

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Multimodale Quellenlokalisation bei fokalen Epilepsien –  
ein Methodenvergleich**

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

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

**vorgelegt von**

**Mohr, Katrin**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Lerche

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Siegel

Tag der Disputation: 12.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1	Epilepsie .....	5
1.2	Präoperative Diagnostik und Epilepsiechirurgie .....	10
1.3	Quellenlokalisierung.....	17
1.4	Fragestellung der Arbeit .....	20
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>
2.1	Patienten .....	22
2.2	Studienaufbau .....	24
2.3	Auswertung.....	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1	Ergebnisse aus Quellenanalyse EEG.....	36
3.2	Ergebnisse aus Quellenanalyse MEG .....	39
3.3	Ergebnisse aus Koregistrierung HD-EEG/fMRT .....	40
3.4	Methodenvergleich .....	41
3.5	Patientenspezifischer Vergleich der Einzelergebnisse aus den drei Modalitäten .....	46
3.6	Vergleich mit invasiven Ableitungen bzw. klinischer Semiologie .....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>66</b>
4.1	Validierung der Ergebnisse.....	66
4.2	Kopfmodell-Vergleich der HD-EEG-Analyse: Individuelles Kopfmodell genauer als standardisiertes.....	69
4.3	Überlegenheit der HD-EEG-Quellenlokalisierung bei Temporallappenepilepsie.....	72
4.4	Genauere Lokalisation bei struktureller Epilepsie.....	73

4.5	Schwierigkeiten bei multifokaler Epilepsie .....	74
4.6	Rolle der Spikemarkierung für Quellenlokalisierung .....	74
4.7	Limitationen der Arbeit.....	76
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick.....	78
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>88</b>
	Abkürzungsverzeichnis .....	88
	Tabellenverzeichnis .....	89
	Abbildungsverzeichnis .....	90
	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....</b>	<b>91</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>

# 1 Einleitung

An dem Fallbeispiel eines Patienten mit musikogener Epilepsie konnte die Quellenlokalisierung des epileptogenen Fokus durch verschiedene Techniken der Bildgebung untersucht werden (Klamer et al., 2015b). Diese seltene Form der Epilepsie wird zu den Reflexepilepsien gezählt und hat sehr spezielle Auslöser bzw. triggernde Reize, wie in diesem Fall die Musik. Das bedeutet, dass ein Anfall ausschließlich durch Abspielen bestimmter Musik ausgelöst werden kann. Dadurch diente dieser Fall in der Arbeit als einzigartige Möglichkeit, den Fokus und die Ausbreitung der epileptischen Aktivität zu untersuchen und die Methoden zu überprüfen.

## 1.1 Epilepsie

### 1.1.1 Epidemiologie und Definition

*Epilepsie* ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Gehirns, die sich sehr variabel in Bezug auf Ursachen, Anfallsmuster und Verlauf zeigt. Die WHO und andere Untersuchungen schätzen eine Prävalenz von 0,5-1% der Bevölkerung bzw. etwa 50 Millionen betroffene Menschen weltweit (Brandt, 2016, Hamer et al., 2012, Global Campaign against Epilepsy. et al., 2005). Konkret definiert wird Epilepsie durch eine der folgenden Bedingungen (Fisher et al., 2014):

1. mindestens zwei unprovokierte (oder Reflex-)Anfälle mit einem Abstand von über 24 Stunden
2. ein unprovokierter (oder Reflex-)Anfall und eine Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle während der nächsten 10 Jahre, die etwa dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei nicht provozierten Anfällen entspricht
3. ein diagnostiziertes Epilepsie-Syndrom

### 1.1.2 Klassifikation

Die zahlreichen Definitionen und Klassifikationsversuche der letzten Jahrzehnte zeigen, dass die Einteilung und Terminologie der Vielzahl epileptischer

Erkrankungen schwierig und im stetigen Wandel ist (International League Against Epilepsy, 1981, International League Against Epilepsy, 1989, Berg et al., 2010, Scheffer et al., 2017, Fisher et al., 2017).

In der neuen Klassifikation von 2017 wird die Diagnosestellung bzw. Einteilung in drei Schritte unterteilt:

Der erste Schritt einer Diagnosestellung besteht darin, einen *epileptischen Anfall* als solchen zu erkennen und von möglichen Differenzialdiagnosen zu unterscheiden. Die Definition eines epileptischen Anfalls beschreibt die kurzzeitige Verhaltensänderung durch eine abnorme, synchronisierte Entladung der kortikalen Neuronen in einem bestimmten Teil des Gehirns. Je nach Ausmaß und Lage des Areals entstehen verschiedenartige Anfallsformen (Hacke et al., 2016).

Man unterscheidet grundsätzlich fokale und generalisierte Anfälle, und solche, die unklassifizierbar bleiben. In der überarbeiteten Version der ILAE-Kommission von 2017 wird noch die zusätzliche Kategorie eines Anfalls mit unklarem Beginn eingeführt (Fisher et al., 2017).

Anfälle mit fokalem Beginn in einer Gehirnhälfte kann man weiter unterteilen in Anfälle mit erhaltenem und beeinträchtigtem Bewusstsein - englisch „*awareness*“ (Fisher, 2017). In der Klassifikation von 1981 war dies noch mit einfach-fokalen und komplex-fokalen Anfällen beschrieben (International League Against Epilepsy, 1981). Außerdem wird ein sich auf beide Hemisphären ausbreitender fokaler Anfall nicht mehr als „sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall“ bezeichnet, sondern als „fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfall“.

Generalisierte Anfälle dagegen beginnen klinisch oder im Elektroenzephalogramm (kurz: EEG) an einem bestimmten Punkt eines neuronalen Netzwerks, das beide Großhirnhemisphären einbezieht und sich darin sehr schnell ausbreitet (Berg et al., 2010). Deshalb gehen sie meist mit beeinträchtigtem Bewusstsein einher und werden nur in die Kategorien

„motorische“ und „nicht-motorische“ Anfälle unterteilt, letztere werden als Absenzen bezeichnet (Fisher, 2017).

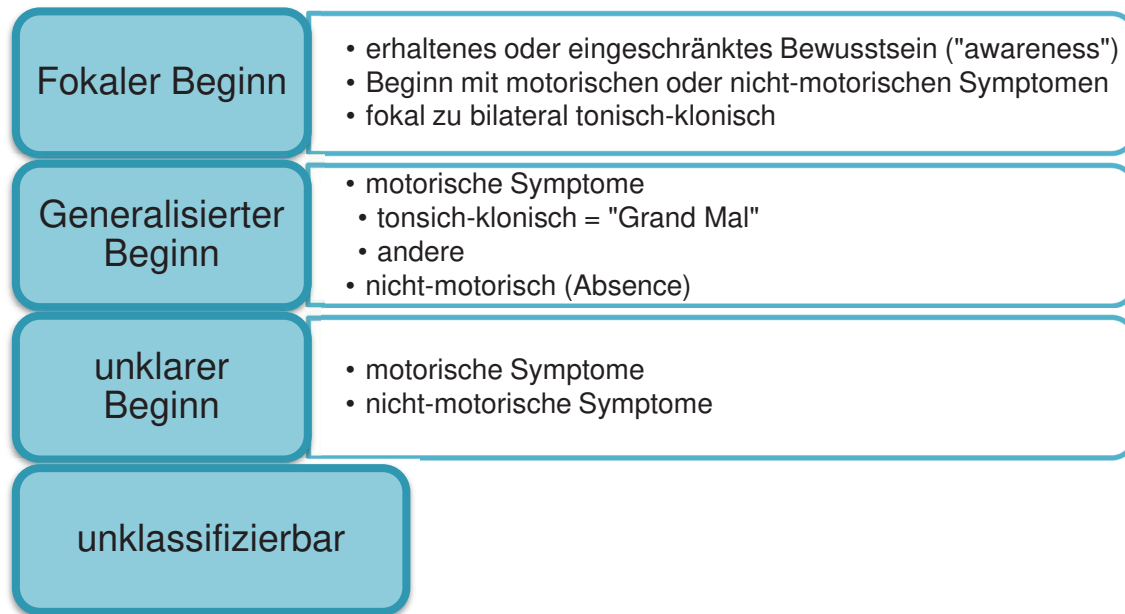


Abbildung 1: ILAE Klassifikation der Anfallstypen, modifiziert nach Fisher et al. (2017)

Als nächster Schritt wird der zugehörige *Epilepsie*-Typ bestimmt. In der neuen Klassifikation von 2017 wird neben den bestehenden Kategorien der fokalen Epilepsie und der generalisierten Epilepsie eine „kombiniert generalisierte und fokale Epilepsie“ eingeführt. Außerdem besteht eine Gruppe aus unbekanntem Epilepsie-Typen, bei denen der Patient zwar die Diagnosekriterien einer Epilepsie erfüllt, der Arzt den Epilepsie-Typ aber aufgrund fehlender Informationen weder den fokalen noch den generalisierten zuordnen kann.

