

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Das Default Mode Network als treibende Kraft hinter
Spike-wave Entladungen bei idiopathischen
generalisierten Epilepsien**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Torner, Franziska Anna Julia

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. N. Focke

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Preißl

Tag der Disputation: 14.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	8
1.1	Epilepsie	8
1.1.1	Epidemiologie	9
1.1.2	Klassifikation	9
1.1.3	Pathogenese	11
1.1.4	Klinik	11
1.1.5	Therapie.....	12
1.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	15
1.3	Entwicklung der Fragestellung	18
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	Studienteilnehmer	24
2.2	Studienablauf und Untersuchungsmethoden	26
2.2.1	Datenerhebung: Simultane hd-EEG- und fMRT- Aufzeichnung	26
2.3	Auswertung der Daten	27
2.3.1	Vorverarbeitung.....	28
2.3.2	Statistische Analyse der fMRT-Daten und Analyse der Ausbreitung der Aktivierungen.....	28
2.3.3	Extraktion des Zeitverlaufs der BOLD-Signale und Analyse.....	29
2.3.4	Dynamic Causal Modelling	31
3	ERGEBNISSE.....	32
3.1	GLM Einzelpersonenauswertung	32
3.2	Analyse der zeitlichen Abfolge des BOLD-Signals	45
3.3	Effektive Konnektivitätsanalyse.....	50
4	DISKUSSION	54
4.1	An GSW beteiligte Netzwerke.....	54
4.2	BOLD-Zeitverlauf von Aktivierungen und Deaktivierungen	61
4.3	Effektive Konnektivitätsanalyse deckt die treibende Kraft hinter GSW auf.....	63

4.4	Stärken und Grenzen	64
4.5	Schlussfolgerung.....	65
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	66
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	67
7	TABELLENVERZEICHNIS	68
8	LITERATURVERZEICHNIS	69
9	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	78
10	VERÖFFENTLICHUNGEN	79
11	ANHANG.....	80
11.1	Patienten-/Probandeninformation zur Studie Multimodale Bildgebung bei Epilepsien	81
11.2	Einwilligungserklärung	86
12	DANKSAGUNG.....	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
AI	Anteriore Insel
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
CAE	Kindliche Absence Epilepsie
DAN	Dorsal Attention Network
DCM	Dynamic Causal Modelling
DLPFC	Dorsolateraler Prefrontaler Kortex
DMN	Default Mode Network
DMPC	Dorsaler Medialer Prefrontaler Kortex
EEG	Elektroencephalographie
ESI	Electric Source Imaging
FCS	Functional Connectivity Strength
FEF	Frontal Eye Field (dt.: Frontales Augenfeld)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	General Linear Model
GSW	Generalisierte Spike-wave Komplexe
hd	high-density
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
IGE	Idiopathische Generalisierte Epilepsien
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (engl. International League Against Epilepsy)
IPS	Intraparietaler Sulcus
JAE	Juvenile Absence Epilepsie
JME	Juvenile myoklonische Epilepsie
MEG	Magnetoencephalographie
mPFC	Medialer Prefrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Magnetic Source Imaging
OEF	Oxygen Extraction Fraction
PCC	Posteriorer Cingulärer Kortex

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PREC	Precuneus
ROI	Region of Interest
RSN	Resting State Network
SMA	Supplementär Motorischer Kortex (engl.: suppl. motor area)
SN	Saliency Network
SPM	Statistical Parametric Mapping
VMPC	Ventraler Medialer Prefrontaler Kortex
VNS	Vagusnervstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epilepsie

Unter dem Begriff Epilepsie versteht man eine Erkrankung, bei der das Gehirn für das Auftreten epileptischer Anfälle prädisponiert ist.

Ein epileptischer Anfall ist gekennzeichnet durch eine temporäre Dysfunktion des zentralen Nervensystems (ZNS), welche durch hochsynchrone und hochfrequente pathologische Entladungen von Neuronenverbänden entsteht.

Je nach Ursprungsort können sich diese Anfälle beispielsweise in Form von kurzen, nur einige Sekunden andauernden Aussetzern, sog. Absencen präsentieren, oder auch als Extremitätenzuckungen auftreten, welche über komplexe Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen zu klassischen tonisch-klonischen Anfällen führen können.

Dabei liegt die Dauer eines epileptischen Anfalls in der Regel nicht über zwei Minuten (Elger, Berkenfeld, et al., 2017).

Die Diagnose einer Epilepsie kann gestellt werden, wenn zumindest ein epileptischer Anfall zurückliegt und Befunde, wie beispielsweise strukturelle Hirnläsionen (Gefäßmalformationen, Tumore, Entzündungs-/Traumafolgen), genetische Dispositionen (Ionenkanalveränderungen) oder charakteristische Veränderungen wie generalisierte Spike-wave Komplexe in der Elektroencephalographie (EEG) auf das erneute Auftreten eines epileptischen Anfalles hindeuten (Fisher, et al., 2005).

1.1.1 **Epidemiologie**

Epilepsien gehören mit einer Prävalenz von 0,7-0,8% der Weltbevölkerung zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern. Die Inzidenz liegt bei 46/100.000 Menschen pro Jahr, wobei etwa ein Drittel der Epilepsien erstmals im Alter von über 60 Jahren und mit zunehmenden Lebensjahren vermehrt auftreten. Ein weiteres Drittel beginnt bereits im Kindesalter mit abnehmender Wahrscheinlichkeit bis zum Erwachsenenalter. Die Lebenszeitprävalenz der Epilepsien liegt bei > 5%, wobei die Tendenz aufgrund der epidemiologischen Altersentwicklung steigt. Hiervon abzugrenzen ist die Wahrscheinlichkeit eines einmaligen epileptischen Ereignisses im Laufe des Lebens, welche bei > 10% liegt (Elger, et al., 2012).

1.1.2 **Klassifikation**

Man teilt die Epilepsien im Wesentlichen in zwei Gruppen ein, je nachdem ob die Anfälle von einem bestimmten Fokus im Gehirn ausgehen (sog. Fokale Epilepsien) oder ob das Anfallsmuster von Anfang an diffus beide Großhirnhemisphären erfasst (sog. Generalisierte Epilepsien). Letztere sind durch typische Anfallsformen und EEG-Muster ohne zugrunde liegende strukturelle Hirnläsion gekennzeichnet.

Die jeweilige Ätiologie der verschiedenen Epilepsieformen lässt sich anhand der 2017 von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (engl. International League Against Epilepsy, ILAE) neu definierten Einteilung in mehrere Stufen gliedern. In der ersten Stufe wird der jeweilige Anfallstyp bezeichnet. Unterschieden werden hier gemäß der neuen Klassifikation generalisierte, fokale und unklassifizierbare Anfälle, sowie Anfälle mit unklarem Beginn, sofern eine eindeutige Zuordnung aufgrund unzureichender Anamnesedaten nicht möglich ist (Fisher, et al., 2017a).

Die zweite Stufe spiegelt die Epilepsieart wider. Unterschieden werden fokale, generalisierte, kombiniert fokale und generalisierte sowie unklare Epilepsien. Die dritte Stufe stellt das Epilepsiesyndrom dar, welches durch bestimmte Befunde (Anfallsmuster, EEG-Veränderungen, Befunde in der Magnetresonanztomographie (MRT), Epidemiologie) charakterisiert ist. Bei der Bezeichnung der Ätiologie unterscheidet man zwischen strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, autoimmun und unbekannt (Elger, Berkenfeld, et al., 2017).

Bislang teilte man Epilepsien durch die Begriffe idiopathisch (genetisch), symptomatisch (strukturell/metabolisch) und kryptogen (ungeklärt) ein (Berg, et al., 2010; Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

Bei den idiopathischen Epilepsien liegen nach heutigem Kenntnisstand häufiger als bei anderen Epilepsieformen bestimmte Gendefekte zugrunde, welche hauptsächlich Ionenkanäle oder Transmitterrezeptoren betreffen. Mit symptomatisch bezeichnete man bislang Epilepsien, bei denen den Anfällen eine andere Erkrankung zugrunde liegt, wie beispielsweise ein Hirntumor. Die neue Klassifikation ermöglicht hier eine genauere Differenzierung. Bei bisher als kryptogen bezeichneten Epilepsien geht man von einer fokalen Ursache im Gehirn aus, ohne diese jedoch nachweisen zu können (von Oertzen, et al., 2002).

Da sich unsere Studie mit dem Befallsmuster der idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE) befasst, soll im Folgenden insbesondere auf diese Gruppe der Fokus gelegt werden.

1.1.3 Pathogenese

Wie bereits erwähnt, kommt es bei epileptischen Anfällen zu einer im Vergleich zur normalen Hirnaktivität unüblichen Synchronisation von Nervenverbänden. Diese können bei den IGE in verschiedenen genetischen Mutationen ihren Ursprung haben, welche pathologische Entladungen von Nervenzellen begünstigen. Diese Mutationen folgen in den meisten Fällen einem polygenen Erbgang und betreffen beispielsweise spannungsabhängige Ionenkanäle für Natrium, Calcium, Chlorid oder Kalium bzw. Transmitterrezeptoren (z.B. GABA-Rezeptoren), was zu einer gestörten Signalübertragung und letztendlich abnormen Synchronisation führt. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht endgültig geklärt (Hufschmidt, Lücking, Rauer, et al., 2013).

1.1.4 Klinik

Zu der Gruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsien werden neben der kindlichen/juvenilen Absence-Epilepsie (CAE/JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie, sowie die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie gezählt (Elger, Berkenfeld, et al., 2017).

Bei den kindlichen/juvenilen Absence-Epilepsien kommt es klinisch zu kurzen, nur wenige Sekunden andauernden Bewusstseinsstörungen ohne motorische Entäußerungen, den sog. Absencen, die sich elektroenzephalographisch durch generalisierte Spike-wave Komplexe (GSW) manifestieren.

Die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) ist hingegen durch proximal betonte, symmetrische Myoklonien gekennzeichnet. Bei der JME zeigen sich im EEG eher Polyspikes oder Polyspike-Wave Komplexe, aber auch GSW können vorkommen.

1.1.5 Therapie

Bei einem gehäuften Anfallsauftreten sollte – nachdem akut symptomatische Anfälle ausgeschlossen wurden – mit einer Therapie begonnen werden, da dies für eine erhöhte Disposition spricht, weitere Anfälle zu generieren. Bei einem einzigen epileptischen Anfall ist eine medikamentöse Therapie nicht zwingend notwendig. Hier stehen der Patientenwunsch und eine Risiko/Nutzen-Abwägung im Vordergrund, sofern die weitere Diagnostik keine zusätzlichen Befunde wie beispielsweise eine epileptogene Läsion in der MRT oder epilepsietypische EEG-Potentiale liefert (Elger, Berkenfeld, et al., 2017).

Die medikamentöse Therapie erfolgt mit Antikonvulsiva, welche den Zweck haben, die bestehende erniedrigte Anfallsschwelle zu erhöhen und somit weiteren Anfällen vorzubeugen. Es handelt sich somit nicht um einen kurativen Therapieansatz.

Bei den primär generalisierten Epilepsieformen ist Valproat das Antikonvulsivum der 1. Wahl, vor Lamotrigin und Topiramate, wobei von Lamotrigin eine geringere Wirksamkeit ausgeht als von den beiden anderen Medikamenten. Zudem zeigt sich Valproat besser verträglich als Topiramate (SANAD-Studie, Marson, et al., 2007a, Marson, et al., 2007b).

In der KOMET-Studie (Trinka, et al., 2013) konnte zwar keine Überlegenheit einer Monotherapie mit Levetiracetam gegenüber Valproat gezeigt werden, dennoch ist es ein häufig eingesetztes Medikament. Gerade bei der JME gibt es diesbezüglich gute Erfahrungswerte (Specchio, et al., 2008; Sharpe, et al., 2008). Eine Zulassung bei den IGE besteht jedoch für Levetiracetam nur als Zusatztherapie.

Sollte eine Monotherapie nicht den gewünschten Therapieerfolg erbringen, kann eine Kombination mit beispielsweise Phenobarbital oder Primidon erfolgen.

Bei Absencen kommt neben Valproat auch Ethosuximid zum Einsatz, was zudem eine bessere Verträglichkeit aufweist (Glauser, et al., 2010, 2013).

Generell sollte man bei der medikamentösen Therapie eine Polypharmazie mit ≥ 3 Antikonvulsiva vermeiden (French & Faught, 2009). Bei Nichtwirksamkeit eines Medikaments in Monotherapie kann aber auf ein Alternativpräparat in Mono- bzw. Kombinationstherapie umgestellt werden. Es hat sich allerdings gezeigt, dass die Erfolgsaussichten mit jeder Medikamentenumstellung stetig abnehmen (Schiller & Najjar, 2008; Sillanpää & Schmidt, 2009).

Neben der medikamentösen Therapie kommen noch weitere Therapieformen zum Einsatz. Hierbei sind zum einen operative Verfahren (resektiv oder nicht-resektiv) und zum anderen Stimulationsverfahren zu nennen.

Bei den resektiven Verfahren werden die strukturellen Anteile des Gehirns entfernt, welche für die Generierung der epileptischen Anfälle verantwortlich sind. Diese Therapieform stellt die einzig kurative Therapieoption bei der Behandlung von Epilepsien dar und findet bei Pharmakoresistenz Anwendung. Sie ist nur dann möglich, sofern die Entstehung der Anfälle einem bestimmten Ort im Gehirn zugeordnet werden kann. Zudem muss zunächst überprüft werden, ob eine chirurgische Resektion der anfallsgenerierenden Areale zusätzliche neurologische Defizite nach sich ziehen würde. Die meisten chirurgischen Eingriffe betreffen den Temporallappen. Wiebe und Kollegen konnten in einer randomisierten Studie über 12 Monate die Überlegenheit der Epilepsiechirurgie bei Temporallappenepilepsie gegenüber der Therapie mit Antiepileptika nachweisen (Wiebe, et al., 2001).

Die nicht-resektiven Verfahren stellen eine palliative Therapieoption dar und beinhalten in erster Linie die sogenannte Kallosotomie. Durch die funktionelle Trennung der beiden Hemisphären können Sturzanfälle vermindert werden (Cukiert, et al., 2013).

Bei den Stimulationsverfahren finden die sogenannte Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation Anwendung.

Durch Stimulation des Vagusnervs mithilfe von elektrischen Impulsen kann eine Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht werden (El Tahry, et al., 2010). Darüber hinaus zeigt die VNS günstige Effekte bei depressiver Symptomatik, wodurch zusätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann (Elger, et al., 2000; Ryvlin, et al., 2014).

Auch die Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden (Fisher, et al., 2010; Salanova, et al., 2015). Hierbei wird der anteriore thalamische Nucleus stimuliert, wobei jedoch eine genaue Überwachung der Gedächtnisfunktion, sowie bezüglich depressiver Symptome erfolgen sollte (Bouwens van der Vlis, et al., 2018).

Da selbst nach einem resektiven chirurgischen Eingriff weiterhin ein Rezidivrisiko für einen epileptischen Anfall besteht (Schmidt, et al., 2004; Sirven, et al., 2001), sollte die antiepileptische Medikation zunächst lediglich reduziert anstatt vollständig abgesetzt werden.

Generell kann keine allgemeingültige Empfehlung bezüglich des Absetzens der Antikonvulsive gegeben werden. Diese Entscheidung sollte bei jedem Patienten individuell im Hinblick auf die Ursache der Epilepsie abgewogen werden (Elger, Berkenfeld, et al., 2017).

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Im Folgenden soll kurz auf die physikalische Funktionsweise der Magnetresonanztomographie eingegangen werden.

Protonen im Atomkern besitzen einen Spin. Das bedeutet, dass sie sich um eine Achse ähnlich wie Planeten drehen. Da Protonen eine positive Ladung besitzen, wird durch diesen Spin ein elektrischer Strom erzeugt, welcher wiederum verantwortlich für die Entstehung eines Magnetfeldes ist. Sind diese Protonen nun einem externen Magnetfeld ausgesetzt, so richten sie sich in diesem entweder parallel oder anti-parallel aus. Hierbei präzisieren die Protonen entlang der Feldlinien des Magnetfelds um eine konische Achse. Da sich mehr Protonen entsprechend dem energetisch günstigeren Zustand parallel ausrichten, resultiert letztendlich eine magnetische Kraft in Richtung des externen Magnetfeldes. Diese longitudinale Magnetisierung kann allerdings nicht direkt gemessen werden, weshalb eine transversale Magnetisierung benötigt wird. Hierfür wird eine Signalabfolge elektromagnetischer Wellen im Radiofrequenzbereich ausgesendet (Radiofrequenzpuls), welcher die Ordnung der ausgerichteten Protonen durcheinander bringt und einige davon auf ein höheres Energielevel hebt. Dieses Phänomen der Energieübertragung bezeichnet man als Resonanz. Hieraus resultieren zwei Effekte: Zum einen richten sich durch die Energieübertragung einige der zuvor in paralleler Ausrichtung befindlichen Protonen antiparallel aus und schwächen somit die longitudinale Magnetisierung in paralleler Richtung ab. Zum anderen werden die Protonen durch den Radiofrequenzpuls in eine transversale Ebene ausgerichtet, wodurch eine transversale Magnetisierung entsteht. Dieser neu entstandene magnetische Vektor rotiert gleichförmig mit den präzisierenden Protonen innerhalb der Transversalebene in derselben Frequenz. Diese Rotation des Magnetvektors erzeugt einen elektrischen Strom, der das eigentliche MRT-Signal darstellt (Schild, 1990).

Für detaillierte physikalische Grundlagen und weiterführende Erklärungen sei an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur, wie beispielsweise „Principles of MRI“ von Friedmann, et al. (1989) verwiesen.

Die Magnetresonanztomographie ist also ein bildgebendes Verfahren, das ohne ionisierende Strahlung auskommt und nicht invasiv ist. Es kann daher problemlos mehrmals angewendet werden. Durch den hohen Weichteilkontrast eignet es sich zudem besonders gut, um das Hirnparenchym in guter räumlicher und zeitlicher Auflösung darzustellen.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat darüber hinaus den Vorteil, dass neben der reinen Bildgebung ebenfalls die Hirnaktivität dargestellt werden kann.

Grundlage hierbei ist der veränderte lokale Metabolismus aktivierter Hirnareale. Nervenzellaktivität hat einen veränderten Sauerstoff- und Glukoseverbrauch zur Folge. Außerdem kann bei Aktivierung eine gesteigerte Durchblutung beobachtet werden.

Die Idee, dass eine veränderte Oxygenierung des Hämoglobins ein messbares Signal in der MRT erzeugt, wurde erstmals durch Ogawa und Kollegen im Jahre 1990 vorgestellt. Duncan und Stumpf konnten 1991 nachweisen, dass für den gesteigerten Hirnstoffwechsel hauptsächlich eine Zunahme der synaptischen Signalübertragung verantwortlich ist.

Der veränderte lokale Metabolismus mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch entspricht dem Abbau von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin. Gleichzeitig wird durch die gesteigerte Durchblutung mehr Oxyhämoglobin angeliefert. Diese zwei Metabolite zeigen ein unterschiedliches Verhalten im Magnetfeld und verursachen somit das der funktionellen Magnetresonanztomographie zugrunde liegende Prinzip: den Blood-oxygenation-level-dependent(BOLD)-Kontrast.

Der BOLD-Effekt ist somit auf zwei Mechanismen zurückzuführen. Zum einen verändert der erhöhte metabolische Sauerstoffverbrauch die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins (Pauling & Coryell, 1936;

Thulborn, et al., 1982) und zum anderen nimmt der Blutfluss bei Hirnaktivität zu. Hierbei nimmt die Durchblutung im Vergleich zur Rate des metabolischen Sauerstoffverbrauchs deutlich mehr zu (Fox & Raichle, 1986). Im Detail bedeutet dies, dass durch die Zunahme des Blutflusses auch eine größere Sauerstoffmenge angeliefert wird. Das Verhältnis von verbrauchtem Sauerstoff zu angeliefertem Sauerstoff wird als Sauerstoffextraktionsfraktion bezeichnet (OEF, Oxygen Extraction Fraction). Demnach bedeutet eine Aktivierung eine vorübergehende lokale Abnahme der OEF, da mehr Sauerstoff angeliefert als letztendlich verbraucht wird (Raichle & Mintun, 2006; Raichle, 2015).

Da dieser die Hirnaktivität allerdings nur indirekt über die veränderte Durchblutung widerspiegelt, muss beim BOLD-Signal eine Verzögerung im Sinne der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) berücksichtigt werden.

Nichtdestotrotz lässt sich das BOLD-Signal durch eine Reihe von Faktoren beeinflussen, was bei den Messungen bedacht werden sollte. Hierzu gehören beispielsweise CO₂ in der Atemluft (Kohlendioxid ist ein potenter Vasodilatator), Alter, sowie verschiedene Gefäßpathologien (Gizewski, 2016).

Kurz gefasst, alles was die neurovaskuläre Kopplung und/oder die Hirndurchblutung beeinflusst, kann das BOLD-Signal verfälschen (Haller & Bartsch, 2009).

1.3 Entwicklung der Fragestellung

Idiopathische generalisierte Epilepsien sind durch typische Anfallsformen und EEG-Muster (GSW) ohne zugrunde liegende strukturelle Hirnläsion gekennzeichnet. Die Ursache der epileptischen Aktivität bleibt unklar.

Mittlerweile wird jedoch aufgrund aktueller Forschungsergebnisse der generalisierte Charakter der epileptischen Aktivität bei den IGE zunehmend in Frage gestellt. In elektrophysiologischen und bildgebenden Studien konnte unter Verwendung verschiedener Methoden gezeigt werden, dass die pathologische Aktivität nicht primär das gesamte Gehirn erfasst, sondern jeweils nur bestimmte Strukturen, bei denen das thalamo-kortikale Netzwerk (darunter das Default Mode Network) eine wichtige Rolle spielt (Holmes, et al., 2004; Blumenfeld, 2005; Tucker, et al., 2007; Li et al., 2009; Stefan, et al., 2009; Westmijse, et al., 2009; Berman, et al., 2010; Carney, et al., 2010; Holmes, et al., 2010).

