespondierenden Körperregion sind ein bekanntes Phänomen in der Epileptologie, weshalb Spikes gelegentlich auch als „Mini-Anfälle“ bezeichnet werden (Rosenow und Lüders 2001). In Spike-korrelierten fMRI-Untersuchungen haben solche Bewegungen des Kopfes auch zu entsprechenden Artefakten geführt (Baudewig et al. 2001). Dass die Aktivierungen in den Bulbi oculi bei dem Patienten Nr. 17 durch solche Bewegungen induziert wurden, ist hingegen zweifelhaft. Spike-assoziierte Bewegungen treten unmittelbar zeitgleich mit dem Ereignis auf, das Maximum der hämodynamischen Antwort liegt dagegen bei sechs Sekunden nach dem Ereignis. Da in dieser Untersuchung in der statistischen Analyse diese zeitliche Verschiebung berücksichtigt wurde, bestand für solche Artefakte ein Filtermechanismus. Dessen Wirksamkeit wurde auch in früheren Untersuchungen bereits gezeigt (Baudewig et al. 2001). Insofern sind die bei diesem Patienten aufgetretenen Aktivierungsareale am ehesten als nicht Spike-assoziiert einzuschätzen. Umso bemerkenswerter ist die hohe statistische Signifikanz und die ungewöhnliche symmetrische Lokalisierung der bei diesem Patienten als aktiviert errechneten Areale; darüber hinaus traten auch bei diesem Patienten in der häufigkeitskorrelierten Analyse höhere Voxel-Anzahlen und t-Werte auf als in der on/off-Analyse.

#### **5.4.2 Propagation der Spike-Aktivität**

Aktivierungen, die nicht an der Spikelokalisation auftreten, können artifiziell bedingt sein, aber auch pathophysiologische Ereignisse am unerwarteten Ort repräsentieren. Treten Aktivierungen intracerebral, jedoch nicht in der Lokalisation der untersuchten Spikes im Oberflächen-EEG auf, können hier im Sinne einer Fortleitung entfernt liegende Areale an der Spike-Entstehung beteiligt sein, ohne dass diese im EEG in Erscheinung treten (Propagation). Hierbei kann sowohl durch eine Aktivität in einem entfernt liegenden Areal die Entstehung eines Spikes ausgelöst werden, als auch die Spike-Aktivität eine Folgereaktion in einem anderen Areal induzieren (Wong und Lopes da Silva 1997, Baudewig et al. 2001, Gotman et al. 2006).

Da die lokalisatorisch abweichenden Aktivierungen in der vorliegenden Untersuchung wie beschrieben eher als Artefakte einzuordnen sind, konnten pathophysiologische Aktivierungen an unerwarteter Lokalisation nicht sicher nachgewiesen werden. Gleichwohl kann neben den an der Spike-Lokalisation nachgewiesenen Aktivierungen das zusätzliche Vorliegen solcher Mechanismen, die hier durch die fMRI lediglich nicht detektiert wurden, nicht ausgeschlossen werden.

## 6 Zusammenfassung

Untersuchungen interiktaler Entladungen bei Epilepsiepatienten mit der funktionellen MRI unter simultaner EEG-Ableitung zur Untersuchung der pathophysiologischen Abläufe in diesem Krankheitsbild wurden erstmals im Jahr 1996 (Warach et al. 1996) erfolgreich durchgeführt. Seither wurde die Untersuchungsmethodik stetig weiterentwickelt, wird jedoch weiterhin als überwiegend experimentelle Methode eingeschätzt (Salek-Haddadi et al. 2003a, Laufs und Duncan 2007).

Ein wesentlicher Aspekt in der Methodik der EEG-korrelierten sog. event-related fMRI ist die Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in den analysierten Bilddaten. Neben den hierfür schon unternommenen Ansätzen wie dem Übergang von der Spike-getriggerten unregelmäßigen Bilddatenaufnahme hin zur kontinuierlichen Messmethode mit nachgelagerter Zuordnung der Einzelreize zu den Messzeitpunkten gab es in der Literatur Hinweise, dass die Berücksichtigung der Spike-Häufigkeit je Einzelbilddatensatz in der Datenanalyse eine Optimierung in den statistischen Eigenschaften der EEG-fMRI ermöglichen könnte (Al-Asmi et al. 2003, Bagshaw et al. 2005). Eine gezielte Bearbeitung von EEG-fMRI-Daten unter Einbeziehung der Häufigkeit der aufgetretenen Spikes je Messpunkt war noch nicht durchgeführt worden. Frühere Studien zur event-related fMRI zeigten jedoch, dass bei kurzen Einzelreizen ein proportionaler Zusammenhang zwischen Reizhäufigkeit und nachfolgender Signalantwort besteht (Buckner und Brayer 1999).