Das dritte Level einer diagnostischen Klassifikation ist die Zuordnung zu einem *Epilepsie-Syndrom*, bei dem eine bestimmte Befundkonstellation mit Anfallsform, EEG-Veränderung oder Läsionen in der Bildgebung gehäuft gemeinsam auftritt. Oft bestehen altersabhängige Komponenten, bestimmte Trigger, Komorbiditäten, aber auch therapeutische und prognostische Auswirkung durch eine Zuordnung zu einem bestimmten Syndrom. Fokale Syndrome sind beispielsweise die benigne (oder selbst-limitierende) Rolando-Epilepsie im Kindesalter mit zentrotemporalen Spikes und häufige Formen wie Temporallappen-Epilepsie oder Frontallappen-Epilepsie.

### **1.1.3 Ätiologie**

Bereits bei einem ersten Anfall sollte nach einem korrespondierenden pathologischen Befund bzw. nach einer Grunderkrankung gesucht werden. Diese zugrundeliegenden Erkrankungen werden in der neuen Klassifikation folgendermaßen gegliedert: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch, unbekannt (Scheffer et al., 2017). Diese Ätiologien können auch kombiniert auftreten, wie beispielsweise die Tuberöse Sklerose, die sowohl genetisch als auch strukturell ursächlich für die Epilepsie sein kann.

Strukturelle Ursachen sind meist in der Bildgebung erkennbare Veränderungen des Kortex oder andere Abnormalitäten der Großhirnhemisphären, die angeboren oder erworben sind und vereinbar mit der Anfallssemiologie. Diese reichen von Infektionen, Läsionen durch einen Schlaganfall oder ein Trauma über Tumore bis zur bekannten Hippokampusklerose oder fokalen kortikalen Dysplasien. Als genetische Ursache wird ein genetischer Defekt angenommen bzw. nachgewiesen.

### **1.1.4 Basisdiagnostik**

Zur Diagnostik bei Epilepsien gehören vor allem die genaue Anamnese und die Bildgebung. Durch die möglichst exakte Beschreibung eines beobachteten Anfalls mit Beginn, Verlauf und Bewusstseinslage kann die erste Einteilung erfolgen. Durch bildgebende Maßnahmen, wie MRT und EEG, können ursächliche Veränderungen oder epilepsie-typische Potentiale erkannt werden und in die Beurteilung der Krankheit einfließen.

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die S1-Leitlinie der AWMF „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ (Elger C. E. and Berkenfeld R., 2017):

Bei einem erstmalig aufgetretenen epileptischen Anfall muss eine sorgfältige Diagnostik eingeleitet werden, da dieser für den Patienten möglicherweise weitreichende Konsequenzen und auch soziale Folgen hat. Deshalb wird mittels Eigen- und Fremdanamnese versucht, so viele Informationen wie möglich über eventuell aufgetretene Auren, die Anfallssemiologie und die postiktale Phase



(„nach dem Anfall“) in Erfahrung zu bringen. Außerdem müssen mögliche Differenzialdiagnosen wie konvulsive Synkopen, psychogene bzw. dissoziative Anfälle oder Schlaf-Verhaltensstörungen ausgeschlossen werden.

Ist die Diagnose eines epileptischen Anfalls wahrscheinlich, wird mithilfe von EEG und/oder MRT nach weiteren epilepsietypischen Phänomenen bzw. Läsionen gesucht. Nachweise von typischen Potentialen im EEG, wie „Spikes and Waves“-Komplexe (Spitze-Welle-Komplexe) oder „Sharp Waves“ (steile Wellen), sind nicht beweisend für eine vorliegende Epilepsie, genauso wenig wie das Fehlen dieser Paroxysmen die Diagnose einer Epilepsie ausschließen. Sie können allerdings bei der Zuordnung des Anfalls zu einem Epilepsie-Syndrom oder zu therapeutischen Konsequenzen beitragen. Hilfreich sind meist auch spezielle Ableitungen, wie das Video-EEG, Langzeit-EEG oder Schlaf-EEG.

Da ein erster epileptischer Anfall auch symptomatisch für eine neurologische Erkrankung sein kann, muss nach strukturellen Veränderungen im Gehirn mittels MRT gesucht werden. In Akutsituationen können auch Computertomographie und/oder Laboruntersuchungen Aufschluss über bestimmte Ursachen liefern, wie beispielsweise intrakranielle Blutungen oder metabolische Ursachen.

### **1.1.5 Medikamentöse Therapie**

Neben Allgemeinmaßnahmen wie die Beseitigung der Ursache bei symptomatischen Epilepsien oder die Vermeidung von Triggern wird ab zwei oder mehr unprovokierten epileptischen Anfällen in erster Linie die medikamentöse Anfallsprophylaxe mit Antikonvulsiva angewandt. Sollte nach einem einzigen Anfall das angenommene Rezidivrisiko (beispielsweise aufgrund positiver Familienanamnese oder korrespondierender Läsion im MRT) über 50-60% liegen, oder der Wunsch des Patienten bestehen, so kann auch nach dem ersten epileptischen Anfall mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden.

Zunächst sollte im Hinblick auf die gestellte Diagnose eines der über 20 zur Verfügung stehenden Medikamente individuell je nach Situation des Patienten ausgewählt werden und als Monotherapie bis zur Anfallsfreiheit aufdosiert werden, oder bis gegebenenfalls intolerable Nebenwirkungen auftreten. Bei fokalen Epilepsien werden aufgrund der besseren Verträglichkeit und des geringeren Interaktionspotentials bevorzugt Lamotrigin und Levetiracetam gegeben, bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien bleibt gemäß den Leitlinien Valproat das Mittel der ersten Wahl. Wegen erhöhter Teratogenität gilt dies jedoch nicht für Patientinnen im gebärfähigen Alter, diese sollen Topiramate oder Lamotrigin erhalten. Wird die Anfallsfreiheit nicht erreicht bzw. das Medikament nicht vertragen, sollte daraufhin auf eine zweite Monotherapie mit einem ebenso geeigneten Medikament umgestellt werden, bevor bei ausbleibender Anfallsfreiheit auch Kombinationen von zwei Antikonvulsiva in Betracht gezogen werden können. Etwa zwei Drittel der Epilepsiepatienten werden so unter dauerhafter Therapie anfallsfrei. Wenn zwei sinnvoll gewählte Antikonvulsiva in ausreichender Dosierung die Anfallshäufigkeit nicht erfolgreich minimieren, wird von medikamentöser Therapieresistenz gesprochen und die Möglichkeit einer Epilepsiechirurgie sollte in spezialisierten Zentren evaluiert werden (Elger C. E. and Berkenfeld R., 2017).

## **1.2 Präoperative Diagnostik und Epilepsiechirurgie**

Die Epilepsiechirurgie stellt eine Alternative zur medikamentösen Therapie dar für Patienten mit bestimmten Voraussetzungen: erstens muss definitionsgemäß eine medikamentöse Therapieresistenz wie oben beschrieben vorliegen und zweitens muss geklärt werden, ob der mögliche Patient an einer durch eine Operation behandelbaren Epilepsie-Form leidet.

Wenn nach adäquater Behandlung mit zwei (oder mehr) Medikamenten erster Wahl eine unannehmbar hohe Anfallshäufigkeit bleibt, muss ausgeschlossen werden, dass es sich möglicherweise um eine Fehlbehandlung von nicht-epileptischen Anfällen handelt (Schulze-Bonhage and Zentner, 2014). Eine weitere Voraussetzung für einen operativen Eingriff ist ein eingrenzbarer

epileptogener Fokus, bei dessen Resektion höchstwahrscheinlich mit Anfallsfreiheit zu rechnen ist, kein neues neurologisches oder neuropsychologisches Defizit entsteht und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten ist (Elger C. E. and Berkenfeld R., 2017).