Mit Hilfe von EEG-fMRT konnten ansteigende BOLD-Signale assoziiert mit Spike-wave Komplexen im Thalamus nachgewiesen werden. Verringerte Signale fanden sich im frontalen und parietalen Kortex, sowie im Nucleus caudatus (Carney, et al., 2010; Gotman, et al., 2005; Hamandi, et al., 2006; Laufs, et al., 2006; Moeller, et al., 2008a; Moeller, et al., 2008b). Daher wurde vorausgesetzt, dass ein kortico-subkorticales Netzwerk an der Initiierung und Aufrechterhaltung von GSW beteiligt ist (Blumenfeld, 2005).

Shulman, et al. (1997) war einer der ersten, der auf ein solches Netzwerk gestoßen war. Vor einigen Jahren entdeckte er mittels einer Metaanalyse von 9 Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Studien, dass einige Areale im zerebralen Kortex während der Ausübung von neuartigen, zielgerichteten Aufgaben deaktivieren, verglichen mit einem Ruhezustand bei geschlossenen Augen (sog. „resting-state“) (Shulman, et al., 1997; Raichle, 2015). Durch Raichle und Kollegen konnte mit Hilfe von PET-

Messungen und damit der Messung des Blutflusses im Gehirn und des regionären Sauerstoffverbrauchs gezeigt werden, dass die bei der Ausführung von Aufgaben deaktivierenden Areale im resting-state keine Aktivierung zeigen. Daraus ergab sich der Hinweis auf eine bisher unbekannte Organisation innerhalb der intrinsischen Hirnaktivität und der Name des Default Mode Network (DMN) wurde geprägt (Raichle, et al., 2001; Raichle, 2015).

So zeigten die jeweiligen Hirnareale innerhalb des DMN in der PET bei Aktivierung über den resting-state hinaus eine größere Zunahme des Blutflusses im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch (Raichle & Mintun, 2006; Raichle, 2015). Dies hat – wie bereits erwähnt – eine lokale Abnahme der OEF zur Folge, da mehr Sauerstoff angeliefert als letztendlich verbraucht wird (Raichle & Mintun, 2006; Raichle, 2015).

Das DMN gliedert sich grob in folgende Areale: in den ventralen medialen prefrontalen Kortex (VMPC), den dorsalen medialen prefrontalen Kortex (DMPC), den posterioren cingulären Kortex (PCC) und benachbarten Precuneus (PREC), sowie in den lateralen parietalen Kortex (Raichle, 2015).

Die Entdeckung des DMN erfolgte eher zufällig, bedingt durch die Durchsicht von resting-state Scans, die bei verschiedenen Experimenten durchgeführt wurden und die durch die Abwesenheit eines bestimmten zuvor untersuchten Stimulus gekennzeichnet waren. Auffällig war, dass bei nahezu allen resting-state Scans eine Deaktivierung im Bereich des posterioren Cingulus und benachbarten Precuneus auftrat (Raichle, 2015; Fox, et al., 1986).

Mit Hilfe des BOLD-Signals im fMRT konnten räumliche Kohärenzmuster in den spontanen Fluktuationen in den Arealen des DMN, sowie anderen Hirnregionen im resting-state nachgewiesen werden (Raichle, 2010; 2011; 2015). Die auf diese Weise durchgeführten Untersuchungen der am DMN beteiligten Areale ließen somit den Schluss der Existenz einer

organisierten intrinsischen Funktionalität des Gehirns zu, welche im Ruhezustand anhält und im Gegenzug während der Ausübung von aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben schwächer wird (Raichle, 2015). Diese Kohärenzmuster zeigten sich also nicht nur im DMN – indem jeweils eine Region of Interest (ROI) aus dem posterioren cingulären Kortex und dem ventralen medialen prefrontalen Kortex miteinander verglichen wurden – (Greicius, et al., 2003; Raichle, 2015), sondern auch in den meisten kortikalen Systemen des menschlichen Gehirns (z. B. Salience Network (SN), Dorsal Attention Network (DAN), Sensorisch-Motorisches System, Visuelles System, Auditorisches System) (Fox & Raichle, 2007; Smith, et al., 2009; Snyder & Raichle, 2012; Raichle, 2015), sodass neben dem DMN weitere Hirnareale existieren, welche eine Organisationseinheit bilden, innerhalb derer es zu gleichförmigen BOLD-Signalveränderungen kommt und die somit zu einzelnen Netzwerken zusammengefasst werden können (Raichle, 2015).

Einige dieser Netzwerke, die auch Gegenstand unserer Untersuchungen waren, sind in *Abbildung 1* zur besseren Veranschaulichung dargestellt. Das SN spielt eine Rolle bei der Verarbeitung interozeptiver autonomer Prozesse, wie beispielsweise das Verarbeiten von Konflikten oder Ängsten. Dabei muss es beeinflusst von internen (Hunger, Angst, Schmerz, Empathie) und externen (Sinneseindrücke) Stimuli die wesentlichen Signale herausfinden. Erfüllt uns also eine schwierige Aufgabe mit Unbehagen, so ist während dieser kognitiven Prozesse das SN aktiv (Seeley, et al., 2007).

Das DAN ist in die Top-down Verarbeitung involviert. Es dient der Filterung des Informationsflusses unter Berücksichtigung von vorhergehenden Erfahrungen und wird somit nicht rein von der sensorischen Stimulation geleitet (Corbetta & Shulman, 2002).

Der Thalamus empfängt als „Tor zum Bewusstsein“ sensorischen Input aus dem Körper, filtert diesen und leitet ihn an die Großhirnrinde weiter.

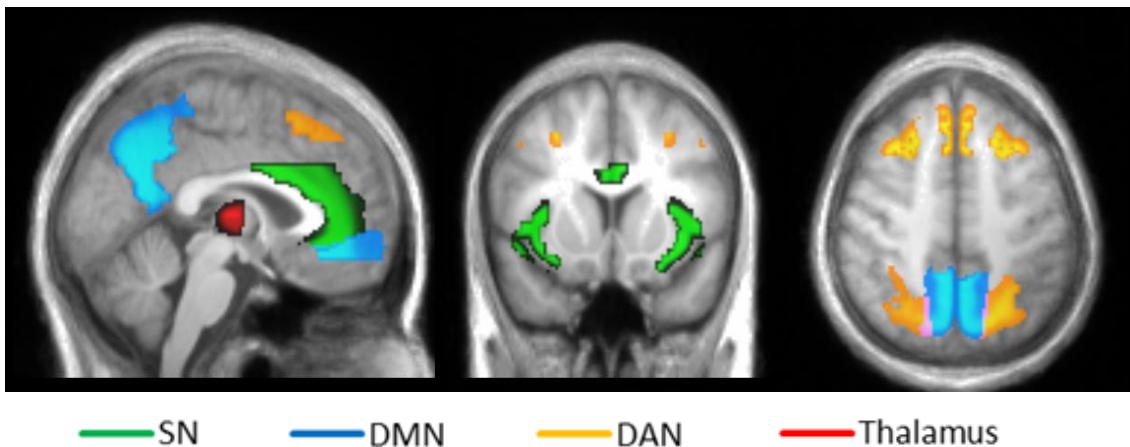


Abbildung 1: Anatomische Darstellung ausgewählter funktioneller Netzwerke. SN: Saliency Network; DMN: Default Mode Network; DAN; Dorsal Attention Network.
(Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

Funktionell lässt sich über das DMN sagen, dass es an der emotionalen Verarbeitung (VMPC), selbstreferentieller mentaler Aktivität (DMPC) und der Rückerinnerung zurückliegender Erfahrungen (posteriore Elemente des DMN) beteiligt ist (Andrews-Hanna, et al., 2010b; Gusnard, et al., 2001; Raichle, 2015). Dabei besitzt das DMN unabhängig von der jeweiligen Aufgabe eine Baseline hoher Aktivität, welche sich dann je nach Aufgabe verändert, um den jeweiligen Anforderungen Rechnung zu tragen. Somit sind die Funktionen des DMN nie abgestellt, sondern lediglich verstärkt oder abgeschwächt (Raichle, 2015).

Um aufzuklären, was die treibende Kraft innerhalb der Netzwerke – welche für die Initiierung und Aufrechterhaltung der GSW eine Rolle spielen – ist, wurde die zeitliche Abfolge der BOLD-Signalveränderungen untersucht. Hawco und Kollegen (2007) untersuchten BOLD-Signalveränderungen in 16 Datensätze von Epilepsiepatienten, welche interiktalen Entladungen im EEG vorausgingen. Darunter waren 7 IGE Patienten. In 7 Datensätze (4 IGE) entdeckten sie BOLD-Veränderungen, die den im EEG sichtbaren Spikes einige Sekunden vorausgingen. Dies interpretierten sie als ein Resultat von neuronalen Veränderungen, die den

Ereignissen im Oberflächen-EEG vorangehen. In einer Gruppe von 6 Kindern mit IGE entdeckten Moeller, et al. (2008a) einen Anstieg im BOLD-Signal im medialen Thalamus, welches 6 Sekunden vor den Spike-wave Entladungen auftrat, sowie eine Signalverminderung in frontoparietalen Regionen und im Precuneus, ebenfalls 6 bis 3 Sekunden zuvor. Bei der Untersuchung von dynamischen Veränderungen während 17 Absencen mittels einer Sliding window-Analyse, berichtete dieselbe Gruppe über kortikale Aktivierungen und Deaktivierungen im Default Mode Network, d.h. Precuneus und parietalen Kortex und Nucleus caudatus, welche deutlich vor der thalamischen Antwort auftraten. Trotz der beobachteten BOLD-Signalunterschiede zwischen den Patienten, ergab sich eine Beständigkeit der Signale innerhalb jedes Patienten (Moeller, et al., 2010). BOLD-Signalanhebungen traten in orbitalen, medialen frontalen und parietalen Regionen mehr als 5 Sekunden vor dem Beginn der Absencen auf und Signalminderungen konnten durch Bai, et al. (2010) in weit verbreiteten Hirnregionen beschrieben werden und dauerten über 20 Sekunden über die Dauer der Anfälle hinweg an.

All diese Studien zeigen, dass bei IGE Patienten die BOLD-Signalveränderungen einige Sekunden vor dem eigentlichen Beginn der im EEG sichtbaren epileptischen Aktivität auftreten. Nichtsdestotrotz besteht eine signifikante Variabilität bezüglich der zeitlichen Abfolge und Lokalisation dieser Veränderungen innerhalb der untersuchten Patientengruppen. Der Thalamus und Areale, die zum sogenannten Default Mode Network gehören (ventraler und dorsaler medialer prefrontaler Kortex, der posteriore cinguläre Kortex, der benachbarte Precuneus und der laterale parietale Kortex) sind die hierbei durchweg involvierten Hirnregionen (Raichle, 2015). Man kann somit aus diesen Ergebnissen schließen, dass ein kortikothalamisches Netzwerk bei der Pathogenese von IGE involviert ist und dass eine Dysfunktion in diesem Regelkreis zu der Generierung von generalisierten Anfällen beiträgt.

Das Ziel unserer Studie war es, die Netzwerke zu identifizieren, welche an der Generierung und zeitlichen Entwicklung der GSW beteiligt sind, um Rückschlüsse auf den Ursprung und die Ausbreitung der epileptischen Aktivität schließen zu können.

Hierfür wurde mittels EEG-fMRT Lokalisation und Propagation von Spike-wave Komplexen bei Patienten mit IGE, also sowohl bei CAE/JAE als auch bei JME auf intra- und interindividueller Ebene untersucht, um die jeweils beteiligten Strukturen herauszufinden.

Die EEG-korrelierte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ermöglichte uns hierbei die Korrelation von epileptischer Aktivität mit der BOLD-Antwort des fMRT und diente somit der Quellenanalyse (Lemieux, et al., 2001). Auf diese Weise ließ sich die hohe zeitliche Auflösung des EEGs mit der, insbesondere bei tiefer gelegenen Strukturen, deutlich überlegenen räumlichen Auflösung der MRT kombinieren (Groening, et al., 2009; Vulliemoz, et al., 2009; Gotman and Pittau, 2011). Dadurch konnte der lokalisatorische Erkenntnisgewinn deutlich vergrößert werden.

Zusätzlich waren wir an der zeitlichen Abfolge der Netzwerke interessiert, welche für die Generierung und zeitliche Entwicklung der GSW verantwortlich sind, um den Ursprung und die Ausbreitung der sogenannten generalisierten epileptischen Aktivität erklären zu können. Zu diesem Zweck untersuchten wir die beteiligten Hirnregionen nicht nur zu Beginn der Events, sondern auch einige Zeit davor und danach mit Hilfe von EEG-fMRT bei einer Gruppe von 12 IGE-Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die Studienpopulation setzt sich zusammen aus Patienten mit CAE/JAE und JME mit häufigen (Poly-) Spike-wave Komplexen im EEG (d.h. v.a. therapierefraktäre oder noch nicht behandelte Patienten) ab einem Mindestalter von 18 Jahren.

Die in Frage kommenden Patienten wurden im Rahmen der stationären bzw. ambulanten Vorstellung durch die behandelnden Ärzte über die Ziele der Studie und die damit verbundenen Untersuchungen aufgeklärt und um Studienteilnahme gebeten. Zusätzlich wurden bereits entlassene Patienten, welche sich für eine Teilnahme eigneten, gezielt angeschrieben. Hierfür wurden zurückliegende Routine-EEG- sowie Langzeit-EEG-Befunde durchgesehen.

Tabelle 1 Demographische Patientendaten (N = 12)

Patient	Alter (Jahre)/ Geschlecht	Diagnose	AEM	Zahl der Ereignisse (GSW)
1	28/W	IGE	LEV	11
2	45/W	IGE	ESL, LEV	9
3	59/W	JAE	LTG, TPM	8
4	29/M	IGE	VPA, LEV	1
5	23/W	IGE	LTG	11
6	21/W	JME	LEV	2
7	75/W	IGE	TPM, LTG	16
8	37/W	IGE	LEV	14
9	22/W	IGE	LTG	10
10	26/W	IGE	LEV	10
11	51/W	JME	LTG	4
12	27/W	CAE	-	8

W: weiblich; M: männlich; AEM: antiepileptische Medikation; IGE: idiopathische generalisierte Epilepsie; JAE: juvenile Absence Epilepsie; JME: juvenile myoklonische Epilepsie; CAE: kindliche Absence Epilepsie; LEV: Levetiracetam; ESL: Eslicarbazepinacetat; LTG: Lamotrigin; TPM: Topiramate; VPA: Valproat. (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

Wir rekrutierten 12 Patienten (darunter 11 Frauen, Durchschnittsalter 36,9 Jahre, SD = 17,14, Altersspanne 21-75) der Klinik für Neurologie, Abteilung Epileptologie der Universitätsklinik Tübingen, bei denen gemäß des Klassifikationsschemas der ILAE 2006 eine IGE diagnostiziert wurde (Engel, 2006) und die häufige (Poly-) Spike-Wave-Komplexe im EEG zeigten. Weitere Details bezüglich der Patientencharakteristika können der *Tabelle 1* entnommen werden. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen (Projektnummer 646/2011B01) genehmigt und stimmte mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki überein. Alle Teilnehmer gaben nach erfolgter Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung.

Folgende Einschlusskriterien setzten wir zudem voraus: Patienten, bzw. deren gesetzliche Vertreter müssen einwilligungsfähig sein. Es dürfen nur Studieninteressenten teilnehmen, die mit der Information über alle unerwartet nachgewiesenen Befunde einverstanden sind.

Bei der Studie wurden keine Personen untersucht, für die Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchungen vorlagen. Dies sind:

- nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper, wie z.B.:
 - Herzschrittmacher
 - Künstliche Herzklappen
 - Metallprothesen
 - Implantierte magnetische Metallteile
 - Spirale
 - Metallsplitter/Granatsplitter
 - Feste Zahnsperre
 - Akupunktur-Nadel
 - Insulinpumpe
 - Intraport
 - Tätowierungen, Lidschatten, Permanent-Make-Up etc.
- Schwangere Frauen, bzw. eine Schwangerschaft kann nicht sicher ausgeschlossen werden
- Personen, die unter Klaustrophobie leiden

2.2 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

Zunächst wurde jeder Patient/Proband, bzw. dessen gesetzlicher Vertreter über Sinn, Zweck und zeitlichen Ablauf der Untersuchung aufgeklärt (siehe Aufklärungsbogen im Anhang). Nur mit informiertem Einverständnis wurden die studienbedingten Maßnahmen durchgeführt. Mit Erfüllung der Einschlusskriterien wurde der Patient/Proband in die Studie eingeschlossen und die kombinierten EEG/fMRT-Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der Studie erfolgte keine Kontrastmittelapplikation.

2.2.1 Datenerhebung: Simultane hd-EEG- und fMRT-Aufzeichnung

Eine simultane high-density (hd-)EEG/fMRT wurde mittels eines 256-Kanal EEG-Systems (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, OR, U.S.A.) in einem 3 T Scanner (Siemens MAGNETOM Trio (10 Patienten) und Siemens PRISMA (2 Patienten), Siemens AG, Erlangen, Germany) aufgezeichnet. Die Impedanzen der EEG-Elektroden wurden unterhalb 50 kOhm gehalten. Schaumstoffpads minimierten die Bewegung des Patienten und sorgten für mehr Komfort während der Messung. Die hd-EEG-Daten wurden via eines fiberoptischen Kabels vom Verstärker, welcher sich neben dem Scanner befand, zu einem Computer außerhalb des Scannerraums übertragen. Wir akquirierten eine sagittale T1-gewichtete 3D-MPRAGE Sequenz als hochauflösende anatomische Referenz (TR 2.3 s, TE 3.03 ms, FA 8°, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm); ein B0 field map scan wurde ebenfalls aufgezeichnet, um Verzerrungsartefakte aufgrund von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten später auszugleichen. Die funktionellen Daten wurden mit einer T2*-gewichteten gradient-echo-planaren Schnittsequenz (900 Bilder), das gesamte Hirn abdeckend (TR 2 s, TE 32 ms, FA 90°, Voxelgröße 3 x 3 x 4 mm), zusammen mit einem simultanen hd-EEG (sampling rate 5 kHz) aufgezeichnet. Die Sequenz

bestand aus einer 30-minütigen Resting-state Untersuchung (EPI). Die ersten fünf Bilder jeder Messung wurden verworfen, um eine ausgeglichene Magnetisierung zu gewährleisten.

2.3 Auswertung der Daten

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden zur Bestimmung von Fokus und Propagation der interiktalen und iktalen epilepsietypischen Aktivität zusammengeführt. Bei unserem Patientenkollektiv wurde die epilepsietypische Aktivität auf intra- und interindividueller Ebene bestimmt. Die Analyse der funktionellen MRT-Daten erfolgte mithilfe von Statistical Parametric Mapping (SPM 8 und 12, Wellcome Trust Centre for Imaging Neuroscience; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Zur Bestimmung der Voxel, in denen der Zeitverlauf des BOLD-Signals signifikant mit dem Auftreten der epileptischen Aktivität korreliert, wurden die in den korrigierten EEG-Daten markierten interiktalen epilepsietypischen Potentiale mit einem Modell der hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet und in ein General linear model eingesetzt. Auf diese Weise lassen sich die in zeitlicher Korrelation mit der epileptischen Aktivität aktivierten und deaktivierten Areale darstellen.

Eine im Anschluss durchgeführte Analyse des Zeitverlaufs des BOLD-Signals der auf diese Weise identifizierten Regions of Interest zeigte die zeitliche Abfolge von Aktivierungen und Deaktivierungen in diesen Regionen auf. Um die treibende Kraft der GSW in IGE Patienten herauszufinden, verwendeten wir das Dynamic Causal Modelling (DCM), eine Methode, welche dazu dient, die effektive Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen zu bestimmen. Hierunter versteht man den kausalen Einfluss, den ein neuronales System auf ein anderes ausübt und dieses somit antreibt (Friston, et al., 2003).

2.3.1 Vorverarbeitung

Die hd-EEG-Daten wurden von Magnetresonanz- und kardioballistischen Artefakten mittels Net Station Software (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, OR, U.S.A.) off-line gereinigt. Beginn und Dauer der Spike-wave Komplexe wurde von einem erfahrenen EEG-Auswerter erfasst und markiert, sodass die exakten Zeitpunkte für weitere Analysen genutzt werden konnten. Die fMRT Daten wurden in MATLAB (<http://www.mathworks.com>) mit Hilfe von Statistical Parametric Mapping (SPM 8 und 12, Wellcome Trust Centre for Imaging Neuroscience; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) analysiert. Zunächst wurden die Bilder in das NIFTI-1 Format konvertiert. Die funktionelle Bilderserie jedes Studienteilnehmers durchlief eine Slice-Time Korrektur, wurde neuausgerichtet und entzerrt, basierend auf den geschätzten Field map Daten, dann abgeglichen mit dem anatomischen Referenzbild und normalisiert. Die normalisierten Daten wurden geglättet mittels isotropic Gaussian kernel (8 mm Breite bei halbem Maximum) und gefiltert mit einem Niedrigfrequenz-Filter mit einer Cut-off Zeit von 128 s. Ein Qualitätscheck der neuausgerichteten Parameter ergab, dass bei allen Patienten die Kopfbewegungen während der gesamten Messung einen Wert von 5 mm nicht überschritten.

2.3.2 Statistische Analyse der fMRT-Daten und Analyse der Ausbreitung der Aktivierungen

Eine Einzelpersonenauswertung wurde durchgeführt, indem die Zeitpunkte der Spike-wave Komplexe in ein allgemeines lineares Modell (GLM; engl.: General Linear Model) eingefügt und mit der standardmäßigen hämodynamischen Antwortfunktion konvolviert wurden, um die mit den Spike-wave Komplexen assoziierten BOLD-Signalveränderungen zu bestimmen. Die zuvor korrigierten Bewegungsartefakte wurden als regressor of no interest hinzugefügt. Bei allen Patienten dauerten die Spike-wave Komplexe nicht länger als 2

Sekunden an (entsprechend der Repetitionszeit, TR), deshalb wurden die Anfänge der Spikes als Events mit 0 Sekunden Dauer hinzugefügt.

Um die Ausbreitung der mit den Spike-wave Komplexen assoziierten Signalveränderungen zu untersuchen, d.h. BOLD-Veränderungen vor und nach dem Beginn der im EEG sichtbaren Events, wurde der Zeitvektor in 2-Sekunden-Schritten verschoben (entsprechend der Repetitionszeit) von dem Zeitpunkt 20 Sekunden vor dem eigentlichen Beginn bis 20 Sekunden danach. Auf diese Weise erhielten wir 21 T-maps für jeden Patienten mit einem Abstand von 2 Sekunden zwischen den einzelnen Bildern.