In der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Berücksichtigung der Spike-Häufigkeit je einzelner Bilddatensatz bei der statistischen Analyse der Untersuchungsdaten einer EEG-fMRI-Untersuchung eine Verbesserung der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Signifikanz ermöglicht. Hierfür wurden 20 Patienten mit fokaler Epilepsie der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Johannes Gutenberg-Universität Mainz im Alter von 3 – 17 Jahren untersucht; von diesen hatten acht ein idiopathisches, vier ein kryptogenes und acht ein symptomatisches Anfallsleiden. Bei jedem Patienten wurde eine fMRI-Untersuchung mit kontinuierlicher Aufnahme der Bilddatensätze und simultaner EEG-Registrierung durchgeführt. Von diesen 20 Untersuchungen gingen elf in die Datenanalyse ein, die übrigen konnten nicht berücksichtigt werden (insbesondere aufgrund Bewegungsartefakten sowie ausbleibendem oder zu geringem Auftreten von Spikes während der Untersuchung). Für die Datenanalyse wurden die einzelnen Bilddatensätze der fMRI-Untersuchungen anhand der im EEG zwischen den

Gradientenschaltungen für die Bilddatenaufnahme aufgetretenen Spikes der Ruhe- bzw. Aktivierungskondition zugeordnet und statistisch auf Aktivierungen ausgewertet. Die Daten jedes Patienten durchliefen zwei Analysen: einmal wurden die Bilddatensätze mit der Kondition „Aktivierung“ ohne weitere Präzisierung in die Analyse gegeben (on/off-Datenanalyse), im zweiten Schritt wurde für jeden Aktivierungs-Datensatz die jeweilige Anzahl der zugeordneten Spikes einbezogen (häufigkeitskorrelierte Datenanalyse). Bei den sechs analysierten Patienten mit idiopathischer Epilepsie konnte mit der häufigkeitskorrelierten Analyse in vier Fällen eine Aktivierung an der Lokalisation nachgewiesen werden, an der auch die Spikes in der EEG-Ableitung aufgetreten waren. Mit der on/off-Datenanalyse gelang dies nur bei zwei dieser Patienten. Bei den übrigen beiden Patienten dieser Patientengruppe konnte keine Aktivierung nachgewiesen werden. Bei den vier Patienten mit symptomatischer Epilepsie konnten mit der häufigkeitskorrelierten Analyse in einem Fall Aktivierungen an der Spike-Lokalisation gezeigt werden, mit der on/off-Analyse bei keinem. Bei dem Patienten mit kryptogenem Anfallsleiden konnte mit keinem der Analysemodi eine Aktivierung nachgewiesen werden.

Somit konnte in dieser Untersuchung mit der Einbeziehung der Anzahl der Spikes je Aktivierungsdatensatz ein höherer Anteil der Fälle mit Aktivierungsnachweis erreicht werden. Darüber hinaus wurden bei den Patienten, die in beiden Analysemodi Aktivierungen zeigten, mit der häufigkeitskorrelierten Analyse höhere Anzahlen an aktivierten Voxeln und höhere Signifikanzwerte erreicht. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass auch bei den interiktalen Entladungen bei fokaler Epilepsie das Auftreten mehrerer Ereignisse kurz hintereinander Einfluss auf die nachfolgende Signalantwort hat.

Bei sechs Patienten konnte auch mit der häufigkeitskorrelierten Analyse keine Aktivierung nachgewiesen werden, ebenso traten bei zwei Patienten als aktiviert errechnete Areale auf, die aufgrund ihrer Lokalisation als Artefakte verworfen wurden. Dies deutet auf die zahlreichen weiteren Einflussgrößen auf die EEG-fMRI hin. Auf der methodischen Ebene bestehen Verbesserungsmöglichkeiten wie die Eliminierung der fMRI-Gradientenartefakte in der simultanen EEG-Ableitung zur vollständigen Erfassung der interiktalen Spikes und die Optimierung des statistischen Verfahrens zur Bilddatenanalyse. Auf der pathophysiologischen Ebene deutet die Tatsache, dass bei vier der fünf Patienten mit Aktivierungsnachweisen eine Form der Epilepsie vorlag, die sich durch monomorphe und örtlich konstante interiktale Spikes auszeichnet, darauf hin, dass in dem interiktalen Geschehen fokaler Epilepsien die an der Schädeloberfläche abgeleiteten Spikes oftmals ausgeprägtere Varianzen der Signalantwort aufweisen und desweiteren ein Teil der Ereignisse nicht im EEG detektiert wird.

## 7 Literaturverzeichnis

Adachi, N., Alacron, G., Binnie, C.D., Elwes, R.D.C., Polkey, C.E., Reynolds, E.H. (1998) Predictive value of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep on scalp EEG recordings for the lateralization of epileptogenesis. *Epilepsia* **39**:628-632.

Aghakhani, Y., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Hawco, C., Bénar, C.-G., Dubeau, F., Gotman, J. (2006) Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clinical Neurophysiology* **117**:177-191.

Aguirre, G.K., D'Esposito, M. (1999) Experimental design for brain fMRI. pp. 369-380. In: Moonen, C.T.W., Bandettini, P.A. (Eds.) *Functional MRI*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Aguirre, G.K., Zarahn, E., D'Esposito, M. (1998) The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage* **8**:360-369.