### **1.2.1 Nichtinvasive Diagnostik**

Der epilepsiechirurgische Eingriff ist elektiv und setzt eine spezielle präoperative Diagnostik voraus, um unnötige Risiken zu vermeiden und das Ziel der Anfallsfreiheit zu erreichen. Es soll einerseits die Lokalisation der epileptogenen Zone genau bestimmt werden, andererseits müssen wichtige Hirnregionen wie das Sprachzentrum oder Bereiche für Motorik und Gedächtnis exakt abgegrenzt werden, um mögliche postoperative Defizite zu vermeiden (Baumgartner and Pirker, 2013).

Obligate Methoden, die vor einer Operation verwendet werden müssen, sind ein Video-Langzeit-EEG-Monitoring, eine hochauflösende MRT sowie fMRT und eine neuropsychologische Testung (Baumgartner and Pirker, 2013). Zusätzliche Auskunft können unter anderem die Positron-Emissions-Tomographie (PET), die iktale Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT von englisch *Single-photon-emission computed tomography*), die Magnetenzephalographie (MEG), „*electric source imaging*“ (ESI) oder die EEG/fMRT-Koregistrierung geben (Duncan et al., 2016).

Es folgt eine detailliertere Beschreibung der in der Studie angewandten Methoden, die alle zur nicht-invasiven Diagnostik gehören.

#### **1.2.1.1 Grundlagen der Elektroenzephalographie**

Die Elektroenzephalographie misst die spontanen Potentialschwankungen an der Kopfhaut, die durch extrazelluläre Ströme in der Großhirnrinde entstehen. Diese werden durch neuronale Aktivität, genauer durch summierte Aktionspotenziale der Nervenzellverbände, generiert. Da diese direkt aufgezeichnet wird, zählt das EEG zu den neurophysiologischen Methoden und die zeitliche Auflösung liegt im Bereich von Millisekunden. Allerdings ist die

räumliche Genauigkeit wegen der Widerstände durch Kopfhaut, Schädelknochen und Hirnhäute verzerrt und liegt im Bereich von Zentimetern.

Bei Routine-EEGs werden etwa 20 Elektroden nach dem 10-20-System (prozentuale Aufteilung der Schädeloberfläche zu den Bezugspunkten: präaurikulär, Nasion, Inion) angebracht und mit einem Verstärker gegen eine Referenzelektrode verschaltet, sodass jeweils die Differenzen zu den einzelnen Elektroden abgebildet werden (Hacke et al., 2016). Bei besonderen Fragestellungen kann die Messung variiert werden, indem eine sehr viel höhere Zahl an Ableitungen verwendet wird oder die Dauer der Untersuchung auf mehrere Stunden oder teils mehrere Tage erhöht wird, während routinemäßig nur 20-30 Minuten aufgezeichnet wird. Außerdem besteht in spezialisierten Zentren oft die Möglichkeit, zeitgleich eine Video-Überwachung des Patienten zu veranlassen und so gegebenenfalls einen Anfall aufzuzeichnen.

#### **1.2.1.2 EEG in der Epilepsiediagnostik**

Für die Lokalisation eines epileptogenen Fokus ist die Aufzeichnung des Beginns und der Ausbreitung eines Anfalls am hilfreichsten. Falls dies nicht möglich ist, können auch interiktale epileptische Aktivitätsmuster (englisch *interictal epileptiform discharges*, IEDs), die beim Patienten keine klinischen Symptome erzeugen, Hinweise auf die irritative Zone geben. Diese stimmt allerdings nicht vollständig mit der anfallsgenerierenden, epileptogenen Zone überein, da die Region mit interiktaler Aktivität häufig größer ist oder multiple irritative Regionen bei einer einzelnen epileptogenen Fokus bestehen (Bast, 2011). Zu den epilepsietypischen Potentialen gehören Spitzenpotentiale (*spikes*) und scharfe Wellen (*sharp waves*) mit in der Regel auftretenden langsameren Nachschwankungen (Spitze-Welle-Ablauf oder sharp-slow-wave-Komplex) (Zschocke and Hansen, 2012).

Die prächirurgische Epilepsiediagnostik besteht in erster Linie aus einem Video-Langzeit-EEG-Monitoring über „24h/Tag für durchschnittlich 5 bis 7 Tage“ (Baumgartner and Pirker, 2013). Dabei wird die Medikation reduziert bzw. abgesetzt, um mehrere typische Anfälle und die interiktale Phase aufzuzeichnen. Liegen entsprechend zur Klinik der Anfälle Veränderungen im

Oberflächen-EEG vor wie beispielsweise lokale Verlangsamungen oder interiktale Spikes, gibt dies wertvolle Hinweise auf die Lokalisation der epileptogenen Zone.

### **1.2.1.3 Grundlagen der Magnetenzephalographie**

Die Magnetenzephalographie, kurz MEG, ist wie das EEG eine nicht-invasive neurophysiologische Methode, bei der Magnetfelder, die direkt durch die elektrische Aktivität der orthogonalen Neuronenverbänden entstehen, mit einer hohen zeitlichen Auflösung im Bereich von Millisekunden gemessen werden. Es hat gegenüber dem EEG den Vorteil, dass es weniger Oberflächenverzerrung durch Skalp und Schädelknochen gibt (Bast, 2011). Die Auflösung liegt im Bereich von Millimetern und es kann so in Kombination mit einem individuellen anatomischen MRT-Bild Hinweise auf die Lokalisation der aktivierten Neuronen geben.

Die Messung dieser evozierten Magnetfelder erfordert eine synchrone Entladung von mehreren tausend parallel angeordneten Nervenzellen, die vor allem als orthogonale Ströme in den Sulci vorkommen, und trotzdem bleibt die Amplitude dieser Signale sehr klein, sie bewegen sich im Intensitätsbereich von Femtotesla ( $10^{-15}\text{T}$ ). Deshalb muss die Messung in einer mehrschichtig magnetischen Abschirmkammer stattfinden, da andernfalls Störquellen wie Autos, Stromleitungen und selbst das Erdmagnetfeld die Aufzeichnung unmöglich machen würde. Neben der passiven Abschirmung werden in der Messeinheit durch spezielle Spulen auch noch aktiv Störfelder kompensiert. Um das Signal aufzuzeichnen werden Nachweisspulen verwendet, sogenannte SQUIDs (von englisch *Superconducting Quantum Interference Devices*), ringförmige Sensoren mit supraleitenden Eigenschaften (Pollok and Schnitzler, 2010).

### **1.2.1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie, kurz MRT, ist ein bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik, das die verschiedenen magnetischen Eigenschaften von Geweben und Organen abbilden kann. Das

zugrundeliegende physikalische Prinzip ist der charakteristische Eigendrehimpuls der Atomkerne (auch Kernspin genannt), durch das ein magnetisches Wirbelfeld erzeugt wird. In dem starken Magnetfeld des Tomographen werden alle magnetischen Momente entweder parallel oder antiparallel zur Feldrichtung ausgerichtet und können durch elektromagnetische Hochfrequenz-Pulse angeregt und ausgelenkt werden, um dadurch in der Empfängerspule ein elektrisches Signal zu induzieren. Parameter wie Protonendichte und Relaxationszeiten bestimmen den Bildkontrast und die Abbildung der spezifischen Gewebe und Organe. Durch einen geeigneten 180°-Impuls wird sichergestellt, dass mehr Spins zur sogenannten Echozeit TE in der gleichen Phase sind. Dadurch ist zu dem Zeitpunkt der Messung mit dem maximalen MR-Signal zu rechnen (Schneider and Fink, 2013) Zur Bildgebung kann vereinfacht durch Gradientenspulen und spezifische Schichtanregung das MR-Signal von vordefinierten Volumina, genannt Voxel (dreidimensionale Einheit, vergleichbar mit Pixel in zweidimensionaler Ebene), aufzeichnet und die genaue Raumposition rekonstruieren kann.

Mit der echoplanaren Bildgebung (EPI von englisch „*echo planar imaging*“) ist es möglich, eine Schicht in weniger als 0,1 Sekunden aufzunehmen, was vor allem bei dem weiterentwickelten Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie, kurz fMRT, verwendet wird. Dabei wird mithilfe des zerebralen Blutflusses indirekt die neuronale Aktivität gemessen (neurovaskuläre Messung). Dieser Mechanismus wird BOLD-Effekt (von englisch „*blood oxygenation level dependency*“) genannt, weil der Sauerstoffgehalt der Erythrozyten die magnetischen Eigenschaften bestimmt.