Für jeden Patienten werden die Ergebnisse mit einer Schwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert, beschrieben. Eine Korrektur für multiple Vergleiche ($p < 0,05$, korrigiert) wurde für das gesamte Gehirn auf Clusterebene gemäß der random field theory erstellt, wobei nur Cluster, die das Signifikanzniveau überschritten, berücksichtigt wurden.

2.3.3 Extraktion des Zeitverlaufs der BOLD-Signale und Analyse

Da bereits zuvor Unterschiede zwischen der standardmäßigen hämodynamischen Antwortfunktion, welche im oben beschriebenen allgemeinen linearen Modell verwendet wird, und der eigentlichen Zeitkurve des BOLD-Signals in verschiedenen Hirnregionen bei IGE Patienten beschrieben wurden (Bai, et al., 2010), beschlossen wir, den Zeitverlauf der BOLD-Signale in einer Auswahl von bestimmten Regionen (ROI) direkt zu untersuchen.

Basierend auf den Ergebnissen der Einzelpersonenauswertung und der bisherigen Literatur definierten wir folgende Hirnregionen als ROIs für weitere Analysen: Thalamus, Precuneus und medialer prefrontaler Kortex

(mPFC) als Teile des DMN (Raichle, 2015), frontales Augenfeld (FEF) und superiorer parietaler Kortex mit intraparietalem Sulcus (IPS) als Bestandteile des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerks (DAN) (Corbetta & Shulman, 2002), und schließlich die anteriore Insel (AI) und der anteriore cinguläre Kortex (ACC) als Teile des Salience Network (Seeley, et al., 2007) (*Abbildung 3*). Mit Hilfe eines anatomischen Atlases (Tzourio-Mazoyer, et al., 2002) wurden für all diese ROIs Masken erstellt. Um nur die BOLD-Signale der grauen Substanz zu untersuchen, multiplizierten wir jede binäre Maske mit der durchschnittlichen Maske der grauen Substanz von allen 12 Patienten, um eine Maske für jede ROI zu erhalten.

Die Kurven der BOLD-Signale, d.h. die sog. first principal eigenvariate der Voxel-Zeitserie wurden für jeden Patienten und jede ROI extrahiert. Hierbei wurden die Zeitachsen von 14 Sekunden vor bis 14 Sekunden nach dem Ereignis verwendet. Dieses Zeitfenster ergab sich aus den Ergebnissen der Einzelpersonenauswertung basierend auf dem GLM. Überlappende Segmente wurden verworfen. Um den Wert der Baseline zu bestimmen, extrahierten wir aus der BOLD-Zeitkurve Abschnitte gleicher Längen, d.h. von 28 Sekunden Dauer, welche einen Abstand von mindestens 14 Sekunden zu vorhergehenden GSW aufwiesen, um eine Überlappung mit den beschriebenen Segmenten zu verhindern. Für die Anzahl der Baseline-Segmente wählten wir dieselbe Zahl wie GSW bei den einzelnen Patienten vorhanden waren. Allerdings zeigten drei unserer Patienten nur wenige (d.h. 1, 2 oder 4) GSW (*Tabelle 1*). In diesen Fällen erhöhten wir die Zahl der Baseline-Segmente auf acht, was der kleinsten Segmentanzahl innerhalb der übrigen Patienten entsprach. Der Durchschnitt der Baseline-Segmente wurde von dem Durchschnitt der GSW-Segmente subtrahiert, sodass jeweils nur die Differenzen übrig blieben, welche repräsentativ für die Aktivität in den jeweiligen ROIs stehen. Außerdem wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen ROIs berechnet, welche jeweils demselben Resting State Network (RSN) angehören; sowohl während der GSW, als auch innerhalb

der Baseline Segmente. Im Einzelnen betraf dies die Korrelation zwischen PREC und mPFC, FEF und IPS, sowie zwischen AI und ACC. Auf diese Weise konnte die zeitliche Kofluktuation der ROIs innerhalb eines RSN gezeigt werden.

2.3.4 **Dynamic Causal Modelling**

Um die Frage der treibenden Kraft hinter den GSW in IGE zu klären, führten wir effektive Konnektivitätsanalysen mit Hilfe des Dynamic Causal Modelling Moduls in SPM 12 zwischen dem Thalamus und den drei RSNs durch. Da wir zeigen konnten, dass die zwei ROIs, die jeweils zum selben von uns untersuchten RSN gehören, zeitlich miteinander konfluieren, wählten wir pro RSN nur eine ROI für unsere Konnektivitätsanalysen, um übermäßig komplizierte Modelle zu vermeiden. Für die Analyse verwendeten wir die erste korrigierte Eigenvariante der Voxelzeitserie jeder ROI. Wir verglichen 4 Modelle miteinander, bei denen jeweils eine ROI als autonomer Input fungiert und reziproke Verbindungen zu den übrigen ROIs besitzt (*Abbildung 5*). Nach der Abschätzung der Parameter für jedes Modell und jeden Patienten, wurden sie auf der Ebene der Einzelpersonen, sowie in der Gruppenanalyse mit Hilfe des Bayesian model miteinander verglichen. Auf diese Weise konnte das am besten passende Modell ausgewählt werden, indem die Differenzen der log-Evidenzen herangezogen wurden. Hierbei wurde eine Differenz von mindestens 3 als signifikant angesehen.

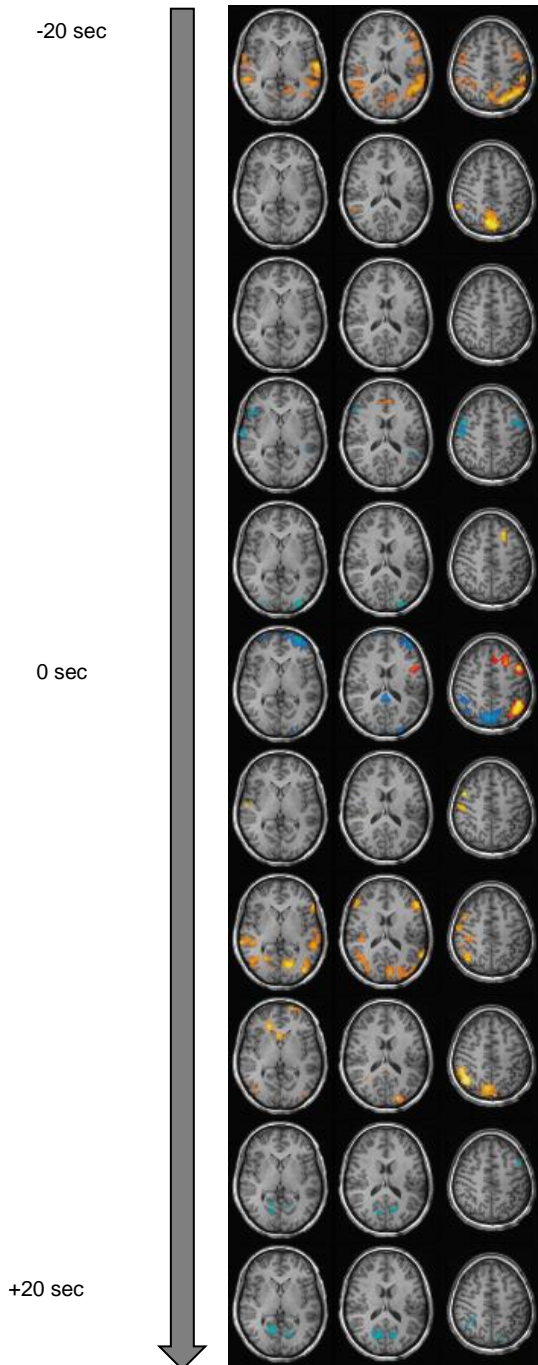
3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Studie aufgezeigt. Hierbei wird zunächst auf die Einzelpersonenauswertung eingegangen, bei der mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells alle Voxel auf Aktivitätsänderungen untersucht wurden. Die anschließende Korrektur für multiple Vergleiche sollte die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse minimieren. Anschließend soll auf den zeitlichen Zusammenhang der ROIs innerhalb eines RSN eingegangen werden bevor dann mit Hilfe des DCM in einer effektiven Konnektivitätsanalyse die Frage nach der treibenden Kraft der GSW geklärt werden soll.

3.1 GLM Einzelpersonenauswertung

Die GLM Einzelpersonenauswertung lieferte spezifische Ergebnisse für jeden Patienten (siehe *Abbildung 2a-l*; jeweils modifiziert aus Klamer, et al., 2018). Die detaillierten Ergebnisse waren wie folgt:

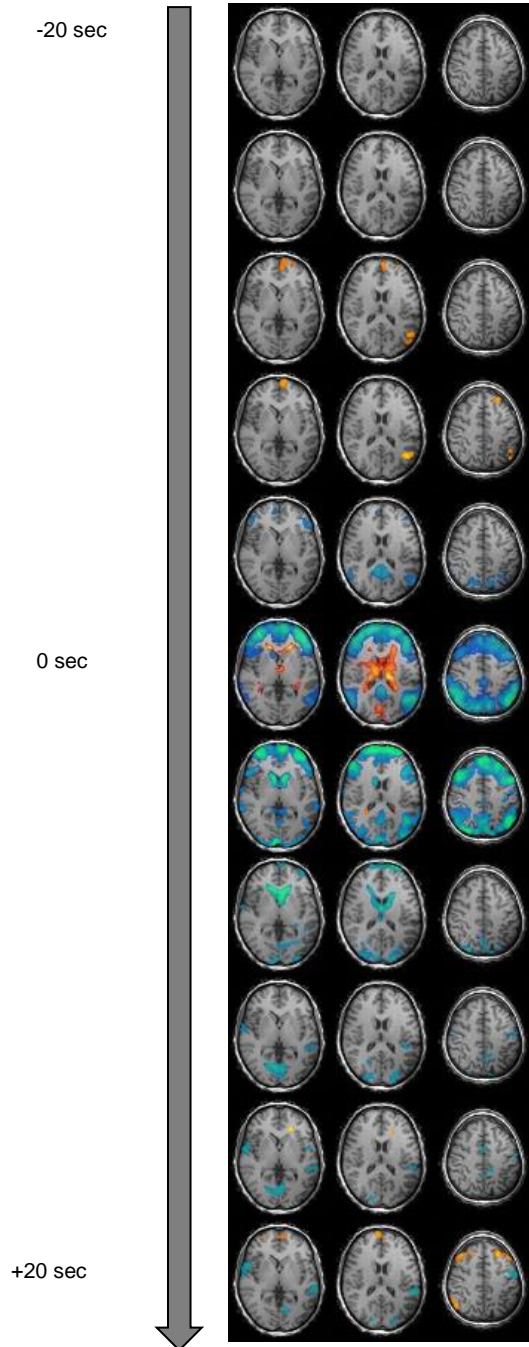
Patient 1



Bei **Patient 1** beobachteten wir Aktivierungen im ACC, d.h. im SN und Deaktivierungen im FEF, was zum DAN gehört, bereits 8 Sekunden vor Beginn der GSW im Oberflächen-EEG. Zum eigentlichen Beginn der GSW änderten sich die Signale hin zu Aktivierungen im FEF und im linken unteren Parietallappen und zu Deaktivierungen im rechten unteren Parietallappen, sowie im bilateralen PREC, d.h. dem DMN.

Abbildung 2a: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 1** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

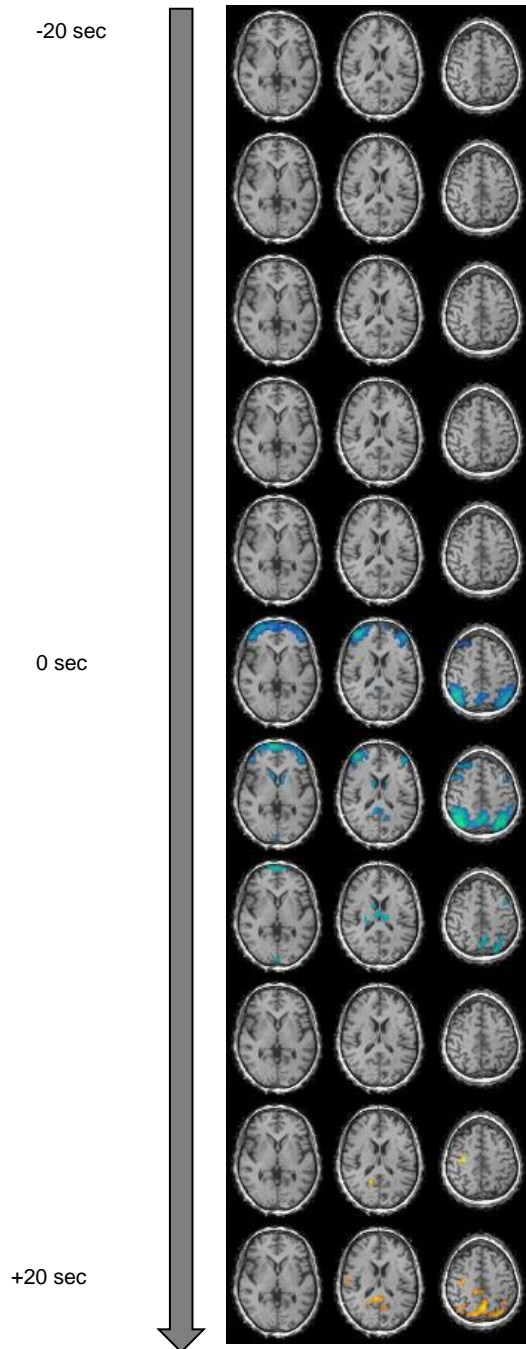
Patient 2



Bei **Patient 2** begannen die Aktivierungen 12 Sekunden vor dem Onset der GSW im mPFC und dem linken angulären Gyrus (DMN). Vier Sekunden vor dem Onset beobachteten wir ausgedehntere Deaktivierungen im DMN (PREC, mPFC und bilateralen unteren Parietallappen). Mit dem Beginn der Spikes traten zusätzliche thalamische Aktivierungen auf. Dieses Pattern hielt für 16 Sekunden an.

Abbildung 2b: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 2** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

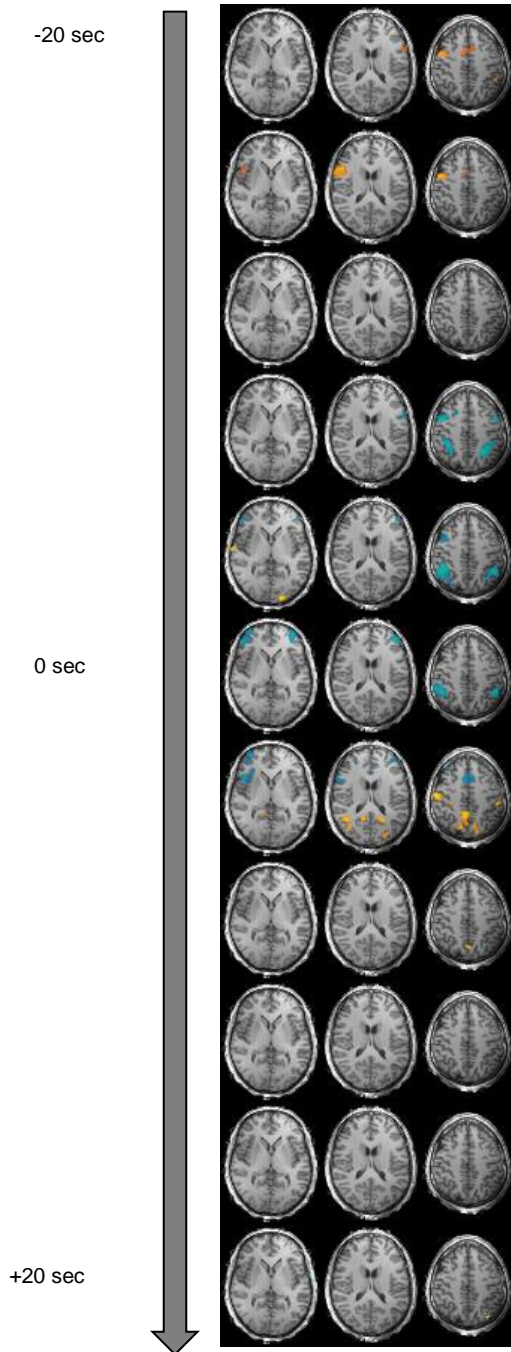
Patient 3



Patient 3 zeigte ein etwas anderes Muster mit Deaktivierungen im EEG zu Beginn des Onsets der GSW in den Gebieten des DMN, genauer gesagt im PREC, bilateralen angulären Gyrus, mPFC und dem bilateralen dorsolateralen Prefrontalen Kortex (DLPFC), welche 8 Sekunden anhielten.

Abbildung 2c: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 3** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

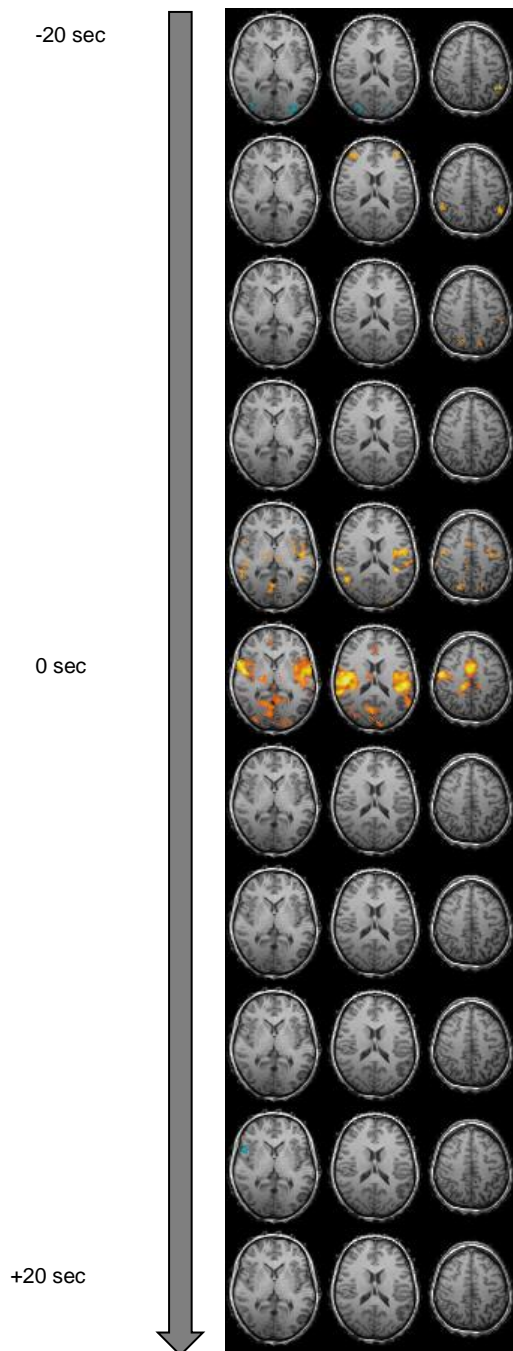
Patient 4



Patient 4 zeigte Deaktivierungen im bilateralen FEF und im bilateralen IPS/superioren parietalen Kortex, d.h. dem DAN 8 Sekunden vor den GSW. Vier Sekunden nach Beginn der GSW, beobachteten wir auch Aktivierungen im bilateralen PREC und im bilateralen angulären Gyrus (DMN).

Abbildung 2d: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 4** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

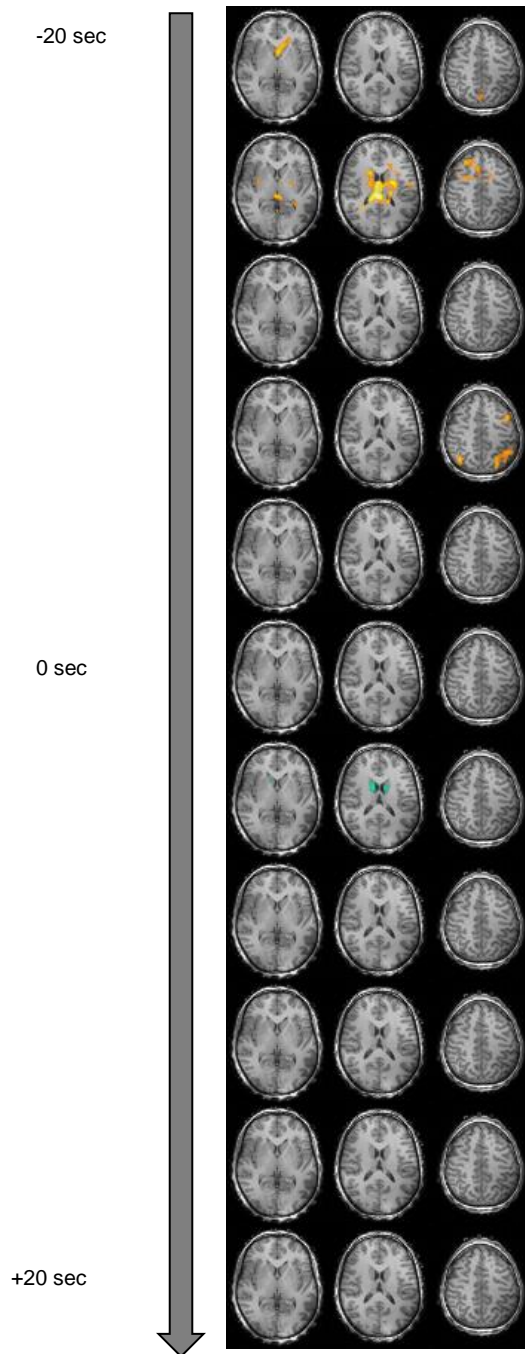
Patient 5



Bei **Patient 5** waren überschwellige Aktivierungen im bilateralen Thalamus, ACC und in der bilateralen Insula (SN), im bilateralen superioren parietalen Kortex (DAN), bilateralen precentralen Gyrus und im supplementär motorischen Kortex (SMA), sowie im bilateralen Cuneus 4 Sekunden vor Beginn der GSW sichtbar und dauerten bis zum Beginn derselben an.