Al-Asmi, A., Bénar, C.-G., Gross, D.W., Agha Khani, Y., Andermann, F., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J. (2003) fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* **44**:1328-1339.

Allen, P.J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D.R., Lemieux, L. (1998) Identification of EEG events in the MR scanner: The problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage* **8**:229-239.

Archer, J.S., Briellmann, R.S., Abbott, D.F., Syngeniotis, A., Wellard, R.M., Jackson, G.D. (2003) Benign epilepsy with centrotemporal spikes: spike triggered fMRI shows somatosensory cortex activity. *Epilepsia* **44**:200-204

Ashburner, J., Friston, K.J. (1999) Nonlinear spatial normalization using basic functions. *Human Brain Mapping* **7**:254-266

Bagshaw, A.P., Aghakhani, Y., Bénar, C.-G., Kobayashi, E., Hawco, C., Dubeau, F., Pike, B.G., Gotman, J. (2004) EEG-fMRI of focal epileptic spikes: analysis with multiple

haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Human Brain Mapping* **22**:179-192.

Bagshaw, A.P., Hawco, C., Bénar, C.-G., Kobayashi, E., Aghakhani, Y., Dubeau, F., Pike, B.G., Gotman J. (2005) Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity. *NeuroImage* **24**:1099-1112.

Baudewig, J., Bittermann, H.J., Paulus W., Frahm, J. (2001) Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: a case report. *Clinical Neurophysiology* **112**:1196-1200.

Bénar, C.-G., Gross, D.W., Wang, Y., Petre, V., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J. (2002) The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *NeuroImage* **17**:1182-1192.

Bénar, C.-G., Grova, C., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Aghakhani, Y., Dubeau, F., Gotman, J. (2006) EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *NeuroImage* **30**:1161-1170.

Binnie, C.D., Holder, D.S. (1999) Electroencephalography. pp. 283-317. In: Meinardi, H., (Editor) *Handbook of clinical neurology* Vol. 72 (28): The Epilepsies, Pt. 1. Elsevier Sciences. Amsterdam.

Bittar, R.G., Andermann, F., Olivier, A., Dubeau, F., Dumoulin, S.O., Pike, G.B., Reutens, D.C. (1999) Interictal spikes increase cerebral glucose metabolism and blood flow: a PET study. *Epilepsia* **40**:170-178.

Blume, W.T. (2001) Interictal electroencephalography in neocortical epilepsy. pp. 403-412. In: Lüders, H.O. (Editor) *Epilepsy surgery*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.

Boor, R., Jacobs, J., Hinzmann, A., Bauermann, T., Scherg, M., Boor, S., Vučurević, G., Pfeleiderer, C., Kutschke, G., Stoeter, P. (2007) Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. *Clinical Neurophysiology* **118**:901-909

Boor, S., Vučurević, G., Pfliegerer, C., Stoeter, P., Kutschke, G., Boor, R. (2003) EEG-related functional MRI in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* **44**:688-692.

Buckner, R.L., Brayer, T.S. (1999) Event-related functional MRI. pp. 441-452. In: Moonen, C.T.W., Bandettini, P.A. (Eds.) *Functional MRI*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Chen, W., Ogawa, S. (1999) Principles of BOLD functional MRI. pp. 103-113. In: Moonen, C.T.W., Bandettini, P.A. (Eds.) *Functional MRI*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Chiron, C., Véra, P., Kaminska, A., Hollo, A., Cieuta, C., Ville, D., Plouin, P., Soufflet, C., Jalin, C., Fohlen, M., Delalande, O., Dulac, O. (2000) SPECT: Ictal perfusion in childhood epilepsies. pp. 51-60. In: Henry, T.R., Duncan, J.S., Berkovic, S.F. (Eds.) *Functional imaging in the epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE (1989) Proposal for a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**:389-399.

de Curtis, M., Avanzini, G. (2001) Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology* **63**:541-567.

Diehl, B., Salek-Haddadi, A., Fish, D.R., Lemieux, L. (2003) Mapping of spikes, slow waves, and motor tasks in a patient with malformation of cortical development using simultaneous EEG and fMRI. *Magnetic Resonance Imaging* **21**:1167-1173.

Engel, J., Dichter, M.A., Schwartzkroin, P.A. (1997) Basic mechanisms of human epilepsy. pp. 499-512. In: Engel, J., Pedley, T.A. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Federico, P., Archer, J.S., Abbott, D.F., Jackson, G.D. (2005) Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges. *Neurology* **64**:1125-1130.



- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.-P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* **2**:189-210.
- Goldensohn, E.S. (2001) Cellular electrical phenomena in focal epilepsy. pp. 1-18. In: Lüders, H.O. (Editor) *Epilepsy surgery*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.-G., Dubeau, F. (2006) Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **23**:906-920.
- Grafton, S.T. (2000) PET: Activation of cerebral blood flow and glucose metabolism. pp. 87-103. In: Henry, T.R., Duncan, J.S., Berkovic, S.F. (Eds.) *Functional imaging in the epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hamandi, K., Salek-Haddadi, A., Liston, A., Laufs, H., Fish, D.R., Lemieux, L. (2005) fMRI temporal clustering analysis in patients with frequent interictal epileptiform discharges: comparison with EEG-driven analysis. *NeuroImage* **26**:309-316.
- Hennessy, M.J., Elwes, R.D.C., Rabe-Hesketh, S., Binnie, C.D., Polkey, C.E. (2001) Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* **103**:344-350.
- Henry, T.R. (2000) PET: Cerebral blood flow and glucose metabolism - presurgical localization. pp. 105-120. In: Henry, T.R., Duncan, J.S., Berkovic, S.F. (Eds.) *Functional imaging in the epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Holmes, M.D., Kutsy, R.L., Ojemann, G.A., Wilensky, A.J., Ojemann, L.M. (2000) Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clinical Neurophysiology* **111**:1802-1808.
- Homan, R.W., Herman, J., Purdy, P. (1987) Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **66**:376-382.

Iannetti, G.D., Di Bonaventura, C., Pantano, P., Giallonardo, A.T., Romanelli, P.L., Bozzao, L., Manfredi, M., Ricci, G.B. (2002) fMRI/EEG in paroxysmal activity elicited by elimination of central vision and fixation. *Neurology* **58**:976-979.

Ives, J.R., Warach, S., Schmitt, F., Edelman, R.R., Schomer, D.L. (1993) Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **87**:417-420.

Jackson, G.D., Connelly, A., Cross, J.H., Gordon, I., Gadian, D.G. (1994) Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* **44**:850-856.

Jacobs, J., Kobayashi, E., Boor, R., Muhle, H., Wolff, S., Hawco, C., Dubeau, F., Jansen, O., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M. (2007) Hemodynamic responses to interictal epileptiform discharges in children with symptomatic epilepsy. *Epilepsia* **48**:2068-2078.

Jäger, L., Werhahn, K.J., Hoffmann, A., Berthold, S., Scholz, V., Weber, J., Noachtar, S., Reiser, M. (2002) Focal epileptiform activity in the brain: detection with spike-related functional MR imaging - preliminary results. *Radiology* **223**:860-869.

Jasper, H.H. (1958) The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **10**:371-375.

Jezzard, P. (1999) Physiological noise: strategies for correction. pp. 173-181. In: Moonen, C.T.W., Bandettini, P.A. (Eds.) *Functional MRI*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Juhász, C., Chugani, D.C., Muzik, O., Watson, C., Shah, J., Shah, A., Chugani, H.T. (2000) Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Annals of Neurology* **48**:88-96.

Kang, J.K., Bénar, C.-G., Al-Asmi, A., Agha Khani, Y., Pike, G.B., Dubeau, F., Gotman, J. (2003) Using patient-specific hemodynamic response functions in combined EEG-fMRI studies in epilepsy. *NeuroImage* **20**:1162-1170.

Kaufmann, C., Elbel, G.-K., Gössl, C., Pütz, B., Auer, D.P. (2001) Frequency dependence and gender effects in visual cortical regions involved in temporal frequency dependent pattern processing. *Human Brain Mapping* **14**:28-38.

Kikuchi, S., Kubota, F., Nishijima, K., Hirai, N., Washiya, S., Fukuda, J., Takahashi, A., Shibata, N., Kato, S. (2004) Electroencephalogram-triggered functional magnetic resonance imaging in focal epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **58**:319-323

Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.-G., Aghakhani, Y., Andermann, F., Dubeau, F., Gotman, J. (2006a) Temporal and extratemporal BOLD response to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia* **47**:343-354.

Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Grova, C., Dubeau, F., Gotman, J. (2006b) Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Human Brain Mapping* **27**: 488-497.

Krakov, K., Wieshmann, U.C., Woermann, F.G., Symms, M.R., McLean, M.A., Lemieux, L., Allen, P.J., Barker, G.J., Fish, D.R., Duncan, J.S. (1999a) Multimodal MR imaging; functional, diffusion tensor, and chemical shift imaging in a patient with localization-related epilepsy. *Epilepsia* **40**:1459-1462.

Krakov, K., Woermann, F.G., Symms, M.R., Allen, P.J., Lemieux, L., Barker, G.J., Duncan, J.S., Fish, D.R. (1999b) EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* **122**:1679-1688.

Krakov, K., Lemieux, L., Messina, D., Scott, C.A., Symms, M.R., Duncan, J.S., Fish, D.R. (2001a) Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disorders* **3**:67-74.

Krakov, K., Messina, D., Lemieux, L., Duncan, J.S., Fish, D.R. (2001b) Functional MRI activation of individual interictal epileptiform spikes. *NeuroImage* **13**:502-505.

Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., Cheng, H.-M., Brady, T.J., Rosen, B.D. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during

primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **89**:5675-5679.