Oxygeniertes Hämoglobin besitzt ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe, desoxygeniertes verhält sich dagegen paramagnetisch und verkürzt so  $T_2^*$ . Durch neuronale Aktivität entsteht ein Überschuss an verbrauchtem, desoxygeniertem Hämoglobin und das Signal würde somit sinken. Allerdings wird der regionale Blutfluss derart gesteigert, dass dieser Effekt überkompensiert wird und somit eine Erhöhung des MR-Signals in  $T_2^*$ -gewichteten Aufnahmen bewirkt. Diese Antwort wird allgemein

als hämodynamische Antwort-Funktion (HRF = englisch „*hemodynamic response function*“) dargestellt.

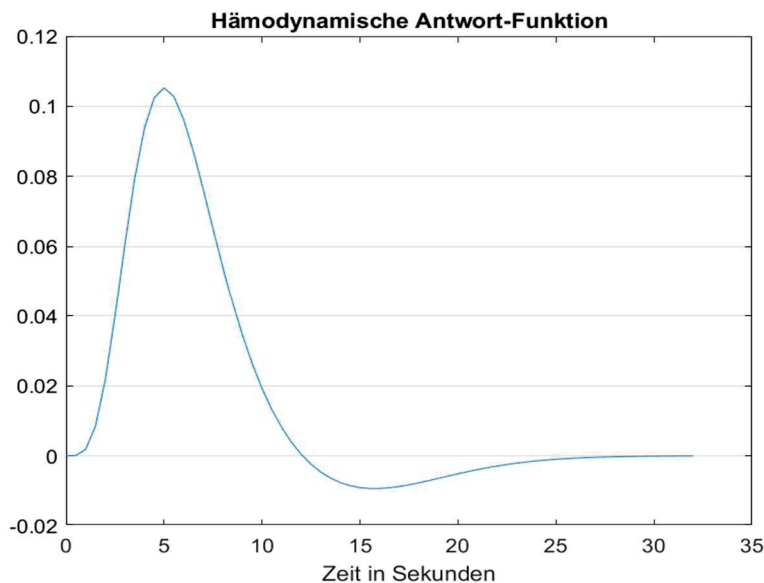


Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion in SPM (MATLAB figure erstellt nach [https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Haemodynamic\\_Response\\_Function](https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Haemodynamic_Response_Function))

Da die MRT weder Röntgen- noch ionisierende Strahlung verwendet oder erzeugt und vor allem die Weichteile und Gewebekontraste sehr gut darstellen kann, ist sie in der Neurologie und der Epilepsiediagnostik die bildgebende Methode der Wahl (Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy, 1997).

#### **1.2.1.5 Simultane EEG/fMRT-Messung**

Mit den beiden nicht-invasiven Methoden EEG und MRT bzw. fMRT kann auf unterschiedliche Weise neuronale Aktivität aufgezeichnet und dargestellt werden, wobei das MRT vor allem den Vorteil der sehr guten räumlichen Auflösung bietet und das EEG dafür im Millisekunden-Bereich neuronale Aktivität indirekt darstellen kann (Ullsperger and Debener, 2010). 1993 wurde zum ersten Mal die Kombination, also eine simultane Ableitung von Oberflächen-EEG und fMRT durchgeführt (Ives et al., 1993). Seitdem wurde die vielversprechende Methode weiterentwickelt und ist wiederholt mit anderen Methoden, wie dem intrazerebralen EEG, validiert worden (Bénar et al., 2006, van Houdt et al., 2013, Gotman and Pittau, 2011).

Die Methode wird vor allem in der Neurowissenschaft und der klinischen Anwendung im Rahmen der Epilepsiediagnostik durchgeführt - letzteres mit dem Ziel, hämodynamische Korrelate zu den transienten epileptischen Phänomenen im zeitlich hochauflösenden Oberflächen-EEG zu ermitteln. Diese Technik umgeht Limitationen der einzelnen Modalitäten, wenn beispielsweise keine Läsion oder strukturelle Veränderung im MRT sichtbar ist, und kann daher als nicht-invasive Bildgebung vor chirurgischen Eingriffen angewandt werden (Ullsperger and Debener, 2010). Außerdem kann die Kombination aus EEG und fMRT neben der Herdlokalisation Aufschluss über die zugrundeliegenden physiologischen und pathologischen Netzwerke des Gehirns und deren systematische Interaktionen in vivo liefern, um in Zukunft noch erfolgreicher therapieren zu können (van Graan et al., 2015).

### **1.2.2 Invasive Diagnostik und Operative Verfahren**

Bei erfolgloser oder widersprüchlicher Herdlokalisation durch oben genannte Techniken können invasive Methoden angewendet werden. Dazu zählt die Implantation von intrakraniellen Elektroden, welche als subdurale Streifen- und Platten-Elektroden oder als stereotaktisch gelegte Tiefenelektroden eingebracht werden (Baumgartner and Pirker, 2013).

Prinzipiell unterscheidet man zwei verschiedene operative Verfahren der Epilepsiechirurgie: Neben potenziell kurativen Resektionen des epileptogenen Fokus bestehen auch palliative nicht-resektive Verfahren, wie beispielsweise die Kallosotomie, die bei bestimmten Epilepsie-Syndromen allerdings erst am Ende der Therapiemöglichkeiten steht und die häufige Sturz-Anfälle verbessern soll (Elger C. E. and Berkenfeld R., 2017).

Etwa 60% der epilepsiechirurgischen Eingriffe werden am Temporallappen, besonders am mesialen Temporallappen, durchgeführt (Elger C. E. and Berkenfeld R., 2017), wobei bei diesen Patienten eine Anfallsfreiheit unter fortgeführter medikamentöser Therapie bei über 60% liegt und auch die Wirksamkeit in Bezug auf die Häufigkeit der Anfälle und die Lebensqualität gegenüber der reinen Antiepileptika-Behandlung belegt ist (Wiebe et al., 2001). In der Meta-Analyse zum postoperativen Outcome bei Epilepsiechirurgie von



Télléz-Zenteno et al. wurde eine ähnlich hohe durchschnittliche Anfallsfreiheits-Rate festgestellt (um 68%) wie in früheren Untersuchungen. Allerdings zeigte sich eine deutlich schlechtere Outcome-Rate bei nicht-läsionalen Epilepsien sowie extratemporalen Epilepsien (Télléz-Zenteno et al., 2010).

### **1.3 Quellenlokalisierung**

Die prächirurgische Epilepsiediagnostik wurde in den letzten 30 Jahren im Bereich des EEGs durch Verbesserung der Hard- und Software, sowie Digitalisierung und die dadurch entstandene Möglichkeit der Quellenlokalisierung mit 3D-Rekonstruktion bereichert (Mégevand et al., 2019). Diese Form der Lokalisation, auch als ESI (englisch „*electric source imaging*“) bezeichnet, bereitet der präoperativen Diagnostik signifikante Zugewinne an Informationen über den Fokus (Foged et al., 2020).

Die Quellenanalyse der EEG- und MEG-Daten versucht, die gemessenen elektrischen bzw. magnetischen Signale an der Oberfläche des Kopfes in ein dreidimensionales physikalisches Modell zu verwandeln und damit einen Ursprungsort der Aktivität hypothetisch vorherzusagen (Rampp and Scherg, 2018). Daraus resultieren zwei zusammenhängende Probleme, die unter bestimmten mathematischen und biochemischen Vorannahmen näherungsweise gelöst werden können.

Bei der Quellenlokalisierung tritt zum einen das sogenannte Vorwärtsproblem auf. Dabei stellt sich die Frage, wie die elektrische Aktivierung der Neuronen durch die verschiedenen Strukturen des Kopfes bis an die Skalpelektroden abgeleitet wird. Diese Strukturen besitzen eine unbekannte, interindividuell stark schwankende elektrische Leitfähigkeit (Bast, 2011), weshalb die Weiterleitung bei einer Stromquelle im 3D-Volumenleiter die Abschätzung des zu erwartenden Feldes schwierig macht. Das damit zusammenhängende inverse Problem beschreibt den Gedanken, dass bei der Auswertung der Lokalisation eine Hypothese zum wahren Ursprungsort generiert wird, diese kann allerdings nie den Anspruch haben, die einzig wahre Lösung zu sein. Da es eine unbekannte Zahl und Ausdehnung der Aktivierung gibt, gibt es auch

unendlich viele Lösungen und keine eindeutig richtige, was auch als Unbestimmtheit der „inversen Lösung“ bezeichnet wird (Rampp and Scherg, 2018).

Zur Lösung des Vorwärtsproblems werden Modelle der Volumenleitung basierend auf den anatomischen Strukturen des Kopfes verwendet, um die Ausbreitung an die einzelnen Elektroden zu berechnen (Rampp and Scherg, 2018). Diese können beim MEG aufgrund der nahezu fehlenden Verzerrung durch biologisches Gewebe als Einschalenkugelmodelle und beim EEG mittels standardisierter oder mithilfe einer segmentierten anatomischen MRT-Messung individueller Kopfmodelle berechnet werden.