Abbildung 2e: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 5** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

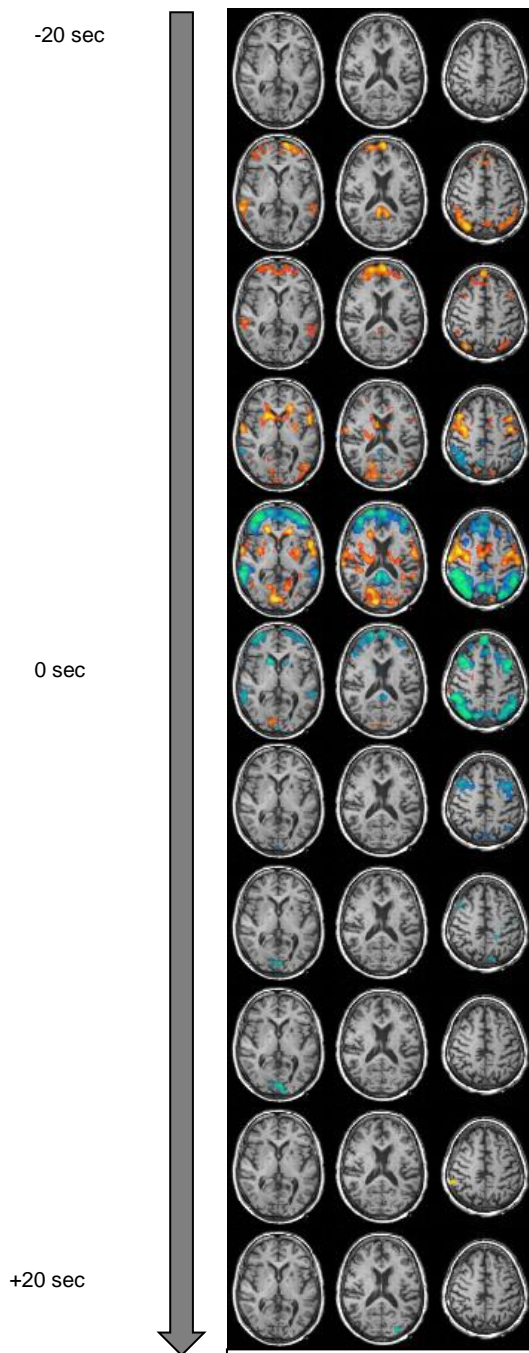
Patient 6



Die Spike-korrelierten BOLD-Signaländerungen begannen bei **Patient 6** 8 Sekunden vor dem eigentlichen Auftreten der GSW mit Aktivierungen im linken FEF und im bilateralen superioren parietalen Kortex (DAN). Diese waren gefolgt von Deaktivierungen im bilateralen Caudatus 4 Sekunden nach Spikebeginn.

Abbildung 2f: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 6** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

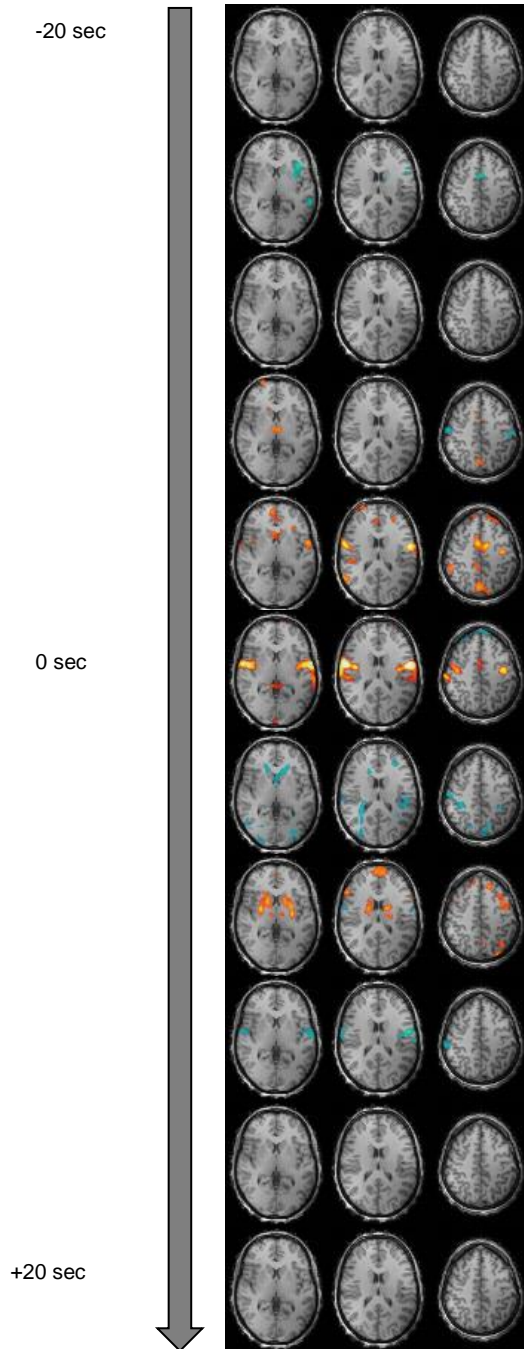
Patient 7



Bei **Patient 7** beobachteten wir Aktivitätsänderungen 16 Sekunden vor dem Beginn der Spikes mit Aktivierungen im mPFC, bilateralen PREC, posterioren cingulären Kortex und im bilateralen angulären Gyrus (gesamten DMN), des Weiteren im FEF und superioren parietalen Kortex (DAN), im DLPFC und bilateralen mittleren temporalen Gyrus. Acht Sekunden vor den GSW, veränderte sich das Muster hin zu Aktivierungen im FEF, bilateralen precentralen Gyrus und SMA, Basalganglien (Ncl. Caudatus und Putamen), im Thalamus und bilateralen Cuneus. Deaktivierungen waren im DMN zu beobachten (besonders PREC und inferiorer Parietallappen) und im rechten mittleren temporalen Gyrus. Vier Sekunden vor den GSW gab es zusätzliche Deaktivierungen im mPFC (DMN) und im DLPFC.

Abbildung 2g: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 7** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

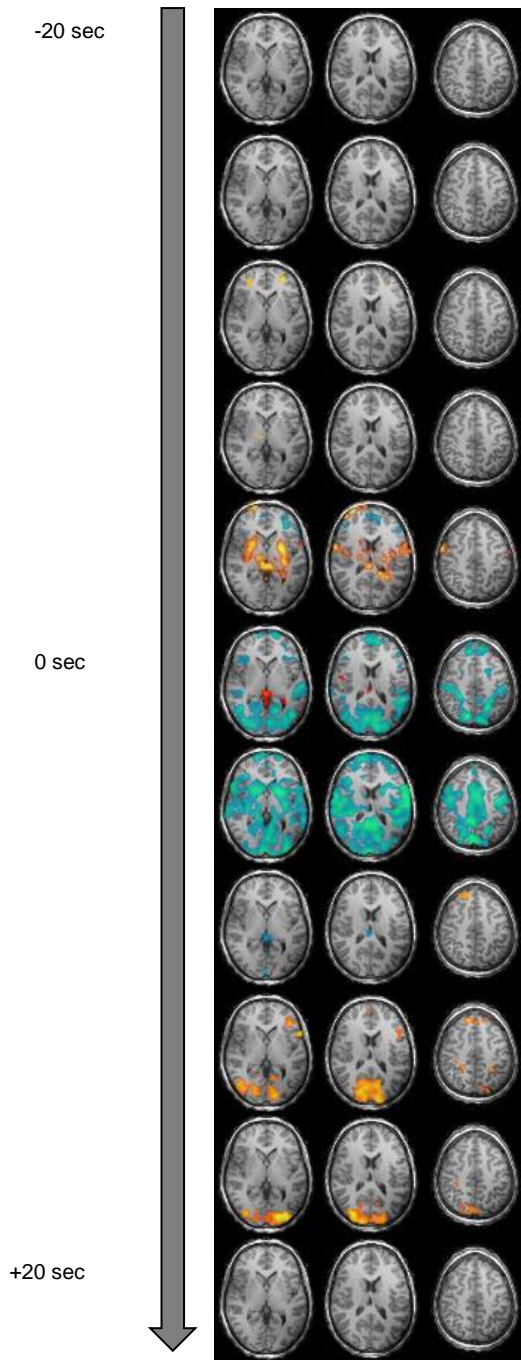
Patient 8



Bei **Patient 8** begannen die Aktivitätsveränderungen 8 Sekunden vor den GSW mit Aktivierungen im bilateralen Thalamus und im bilateralen PREC, Deaktivierungen wurden im bilateralen postcentralen Gyrus beobachtet. Vier Sekunden vor Spikebeginn zeigte der Patient Aktivierungen im bilateralen AI und im rechten ACC (beide SN), im mPFC und im bilateralen PREC (DMN), dem DLPFC, sowie im bilateralen precentralen Gyrus und SMA.

Abbildung 2h: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 8** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

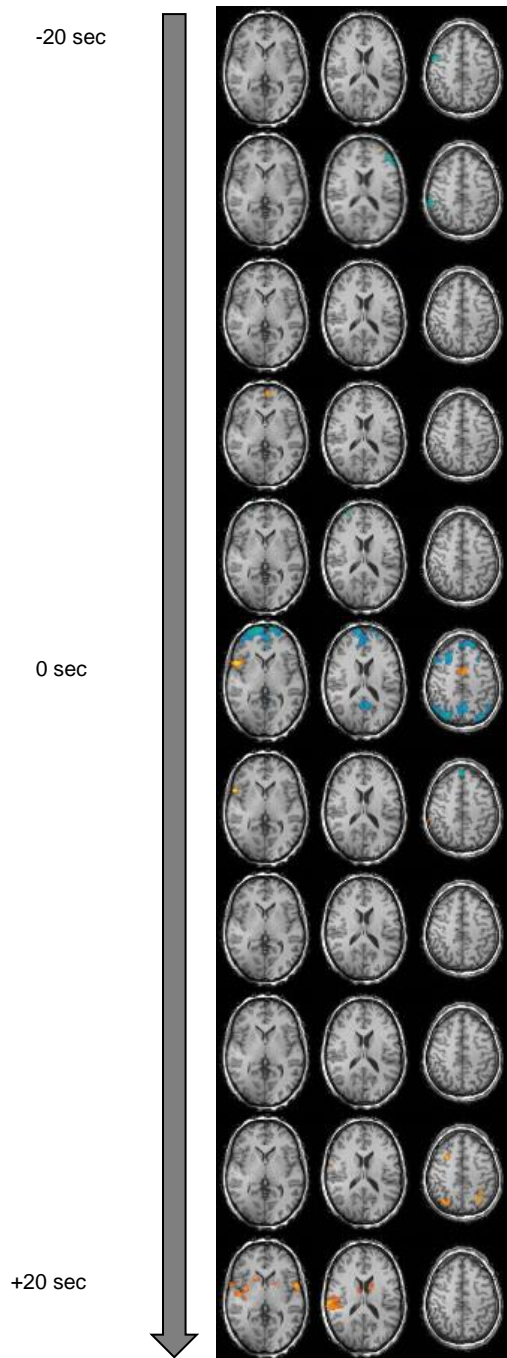
Patient 9



Patient 9 zeigte 4 Sekunden vor den GSW Aktivierungen im bilateralen Thalamus, dem bilateralen Putamen, dem rechten Ncl. Caudatus und in der bilateralen Insula (SN), sowie Deaktivierungen im mPFC (DMN) und dem DLPFC. Zu Beginn der GSW persistieren Aktivierungen im bilateralen Thalamus nebst Deaktivierungen im DMN (Precuneus, bilateralen angulären Gyrus, mPFC, inferioren Parietallappen), DLPFC, mittleren temporalen Gyrus und bilateralen fusiformen Gyrus.

Abbildung 2i: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 9** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

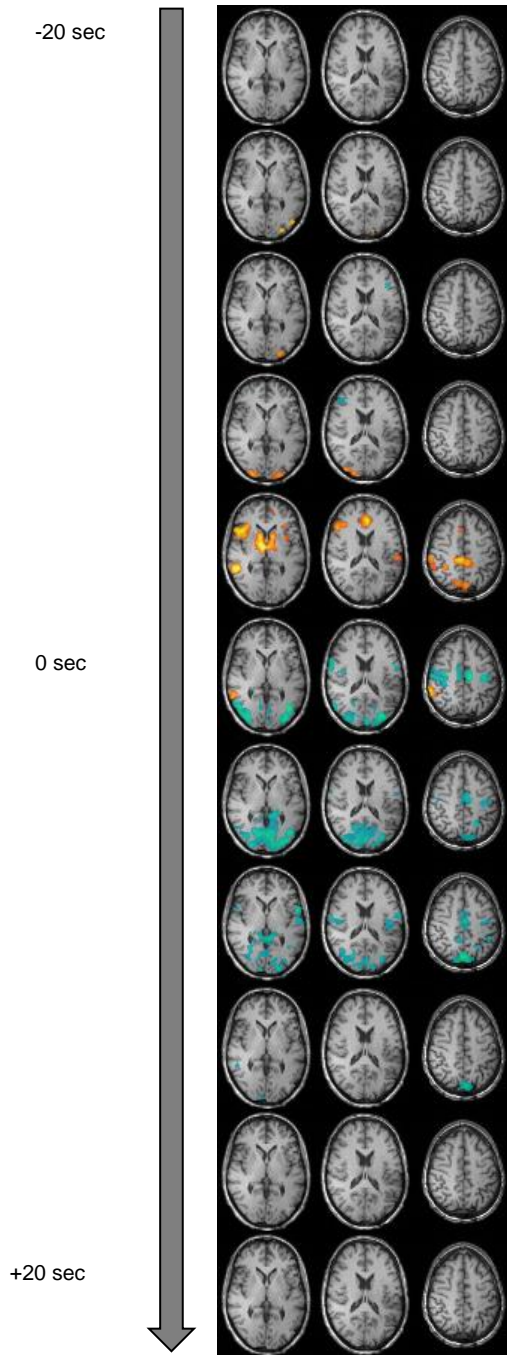
Patient 10



Bei **Patient 10** zeichneter wir Aktivierungen im linken mPFC 8 Sekunden vor Spikebeginn auf. Zu Spikebeginn zeigte dieser Patient Aktivierungen in der bilateralen Insel und dem ACC (SN) und Deaktivierungen im bilateralen PREC, bilateralen angulären Gyrus, bilateralen mPFC (gesamten DMN) und im DLPFC.

Abbildung 2j: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 10** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

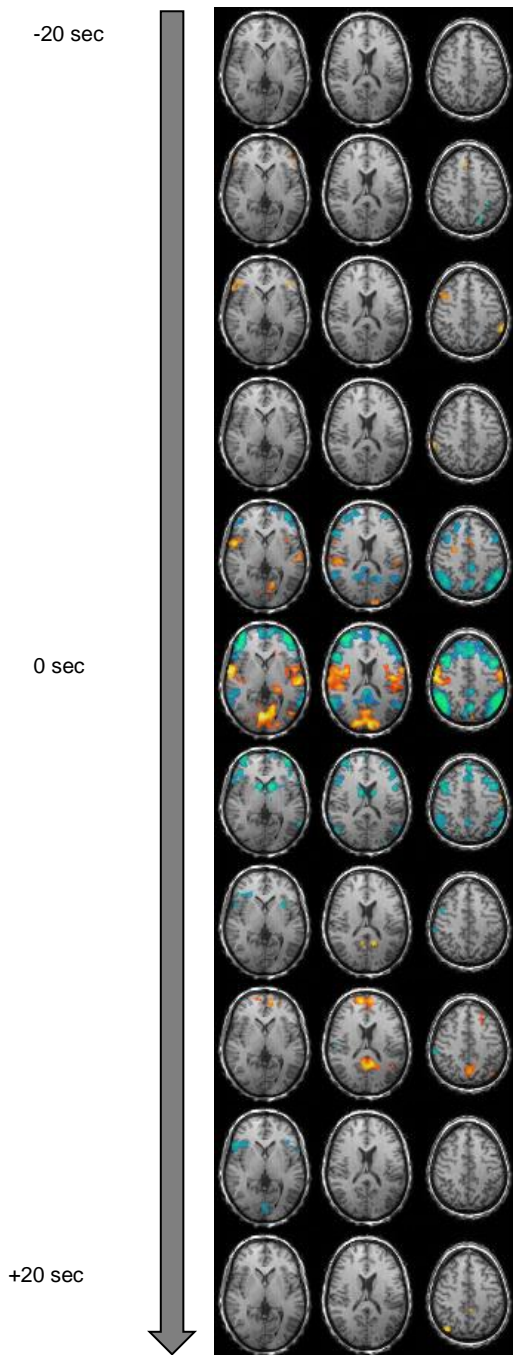
Patient 11



Die Aktivitätsänderungen bei **Patient 11** begannen 16 Sekunden vor den GSW mit Aktivierungen im linken inferioren occipitalen Gyrus. Vier Sekunden vor Spikebeginn beobachteten wir Aktivierungen im bilateralen Thalamus, bilateralen Putamen, AI, ACC (SN), bilateralen inferioren Parietallappen, PCC und mPFC (DMN). Zu Spikebeginn traten Deaktivierungen im bilateralen pre- und postcentralen Gyrus, SMA und bilateralen Cuneus auf.

Abbildung 2k: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 11** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

Patient 12



Bei **Patient 12** detektierten wir Aktivierungen im bilateralen inferioren Parietallappen (DMN) und im rechten FEF (DAN), welche dem Auftreten der Spikes 12 Sekunden zuvor kamen. 4 Sekunden vor Spikebeginn wurden Aktivierungen im bilateralen AI und dem ACC (SN), sowie im bilateralen postcentralen Gyrus und dem bilateralen Cuneus beobachtet, zusätzlich Deaktivierungen im DMN (besonders im bilateralen PREC, PCC und bilateralen angulären Gyrus) und im DLPFC.

Abbildung 2I: Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von **Patient 12** 20 Sekunden vor und nach den GSW. Aktivierungen in gelb, Deaktivierungen in blau ($p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene).

Zusammen genommen waren die Ergebnisse der Einzelpersonenauswertung eher heterogen. Wir konnten interindividuelle Unterschiede bezüglich des zeitlichen Ablaufes der Aktivitätsänderungen sowie der Relation zwischen Aktivierungen und Deaktivierungen in betroffenen Regionen und Netzwerken beobachten. Aktivitätsänderungen begannen 16 bis 0 Sekunden vor dem eigentlichen Auftreten der GSW im Oberflächen-EEG und dauerten bis zu 8 Sekunden nach Spikebeginn an, bezogen auf den vorgegebenen Schwellenwert. Nichtsdestotrotz waren die betroffenen Hirnregionen und Netzwerke bei allen Patienten sehr ähnlich. Im Detail involviert waren: Thalamus, DMN, DAN, SN, Basalganglien, DLPFC und Motorkortex mit SMA. Bedingt durch diese Heterogenität erbrachte die Gruppenanalyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Basierend auf den Ergebnissen der Einzelpersonenauswertung wählten wir die folgenden sieben ROIs für alle weiteren Analysen aus: Thalamus, PREC und mPFC als Teil des DMN, FEF und IPS/superiorer parietaler Kortex stellvertretend für das DAN und die AI und ACC für das SN.

3.2 Analyse der zeitlichen Abfolge des BOLD-Signals

Die Ergebnisse der Mittelwertberechnungen der BOLD-Zeitverläufe aller Patienten für jede ROI sind in *Abbildung 3* dargestellt.

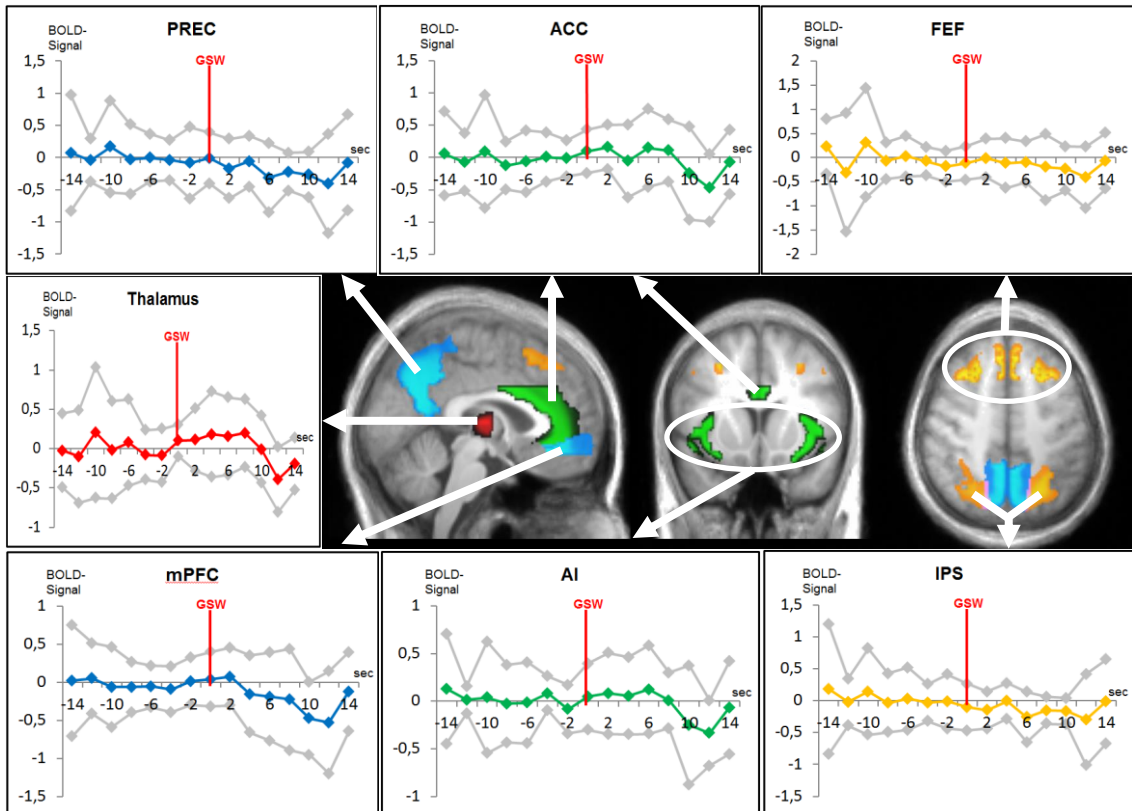


Abbildung 3: Mittlere BOLD-Zeitverläufe während GSW in sieben ROIs 14 Sekunden vor bis 14 Sekunden nach GSW Beginn. Die farbigen Kurven stellen die mittleren BOLD-Zeitkurven dar, die grauen Kurven entsprechen den Standardabweichungen. PREC: Precuneus; ACC: Anteriorer Cingulärer Kortex; FEF: Frontales Augenfeld; mPFC: Medialer Prefrontaler Kortex; AI: Anteriore Insel; IPS: Superiorer Parietaler Kortex mit Intraparietalem Sulcus. (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

Sie zeigten einen BOLD-Signalanstieg im Thalamus 2 Sekunden vor Beginn der GSW und erreichten ihr Plateau 2 Sekunden nach Spikebeginn. Ein Signaleinbruch konnte 10 Sekunden nach Beginn der GSW beobachtet werden. Dies entspricht in etwa der Form der klassischen kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion. In beiden DMN ROIs, d.h. PREC und mPFC, sah die Form der BOLD-Antwort jedoch anders aus: es wurde ein lang andauernder Signalabfall beobachtet, welcher zu Beginn der GSW auftrat. Im mPFC ging diesem Signalabfall ein geringer Aktivitätsanstieg voraus, welcher 4 Sekunden vor Auftreten der GSW begann. Der Verlauf des BOLD-Signals in den DAN ROIs entsprach dem im DMN mit lang andauernden Signalminderungen 2 bis 0 Sekunden vor Spikebeginn. Der Signalverlauf im SN hingegen zeigte einen Anstieg 2 Sekunden vor dem Beginn der Spikes und einen Einbruch bei 10 Sekunden nach GSW-Beginn und ähnelte somit sehr dem thalamischen BOLD-Signal.