Laufs, H., Duncan, J.S. (2007) Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Current Opinion in Neurology* **20**:417-423.

Lazeyras, F., Blanke, O., Perrig, S., Zimine, I., Golay, X., Delavelle, J., Michel, C.M., de Tribolet, N., Villemure, J.-G., Seeck, M. (2000) EEG-triggered functional MRI in patients with pharmaco-resistant epilepsy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **12**:177-185.

Leal, A., Dias, A., Vieira, J., Secca, M., Jordao, C. (2006) The BOLD effect of interictal spike activity in childhood occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* **47**:1536-1542.

Lemieux, L., Allen, P.J., Krakow, K., Symms, M.R., Fish, D.R. (1999) Methodological issues in EEG-correlated functional MRI experiments. *International Journal of Bioelectromagnetism* **1**:87-95.

Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Josephs, O., Allen, P., Toms, N., Scott, C., Krakow, K., Turner, R., Fish, D.R. (2001) Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: description of the method and initial case report. *NeuroImage* **14**:780-787.

Lemieux, L., Salek-Haddadi, A., Krakow, K. (2003) The nature of MR signal changes. *Radiology* **226**:922-923.

Lengler, U., Kafadar, I., Neubauer, B.A., Krakow, K. (2007) fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. *Epilepsy Research* **75**:29-38

Lopes da Silva, F.H., Wadman, W.J. (1999) Pathophysiology of epilepsy. pp. 39-81. In: Meinardi, H., (Editor) *Handbook of clinical neurology* Vol. 72 (28): The Epilepsies, Pt. 1. Elsevier Sciences. Amsterdam.

Mirsattari, S.M., Wang, Z., Ives, J.R., Bihari, F., Leung, L.S., Bartha, R., Menon, R.S. (2006) Linear aspects of transformation from interictal epileptic discharges to BOLD fMRI signals in an animal model of occipital epilepsy. *NeuroImage* **30**:1133-1148.

Neundörfer, B. (1995) EEG-Fibel. 4. Auflage. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, Jena, New York.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **87**:9868-9872.

Patel, M.R., Blum, A., Pearlman, J.D., Yousuf, N., Ives, J.R., Saeteng, S., Schomer, D.L., Edelman, R.R. (1999) Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *American Journal of Neuroradiology* **20**:1916-1919.

Reiser, M., Semmler, W. (Hrsg.) (1997) Magnetresonanztomographie. 2. Auflage. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.

Rosenow, F., Lüders, H. (2001) Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* **124**:1683-1700.

Salek-Haddadi, A., Friston, K.J., Lemieux, L., Fish, D.R. (2003a) Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Research Reviews* **43**:110-133.

Salek-Haddadi, A., Lemieux, L., Merschhemke, M., Diehl, B., Allen, P.J., Fish, D.R. (2003b) EEG quality during simultaneous functional MRI of interictal epileptiform discharges. *Magnetic Resonance Imaging* **21**:1159-1166.

Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhemke, M., Liston, A., Friston K., Duncan, J.S., Fish, D.R., Lemieux, L. (2006) Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Research* **1088**:148-166.

Seeck, M., Lazeyras, F., Michel, C.M., Blanke, O., Gericke, C.A., Ives, J., Delavelle, J., Golay, X., Haenggeli, C.A., de Tribolet, N., Landis, T. (1998) Non-invasive epileptic focus

localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **106**:508-512.

So, N.K. (2001) Interictal electroencephalography in temporal lobe epilepsy. pp. 393-402. In: Lüders, H.O. (Editor) *Epilepsy surgery*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.

Spencer, S.S., Sperling, M.R., Shewmon, D.A. (1997) Intracranial electrodes. pp. 1719-1747. In: Engel, J., Pedley, T.A. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Sperling, M.R., Shewmon, D.A. (1997) General principles for presurgical evaluation. pp. 1697-1705. In: Engel, J., Pedley, T.A. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Stefan, H. (1999) *Epilepsien*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York.

Stefan, H., Hopp, P., Platsch, G., Kuwert, T. (2000) SPECT: Ictal perfusion in localization-related epilepsies. pp. 41-50. In: Henry, T.R., Duncan, J.S., Berkovic, S.F. (Eds.) *Functional imaging in the epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Steinmetz, H., Fürst, G., Meyer, B.-U. (1989) Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* **72**:499-506.

Symms, M.R., Allen, P.J., Woermann, F.G., Polizzi, G., Krakow, K., Barker, G.J., Fish, D.R., Duncan, J.S. (1999) Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Physics in Medicine and Biology* **44**:N161-N168.

Theodore, W.H. (2000) PET: Cerebral blood flow and glucose metabolism - pathophysiology and drug effects. pp. 121-130. In: Henry, T.R., Duncan, J.S., Berkovic, S.F. (Eds.) *Functional imaging in the epilepsies*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Ure, J.A., Perassolo M. (2000) Update on the pathophysiology of the epilepsies. *Journal of the Neurological Sciences* **177**:1-17.