Zur Lösung des inversen Problems verwendet man diskrete und verteilte Quellenmodelle: das Eindipolmodell beschreibt die Herangehensweise, bei der durch Veränderung von Ort, Stärke und Orientierung von einem punktförmigen Dipol die residuelle Varianz der gemessenen Daten minimiert werden soll. Das Problem dabei ist, dass die Aktivität aus unbekannt vielen Regionen zu einem Zeitpunkt in einem Dipol zusammengefasst wird und somit nicht zwischen oberflächlichen oder tiefen Quellen unterschieden werden kann (Bast, 2011). Außerdem kann es passieren, dass durch den Algorithmus nur ein örtliches Minimum als beste Lösung erkannt wird, da immer nur Lösungen in unmittelbarer Nähe miteinander verglichen werden und so bei schlechter Startposition das absolute Minimum der Datenvarianz eventuell nicht erreicht wird. Bei der multiplen Quellenanalyse werden unter bestimmten Vorannahmen mehrere Quellen mit sich überlagernder Aktivität modelliert, um die räumlich-zeitliche Propagation besser darzustellen.

Bei den sogenannten verteilten Quellenmodellen wird ein begrenzter Raum (z.B. Kortex), dessen Grundlage meistens eine individuelle oder standardisierte MRT-Aufnahme darstellt, in viele „Minidipole“ mit festgelegtem Ort aufgeteilt. Dabei entsteht „ein ‚unterbestimmter‘ Fehler“ (Bast, 2011), da die Anzahl der Dipole und damit der Lösungen deutlich größer ist als die Anzahl der Signale bzw. Kanäle eines EEGs oder MEGs. Mathematische Regulierungen führen zu stabileren Lösungen und werden in lineare und nonlineare Methoden gegliedert.

Das Minimum-Norm-Modell (MN) berechnet die Lösung, bei der die Daten mit der geringsten Stromstärke jedes Dipols erklärbar sind. Verschiedene Gewichtungen erfolgen in weiteren Modellen wie beispielsweise in der hier verwendeten LORETA („*low-resolution electromagnetic tomography*“), bei der die Minimum-Norm dahingehend gewichtet wird unter der Annahme, dass benachbarte Regionen im Gehirn eher synchron feuern als entfernte (Pascual-Marqui et al., 1994). Weitere solcher Stromdichterekonstruktionen mit unterschiedlichen Annahmen können z.B. durch Verfahren wie WMN („*weighted minimum norm*“) oder LAURA („*local autoregressive average*“) erstellt werden.

Das Prinzip des schrittweisen Anpassens an ein Modell mit unterschiedlichen Herangehensweisen verdeutlicht die Komplexität der Quellenlokalisierung, weshalb auch keine eindeutige Antwort über die beste Methode gegeben werden kann, sondern eine Kombination diverser Verfahren und komplementärer Modalitäten sowie deren kollektive Interpretation empfohlen wird (Bast, 2011).

Klinisch wird die Genauigkeit dahingehend validiert, dass der Ort der Quellenlokalisierung mit der epileptogenen Zone übereinstimmt, die entweder durch invasive Elektroden gemessen wird oder nach deren Resektion in einem epilepsiechirurgischen Eingriff die Patienten anfallsfrei bleiben und der Ort der Quellenlokalisierung in den Bereich der Resektion fällt (Plummer et al., 2019). Die Methode des ESI basierend auf den Daten eines High-Density-EEGs (kurz: HD-EEGs, mit 128 oder 256 Kanälen) konnte unter anderem bei einer großen Studie mit 152 Patienten mit Epilepsie bestätigt werden mit einem individuellem Kopfmodell (Brodbeck et al., 2011). Dabei konnte eine Lokalisationsgenauigkeit mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 88% erreicht werden, was andere Bildgebungsverfahren größtenteils überragt (Gschwind and Seeck, 2018). Gschwind und Seeck verglichen diese Ergebnisse in einem Review auch mit kleineren Studien, die diese Genauigkeit unterstützen. Sobald allerdings EEGs mit einer geringeren Anzahl an Kanälen verwendet wurden oder anstelle des individuellen Kopfmodells ein standardisiertes, litt auch die Genauigkeit der ESI darunter (Gschwind and Seeck, 2018).

## 1.4 Fragestellung der Arbeit

Wie eingangs erwähnt, konnten bei einem Patienten mit musikogener Epilepsie bereits die beschriebenen Methoden analysiert und ein Vergleich bezüglich ihrer Lokalisationsgenauigkeit des epileptogenen Fokus sowie der Propagation untersucht werden. Ausgehend von diesem Einzelfall sollen nun an einer größeren Kohorte von Patienten mit fokaler Epilepsie die verschiedenen Bildgebungs-Techniken gegenübergestellt werden.

Die Genauigkeit der MRT, welche in der Epilepsie-Diagnostik die größte Rolle als bildgebende Maßnahme spielt, verbesserte sich durch technische Neuerungen, wie etwa diffusionsgewichtete Aufnahmen und nachträglicher Bildbearbeitungsmöglichkeiten (Duncan et al., 2016). Zeigen diese keine Läsionen, werden zusätzliche nicht-invasive Methoden benötigt: Der klinische Nutzen der oben beschriebenen Methoden wie etwa EEG/fMRT-Koregistrierung und MEG sowie die Quellenlokalisierung wurde mehrfach belegt und es wird empfohlen, die Methoden als ergänzende Bildgebungsmaßnahmen in die prächirurgische Diagnostik aufzunehmen (Plummer et al., 2019, Mégevand et al., 2019, Baumgartner and Pirker, 2013, Barkley and Baumgartner, 2003).

Um zukünftig im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik den Anfallsursprung besser bestimmen zu können und das epileptogene Netzwerk weiter zu entschlüsseln, sollen in dieser Studie interiktale Aktivitäten (englisch *interictal epileptiform discharges*, IEDs) bei Patienten mit fokaler Epilepsie mittels Quellenlokalisierung der HD-EEG- und MEG-Daten analysiert werden, wobei zur besseren Vergleichbarkeit beide Modalitäten mit ähnlich vielen Ableitungen gewählt wurden (>200 Kanäle). In einigen Studien (Scheler et al., 2007, Plummer et al., 2019) wird das MEG zum Teil nur mit üblichen Oberflächen-EEG (<100 Elektroden) anstatt mit HD-EEG verglichen. Dieser Unterschied in der Anzahl der Kanäle zwischen den Modalitäten kann vermutlich die Genauigkeit beeinflussen (Brodbeck et al., 2011) und soll in unserer Herangehensweise keine Rolle spielen.

Die Daten aus beiden Techniken sollen mit demselben verteilten Quellenmodell ausgewertet werden: LORETA. Außerdem werden die HD-EEG-Daten mithilfe von zwei verschiedenen etablierten Software-Programmen bearbeitet und ausgewertet mit der Frage, ob die unterschiedlichen Herangehensweisen der Programme in Bezug auf die Verwendung des Kopfmodells zu deutlichen Unterschieden in der Lokalisation führen. Die Ergebnisse von einerseits standardisierten und andererseits individuellen 3D-Kopfmodellen sollen einander gegenübergestellt und beurteilt werden.

Das Ziel der Studie ist es, unter Verwendung verschiedener bildgebender Methoden die irritative Zone zu identifizieren und damit die Methoden in ihrer Genauigkeit der Lokalisation zu vergleichen. Als weitere Technik zur Ortsbestimmung kann die HD-EEG/fMRT-Koregistrierung mit der Auswertung der BOLD-Signalantworten auf IEDs herangezogen werden.

Die Lokalisationsgenauigkeit des HD-EEGs im Vergleich zur MEG und fMRT wurde auch in einer Studie an 14 gesunden Probanden überprüft (Klamer et al., 2015a). Dabei wurden durch einfache Stimuli motorisch und somatosensorisch evozierte Potentiale erzeugt, die mit MEG und HD-EEG sowie fMRT gemessen wurden. Die Methoden zeigten bezüglich der Lokalisation eine hohe Übereinstimmung und im Bezug zum fMRT war das Vorgehen „HD-EEG mit individuellem Kopfmodell“ gegenüber dem MEG sogar leicht überlegen mit kleineren Euklidischen Abständen zum fMRT. Dieser Vergleich der verschiedenen Techniken der Quellenlokalisierung an gesunden Probanden soll als Beispiel dienen für die Untersuchung an Patienten mit fokaler Epilepsie.