Zusammen genommen konnten wir Signalanstiege im Thalamus und im SN, sowie Signalminderungen im DMN und DAN etwa 2 Sekunden vor dem eigentlichen Auftreten der GSW beobachten (siehe auch *Abbildung 4*).

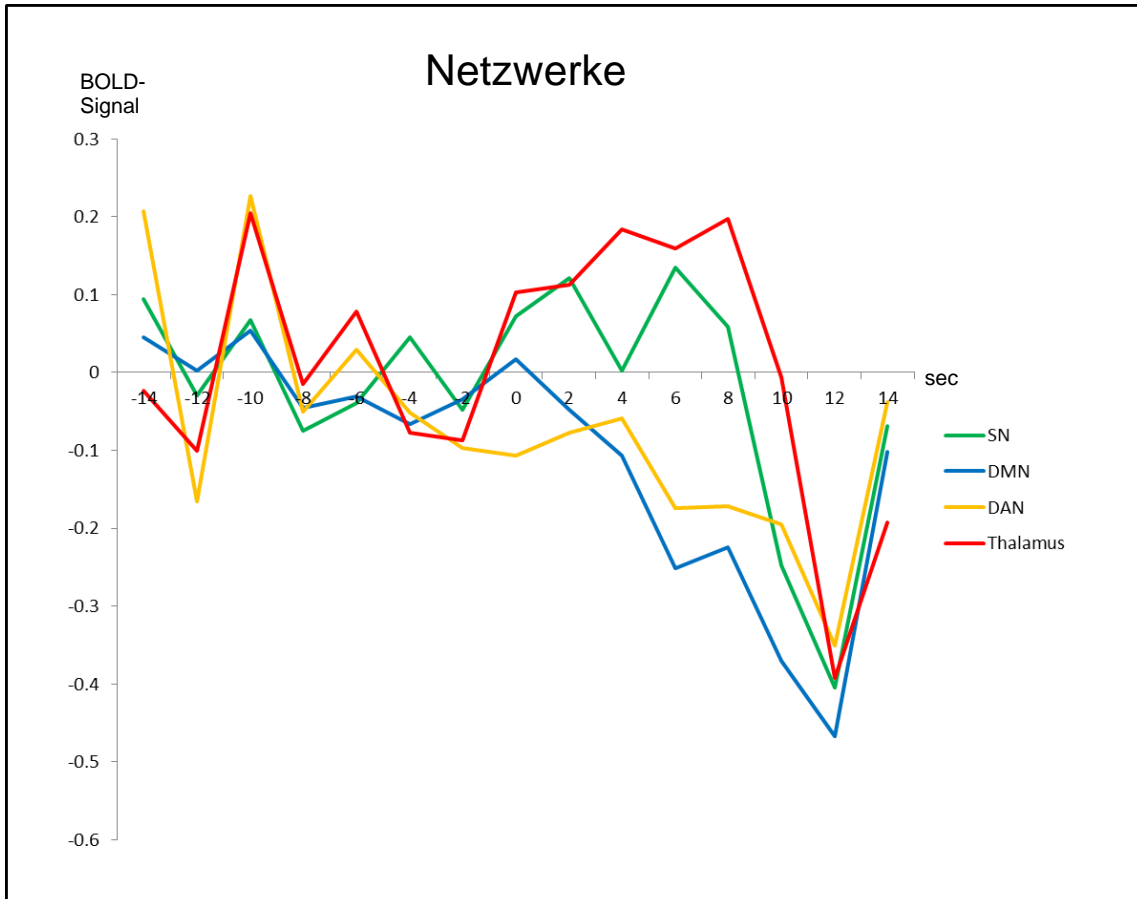


Abbildung 4: Mittlere BOLD-Zeitkurven während GSW in den drei untersuchten Netzwerken und im Thalamus. SN: Saliency Network (bestehend aus Anteriorer Insel und Anteriorem Cingulären Kortex); DMN: Default Mode Network (bestehend aus Precuneus und Medialem Prefrontalen Kortex); DAN: Dorsal Attention Network (bestehend aus Frontalem Augenfeld und Superiorem Parietalen Kortex mit IPS). Die Grafik zeigt Aktivierungen im Thalamus und im SN, sowie Deaktivierungen im BOLD-Signal im DMN und DAN, welche etwa 2 Sekunden vor dem eigentlichen Beginn der GSW auftreten. (Modifiziert aus Klamer. et al., 2018.)

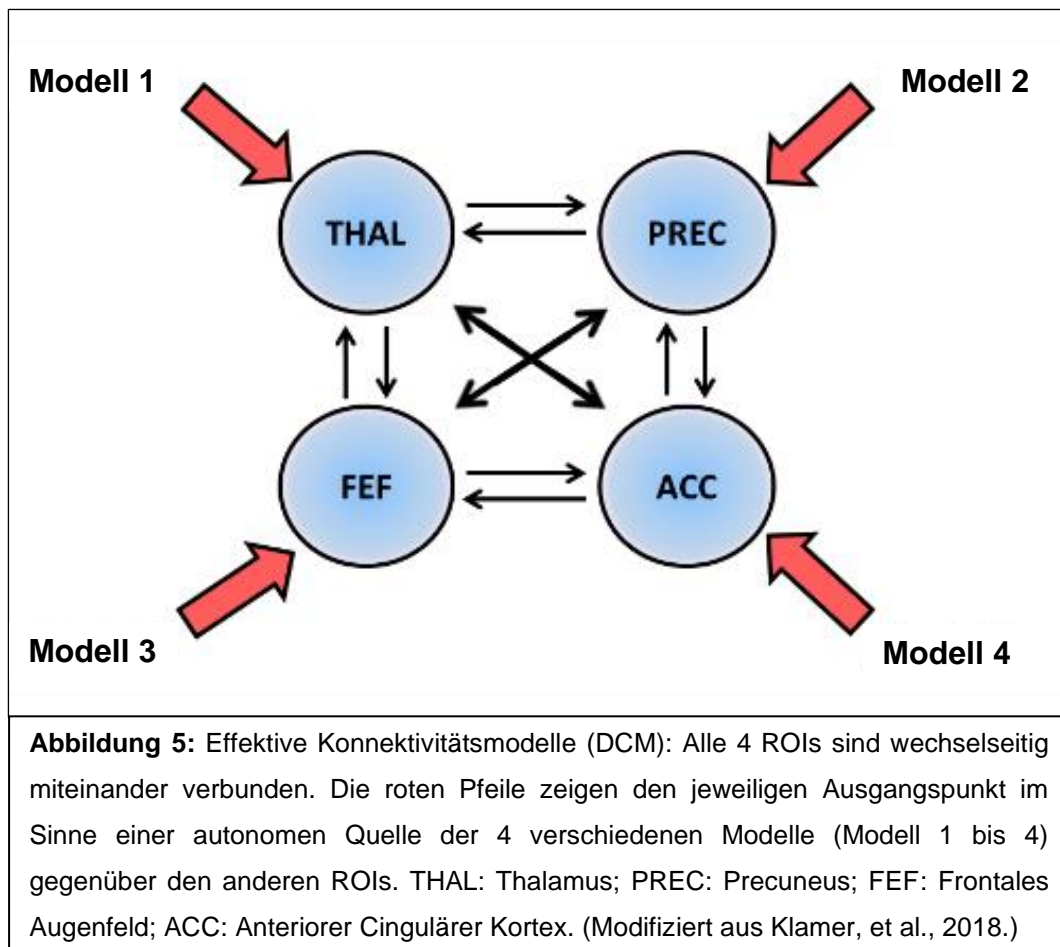
Nach genauerem Betrachten stellten wir fest, dass jeweils die zwei ROIs, welche zum selben RSN gehören, d.h. PREC und mPFC, FEF und IPS, AI und ACC, sehr ähnliche BOLD-Signalverläufe zeigten. Um dies zu objektivieren, errechneten wir den Korrelationskoeffizienten zwischen den jeweiligen ROIs desselben RSN. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 2* aufgeführt. Diese unterstreichen die Ähnlichkeit der Schwankungen der ROIs innerhalb eines RSN, was uns ermöglicht jeweils nur eine ROI pro RSN für die nachfolgenden DCM Analyse zu verwenden. Basierend auf dieser Analyse alleine bleibt jedoch noch unklar, welche Region oder welches Netzwerk die treibende Kraft der GSW bei Patienten mit IGE darstellt.

Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten r zwischen ROIs innerhalb des RSN während GSW sowie Baseline

Patient	GSW			Baseline		
	ACC + Ant. Insel	FEF + IPS	Prefrontal + Precuneus	ACC + Ant. Insel	FEF + IPS	Prefrontal + Precuneus
<i>Patient 1</i>	0.448	0.3191	0.8543	0.6857	0.7703	0.3581
<i>Patient 2</i>	0.433	0.7555	0.891	0.7201	0.6961	0.7301
<i>Patient 3</i>	0.8669	0.5567	0.55	0.8018	0.7494	0.6057
<i>Patient 4</i>	0.4662	0.3128	0.0421	0.227	0.5824	0.8213
<i>Patient 5</i>	0.686	0.2096	0.662	0.5345	0.1653	0.7047
<i>Patient 6</i>	0.8591	0.7039	0.6616	0.7045	0.6077	0.4914
<i>Patient 7</i>	0.7778	0.6299	0.6326	0.8582	0.6745	0.3267
<i>Patient 8</i>	0.8347	0.4253	0.6239	0.2738	-0.3541	0.5754
<i>Patient 9</i>	0.6993	0.836	0.8354	0.7969	0.7314	0.5345
<i>Patient 10</i>	0.2783	0.6422	0.8872	0.435	-0.3741	0.6954
<i>Patient 11</i>	0.7474	-0.0646	0.5527	0.7033	0.201	0.6796
<i>Patient 12</i>	0.5234	-0.2334	0.7292	0.7599	0.5227	0.3568
<i>Mittelwert (SD)</i>	0.6350 (±0.1972)	0.4244 (±0.3311)	0.6602 (±0.2308)	0.6251 (±0.2099)	0.4144 (±0.4138)	0.5733 (±0.1632)

ROI: Region of Interest; RSN: Resting State Network; GSW: generalized spike-wave discharges (dt.: generalisierte Spike-wave Komplexe). (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

3.3 Effektive Konnektivitätsanalyse



Der Bayessche Modellvergleich sollte uns dabei helfen, das Modell zu finden, welches unsere gewonnenen Daten am besten erklärt. Auf diese Weise identifizierten wir **Modell 2** als das statistisch Wahrscheinlichste bei 6 Patienten, d.h. neuronale Aktivität, welche im PREC ihren Ursprung nimmt und die anderen ROIs antreibt. Hiervon war bei einem Patienten der Unterschied der Log-Evidenzen signifikant (d.h. größer als 3).

Modell 3, d.h. vorangehende Aktivität im FEF, welche die anderen ROIs antreibt, wurde bei 3 Patienten als das am besten passende Modell identifiziert (in einem Fall signifikant), gefolgt von Modell 2, welches bei all diesen Patienten unsere Werte am zweitbesten erklären konnte.

Modell 1, also der Thalamus als treibende Kraft, war signifikant besser bei insgesamt 2 Patienten, wohingegen **Modell 4** nur bei einem Patienten die Ergebnisse am besten erklären konnte (nicht signifikant).

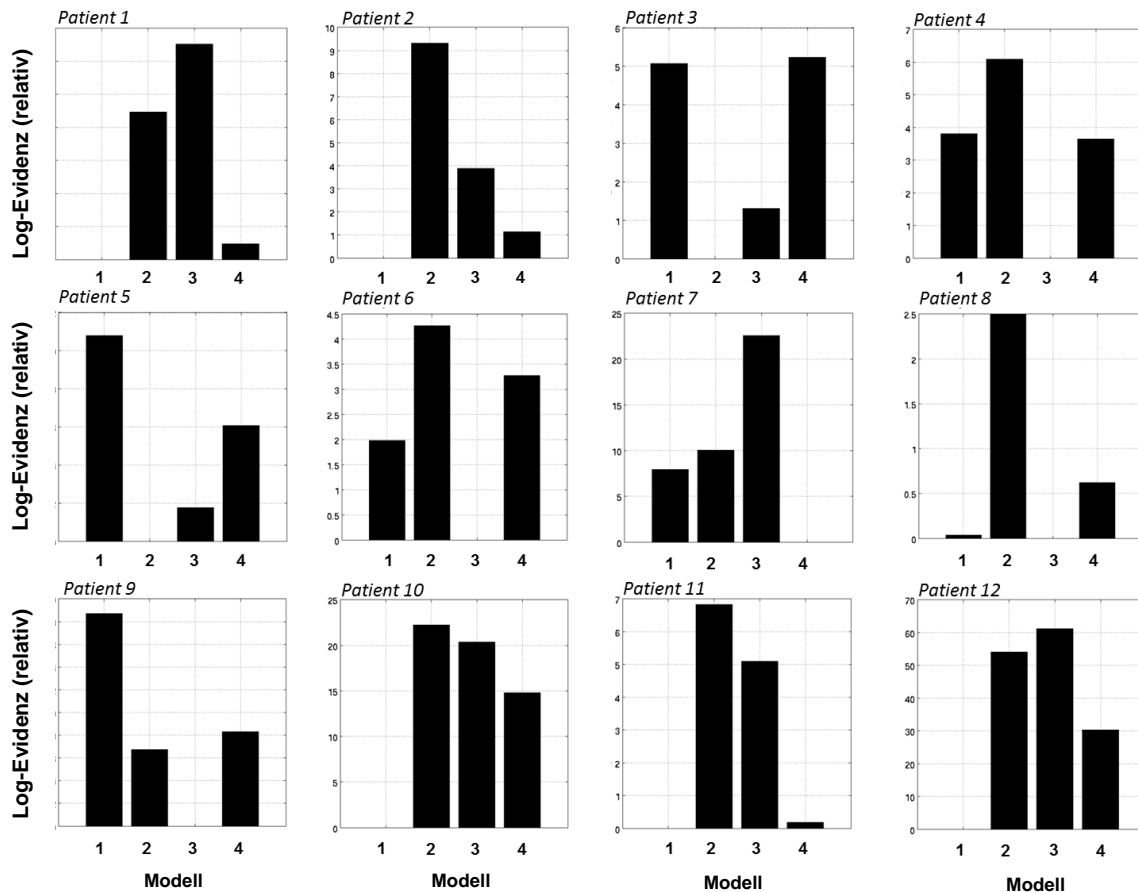


Abbildung 6: DCM Analyse aller Probanden. Der Bayessche Modellvergleich identifizierte Modell 2 – d.h. neuronale Aktivität nimmt ihren Ursprung im PREC und treibt die anderen ROIs an – als die wahrscheinlichste Konstellation bei 6 Patienten im Vergleich zu den übrigen Modellen. Modell 3 – d.h. Aktivität beginnend im FEF treibt die anderen ROIs an – wurde als am besten passendes Modell bei 3 Patienten identifiziert. Modell 1 – also Thalamus als treibende Kraft – war bei 2 Patienten am passendsten, wohingegen Modell 4 lediglich in einem Fall am besten zutraf. (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

Tabelle 3: DCM F Werte (d.h. negative log-Evidenzen) für jedes Modell als Einzelpersonenauswertung

Patient	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
Patient 1	F = -8082.2	F = -8077.8	F = -8075.7	F = -8081.8
Patient 2	F = -5673.7	F = -5664.4	F = -5669.8	F = -5672.6
Patient 3	F = -2821.1	F = -2826.2	F = -2824.9	F = -2821
Patient 4	F = -8813.1	F = -8810.8	F = -8816.9	F = -8813.3
Patient 5	F = -3902.9	F = -3913.7	F = -3911.9	F = -3907.6
Patient 6	F = -3872.4	F = -3870.1	F = -3874.4	F = -3871.1
Patient 7	F = -6266.3	F = -6264.2	F = -6251.7	F = -6274.2
Patient 8	F = -7445.3	F = -7442.8	F = -7445.3	F = -7444.7
Patient 9	F = -7958.5	F = -7970.5	F = -7977.2	F = -7968.9
Patient 10	F = -8292.6	F = -8270.3	F = -8272.2	F = -8277.8
Patient 11	F = -3400.5	F = -3393.7	F = -3395.4	F = -3400.4
Patient 12	F = -8828.2	F = -8774.1	F = -8766.9	F = -8797.9

Abbildung 6 zeigt die relativen Log-Evidenzen der vier Modelle bei jedem Patienten. Tabelle 3 (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.) listet die F-Werte auf, welche den negativen Log-Evidenzen in absoluten Zahlen entsprechen.

Die Gruppenanalyse der Daten zeigte, dass Modell 2 wahrscheinlicher ist als die anderen drei Modelle (Abbildung 7).

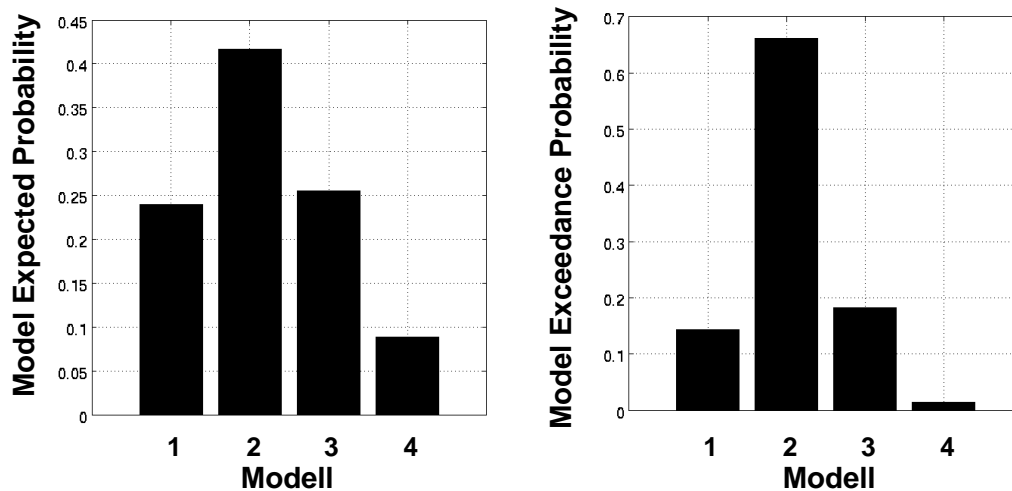


Abbildung 7: DCM Gruppenanalyse: Der Modellvergleich identifizierte Modell 2 als wahrscheinlichste Konstellation verglichen mit den anderen drei Modellen, d.h. Aktivität im Precuneus treibt die Veränderungen in den übrigen ROIs an. (Modifiziert aus Klamer, et al., 2018.)

Demzufolge weisen diese Ergebnisse trotz etwaiger Heterogenität darauf hin, dass das DMN in der Genese der GSW bei IGE-Patienten die treibende Kraft darstellt.

Ungeachtet der Ergebnisse der Korrelationsanalyse wollten wir ausschließen, dass die Wahl der ROI der jeweiligen RSN einen Einfluss auf die Ergebnisse der DCM Analyse hat. Daher führten wir die Analyse erneut mit den ausgetauschten ROIs (d.h. mPFC anstelle von PREC, IPS anstatt FEF und AI statt ACC) durch, was dieselben Ergebnisse lieferte wie oben beschrieben (Daten nicht dargestellt).

4 Diskussion

Wir führten 12 Patienten mit IGE und GSW einer EEG-fMRT-Untersuchung zu, um den bei der Generierung von GSW beteiligten Mechanismus aufzuklären. Mithilfe einer klassischen GLM Analyse identifizierten wir Hirnregionen und Netzwerke, die hieran beteiligt sind. Trotz der interindividuellen Unterschiede bezüglich des zeitlichen Ablaufs der Aktivitätsänderungen sowie der Relation von Aktivierungen und Deaktivierungen, zeigten alle Patienten starke Übereinstimmungen, was die betroffenen Hirnareale betrifft. So beobachteten wir Aktivitätsveränderungen im Thalamus, DMN, DAN, SN, Basalganglien, DLPFC und Motorkortex mit SMA. Die Auswertung des BOLD-Zeitverlaufs erbrachte die zeitliche Abfolge von Aktivierungen und Deaktivierungen innerhalb dieser Regionen. Um den Generator der GSW bei IGE-Patienten zu identifizieren, verwendeten wir DCM. Bei den meisten Patienten zeigte sich, dass Aktivitätsänderungen in DMN Regionen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von GSW spielen.