Vazquez, A.L., Noll, D.C. (1998) Non-linear aspects of the blood oxygenation response in functional MRI. *NeuroImage* **7**:108-118.

Villringer, A., Dirnagl, U. (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: Basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* **7**:240-276.

Walczak, T.S., Jayakar, P. (1997) Interictal EEG. pp. 831-848. In: Engel, J., Pedley, T.A. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Warach, S., Ives, J.R., Schlaug, G., Patel, M.R., Darby, D.G., Thangaraj, V., Edelman, R.R., Schomer, D.L. (1996) EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* **47**:89-93.

Weiskoff, R.M. (1999) Basic theoretical models of BOLD signal change. pp. 115-123. In: Moonen, C.T.W., Bandettini, P.A. (Eds.) *Functional MRI*. Springer. Berlin, Heidelberg.

Winkler, P.A., Herzog, Ch., Henkel, A., Arnold, S., Werhahn, K.J., Yousry, T.A., Uttner, I., Ilmberger, J., Tatsch, K., Weis, S., Bartenstein, P., Noachtar, S. (1999) Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* **70**:1088-1093.

Woermann, F.G., Krakow, K., Symms, M.R., Barker, G.J., Fish, D.R., Duncan J.S. (1999) Temporal fMRI responses to pathological, brief EEG activity compared to subsecond visual activation: preliminary results. *NeuroImage* **9**:S268.

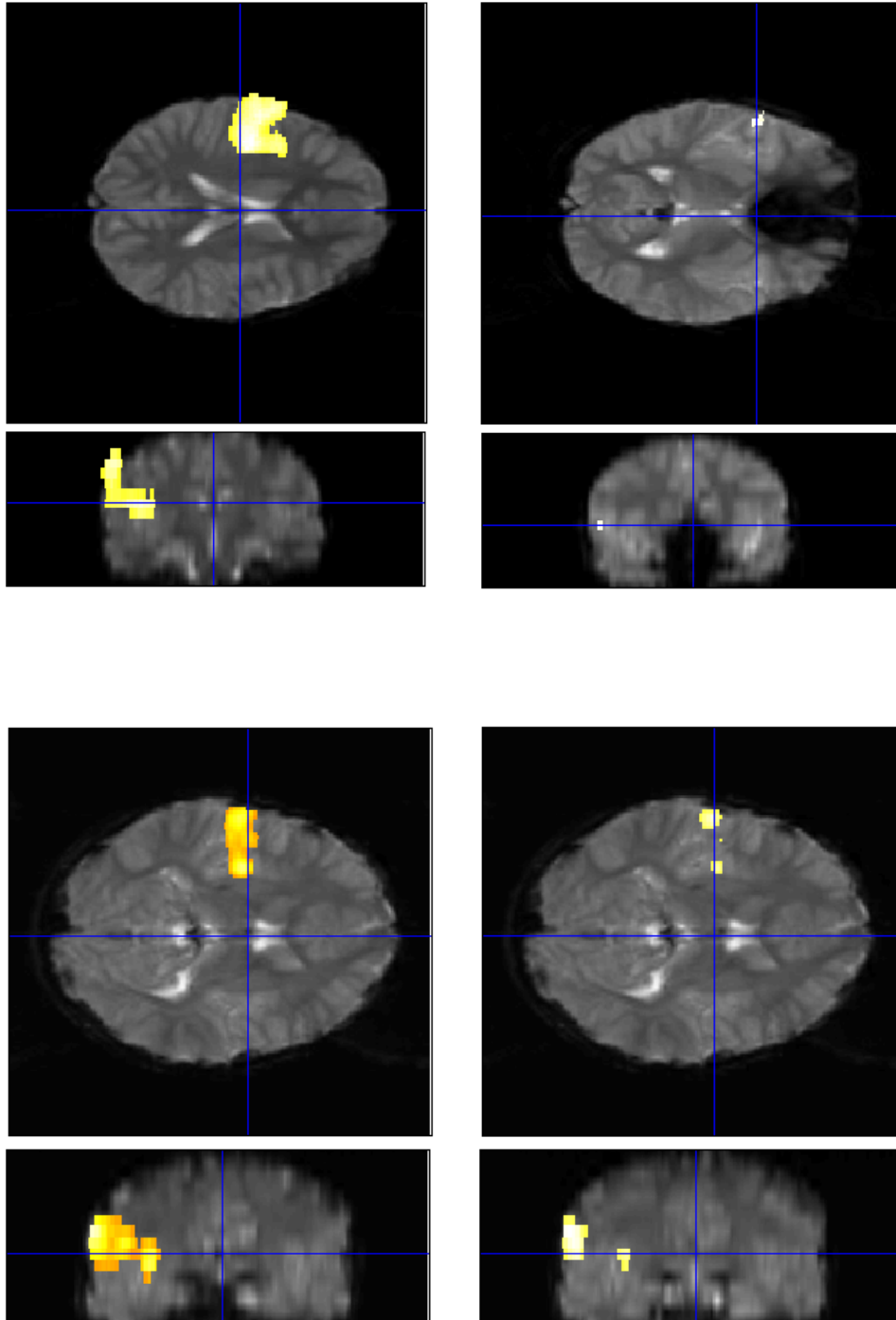
Wong, P.K.H., Lopes da Silva, F.H. (1997) EEG mapping and dynamic analysis. pp. 887-896. In: Engel, J., Pedley, T.A. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Zijlmans, M., Huiskamp, G., Hersevoort, M., Seppenwoolde, J.-H., van Huffelen, A.-C., Leijten, F.S.S. (2007) EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain* **130**:2343-2353.



## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungen der SPM{t}-Karten

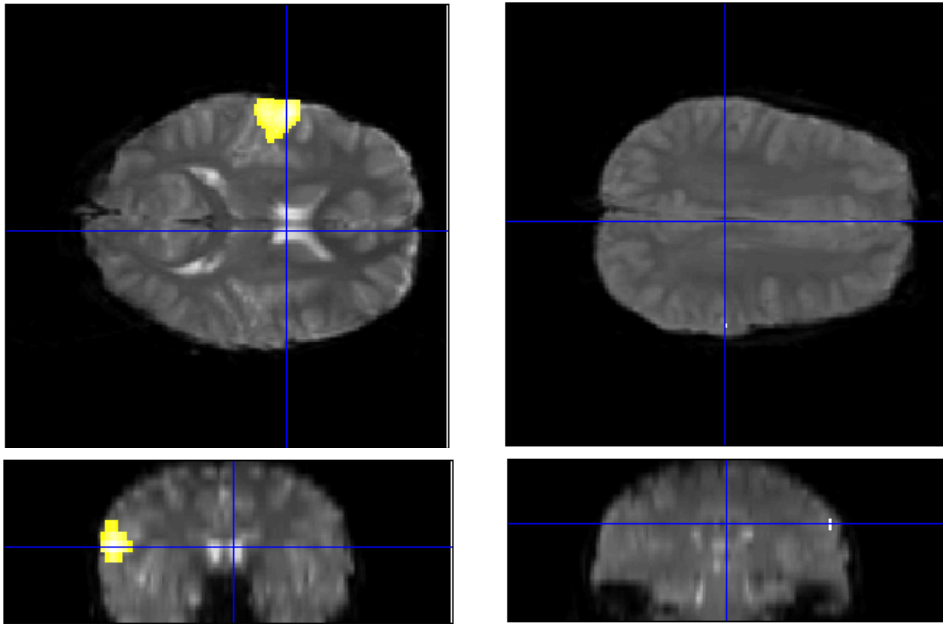


**Abbildung A1: Pat. mit idiopathischer Epilepsie, Aktivierungen in beiden Analysemodi.**

Oben: Patient Nr. 5; unten: Patient Nr. 6.

Links: häufigkeitskorrelierte Analyse; rechts: on/off-Analyse.

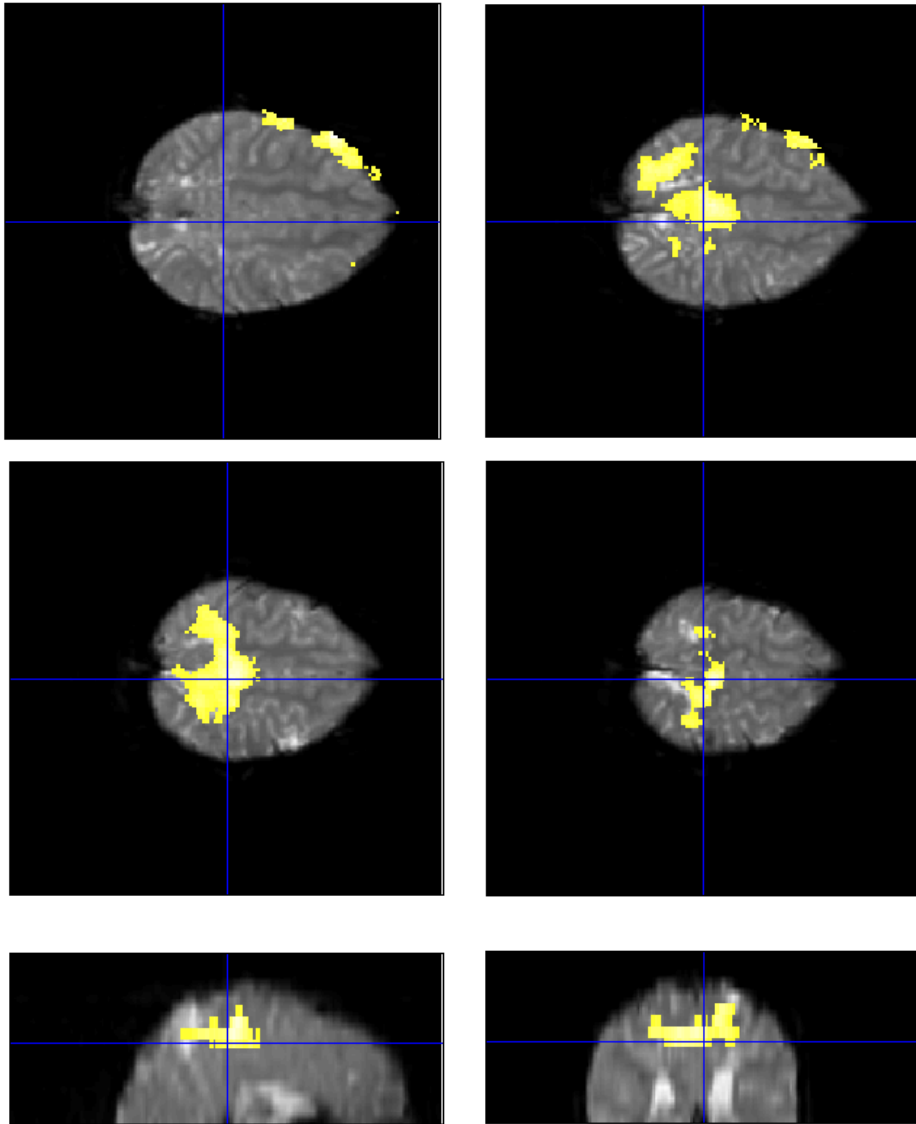
Große Bilder: transversale Schichten; kleine Bilder: frontale Schichten.