Mit diesen Fragestellungen werden in dieser Arbeit folgende Hypothesen getestet: Die Verwendung von individuellen Kopfmodellen, bei denen das anatomische MRT-Bild zu Beginn der Quellenlokalisierung in die Auswertung mit aufgenommen wird, zeigt im Gegensatz zu standardisierten Kopfmodellen eine bessere Übereinstimmung mit Ergebnissen aus anderen Bildgebungsverfahren wie etwa der MEG als auch der hämodynamischen Antwort im fMRT. Außerdem stimmt die Auswertung mit individuellem Kopfmodell häufiger mit der invasiven Ableitung bzw. der klinischen Semiologie der Anfallstypen überein.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

In der Studie wurden 10 Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht (3 männlich, 7 weiblich). Das Durchschnittsalter betrug 30 Jahre (Standardabweichung 12,5 Jahre, Altersspanne 15 – 56 Jahre). Die Patienten wurden auf der neurologischen Station mit Schwerpunkt Epilepsie der Universitätsklinik Tübingen rekrutiert, nachdem sie im Rahmen von Routine- oder Langzeit-EEGs mit Spikes aufgefallen waren. Die Patientenzahl war dadurch eingeschränkt, dass viele Patienten mit fokaler Epilepsie durch ihre antiepileptische Medikation keine oder sehr wenige IEDs zeigen. Ausschlusskriterien waren außerdem, wenn Patienten Schlaganfälle, maligne Tumore oder bereits ausgedehnte Operationen am Gehirn hatten oder während der Messungen von HD-EEG oder MEG einen Anfall zeigten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden auch folgende Personen:

- Personen mit nicht entfernbaren Metallteilen am oder im Körper (z.B. Herzschrittmacher, Metallprothesen, implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten, Clips ...), Spirale, Feste Zahnsperre, Insulinpumpe, Intraport)
- Frauen, bei denen eine Schwangerschaft besteht oder nicht ausgeschlossen werden kann
- Personen mit schwerer Kreislauferkrankung oder eingeschränkter Temperaurregulation
- Personen mit Klaustrophobie oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber lauten Geräuschen

In der folgenden Tabelle sind die Daten der Patienten aufgeführt mit der Klassifikation der Epilepsieform und der Lokalisation des epileptogenen Fokus. Bei einigen Patienten wurde im prächirurgischen Verlauf eine invasive EEG-Ableitung mit Streifen- bzw. Tiefenelektroden durchgeführt, während bei den restlichen Patienten die vermeintliche Lokalisation des Fokus entweder klinisch semiologisch ermittelt oder durch bildgebende Maßnahmen wie MRT oder PET.

Tabelle 1: Patienten

Pat.	m/ w	Alter bei		Epilepsie Klassifikation	Lokalisation	Anfalls- frequenz	AED
		EM	M				
01	m	45 J	56 J	nicht-läsionell fokal (V.a. Dysplasie perihippocampal links)	Video-EEG: links T	1-2 dyskognitive Anfälle pro Monat, alle 4-6 Wochen GTKA	LTG
02	w	3.LM	42 J	nicht-läsionell multifokal	invasives EEG: links insulär, T, zentral	täglich tonisch aus dem Schlaf	PHY, BRV
03	w	33 J	34 J	strukturell (Kavernom Hippocampus links)	Routine-EEG und MRT: links T	erstmaliger GTKA 2017, Auren alle 2-3 Wochen	LEV
04	w	16 J	22 J	nicht-läsionell fokal	Routine-EEG / Semiologie: rechts FT	1-2x pro Monat, aus dem Schlaf	LTG
05	w	18 J	30 J	strukturell (pleomorphes Astrozytom rechts TO)	Video-EEG und MRT/PET-MR: rechts T	Z. n. Tumor- resektion, postoperativ 5-8x pro Monat	OXC, Quetiapin
06	m	10 J	18 J	nicht-läsionell fokal	invasives EEG: rechts PO mesial	4-5x pro Monat	PHY, ESL
07	w	13 J	28 J	strukturell (periventrikuläre noduläre Heterotopien)	Video-EEG und MRT: rechts TO	15-20 dyskognitive Anfälle pro Tag	LEV, LCA
08	m	14 J	21 J	nicht-läsionell multifokal	invasives EEG: multifokal, Schwerpunkte links TP sowie lateral F	1-3 GTKA pro Tag	OXC, TPM, LEV
09	w	11 J	15 J	nicht-läsionell fokal	Video-EEG: links TO	1-6 Anfälle pro Monat	ESL, PHY, Sultiam
10	w	9 J	37 J	nicht-läsionell fokal	invasives EEG: links PO	Resektion, postoperativ geclustert ca. alle 4 Monate	LEV, PGB

Abkürzungen: AED = anti epileptic drugs; antikonvulsive Medikamente; BRV = Brivaracetam; EEG = Elektrozephalogramm; EM= Erstmanifestation; ESL = Eslicarbazepin; F = frontal, FT = frontotemporal; GTKA = generalisierter tonisch-klonischer Anfall; J = Jahre; LCA = Lacosamid; LEV = Levetiracetam; LM = Lebensmonat; LTG = Lamotrigin; m = männlich; M = Messung; MRT = Magnetresonanztomographie; OXC= Oxcarbazepin; Pat. = Patient; PET =Positronen-Emissions-Tomographie; PGB = Pregabalin; PHY = Phenytoin; PO = parieto-okzipital; T = temporal; TO = temporo-okzipital; TP = temporo-parietal; TPM = Topiramate; V. a. = Verdacht auf; w = weiblich; Z. n. = Zustand nach

## **2.2 Studienaufbau**

Die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der Untersuchungen und mögliche Risiken oder Komplikationen informiert und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (Aktenzeichen 483/2018BO2).

Wie in dem vorausgegangenen Projekt zur Untersuchung des Patienten mit musikogener Epilepsie wurden neben der klinischen Diagnostik noch folgende Messungen durchgeführt: eine Messung mit High-Density-EEG und MEG – Messung sowie eine simultane HD-EEG/fMRT Messung.

### **2.2.1 High-Density-EEG – Messung**

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde bei den Patienten 01, 06-08 und 10 eine Langzeit-EEG-Messung mit dem High-Density-EEG mit 256 Kanälen von EGI durchgeführt (Geodesic EEG System 400, Electrical Geodesics, Inc., Eugene (OR), USA). Die Patienten wurden während eines stationären Aufenthalts 24h mit dem EEG mit einer Abtastrate von 1000 Hz überwacht. Außerdem wurde im Rahmen der Studie nach der MEG – Messung bei den anderen Patienten (02-05 und 09) eine dreißigminütige HD-EEG – Messung durchgeführt, da diese Patienten eine sehr hohe Spike-Frequenz aufwiesen. Die Impedanzen wurden bei beiden Messungen unter 50k $\Omega$  gehalten und gegebenenfalls nachgebessert.

### **2.2.2 MEG – Messung**

Aufgrund der hohen Sensibilität der MEG auf magnetische Störungen wurde den Patienten neben der Bitte, alle ferromagnetischen Gegenstände abzulegen, OP-Kleidung angeboten, um jegliche Auswirkung von magnetischen Eigenschaften von Knöpfen oder anderen Details der Kleidungsstücke zu verhindern.

Wir verwendeten ein MEG-System mit 275 Kanälen (VSM MedTech Ltd., Coquitlam, Canada) in einer abgeschirmten Kammer (*Vacuumschmelze GmbH*,



Hanau). Die Patienten lagen auf dem Rücken und es wurden vor der Messung 3 Elektroden an den präaurikulären Punkten und am Nasion angebracht, um die Lokalisation des Kopfes während der Aufnahme zu kontrollieren und ggf. bei Kopfbewegungen über 5mm die Messung zu wiederholen oder die Daten von der Studie auszuschließen. Die dreißigminütige Messung erfolgte mit einer Abtastrate von 3096,3 Hz und mit der Anweisung an die Patienten, während der Messung die Augen geschlossen zu halten.

### **2.2.3 Simultane High-Density-EEG/fMRT – Messung**

Die Patienten wurden gebeten, alle ferromagnetischen Gegenstände, wie z.B. Uhren, Brillen, Schmuck (inkl. Piercings), Portemonnaie und Kleidungsstücke mit Metallteilen sowie Zahnprothesen oder Hörhilfen, abzulegen.