4.1 An GSW beteiligte Netzwerke

Am markantesten waren die BOLD-Signalanstiege im Thalamus, was wir bei sechs Patienten bei einer vorgegebenen Schwelle ($p < 0,05$, Clusterlevel korrigiert) beobachten konnten. Das Herabsetzen der Schwelle ergab thalamische Aktivierungen bei allen Patienten (Daten nicht dargestellt). Betrachtet man die bereits bestehende Literatur, so wird deutlich, dass man sich über die zentrale Rolle des Thalamus in der Pathophysiologie der GSW einig ist. Verschiedene Studien haben thalamische Aktivierungen während Absencen bei Tieren (Blumenfeld, 2005) und Menschen (Bai, et al., 2010; Benuzzi, et al., 2015; Benuzzi, et al., 2012; Carney, et al., 2010; Labate, et al., 2005; Laufs, et al., 2006; Moeller, et al., 2010; Moeller, et al., 2008a; Moeller, et al., 2008b; Pugnaghi, et al., 2014; Salek-Haddadi, et al., 2003) gezeigt. Nichtsdestotrotz bleibt seine genaue Rolle bei der Entstehung und/oder

Aufrechterhaltung der GSW weiterhin Gegenstand von Diskussionen (Blumenfeld, 2005; Meeren, et al., 2005).

Das Default Mode Network besteht aus dem medialen prefrontalen Kortex (ventraler und dorsaler Abschnitt), dem posterioren cingulären Kortex und benachbarten Precuneus sowie dem lateralen parietalen Kortex. Die Aufgabe des ventralen medialen prefrontalen Kortex besteht im Empfangen sensorischer Information von der Außenwelt und vom Körper über den orbitofrontalen Kortex und im Übermitteln dieser Information an den Hypothalamus, die Amygdala und das periaquäduktale Grau des Mesencephalons. Er befasst sich mit sozialem Verhalten, Stimmung und Antrieb und bestimmt somit zu einem großen Teil die individuelle Persönlichkeit (Ongür & Price, 2000; Raichle, 2015). Der dorsale mediale prefrontale Kortex ist mit selbstbezogenen Beurteilungen assoziiert. So zeigten sich Aktivitätssteigerungen bei der Bewertung von emotionalen Bildern im DMPC begleitet von Deaktivierungen im VMPC, was zu der Annahme passt, dass aufmerksamkeitsfordernde Aufgaben die emotionale Verarbeitung abmildern (Gusnard, et al., 2001; Lang, et al., 1997; Raichle, 2015). Der posteriore cinguläre Kortex und der mediale Precuneus, gemeinsam mit den lateralen parietalen Komponenten des DMN stehen in Zusammenhang mit der Erinnerung kürzlich gelernter Inhalte. Dieses Zusammenspiel lässt sich auch im Resting-state MRT beobachten, wo sich eine funktionelle Konnektivität zwischen Hippocampus und den posterioren Elementen des DMN zeigt (Vincent, et al., 2006; Raichle, 2015).

Das DMN ist im Allgemeinen aktiv, wenn sich das Gehirn in wachem Ruhezustand (Resting-state) befindet und trägt damit zum Bewusstsein bei. Die Aktivität innerhalb dieses Netzwerkes nimmt bei diversen zielgerichteten Aufgaben ab, weshalb es auch als „Task-negative network“ bezeichnet wird (siehe auch (Raichle, 2015)).

Zusätzlich konnten Antikorrelationen zwischen dem DMN und dem „Task-positiven Netzwerk“ im Resting-state beobachtet werden (Fox, et al.,

2005; Raichle, 2015). Unter dem Task-positiven Netzwerk versteht man das DAN (Corbetta & Shulman, 2002; Fox, et al., 2006; Raichle, 2015) und Elemente des frontoparietalen Kontrollnetzwerks (Fair, et al., 2007; Seeley, et al., 2007; Raichle, 2015). So zeigen sich bei der Ausübung neuer, aufmerksamkeitsfordernder Aufgaben Aktivitätssteigerungen im DAN begleitet von Deaktivierungen im DMN (Raichle, 2015).

Das DMN wurde zuerst im Zusammenhang mit dem Resting-state entdeckt und wurde somit in erster Linie mit einem Zustand ruhiger Entspannung, Tagträumen oder stimulusunabhängiger Gedanken in Verbindung gebracht (Andrews-Hanna, et al., 2010a; Raichle, 2015). Dies lag auch nahe, da spontane Gedanken für gewöhnlich persönliche Elemente über die eigene Vergangenheit oder Zukunft enthalten und dies somit Teile der Funktion des DMN abdeckt (Raichle, 2015). Tatsächlich sind die funktionellen Konnektivitätsmuster im Resting-state bewusstseinsüberschreitend, da sie ebenfalls unter Anästhesie sichtbar sind (Greicius, et al., 2008; Raichle, 2015), sowie in frühen Schlafstadien (Fukunaga, et al., 2006; Larson-Prior, et al., 2009; Raichle, 2015). Daher ist davon auszugehen, dass die intrinsische Aktivität des DMN nicht hauptsächlich nur das Resultat ungerichteter, bewusster Kognitionen wie Tagträumen ist (Christoff, et al., 2009; Raichle, 2015). Hampson, et al. beobachteten darüber hinaus eine Korrelation zwischen kognitiver Funktion und intrinsischer Konnektivität innerhalb des DMN. Mittels ROI Analysen konnte gezeigt werden, dass eine stärkere Konnektivität zwischen dem posterioren Cingulum und den medialen prefrontalen Anteilen des DMN mit einem besseren Abschneiden bei Gedächtnisaufgaben einhergeht (Hampson, et al., 2006; Seeley, et al., 2007).

Es wurde außerdem gezeigt, dass die Aktivität im DMN ebenfalls während Absenzen und GSW abnimmt (Bai, et al., 2010; Benuzzi, et al., 2015; Benuzzi, et al., 2012; Carney, et al., 2010; Gotman, et al., 2005; Hamandi, et al., 2006; Laufs, et al., 2006; Moeller, et al., 2010; Moeller, et al., 2008a; Moeller, et al., 2008b; Pugnaghi, et al., 2014; Vaudano, et al., 2009).

Dies wurde zunächst als hämodynamisches Korrelat des beeinträchtigten Bewusstseins während Absenzen diskutiert (Gotman, et al., 2005; Hamandi, et al., 2006; Laufs, et al., 2006; Moeller, et al., 2008a; Moeller, et al., 2008b; Pugnaghi, et al., 2014). Netzwerk-Studien haben ebenso eine verminderte funktionelle Netzwerkkonnektivität innerhalb des DMN während GSW gezeigt (Zhang, et al., 2014) genauso wie zwischen DMN, SN und DAN bei Patienten mit CAE (Li, et al., 2015).

Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass eine Dysfunktion innerhalb dieser Regelkreise zu der Generierung von generalisierten Anfällen beiträgt. Um dies genauer zu erklären, haben Ji und Kollegen (2015) die funktionelle Konnektivitätsstärke (Functional Connectivity Strength, FCS) in 5 kortikothalamischen Netzwerken im Resting-state fMRT bei 97 Patienten mit IGE und 123 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Sie waren in der Lage, Epizentren im kortikothalamischen Netzwerk mit abnormaler FCS bei IGE-Patienten zu identifizieren. Diese befanden sich im supplementären Motorkortex (SMA), im Prämotorkortex, im Pulvinar, im ventrolateralen Thalamuskern und im DMN-Pulvinar-Netzwerk. Li, et al. (2015) weiteten diese Analysen aus, indem sie die FCS von 12 Resting-state Netzwerken von Kindern mit CAE und gesunden Kontrollpersonen verglichen, und herausfanden, dass Patienten mit CAE eine signifikant gestörte FCS aufwiesen, insbesondere im DMN, im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) (bilateraler intraparietaler Sulcus, frontales Augenfeld und mittlerer Temporallappen) und im Salience Network (anteriore Insel, cingulärer Kortex und temporoparietale Junktionszone). Netzwerke, die in GSW bei JME-Patienten involviert sind, sind das Basalganglien-Netzwerk (Putamen, Nucleus caudatus, Pallidum und Parahippocampus), DMN, Self-Referential Network (bilateraler medial-ventraler prefrontaler Kortex und anteriores Cingulum) und frontale Netzwerke (Dong, et al., 2016). Dies schließt den Kreis zwischen Netzwerk-Studien und Quellenanalyse durch die Zusammenfassung von Arealen, die in die Generierung von Spike-wave Entladungen involviert sind, und deren Zuordnung zu gut charakterisierten Hirnnetzwerken.

Wir beobachteten Aktivitätsveränderungen in DMN-Regionen bei 10 von 12 Patienten (83%). 4 (40%) dieser Patienten zeigten dem Beginn der im Oberflächen-EEG sichtbaren GSW einige Sekunden vorausgehende Aktivierungen, gefolgt von Deaktivierungen im DMN um den Zeitpunkt des eigentlichen Auftretens der GSW. Drei Patienten (30%) zeigten lediglich Deaktivierungen und die verbleibenden 3 (30%) ausschließlich Aktivierungen. Dies unterstreicht die herausragende Rolle des DMN bei GSW, zeigt jedoch auch die Heterogenität der Aktivitätsmuster in unserer Patientenkohorte.

Die Rolle des DAN bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien ist weniger gut etabliert. Es setzt sich zusammen aus dem frontalen Augenfeld und dem intraparietalen Sulcus mit angrenzendem superioren parietalen Kortex und ist beteiligt an Top-down Prozessen, indem es die zielgerichtete (Top-down) Selektion der Stimuli und Antworten vorbereitet und ausführt (Corbetta & Shulman, 2002).

Es gibt Anhaltspunkte für die Existenz spezifischer Netzwerke, die für unterschiedliche Aspekte von Aufmerksamkeit zuständig sind. Ein System, welches Teile des intraparietalen Kortex und superioren frontalen Kortex beinhaltet, ist an der Vorbereitung und Ausführung zielgerichteter (Top-down) Stimulusselektion und Antwort auf den jeweiligen Stimulus beteiligt. Das andere System, das den temporoparietalen Kortex und inferioren frontalen Kortex einschließt, ist weitestgehend mit der rechten Hemisphäre assoziiert und nicht an Top-down Prozessen beteiligt. Vielmehr ist dieses System spezialisiert auf die Detektion verhaltensrelevanter Stimuli, v.a. wenn diese besonderes hervorstechen oder unerwartet auftreten. Somit fungiert dieses frontoparietale Netzwerk als „Ausschaltknopf“ für das dorsale System, indem es die Aufmerksamkeit auf hervorspringende Dinge lenkt (Corbetta & Shulman, 2002).

Unter der Top-down Verarbeitung wird der Informationsfluss von höheren zu niedrigeren Zentren verstanden, bei dem Kenntnisse vermittelt werden, die eher von vorhergehenden Erfahrungen abgeleitet werden und weniger

von der sensorischen Stimulation abhängen. Ein Beispiel hierfür wäre das Lenken der Aufmerksamkeit durch einen Museumsführer beim Betrachten eines Gemäldes. Durch die Beschreibung des Guides wird die Aufmerksamkeit des Betrachters auf bestimmte Aspekte gelenkt. Wissen und Erwartungen erlauben es uns somit, uns auf Details zu fokussieren, die wir andernfalls womöglich nicht bemerkt hätten. Unsere Kognition unterstützt unsere Sichtweise und hilft bei der Entscheidung, was wichtig ist und was nicht. Die Bottom-up Verarbeitung hingegen beschreibt die Informationsverarbeitung, die ausschließlich in eine Richtung voranschreitet: Vom sensorischen Input über die Analyse der Wahrnehmung bis hin zum motorischen Output, ohne das Einbeziehen von Feedbackinformationen wie bei Top-down Prozessen. Somit kann die visuelle Wahrnehmung auch durch externe Ereignisse dominiert werden. Beispielsweise wenn unsere Augen zunächst von den eher hervorstechenden Aspekten eines Gemäldes angezogen werden, oder gar ein plötzlicher Feueralarm unsere Aufmerksamkeit auf sich zieht. Unerwartete, neuartige, hervorspringende und möglicherweise gefährliche Ereignisse haben in unserem Gehirn eine hohe Priorität und werden auf Kosten von aktuellem Verhalten und neuraler Aktivität verarbeitet (Corbetta & Shulman, 2002).

Im alltäglichen Leben wird die visuelle Aufmerksamkeit durch beide Systeme kontrolliert: durch kognitive Faktoren (Top-down) wie Wissen, Erfahrung und eigene Ziele, sowie durch Bottom-up Faktoren, die die sensorische Simulation widerspiegeln. Die dynamische Interaktion zwischen all diesen Faktoren bestimmt, wem oder was wir unsere Aufmerksamkeit in der visuellen Umgebung schenken (Corbetta & Shulman, 2002).

Wir konnten die Beteiligung des DAN bei GSW bei 6 (50%) Patienten nachweisen: Vier (67%) davon zeigten Aktivierungen, einer Deaktivierungen und bei einem Patienten waren sowohl Deaktivierungen als auch nachfolgend Aktivierungen sichtbar. Die veränderte funktionelle

Konnektivität innerhalb des DAN und zwischen DAN und anderen RSNs wurde bereits zuvor beschreiben und die Rolle dieses Netzwerkes bei der Pathophysiologie der GSW unterstrichen (Li, et al., 2015; Wang, et al., 2011; Zhang, et al., 2014).

Seeley, et al. (2007) untersuchten die intrinsische Aktivität der bei der Ausführung von Aufgaben aktivierten Netzwerke und identifizierten im rechten Frontallappen zwei unterschiedliche Netzwerke, die typischerweise während funktioneller MRT-Aufnahmen aktiviert sind. Sie unterscheiden somit ein Salience Network von einem Executive Control Network. Ihre Untersuchungen basierten auf der Annahme, dass das „ruhende“ Gehirn nie wirklich zur Ruhe kommt, sondern vielmehr bei der Abwesenheit einer Aufgabe eine kohärente Hirnaktivität demonstriert werden kann (Beckmann, et al., 2005; Seeley, et al., 2007).

Das Executive Control Network befindet sich im DLPFC und ist am Arbeitsgedächtnis und verschiedenen Kontrollprozessen beteiligt (Curtis & D'Esposito, 2003; Kerns, et al., 2004; Seeley, et al., 2007).

Das Salience Network umfasst die anteriore Insel und den dorsalen anterioren cingulären Kortex und spielt eine Rolle bei interozeptiver und autonomer Verarbeitung. Es wird aktiv als Antwort auf verschiedene schnell wahrgenommene Reize, welche aus der Umgebung hervorstechen, inklusive Emotionen, homoöstatische Regulation und Belohnung (Ongür & Price, 2000; Menon & Levitin, 2005; Seeley, et al., 2007). So zeigten die Untersuchungen, ob interindividuelle Unterschiede bezüglich der intrinsischen Konnektivitätsstärke mit persönlichen Gedanken und Gefühlen korrelieren, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Angst unmittelbar vor der MRT-Untersuchung und der gemessenen funktionellen Konnektivität, wodurch die Rolle des Salience Network bei der Verarbeitung von interozeptiven-autonomen Prozessen deutlich wird (Seeley, et al., 2007). Außerdem konnte in Studien eine inverse Korrelation zwischen dem Salience Network, beziehungsweise dem Executive Control Network und dem Default Mode Network

nachgewiesen werden (Greicius, et al., 2003; Seeley, et al., 2007). Die Rolle des SN bei IGE Patienten wurde in der Literatur allerdings bisher nur spärlich beschrieben.

Wir beobachteten Aktivitätssteigerungen im SN bei 7 (58%) von 12 Patienten beim vorgegebenen Schwellenwert. Netzwerkstudien bei IGE Patienten bestätigen dieses Ergebnis, indem sie eine veränderte Konnektivität innerhalb des SN und zwischen diesem und anderen RSNs, wie dem DMN und DAN aufzeigen (Dong, et al., 2016; Li, et al., 2015; Luo, et al., 2014; Zhang, et al., 2014). Dies könnte ein Hinweis auf eine veränderte Verarbeitung von hervorspringenden Reizen bei IGE Patienten sein und ist möglicherweise mit einer Dysfunktion der Aufmerksamkeit während einer Absence assoziiert.

4.2 **BOLD-Zeitverlauf von Aktivierungen und Deaktivierungen**

Verschiedene Studien bei gesunden Probanden haben den Nachweis erbracht, dass die hämodynamische Antwort je nach Hirnregion variieren kann und sich nicht notwendigerweise mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion, welche in der konventionellen GLM Analyse verwendet wird, deckt (Handwerker, et al., 2004; Meltzer, et al., 2008; Miezin, et al., 2000; Neumann, et al., 2003). Unterschiede bezüglich Zeit und Form zwischen der kanonischen HRF und der eigentlichen BOLD-Signalkurve wurden ebenso mehrfach bei Epilepsiepatienten beschreiben (Bai, et al., 2010; Grouiller, et al., 2010; Storti, et al., 2013). Der Grund hierfür bleibt jedoch unklar. Des Weiteren haben mehrere Studien über fMRT-Signaländerungen bei IGE Patienten berichtet, welche dem Beginn der im Oberflächen-EEG sichtbaren GSW einige Sekunden vorausgingen (Bai, et al., 2010; Benuzzi, et al., 2012; Carney, et al., 2010; Moeller, et al., 2010; Moeller, et al., 2008a). Es wurde die Hypothese

aufgestellt, dass der Grund hierfür sein könnte, dass die standardisierte HRF die neurovaskuläre Kopplung nicht korrekt an allen Orten und zu jederzeit widerspiegelt und/oder elektrische Vorgänge im Gehirn nicht gleichförmig mit den Signalen im Oberflächen-EEG beginnen bzw. enden (Bai, et al., 2010).

Dies führte uns zu der direkten Analyse des BOLD-Signals, um die zeitliche Abfolge und das Zusammenspiel von Aktivierungen und Deaktivierungen in einer Reihe von ausgewählten ROIs aufzulösen. Die Gruppenanalyse deckte Signalanstiege im Thalamus und SN, sowie Signalminderungen im DMN und DAN auf, welche etwa 2 Sekunden vor dem Einsetzen der GSW auftraten. Während die thalamischen Aktivitätsänderungen stark der Kurve der kanonischen HRF ähnelten, wichen die BOLD-Signale der anderen ROIs hiervon beträchtlich ab. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Bai und Kollegen (2010) überein, die eine dem HRF Modell ähnliche Signalkurve ebenfalls ausschließlich im Thalamus und in keiner anderen untersuchten ROI beobachten konnten. Wie auch in der GLM Analyse zeigten sich bei der BOLD-Signalauswertung auf Ebene der Einzelpersonen jedoch eine gewisse interindividuelle Heterogenität, welche sich in den relativ starken Standardabweichungen widerspiegelt. Diese Diskrepanz bezüglich des BOLD-Zeitverlaufs verglichen mit der klassischen GLM Analyse muss deshalb einerseits der interindividuellen Variabilität bei den fMRT-Aktivitätsveränderungen und andererseits den Unterschieden zwischen dem eigentlichen zeitlichen Verlauf der BOLD-Signale und der Form der klassischen kanonischen HRF zugeschrieben werden. Nichtsdestotrotz unterstreichen unsere Ergebnisse die Beobachtung, dass eine einfache GLM Analyse nicht ausreichend geeignet ist, um GSW assoziierte Hirnaktivitätsänderungen zu untersuchen, da die kanonische HRF nicht in allen Hirnregionen den zeitlichen Verlauf des eigentlichen BOLD-Signals widerspiegelt. Wir schlagen daher die direkte Untersuchung des BOLD-Signals, also der reinen Aktivierungslevel vor bzw. ROI spezifische HRFs für die Analyse zu verwenden.

Eine interessante Beobachtung, welche aus dieser Analyse resultiert, ist das Wechselspiel zwischen verschiedenen RSNs. Während das DMN und DAN während der GSW deaktiviert erscheinen, befinden sich Thalamus und SN im aktivierten Zustand. Intrinsische Verbindungen zwischen Thalamus und ROIs, welche zum SN gehören, wurden bereits zuvor beschrieben und sind assoziiert mit sympathischen Efferenzen und interozeptivem Feedback (Seeley, et al., 2007). Demzufolge hat es den Anschein, dass während GSW der Bewusstseinszustand und Top-down Prozesse, also die bewusst gerichtete Aufmerksamkeit, runterreguliert werden, während der Verstand interozeptiver autonomer Verarbeitung durch das Zusammenspiel von Thalamus, FEF und ACC zugänglich ist.

4.3 Effektive Konnektivitätsanalyse deckt die treibende Kraft hinter GSW auf

Dynamic Causal Modelling ist eine Methode, um die effektive Konnektivität zwischen Hirnregionen zu beurteilen, d.h. den kausalen Einfluss, den ein neuronales System auf andere ausübt (Friston, et al., 2003). Es kann dazu verwendet werden, um zu testen welche Hirnregion welche antreibt, indem verschiedene Modelle der interagierenden Regionen oder Knotenpunkte erstellt werden und es das am besten passende Modell durch Vergleiche herausfindet. Dies macht DCM zu einem sehr attraktiven Werkzeug in der Epilepsiediagnostik, wo die entscheidende Frage die nach dem eigentlichen Fokus oder Ursprung der epileptischen Aktivität ist. DCM wurde bereits erfolgreich dazu verwendet, die effektive Konnektivität in epileptischen Netzwerken auf patientenspezifischer Einzelpersonenebene zu untersuchen (Klamer, et al., 2015; Murta, et al., 2012; Vaudano, et al., 2013; Vaudano, et al., 2012) genauso wie in einer kleinen Gruppe von Patienten mit IGE (Vaudano, et al., 2009). Letztere untersuchten die effektive Konnektivität zwischen Precuneus, Thalamus und prefrontalem Kortex, um eine kausale Hierarchie während der GSW herauszufinden.

Ihre Ergebnisse wiesen darauf hin, dass trotz einiger interindividueller Unterschiede die Aktivität im Precuneus die Weichen für epileptische Aktivität innerhalb einer thalamo-kortikalen Schleife stellt.

Wir untersuchten die effektive Konnektivität zwischen drei RSNs, d.h. DMN, DAN und SN und dem Thalamus, um die treibende Kraft hinter den GSW zu ermitteln. Unsere Ergebnisse erbrachten den Hinweis, dass der Ursprung vom Precuneus – stellvertretend für das DMN – ausgeht und dieser somit bei den meisten Patienten Wegbereiter für die epileptische Aktivität ist. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Vaudano und Kollegen (2009) überein. Allerdings beobachteten wir bei der Einzelpersonenauswertung einige Unterschiede bezüglich der kausalen Hierarchie der Netzwerke, welche die epileptische Aktivität antreiben. Dies ist möglicherweise der Heterogenität dieses Syndroms geschuldet trotz des scheinbar homogenen Phänotyps.