**Abbildung A2: Patienten mit idiopathischer Epilepsie, Aktivierungen nur im häufigkeitskorrelierten Analysemodus.**

Links: Patient Nr. 7; rechts: Patient Nr. 8.

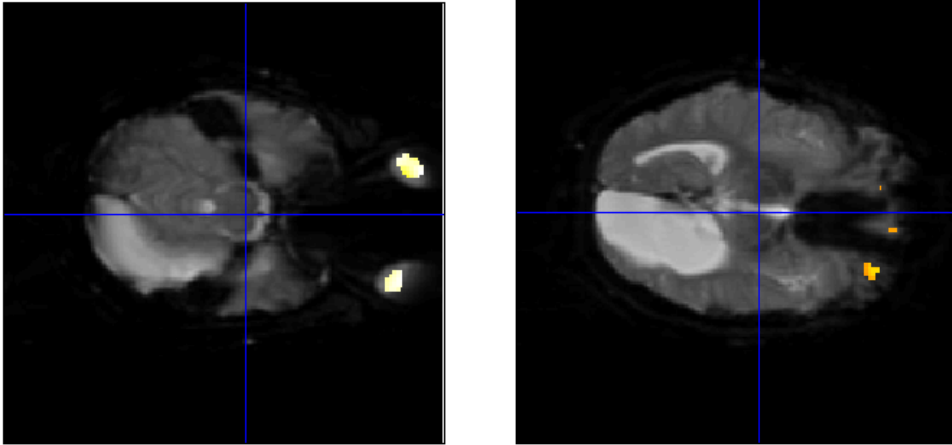
Oben: transversale Schichten; unten: frontale Schichten.



**Abbildung A3: Patient Nr. 14 mit symptomatischer Epilepsie, häufigkeitskorrelierte Datenanalyse.**

Große Bilder: transversale Schichten, von kaudal nach kranial.

Kleine Bilder: sagittale (re.) und frontale (li.) Schichten.



**Abbildung A4: Patient Nr. 17 mit symptomatischer Epilepsie, häufigkeitskorrelierte Datenanalyse.**

Transversale Schichten, von kaudal nach kranial.

## 8.2 Zuordnung der Elektrodenpositionen nach dem 10-20-System zu den anatomischen Hirnstrukturen

Fp1 / Fp2	Rostraler Gyrus frontalis superior
F3 / F4	Gyrus frontalis medius
C3 / C4	Gyrus praecentralis, Areal der oberen Extremität
Cz	Medianlinie, etwa 1-3 cm rostral des Sulcus centralis
P3 / P4	Lobulus parietalis superior
Pz	Medianlinie, etwa auf Höhe des Lobulus parietalis superior
O1 / O2	Lobus occipitalis, Sulcus calcarinus
F7 / F8	Gyrus frontalis inferior
T3 / T4	Gyri temporales medius und superior, posterior des Sulcus centralis gelegen
T5 / T6	Gyrus temporalis superior, kaudal des Endes der Fissura sylvii gelegen

Die gerade Zahl steht jeweils für die bezeichnete Position auf der rechten Seite des Patienten, die ungerade für die linke Seite; z steht für zero, diese Positionen liegen auf der Medianlinie. Es ist zu beachten, dass die EEG-Positionen bezogen auf die darunterliegenden Hirnstrukturen interindividuell um einige cm variieren können. (Jasper 1958; Homan et al. 1987; Steinmetz et al. 1989)

## **Danksagung**

*[im Online-Dokument nicht veröffentlicht]*

## **Lebenslauf**

*[im Online-Dokument nicht veröffentlicht]*