Nach standardisierten Vorbereitungen legten wir für die simultane HD-EEG/fMRT-Messung ein MR-taugliches 256-Kanal-EEG (MR-compatible Geodesic EEG System 400, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, OR, USA) außerhalb des Scanner-Raumes an. Wir überprüften die Impedanz und besserten gegebenenfalls nach, sodass sie unter 50 k $\Omega$  gehalten wurde. Danach wurde ein EKG mit 2 Elektroden geklebt und wir lagerten den Patienten in Rückenlage im 3 Tesla Scanner (Siemens MAGNETOM Trio und für Pat: 01-04 aufgrund eines Scanner-Updates im Verlauf der Studie Siemens MAGNETOM PRISMA, Siemens AG, Erlangen, Germany). Der Kopf wurde in einer Standard-Kopfspule positioniert, die als Teil des MRTs für die Signalerzeugung und den Signalempfang notwendig ist. Um die EEG-Haube am Verrutschen zu hindern, aber auch um den Komfort des Patienten zu steigern, wurden Schaumstoffkissen zur Polsterung des Kopfes verwendet. Zusammen mit der Aufforderung, sich während der Messung möglichst wenig zu bewegen, sollten so bewegungsabhängige Artefakte minimiert werden.

Nach dem Localizer wurde eine sagittale T1-gewichtete dreidimensionale Sequenz als hochaufgelöste anatomische Vergleichskomponente aufgenommen (MP-RAGE = englisch *magnetization prepared rapid acquisition gradient echo*, Repetitionszeit TR 2,3 s, Echozeit TE 3,03 ms, Flipwinkel FA 8°, Voxelgröße 1 × 1 × 1 mm). Außerdem akquirierten wir eine B<sub>0</sub> Fieldmap für die

Korrektur von späteren Verzerrungen in den funktionellen Bildern, die durch Magnetfeldinhomogenitäten erzeugt werden.

Für die funktionelle Sequenz zeichneten wir zeitgleich mit der Aufnahme des High-Density-EEGs echoplanare T2\*-gewichtete Bilder (EPI = englisch *echo planar imaging*) des ganzen Gehirns auf (Repetitionszeit TR 2 s, Echozeit TE 32 ms, Flipwinkel FA 90°, Voxelgröße 3 × 3 × 4mm). Bei der dreißigminütigen Messung entstanden 900 axiale Schichten. Die Abtastfrequenz des HD-EEGs betrug 5 kHz.

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Quellenanalyse des High-Density-EEGs**

Vor der Quellenlokalisierung (englisch *electrical source imaging*, ESI) wurden die Daten aus Langzeit-HD-EEG und aus den dreißigminütigen HD-EEG-Ableitungen vorverarbeitet mithilfe der mitgelieferten Software „Net Station EEG Software“ (Electrical Geodesics, Inc., Eugene, Oregon, USA). Wir verwendeten einen Hochpassfilter mit 1 Hz, einen Tiefpassfilter mit 70 Hz sowie einen Kerbfilter bei 50 Hz, um mögliche Stromartefakte herauszufiltern. Schlechte Kanäle wurden visuell detektiert und ersetzt mithilfe des Tools „*bad channel replacement*“.

Die IEDs wurden sowohl im Langzeit-EEG als auch in den dreißigminütigen Ableitungen visuell durch eine erfahrene Epileptologin (Dr. med. Silke Klamer) markiert und die entsprechenden Abschnitte mit einer Segmentgröße von 2 Sekunden (1 Sekunde vor und 1 Sekunde nach dem Marker) herausgeschnitten (segmentiert). Für die Quellenlokalisierung wurden die erhaltenen Segmente anschließend gemittelt und die Analyse der gemittelten IEDs mit dem LORETA-Algorithmus als inverses Modell (Erklärung des Modells siehe 1.3) durchgeführt. Der Zeitpunkt für die Auswertung wurde bei 50% des ansteigenden Schenkels (50% *rising phase*) gewählt wie allgemein üblich (Lantz et al., 2003).

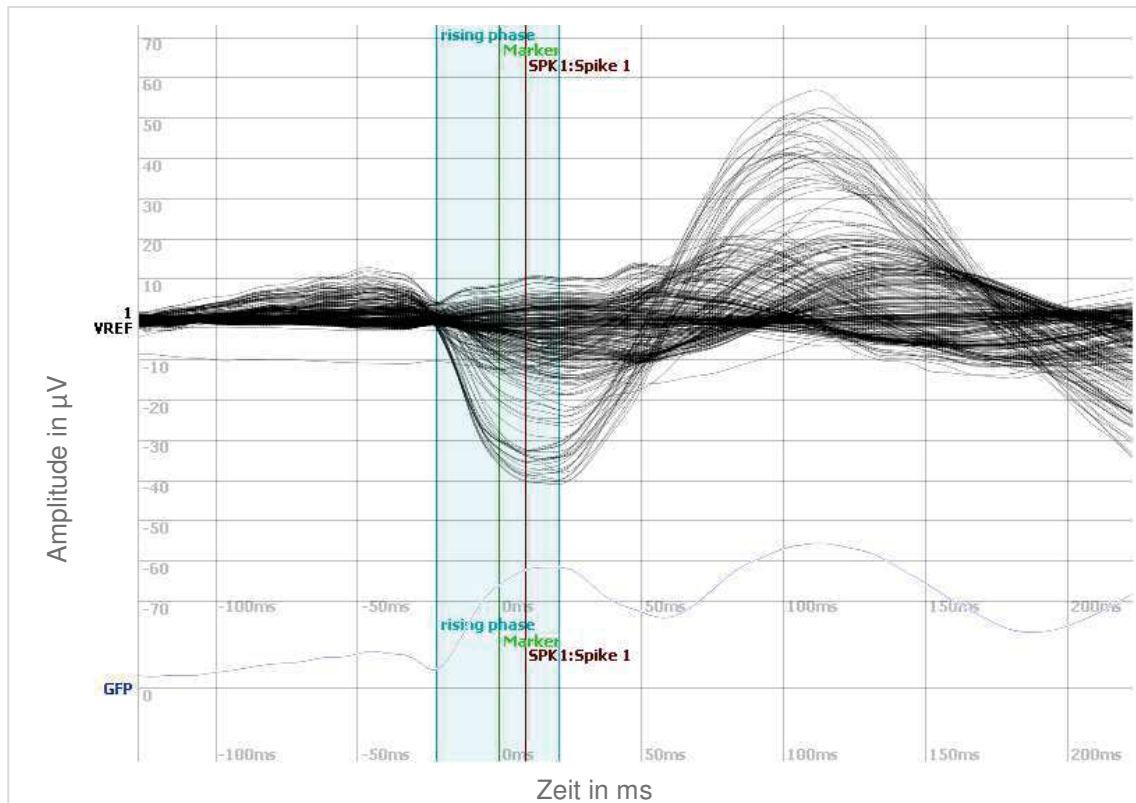


Abbildung 3: Beispiel aus der Auswertung durch Cartool (Patient 05)

In der Darstellung des gemittelten Spikes (markiert durch SPK1: Spike 1) wird die ansteigende Phase gekennzeichnet (blauer Bereich, rising phase) und der Zeitpunkt bei der Hälfte (50% rising phase, grüner Marker) zur nachfolgenden Quellenlokalisierung verwendet. Die schwarzen Linien in der Abbildung stellen eine Überlagerung der 256 Kanäle des HD-EEGs dar. Die blaue Linie bildet die „global field power“ (GFP) ab, welche den Potentialdifferenzen zwischen allen möglichen Kombinationen zweier Elektroden entspricht.

Abkürzungen: GFP = global field power; VREF = reference excitation voltage, Potential der Referenzelektrode

Die in der Studie gemessenen EEG-Daten sollen mit zwei verschiedenen gängigen Software – Programmen ausgewertet und die Ergebnisse miteinander verglichen werden, um Unterschiede in der Genauigkeit der Lokalisation des Ursprungsortes festzustellen und somit in weitere Studien einfließen lassen zu können. Die beiden Programme unterscheiden sich in der Analyse vor allem durch den Gebrauch unterschiedlicher Kopfmodelle. Außerdem sind verschiedene Herangehensweisen an das inverse Problem möglich und die Koregistrierung von individuellen MRT-Bildern.