4.4 **Stärken und Grenzen**

Unsere Resultate waren eher heterogen, was mitunter der relativen geringen Zahl an von uns eingeschlossenen Patienten zugeschrieben werden muss (12 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen). Dennoch erhielten wir stabile Ergebnisse in der Einzelpersonenauswertung mit signifikanten Aktivierungen und Deaktivierungen bei einem Grenzwert von $p < 0,05$, korrigiert auf Clusterebene für jeden einzelnen Patienten. Ein weiterer Grund für die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der relativen Heterogenität unserer Patientenkohorte liegen, da wir Patienten mit verschiedenen IGE Syndromen, d.h. unterschiedlichen Genotypen, eingeschlossen haben. Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten mit CAE/JAE und JME mit häufigen (Poly-) Spike-wave Komplexen im EEG zusammen. Um homogenere Ergebnisse zu erzielen, wäre die

Untersuchung einer Kohorte mit einer eindeutigen zugrunde liegenden genetischen Mutation vorzuziehen.

4.5 **Schlussfolgerung**

Wir konnten zeigen, dass Aktivitätsveränderungen während GSW durch gewisse Netzwerke im Gehirn, d.h. DMN, DAN und SN und dem Thalamus vermittelt werden. Während der GSW zeigen sich das DMN und DAN deaktiviert, wohingegen das SN und der Thalamus Aktivierungen aufweisen, was eine Down-Regulation des Bewusstseins zugunsten einer gesteigerten interozeptiven autonomen Verarbeitung anzeigt. Das DMN scheint dabei eine Schlüsselrolle als treibende Kraft hinter diesen Veränderungen zu besitzen. Insgesamt gab es allerdings auch klare Unterschiede in den Aktivitätsmustern zwischen den einzelnen Patienten, was auf eine signifikante Heterogenität bei IGE trotz des scheinbar homogenen klinischen und elektroenzephalographischen Bildes hindeutet.

5 Zusammenfassung

Der Zweck unserer Studie war die Identifikation der Netzwerke, welche an der Generierung und zeitlichen Entwicklung von GSW beteiligt sind, um Rückschlüsse auf den Ursprung und die Ausbreitung der epileptischen Aktivität ziehen zu können. Hierfür wurde mittels EEG-fMRT Lokalisation und Propagation von Spike-wave Komplexen bei Patienten mit IGE (sowohl CAE/JAE als auch JME) auf intra- und interindividueller Ebene untersucht, um die jeweils beteiligten Strukturen herauszufinden. Auf diese Weise konnten wir die epileptische Aktivität mit der BOLD-Antwort des fMRT korrelieren und die aktivierten Regionen identifizieren.

Im Ergebnis zeigte sich, dass trotz interindividueller Unterschiede, was die zeitliche Abfolge der Aktivitätsänderungen betrifft, die betroffenen Hirnareale bei allen Patienten durchweg sehr ähnlich waren. Wir beobachteten Signalveränderungen im Thalamus, DMN, Dorsal Attention Network, Saliency Network, Basalganglien, dorsolateralen prefrontalen Kortex und im Motorkortex mit supplementärem Motorkortex. So detektierten wir Deaktivierungen im DMN und DAN und Aktivierungen in SN und Thalamus, welche jeweils dem Beginn der GSW im EEG einige Sekunden voraus gingen. Die DCM Analyse erbrachte letztendlich, dass die treibende Kraft der GSW in IGE im DMN begründet liegt.

Das beobachtete Wechselspiel zwischen DMN, DAN, SN und Thalamus zeigt eine Runterregulierung des Bewusstseins zugunsten einer verstärkten interozeptiven autonomen Verarbeitung. Das DMN scheint eine zentrale Rolle als Antriebskraft hinter diesen Veränderungen zu spielen. Insgesamt gab es jedoch deutliche Unterschiede in den Aktivitätsmustern der einzelnen Patienten, was eine signifikante Heterogenität in IGE bedeutet trotz des scheinbar homogenen klinischen Bildes.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Anatomische Darstellung ausgewählter funktioneller Netzwerke
- Abbildung 2a-l:** Aktivitätsmuster durch BOLD-Signalveränderungen von Patient 1-12 20 Sekunden vor und nach den GSW
- Abbildung 3:** Mittlere BOLD-Zeitverläufe während GSW in sieben ROIs 14 Sekunden vor bis 14 Sekunden nach GSW Beginn
- Abbildung 4:** Mittlere BOLD-Zeitkurven während GSW in den drei untersuchten Netzwerken und im Thalamus
- Abbildung 5:** Effektive Konnektivitätsmodelle (DCM)
- Abbildung 6:** DCM Analyse aller Probanden
- Abbildung 7:** DCM Gruppenanalyse

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Patientendaten

Tabelle 2: Korrelationskoeffizienten r zwischen ROIs innerhalb des RSN während GSW sowie Baseline

Tabelle 3: DCM F Werte (d.h. negative log-Evidenzen) für jedes Modell als Einzelpersonenauswertung

8 Literaturverzeichnis

- Andrews-Hanna J. R., Reidler J. S., Huang C., Buckner R. L. 2010a. 'Evidence for the default network's role in spontaneous cognition', *J Neurophysiol*, 104: 322-35.
- Andrews-Hanna J. R., Reidler J. S., Sepulcre J., Poulin R., Buckner R. L. 2010b. 'Functional-anatomic fractionation of the brain's default network', *Neuron*, 65: 550-62.
- Bai X., Vestal M., Berman R., Negishi M., Spann M., Vega C., Desalvo M., Novotny E. J., Constable R. T., Blumenfeld H. 2010. 'Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging', *J Neurosci*, 30: 5884-93.
- Beckmann C. F., DeLuca M., Devlin J. T., Smith S. M. 2005. 'Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360: 1001-13.
- Benuzzi F., Ballotta D., Mirandola L., Ruggieri A., Vaudano A. E., Zucchelli M., Ferrari E., Nichelli P. F., Meletti S. 2015. 'An EEG-fMRI Study on the Termination of Generalized Spike-And-Wave Discharges in Absence Epilepsy', *PLoS One*, 10: e0130943.
- Benuzzi F., Mirandola L., Pugnaghi M., Farinelli V., Tassinari C. A., Capovilla G., Cantalupo G., Beccaria F., Nichelli P., Meletti S. 2012. 'Increased cortical BOLD signal anticipates generalized spike and wave discharges in adolescents and adults with idiopathic generalized epilepsies', *Epilepsia*, 53: 622-30.
- Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshe S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. 2010. 'Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009', *Epilepsia*, 51: 676-85.
- Berman R., Negishi M., Vestal M., Spann M., Chung M. H., Bai X., Purcaro M., Motelow J. E., Danielson N., Dix-Cooper L., Enev M., Novotny E. J., Constable R. T., Blumenfeld H. 2010. 'Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures', *Epilepsia*, 51: 2011-22.
- Blumenfeld H. 2005. 'Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures', *Epilepsia*, 46 Suppl 9: 21-33.
- Bouwens van der Vlis T. A. M., Schijns Oemg, Schaper Flwvj, Hoogland G., Kubben P., Wagner L., Rouhl R., Temel Y., Ackermans L. 2018. 'Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy', *Neurosurg Rev*.
- Carney P. W., Masterton R. A., Harvey A. S., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Jackson G. D. 2010. 'The core network in absence epilepsy. Differences in cortical and thalamic BOLD response', *Neurology*, 75: 904-11.
- Christoff K., Gordon A. M., Smallwood J., Smith R., Schooler J. W. 2009. 'Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 8719-24.

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1989. 'Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes', *Epilepsia*, 30: 389–99
- Corbetta M., Shulman G. L. 2002. 'Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain', *Nat Rev Neurosci*, 3: 201-15.
- Cukiert Arthur, Cukiert Cristine M., Burattini Jose A., Lima Alessandra M., Forster Cassio R., Baise Carla, Argentoni-Baldochi Meire. 2013. 'Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox–Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings', *Seizure*, 22: 396-400.
- Curtis C. E., D'Esposito M. 2003. 'Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory', *Trends Cogn Sci*, 7: 415-23.
- Dong L., Luo C., Zhu Y., Hou C., Jiang S., Wang P., Biswal B. B., Yao D. 2016. 'Complex discharge-affecting networks in juvenile myoclonic epilepsy: A simultaneous EEG-fMRI study', *Hum Brain Mapp*, 37: 3515-29.
- Duncan Gary E., Stumpf Walter E. 1991. 'Brain activity patterns: Assessment by high resolution autoradiographic imaging of radiolabeled 2-deoxyglucose and glucose uptake', *Progress in Neurobiology*, 37: 365-82.
- El Tahry R., De Herdt V., Raedt R., Van Dycke A., Meurs A., Dewaele F., Boon P., Van Roost D., Vonck K. 2010. 'Evolution in VNS therapy for refractory epilepsy, experience with Demipulse devices at Ghent University Hospital', *Seizure*, 19: 531-5.
- Elger C. E., Berkenfeld R., Bast T., Bauer J., Hamer H., Malter M., Mayer T., Von Podewils F., Runge U., Schmidt D., Steinhoff B., Baumgartner C., Oertzen T., Krämer G., Seeck M., Beyenburg S., Vatter H. 2017. S1-Leitlinie 'Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter', *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*, www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.08.2018).
- Elger C. E., Baumgartner C., Beyenburg S. 2012. S1-Leitlinie 'Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter', *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*, 5.: 28-47, www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 15.06.2016).
- Elger G., Hoppe C., Falkai P., Rush A. J., Elger C. E. 2000. 'Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients', *Epilepsy Res*, 42: 203-10.
- Engel J., Jr. 2006. 'Report of the ILAE classification core group', *Epilepsia*, 47: 1558-68.
- Fair D. A., Dosenbach N. U., Church J. A., Cohen A. L., Brahmbhatt S., Miezin F. M., Barch D. M., Raichle M. E., Petersen S. E., Schlaggar B. L. 2007. 'Development of distinct control networks through segregation and integration', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 13507-12.
- Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C., French J. A., Haut S. R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E. M., Zuberi S. M. 2017a. 'Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types', *Epilepsia*, 58: 531-42.

- Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshe S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. 2017. 'Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology', *Epilepsia*, 58: 522-30.
- Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J., Jr. 2005. 'Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)', *Epilepsia*, 46: 470-2.
- Fisher R., Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T., Gross R., Oommen K., Osorio I., Nazzaro J., Labar D., Kaplitt M., Sperling M., Sandok E., Neal J., Handforth A., Stern J., DeSalles A., Chung S., Shetter A., Bergen D., Bakay R., Henderson J., French J., Baltuch G., Rosenfeld W., Youkilis A., Marks W., Garcia P., Barbaro N., Fountain N., Bazil C., Goodman R., McKhann G., Babu Krishnamurthy K., Papavassiliou S., Epstein C., Pollard J., Tonder L., Grebin J., Coffey R., Graves N. 2010. 'Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy', *Epilepsia*, 51: 899-908.
- Fox M. D., Corbetta M., Snyder A. Z., Vincent J. L., Raichle M. E. 2006. 'Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 10046-51.
- Fox M. D., Raichle M. E. 2007. 'Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging', *Nat Rev Neurosci*, 8: 700-11.
- Fox M. D., Snyder A. Z., Vincent J. L., Corbetta M., Van Essen D. C., Raichle M. E. 2005. 'The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 9673-8.
- Fox P. T., Mintun M. A., Raichle M. E., Miezin F. M., Allman J. M., Van Essen D. C. 1986. 'Mapping human visual cortex with positron emission tomography', *Nature*, 323: 806-9.
- Fox P. T., Raichle Marus. 1986. *Fox, P. T. & Raichle, M. E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc. Natl Acad. Sci. USA 83, 1140-1144.*
- French J. A., Faught E. 2009. 'Rational polytherapy', *Epilepsia*, 50 Suppl 8: 63-8.
- Friedman B. R., Jones J. P., Chavez-Munoz G., Salmon A. P., Merritt C. R. B. 1989. *Principles of MRI* (McGraw Hill Book Co: United States).
- Friston K. J., Harrison L., Penny W. 2003. 'Dynamic causal modelling', *Neuroimage*, 19: 1273-302.
- Fukunaga M., Horovitz S. G., van Gelderen P., de Zwart J. A., Jansma J. M., Ikonomidou V. N., Chu R., Deckers R. H., Leopold D. A., Duyn J. H. 2006. 'Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages', *Magn Reson Imaging*, 24: 979-92.
- Gizewski E. R. 2016. 'Funktionelle Hirnbildgebung', *Der Radiologe*, 56: 148-58.

- Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S., Hirtz D. G., Dlugos D., Masur D., Clark P. O., Capparelli E. V., Adamson P. C. 2010. 'Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy', *N Engl J Med*, 362: 790-9.
- Glauser Tracy A., Cnaan Avital, Shinnar Shlomo, Hirtz Deborah G., Dlugos Dennis, Masur David, Clark Peggy O., Adamson Peter C. 2013. 'Ethosuximide, Valproic Acid and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy: Initial Monotherapy Outcomes at 12 months', *Epilepsia*, 54: 141-55.
- Gotman J., Grova C., Bagshaw A., Kobayashi E., Aghakhani Y., Dubeau F. 2005. 'Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 15236-40.
- Gotman J., Pittau F. 2011. 'Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges', *Epilepsia*, 52 Suppl 4: 38-42.
- Greicius M. D., Kiviniemi V., Tervonen O., Vainionpaa V., Alahuhta S., Reiss A. L., Menon V. 2008. 'Persistent default-mode network connectivity during light sedation', *Hum Brain Mapp*, 29: 839-47.
- Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L., Menon V. 2003. 'Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 253-8.
- Groening K., Brodbeck V., Moeller F., Wolff S., van Baalen A., Michel C. M., Jansen O., Boor R., Wiegand G., Stephani U., Siniatchkin M. 2009. 'Combination of EEG-fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmacoresistant focal epilepsies', *Neuroimage*, 46: 827-33.
- Grouiller F., Vercueil L., Krainik A., Segebarth C., Kahane P., David O. 2010. 'Characterization of the hemodynamic modes associated with interictal epileptic activity using a deformable model-based analysis of combined EEG and functional MRI recordings', *Hum Brain Mapp*, 31: 1157-73.
- Gusnard D. A., Akbudak E., Shulman G. L., Raichle M. E. 2001. 'Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 4259-64.
- Haller S., Bartsch A. J. 2009. 'Pitfalls in FMRI', *Eur Radiol*, 19: 2689-706.
- Hamandi K., Salek-Haddadi A., Laufs H., Liston A., Friston K., Fish D. R., Duncan J. S., Lemieux L. 2006. 'EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies', *Neuroimage*, 31: 1700-10.
- Hampson M., Driesen N. R., Skudlarski P., Gore J. C., Constable R. T. 2006. 'Brain connectivity related to working memory performance', *J Neurosci*, 26: 13338-43.
- Handwerker D. A., Ollinger J. M., D'Esposito M. 2004. 'Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses', *Neuroimage*, 21: 1639-51.
- Hawco Colin S., Bagshaw Andrew P., Lu Yingli, Dubeau François, Gotman Jean. 2007. 'BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG', *Neuroimage*, 35: 1450-58.

- Holmes M. D., Brown M., Tucker D. M. 2004. 'Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence', *Epilepsia*, 45: 1568-79.
- Holmes M. D., Quiring J., Tucker D. M. 2010. 'Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks', *Neuroimage*, 49: 80-93.
- Hufschmidt A., Lücking C. H., Rauer S., Amtage F., Bär M., Behrens P., Bengel G., Berger W., Berninger U., Bogdan C., Braune S., Els T., Feuerstein T. J., Glocker F. X., Grosu A. L., Harloff A., Heinen F., Hellwig B., Herrlinger U., Hetzel A., Hornyak M., Hummel S., Huzly D., Kaiser R., Kaube H., Kimmig H., Kofler M., Kottlors M., Landwehrmeyer B., Lutterbach J., Mader I., Maurer C., Meckel S., Mergner T., Meyer P. T., Niesen W. D., Nikkhah G., Nissen C., Ostertag C., Pagenstecher A., Prießmann H., Reinhard M., Rocamora R., Rübsamen S., Schmidtke K., Schulze-Bonhage A., Seifert C., Spreer J., Steinfurth G., Stich O., Taschner C., Wallesch C. W., Weber W., Wilder-Smith E., Ziefer P. T., Zucker B. 2013. *Neurologie compact : für Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Ji G. J., Zhang Z., Xu Q., Wang Z., Wang J., Jiao Q., Yang F., Tan Q., Chen G., Zang Y. F., Liao W., Lu G. 2015. 'Identifying Corticothalamic Network Epicenters in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy', *AJNR Am J Neuroradiol*, 36: 1494-500.
- Kerns J. G., Cohen J. D., MacDonald A. W., 3rd, Cho R. Y., Stenger V. A., Carter C. S. 2004. 'Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control', *Science*, 303: 1023-6.
- Klamer S., Rona S., Elshahabi A., Lerche H., Braun C., Honegger J., Erb M., Focke N. K. 2015. 'Multimodal effective connectivity analysis reveals seizure focus and propagation in musicogenic epilepsy', *Neuroimage*, 113: 70-7.
- Klamer S., Ethofer T., Torner F., Sahib A., Elshahabi A., Marquetand J., Martin P., Lerche H., Erb M., Focke N. K. 2018. 'Unravelling the brain networks driving spike-wave discharges in genetic generalized epilepsy - common patterns and individual differences', *Epilepsia Open*, doi:10.1002/epi4.12252.
- Labate A., Briellmann R. S., Abbott D. F., Waites A. B., Jackson G. D. 2005. 'Typical childhood absence seizures are associated with thalamic activation', *Epileptic Disord*, 7: 373-7.
- Lang Peter J, Bradley Margaret M, Cuthbert Bruce N %J NIMH Center for the Study of Emotion, Attention. 1997. 'International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings': 39-58.
- Larson-Prior L. J., Zempel J. M., Nolan T. S., Prior F. W., Snyder A. Z., Raichle M. E. 2009. 'Cortical network functional connectivity in the descent to sleep', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 4489-94.
- Laufs Helmut, Lengler Ulrike, Hamandi Khalid, Kleinschmidt Andreas, Krakow Karsten. 2006. 'Linking Generalized Spike-and-Wave Discharges and Resting State Brain Activity by Using EEG/fMRI in a Patient with Absence Seizures', 47: 444-48.

- Lemieux L., Krakow K., Fish D. R. 2001. 'Comparison of spike-triggered functional MRI BOLD activation and EEG dipole model localization', *Neuroimage*, 14: 1097-104.
- Li Q., Cao W., Liao X., Chen Z., Yang T., Gong Q., Zhou D., Luo C., Yao D. 2015. 'Altered resting state functional network connectivity in children absence epilepsy', *J Neurol Sci*, 354: 79-85.
- Li Q., Luo C., Yang T., Yao Z., He L., Liu L., Xu H., Gong Q., Yao D., Zhou D. 2009. 'EEG-fMRI study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy', *Epilepsy Res*, 87: 160-8.
- Luo C., Yang T., Tu S., Deng J., Liu D., Li Q., Dong L., Goldberg I., Gong Q., Zhang D., An D., Zhou D., Yao D. 2014. 'Altered intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy', *J Neurol Sci*, 339: 189-95.
- Marson A. G., Al-Kharusi A. M., Alwaidh M., Appleton R., Baker G. A., Chadwick D. W., Cramp C., Cockerell O. C., Cooper P. N., Doughty J., Eaton B., Gamble C., Goulding P. J., Howell S. J., Hughes A., Jackson M., Jacoby A., Kellett M., Lawson G. R., Leach J. P., Nicolaidis P., Roberts R., Shackley P., Shen J., Smith D. F., Smith P. E., Smith C. T., Vanoli A., Williamson P. R. 2007a. 'The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial', *Lancet*, 369: 1000-15.
- Marson A. G., Al-Kharusi A. M., Alwaidh M., Appleton R., Baker G. A., Chadwick D. W., Cramp C., Cockerell O. C., Cooper P. N., Doughty J., Eaton B., Gamble C., Goulding P. J., Howell S. J., Hughes A., Jackson M., Jacoby A., Kellett M., Lawson G. R., Leach J. P., Nicolaidis P., Roberts R., Shackley P., Shen J., Smith D. F., Smith P. E., Smith C. T., Vanoli A., Williamson P. R. 2007b. 'The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial', *Lancet*, 369: 1016-26.
- Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. 2005. 'Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory', *Arch Neurol*, 62: 371-6.
- Meltzer J. A., Negishi M., Constable R. T. 2008. 'Biphasic hemodynamic responses influence deactivation and may mask activation in block-design fMRI paradigms', *Hum Brain Mapp*, 29: 385-99.
- Menon V., Levitin D. J. 2005. 'The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system', *Neuroimage*, 28: 175-84.
- Miezin F. M., Maccotta L., Ollinger J. M., Petersen S. E., Buckner R. L. 2000. 'Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing', *Neuroimage*, 11: 735-59.
- Moeller F., LeVan P., Muhle H., Stephani U., Dubeau F., Siniatchkin M., Gotman J. 2010. 'Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI', *Epilepsia*, 51: 2000-10.

- Moeller F., Siebner H. R., Wolff S., Muhle H., Boor R., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. 2008a. 'Changes in activity of striato-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges', *Neuroimage*, 39: 1839-49.
- Moeller F., Siebner H. R., Wolff S., Muhle H., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. 2008b. 'Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy', *Epilepsia*, 49: 1510-9.
- Murta T., Leal A., Garrido M. I., Figueiredo P. 2012. 'Dynamic Causal Modelling of epileptic seizure propagation pathways: a combined EEG-fMRI study', *Neuroimage*, 62: 1634-42.
- Neumann J., Lohmann G., Zysset S., von Cramon D. Y. 2003. 'Within-subject variability of BOLD response dynamics', *Neuroimage*, 19: 784-96.
- Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W. 1990. 'Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87: 9868-72.
- Ongur D., Price J. L. 2000. 'The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans', *Cereb Cortex*, 10: 206-19.
- Pauling Linus, Coryell Charles D. 1936. 'The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22: 210-16.
- Pugnaghi M., Carmichael D. W., Vaudano A. E., Chaudhary U. J., Benuzzi F., Di Bonaventura C., Giallonardo A. T., Rodionov R., Walker M. C., Duncan J. S., Meletti S., Lemieux L. 2014. 'Generalized spike and waves: effect of discharge duration on brain networks as revealed by BOLD fMRI', *Brain Topogr*, 27: 123-37.
- Raichle M. E. 2010. 'Two views of brain function', *Trends Cogn Sci*, 14: 180-90.
- Raichle M. E. 2011. 'The restless brain', *Brain Connect*, 1: 3-12.
- Raichle M. E. 2015. 'The brain's default mode network', *Annu Rev Neurosci*, 38: 433-47.
- Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J., Gusnard D. A., Shulman G. L. 2001. 'A default mode of brain function', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 676-82.
- Raichle M. E., Mintun M. A. 2006. 'Brain work and brain imaging', *Annu Rev Neurosci*, 29: 449-76.
- Ryvin P., Gilliam F. G., Nguyen D. K., Colicchio G., Iudice A., Tinuper P., Zamponi N., Aguglia U., Wagner L., Minotti L., Stefan H., Boon P., Sadler M., Benna P., Raman P., Perucca E. 2014. 'The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial', *Epilepsia*, 55: 893-900.
- Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T. R., Gross R. E., Nazzaro J. M., Labar D., Sperling M. R., Sharan A., Sandok E., Handforth A., Stern J. M., Chung S., Henderson J. M., French J., Baltuch G., Rosenfeld W. E., Garcia P., Barbaro N. M., Fountain N. B., Elias W. J., Goodman R. R., Pollard J. R., Troster A. I., Irwin C. P., Lambrecht K., Graves N., Fisher R. 2015. 'Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy', *Neurology*, 84: 1017-25.

- Salek-Haddadi A., Lemieux L., Merschhemke M., Friston K. J., Duncan J. S., Fish D. R. 2003. 'Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures', *Ann Neurol*, 53: 663-7.
- Schild H. 1990. *MRI made easy* (Schering AG: Berlin).
- Schiller Y., Najjar Y. 2008. 'Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history', *Neurology*, 70: 54-65.
- Schmidt D., Baumgartner C., Loscher W. 2004. 'Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience', *Epilepsia*, 45: 179-86.
- Seeley W. W., Menon V., Schatzberg A. F., Keller J., Glover G. H., Kenna H., Reiss A. L., Greicius M. D. 2007. 'Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control', *J Neurosci*, 27: 2349-56.
- Sharpe D. V., Patel A. D., Abou-Khalil B., Fenichel G. M. 2008. 'Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy', *Seizure*, 17: 64-8.
- Shulman G. L., Fiez J. A., Corbetta M., Buckner R. L., Miezin F. M., Raichle M. E., Petersen S. E. 1997. 'Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex', *J Cogn Neurosci*, 9: 648-63.
- Sillanpaa M., Schmidt D. 2009. 'Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy', *Brain*, 132: 989-98.
- Sirven J. I., Sperling M., Wingerchuk D. M. 2001. 'Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission', *Cochrane Database Syst Rev*: Cd001902.
- Smith S. M., Fox P. T., Miller K. L., Glahn D. C., Fox P. M., Mackay C. E., Filippini N., Watkins K. E., Toro R., Laird A. R., Beckmann C. F. 2009. 'Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 13040-5.
- Snyder A. Z., Raichle M. E. 2012. 'A brief history of the resting state: the Washington University perspective', *Neuroimage*, 62: 902-10.
- Specchio N., Boero G., Michelucci R., Gambardella A., Giallonardo A. T., Fattouch J., Di Bonaventura C., de Palo A., Ladogana M., Lamberti P., Vigeveno F., La Neve A., Specchio L. M. 2008. 'Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy', *Epilepsia*, 49: 663-9.
- Stefan H., Paulini-Ruf A., Hopfengartner R., Rampp S. 2009. 'Network characteristics of idiopathic generalized epilepsies in combined MEG/EEG', *Epilepsy Res*, 85: 187-98.
- Storti S. F., Formaggio E., Bertoldo A., Manganotti P., Fiaschi A., Toffolo G. M. 2013. 'Modelling hemodynamic response function in epilepsy', *Clin Neurophysiol*, 124: 2108-18.
- Thulborn K. R., Waterton J. C., Matthews P. M., Radda G. K. 1982. 'Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field', *Biochim Biophys Acta*, 714: 265-70.
- Trinka E., Marson A. G., Van Paesschen W., Kalviainen R., Marovac J., Duncan B., Buyle S., Hallstrom Y., Hon P., Muscas G. C., Newton M., Meencke H. J., Smith P. E., Pohlmann-Eden B. 2013. 'KOMET: an unblinded,

- randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84: 1138-47.
- Tucker D. M., Brown M., Luu P., Holmes M. D. 2007. 'Discharges in ventromedial frontal cortex during absence spells', *Epilepsy Behav*, 11: 546-57.
- Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M. 2002. 'Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain', *Neuroimage*, 15: 273-89.
- Vaudano A. E., Avanzini P., Tassi L., Ruggieri A., Cantalupo G., Benuzzi F., Nichelli P., Lemieux L., Meletti S. 2013. 'Causality within the Epileptic Network: An EEG-fMRI Study Validated by Intracranial EEG', *Front Neurol*, 4: 185.
- Vaudano A. E., Carmichael D. W., Salek-Haddadi A., Rampp S., Stefan H., Lemieux L., Koepp M. J. 2012. 'Networks involved in seizure initiation. A reading epilepsy case studied with EEG-fMRI and MEG', *Neurology*, 79: 249-53.
- Vaudano A. E., Laufs H., Kiebel S. J., Carmichael D. W., Hamandi K., Guye M., Thornton R., Rodionov R., Friston K. J., Duncan J. S., Lemieux L. 2009. 'Causal hierarchy within the thalamo-cortical network in spike and wave discharges', *PLoS One*, 4: e6475.
- Vincent J. L., Snyder A. Z., Fox M. D., Shannon B. J., Andrews J. R., Raichle M. E., Buckner R. L. 2006. 'Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network', *J Neurophysiol*, 96: 3517-31.
- Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S., Kurthen M., Reuber M., Fernandez G., Elger C. E. 2002. 'Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73: 643-7.
- Vulliemoz S., Thornton R., Rodionov R., Carmichael D. W., Guye M., Lhatoo S., McEvoy A. W., Spinelli L., Michel C. M., Duncan J. S., Lemieux L. 2009. 'The spatio-temporal mapping of epileptic networks: combination of EEG-fMRI and EEG source imaging', *Neuroimage*, 46: 834-43.
- Wang Z., Lu G., Zhang Z., Zhong Y., Jiao Q., Zhang Z., Tan Q., Tian L., Chen G., Liao W., Li K., Liu Y. 2011. 'Altered resting state networks in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures', *Brain Res*, 1374: 134-41.
- Westmijse I., Ossenblok P., Gunning B., van Luijtelaar G. 2009. 'Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study', *Epilepsia*, 50: 2538-48.
- Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M. 2001. 'A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy', *N Engl J Med*, 345: 311-8.
- Zhang Z., Liao W., Wang Z., Xu Q., Yang F., Mantini D., Jiao Q., Tian L., Liu Y., Lu G. 2014. 'Epileptic discharges specifically affect intrinsic connectivity networks during absence seizures', *J Neurol Sci*, 336: 138-45.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie unter Betreuung von Prof. Dr. Niels Focke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Niels Focke und Dr. Silke Klamer.

Die Rekrutierung und Betreuung der Probanden erfolgte durch mich.

Die MRT-Messungen der Probanden wurden (nach Einarbeitung durch Dr. Silke Klamer) von mir mit Unterstützung durch Ashish Kaul Sahib und Adham Elshahabi durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte primär durch Dr. Silke Klamer und wurde von mir nach Anleitung und unter ihrer Aufsicht begleitend durchgeführt.

Sämtliche Abbildungen und Tabellen stammen aus einer gemeinsamen Publikation (Klamer, et al., 2018) und wurden von mir modifiziert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Inhaltlich oder wörtlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Prof. Dr. Niels Focke und Dr. Silke Klamer haben die Arbeit abschließend korrigiert.

Calw, den 02.06.2020

Franziska Torner

10 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Klamer, S. , Ethofer, T. , Torner, F. , Sahib, A. K., Elshahabi, A. , Marquetand, J. , Martin, P. , Lerche, H. , Erb, M. and Focke, N. K. (2018), Unravelling the brain networks driving spike-wave discharges in genetic generalized epilepsy—common patterns and individual differences. *Epilepsia Open*, 3: 485-494. doi:[10.1002/epi4.12252](https://doi.org/10.1002/epi4.12252)

11 Anhang

11.1	Patienten-/Probandeninformation zur Studie Multimodale Bildgebung bei Epilepsien	81
11.2	Einwilligungserklärung	86



EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Neurologische Klinik

Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

MEG-Zentrum

Vorsitzender des Vorstandes:
Prof. Dr. N. Birbaumer
Otfried-Müller-Straße 47
72076 Tübingen

Patienten-/Probandeninformation zur Studie **Multimodale Bildgebung bei Epilepsien**

AUFKLÄRUNG ERWACHSENE

Sehr geehrter Patient, sehr geehrter Proband,

wir bedanken uns für Ihr Interesse an der oben genannten Studie des Universitätsklinikums Tübingen. Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte und Sie die Teilnahme ablehnen können, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Im Folgenden werden die Prozedur und der erwartete Nutzen der Studie dargestellt. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns – wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Epilepsien sind häufige und weit verbreitete Erkrankungen. Sie lassen sich in zwei Kategorien einteilen, je nachdem ob die Anfälle von einer bestimmten Quelle im Gehirn ausgehen (sog. fokale Epilepsien) oder ob das Anfallsmuster gleich zu Beginn diffus in beiden Hirnhälften erscheint (sog. generalisierte Epilepsien). Die Therapie in beiden Kategorien erfolgt in erster Linie durch Medikamente.

Bei fokalen Epilepsien besteht jedoch darüber hinaus die Möglichkeit der Epilepsiechirurgie, bei der durch operative Entfernung des Hirngewebes, von dem die Anfälle ausgehen (sog. epileptogener Fokus), Anfallsfreiheit erreicht werden soll. Dies setzt jedoch die genaue Kenntnis der Lokalisation dieses Fokus voraus. Bei Patienten, bei denen sich in der MRT (Kernspintomographie) des Gehirns kein infrage kommendes Defektareal findet, ist dies häufig schwierig (sog. kryptogene oder nicht-läsionelle Epilepsien). Ein Ziel unserer Studie ist es daher, auch bei diesen Patienten unter Verwendung verschiedener bildgebender Methoden den epileptogenen Fokus zu identifizieren, um Ihnen ggf. ebenfalls die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs anbieten zu können. In diesem Studienteil sollen etwa 100 Patienten untersucht werden.

Bei der zweiten Kategorie, den generalisierten Epilepsien, handelt es sich um genetisch bedingte Epilepsieformen. Hierzu gehören die sog. kindliche/juvenile Absence Epilepsie (CAE/JAE) sowie die sog. juvenile myoklonische Epilepsie (JME). Sie sind durch typische Anfallsformen und EEG-Muster gekennzeichnet. Die an den Anfällen beteiligten Hirnstrukturen sind jedoch noch weitgehend unklar. Ein weiteres Ziel unserer Studie ist daher die Untersuchung von ca. 50 bis 60 Patienten mit generalisierten Epilepsien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen um diese Strukturen zu identifizieren und ein besseres Verständnis dieser Krankheitsbilder zu erlangen.

Zunächst sollen jedoch die Untersuchungsmethoden etabliert und mithilfe von ca. 30 gesunden Probanden sowie ca. 25 Patienten mit bekanntem Anfallsfokus optimiert werden.

Von den Untersuchungen werden Sie wahrscheinlich nicht direkt profitieren. Bei Patienten mit fokalen Epilepsien gelingt aber möglicherweise eine genauere Charakterisierung des Epilepsiesyndroms und die gewonnene Information kann evtl. für die Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verwendet werden.

2. Studiendurchführung

Die Studie setzt sich aus mehreren Teilen zusammen: Zunächst werden wir eventuell auftretende Fragen klären, die Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen und Sie für die anschließenden experimentellen Untersuchungen vorbereiten. Dies wird ca. 30 bis 60 Minuten dauern. Der experimentelle Teil setzt sich aus zwei Untersuchungen zusammen: 1. einer kombinierten EEG- (Elektroenzephalographie)/ MEG- (Magnetenzephalographie) Untersuchung sowie 2. einer kombinierten EEG-/ fMRT- (funktionelle Magnetresonanztomographie) Untersuchung, die jeweils ca. 30 bis 60 Minuten dauern werden. Darüber hinaus werden wir eine neuropsychologische Untersuchung mit verschiedenen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests durchführen, die etwa 60 bis 90 Minuten in Anspruch nehmen wird. Der Zeitaufwand für die gesamte Studie beträgt also 2,5 bis 4,5 Stunden, die einzelnen Untersuchungen können aber auf mehrere Tage verteilt werden.

Im Folgenden werden wir Ihnen die beiden experimentellen Untersuchungsmethoden etwas genauer erklären und mögliche Risiken nennen. Bitte lesen Sie dieses Blatt daher genau durch. Ein Mitarbeiter oder eine Mitarbeiterin des Projekts wird Ihnen vor der Untersuchung noch Einzelheiten erklären und Fragen beantworten. Auch wird er/sie darauf achten, dass alle Untersuchungen richtig und sorgfältig durchgeführt werden.

2.1 EEG-/MEG-Untersuchung

Diese Untersuchung findet in einem Magnetenzephalographen (MEG) statt. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 275 Messeinheiten in der Lage ist, die Magnetströme des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeder Art im Gehirn auftreten. Die Magnetsensoren befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt. Die ideale Position wird über einen höhenverstellbaren Stuhl eingestellt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-12} T handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} Tesla), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Messeinheit in einer Abschirmkammer, die während der einzelnen Messungen geschlossen sein muss. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reißverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung

stehen OP-Hosen und -kittel zur Verfügung.

Um hochwertige Daten zu gewährleisten ist es notwendig, dass Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, dass Sie sich im Stuhl oder in liegender Position eine möglichst bequeme Position suchen sollen (nicht zu aufrecht!), in der Sie mit dem Kopf in der Messhaube Kontakt haben. Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Messspulen befestigt, die der Kontrolle Ihrer Position in der Messhaube dienen. Auch ist es wichtig, die Augen während des Messdurchgangs ruhig zu halten und Blinzeln zu vermeiden. Beginn und Ende der Messung werden über ein Mikrofon angesagt. Über Kamera und Lautsprecher können Sie jederzeit während der Messung Kontakt zum Versuchsleiter aufnehmen.

Während der MEG-Messung wird gleichzeitig ein hochauflösendes EEG abgeleitet, um so zusätzlich die elektrischen Ströme des Gehirns zu registrieren. Die gesamte Untersuchung wird in Ruhe erfolgen und ca. 30 bis 60 Minuten dauern.

Die kombinierte EEG-/ MEG-Messung ist ein komplett nicht-invasives Verfahren und ist mit keinerlei Nebenwirkungen verbunden. Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

2.2 EEG-/fMRT-Untersuchung

Diese Untersuchung wird in einem Magnetresonanztomographen (MRT; auch Kernspintomograph genannt) durchgeführt. Bei der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) werden Bilder des Gehirns erstellt. Gleichzeitig kann die Aktivität von Strukturen während bestimmter Aufgaben, in Ruhe oder bei epileptischen Entladungen farblich dargestellt werden. Die Untersuchung wird ohne den Einsatz von Röntgenstrahlen und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Anstelle dessen werden die Bilder mit Hilfe von Magnetfeldern erzeugt.

Während der fMRT-Untersuchung liegen Sie auf einer Liege, die in eine offene Röhre geschoben wird. Dies kann bei Ihnen zu einem leichten Engegefühl führen. Sie können aber während der gesamten Untersuchung durch Betätigung einer Notglocke den Versuch abbrechen. Weiterhin kommt es während der Untersuchung zu einer Lärmbelästigung, die mit Hilfe von Ohropax bzw. einem Kopfhörer abgeschwächt wird. Auch während dieser Untersuchung wird simultan ein hochauflösendes EEG abgeleitet, und auch diese Untersuchung wird in Ruhe erfolgen und ca. 30 bis 60 Minuten dauern. Während dieser Zeit sollten Sie ruhig liegen und den Kopf möglichst nicht bewegen. Zusätzlich wird noch ein hochauflösendes anatomisches Bild des Gehirns aufgezeichnet, das als Referenz dient, um die gefundenen Aktivitäten möglichst exakt den einzelnen Gehirnstrukturen zuordnen zu können.

Bitte beachten Sie, dass unsere fMRT-Untersuchung des Kopfes nicht geeignet ist, eine aus anderen Gründen medizinisch notwendige Kernspintomographie des Kopfes zu ersetzen. Sollte jedoch zufällig eine krankhafte Veränderung festgestellt werden, so erklären Sie sich damit einverstanden, dass wir Ihnen dieses mitteilen.

2.2.1 Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen! Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen
- Ohringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln

- oder Haarspangen
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen
- Hörhilfen

2.2.2 Risiken der Untersuchung

Bei der kombinierten EEG-/ fMRT-Untersuchung sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner ionisierenden Strahlenbelastung ausgesetzt sind.

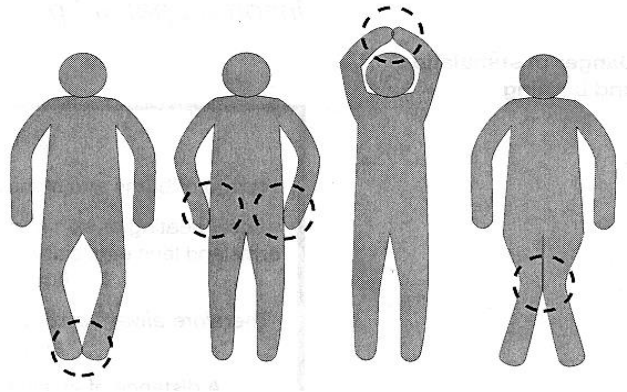
Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Trotzdem sind folgende Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die Sie achten sollten:

Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.

Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.

Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können. Kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen.

Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen der Arme oder Beine kommen. Daher sind die im folgenden gezeigten Positionen im Tomographen zu vermeiden:



Bitte informieren Sie den Studienleiter, wenn eine der folgenden Bedingungen auf Sie zutrifft. In diesem Fall kann eine MR-Untersuchung für Sie mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Wir klären dann mit Ihnen zusammen, ob die Untersuchung ohne erhöhtes Risiko durchführbar ist:

Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:

- Herzschrittmacher
- künstliche Herzklappen
- Metallprothesen
- implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)

- Spirale
- Metallsplitter/Granatsplitter
- feste Zahnsperre
- Akupunktur-Nadel
- Insulinpumpe
- Intraport etc.

Es besteht eine Schwangerschaft

Sie haben Tätowierungen, tragen Permanent-Make-Up, Lidschatten, o.ä.

Sie arbeiten in einem Beruf, bei dem eine erhöhte Gefahr für Metallsplitter im Bereich der Augen besteht (z.B. Schweißer, etc.)

Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers

Sie haben Angst vor Enge (Klaustrophobie)

3. Freiwilligkeit der Teilnahme

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauf folgenden Tagen ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o. Ä.) sollten Sie bitte sofort den Arzt informieren.

4. Probandenversicherung

Bei etwaigen Unfällen, sind Sie über die Haftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Für Probanden, die für die Studie extra anreisen, wird darüber hinaus eine Wegeversicherung abgeschlossen.

5. Angaben zum Datenschutz

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, und Ausbildungsstand erhoben. Alle Daten werden pseudonymisiert (verschlüsselt, ohne Namen) ausgewertet und computerisiert erfasst. Die Pseudonymisierung personenbezogener Daten erfolgt durch eine entsprechende Codierung. Eine Rückführung der Daten ist prinzipiell über eine beim Studienleiter hinterlegte Codierungsliste durchführbar. Eine Information über die von Ihnen erhobenen Daten ist daher auf Ihren Wunsch möglich. Der Code und die Daten werden verschlossen im MEG-Zentrum für maximal 25 Jahre aufbewahrt; nur der Studienleiter hat zu dieser Codierungsliste Zugang.

Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden).

Für weitere Fragen und detaillierte Angaben zum Ablauf der Untersuchungen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Sie erreichen uns unter der Email: franziska.torner@student.uni-tuebingen.de. (Doktorandin Abteilung Neurologie)



EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Neurologische Klinik
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

MEG-Zentrum
Vorsitzender des Vorstandes:
Prof. Dr. N. Birbaumer
Otfried-Müller-Straße 47
72076 Tübingen

Einwilligungserklärung
zur Studie
Multimodale Bildgebung bei Epilepsien

(vom Patienten/Probanden bzw. dessen gesetzlichem Vertreter selbst auszufüllen und zu unterschreiben)

Hiermit bestätige ich

1. dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt wurde,
2. dass darüber informiert wurde, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann,
3. dass über den Abschluss einer Probandenversicherung informiert wurde,
4. dass über den Umgang mit den in der Studie erhobenen Daten informiert wurde
5. zusätzliche Frage zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden
6. und ich sowohl der Teilnahme an der Studie als auch der Verwendung der in der Studie gewonnenen Daten zustimme.

Patient/Proband _____
(Vor- und Nachname)

Datum, Unterschrift _____

Arzt/Psychologe/MTA _____

Datum, Unterschrift _____

12 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Niels Focke für die Ermöglichung einer Promotionsarbeit im Bereich der Epileptologie und für die Integration in sein Forschungsteam danken.

Durch ihn wurde mir ein breites Forschungsspektrum unter Berücksichtigung der eigenen Wünsche eröffnet.

Ganz besonders möchte ich mich außerdem bei Frau Dr. Silke Klamer bedanken, welche mich über die gesamte Promotionszeit hinweg hervorragend betreut hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Durch sie durfte ich eine exzellente Einarbeitung und Beratung genießen.

Weiterer besonderer Dank geht an Ashish Kaul Sahib und Adham Elshahabi für die außerordentlich gute Zusammenarbeit in stets angenehmer Atmosphäre. Durch ihre Unterstützung in der technischen Durchführung wurde die erfolgreiche Umsetzung der Studie erst ermöglicht.

Abschließend möchte ich noch meinen Eltern danken, welche mich bedingungslos in der gesamten Schul- und Studienzeit unterstützt haben und ohne die ich heute nicht dort wäre, wo ich jetzt bin.