Tabelle 2: Vergleich der verwendeten Software-Programme

Software	Auswahl des Kopfmodells	Verfügbare inverse Lösungen	Koordinaten-System
<i>GeoSource 2.0</i>	- Sun-Stok (sphärisch) - FDM (realistisch)	MN, (standardized) LORETA, LAURA	MNI
<i>Cartool</i>	- SMAC - LSMAC	MN, WMN, LAURA, (standardized/exact) LORETA, Epifocus	Talairach

Abkürzungen: FDM = Finite-Differenzen-Modell, LAURA = Local autoregressive average, LORETA = Low resolution electromagnetic tomography, LSMAC = Locally Spherical Model with Anatomical Constraints, MN = Minimum Norm, MNI = Montreal Neurologic Institute Atlas, SMAC = Spherical Model with Anatomical Constraints, WMN = Weighted Minimum Norm.

### 2.3.1.1 GeoSource 2.0

GeoSource 2.0 ist ein Verarbeitungs-Programm zur Quellenlokalisierung vom Hersteller des verwendeten HD-EEGs, EGI. Es kann als Ergänzung zur „Net Station EEG Software“ erworben werden, welche zur Aufzeichnung und Überprüfung der Signale des HD-EEGs „Geodesics Sensor Net“ benutzt wurde.

Als Kopfmodell kann in dieser Software zwischen zwei verschiedenen Möglichkeiten ausgewählt werden: Das Sun-Stok Modell als auch das Finite-Differenzen-Modell bestehen aus 4 isotropen Kugelschalen mit festgelegten Radii und Leitungsfähigkeiten, die das Gehirn, den Liquor, Knochen und Skalp darstellen. Beim Sun-Stok Modell handelt es sich um ein sphärisches Modell, während mit der in unserer Studie verwendeten Finite-Differenzen-Methode (FDM) automatisiert realistische 3D-Kopfmodelle mit der typischen Geometrie generiert werden auf der Basis von nach MNI (*Montreal Neurologic Institute Atlas*) standardisierten MR-Bildern. Die möglichen Lösungspunkte im FDM-Modell bestehen aus 2,447 Dipolen, die über die graue Substanz verteilt sind. Dabei besteht jeder Dipol aus einer regionalen Quelle mit drei Dipolen in die X-, Y-, and Z-Richtung (Electrical Geodesics, 2018).

Das Programm setzt neben der MN-Methode zur Quellenanalyse folgende etablierte Algorithmen ein: LORETA, sLORETA und LAURA.

### **2.3.1.2 Cartool**

Cartool ist eine EEG-Analyse-Software, die 1996 im *Functional Brain Mapping Lab* (FBMLab) der Universität Genf entwickelt wurde. Diese wird stetig weiter verbessert, ist online kostenlos erhältlich unter <https://sites.google.com/site/cartoolcommunity/files> und wurde in zahlreichen Studien zur Quellenlokalisierung verwendet (Brodbeck et al., 2011, Birot et al., 2014).

Für die Auswertung wurden bei 7 von 10 Patienten (siehe Tabelle 8) die individuellen T1-gewichteten MRT-Bilder verwendet und durch die Software im Rahmen der Erstellung einer Inverse-Solution-Matrix vorverarbeitet. Nach „*Bias Field Correction*“ (Vormagnetisierungsfeld-Korrektur) und Segmentierung in graue und weiße Substanz wurde außerdem die Elektrodenposition des HD-EEG-Netzes an das individuelle 3D-Bild angepasst, um möglichst der ursprünglichen Position der Elektroden bei Aufzeichnung der Aktivität zu entsprechen. Bei den restlichen 3 Patienten wurde das Template MNI152 bzw. die dazugehörige, online verfügbare Inverse-Solution-Matrix für das HD-EEG-Netz von EGI mit 257 Kanälen verwendet (<https://sites.google.com/site/cartoolcommunity/files>).

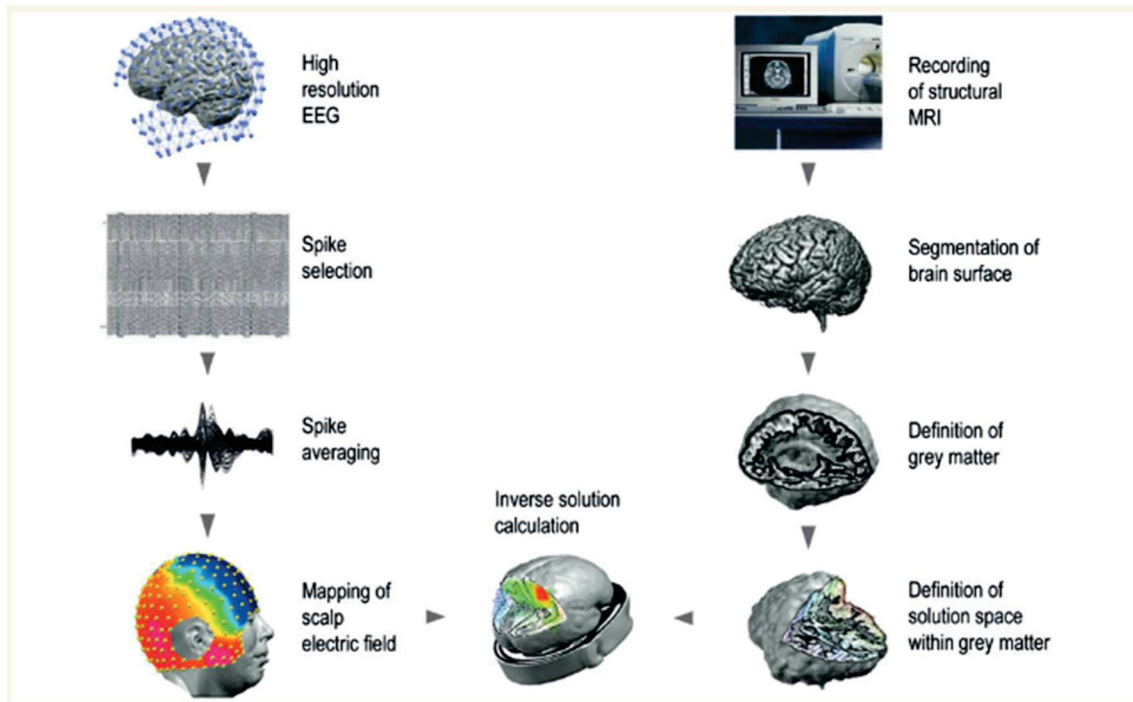


Abbildung 4: EEG-Quellenanalyse mit individuellem Kopfmodell durch Cartool (Brodbeck et al., 2011)

EEG-Datenverarbeitung (Links) mit manueller Markierung der Spikes, Mittelung und Darstellung als Potentialkarte bei 50% des ansteigenden Schenkels. Rechts sieht man Workflow der MRT-Analyse zur Herstellung eines individuellen Kopfmodells mit Segmentierung und Definition der grauen Substanz sowie des Lösungsraumes mit dem vereinfachten realistischen Kopfmodell LSMAC. Dieses wird dann als Rechenbasis für die inverse Lösung mit LORETA benutzt.

Zur Berechnung der Kopfmodelle stehen bei der Anwendung 2 Varianten zur Auswahl: SMAC (*Spherical Model with Anatomical Constraints*) und LSMAC (*Locally Spherical Model with Anatomical Constraints*). Wir entschieden uns für das LSMAC, da dabei die Dicke von Skalp und Schädelknochen unter jeder Elektrode geschätzt wird und so in ein 3-Schalen-Kopfmodell mit lokalen Radii verwendet wird, dass dabei die lokale Geometrie des individuellen Kopfes berücksichtigt wird (Brunet et al., 2011). In der grauen Substanz wird daraufhin in gleichmäßigen Abständen ein Voxelgitter mit 5000 Lösungspunkte und damit möglichen Quellen festgelegt (Ablauf siehe Abbildung 4).

Im Programm sind verschiedene inverse Lösungen implementiert: MN, WMN, LORETA, sLORETA (standardized LORETA), eLORETA (exact LORETA), LAURA, Epifocus.

Die resultierenden Talairach-Koordinaten wurden zu Vergleichszwecken in MNI-Koordinaten umgewandelt mittels der Funktion der University of Columbia von Matthew Brett (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>).

### **2.3.2 Quellenanalyse MEG**

Die Daten des MEG wurden mithilfe der Software BESA® Research 5.3 (Brain Electrical Source Analysis, BESA GmbH, Gräfelfing, Deutschland) analysiert. Vor der eigentlichen Verarbeitung wurden schlechte Kanäle identifiziert und ausgeschlossen. Außerdem wurde ein Hochpassfilter mit 0,1 Hz sowie ein Tiefpassfilter von 70 Hz angelegt. Eine erfahrene Epileptologin markierte die interiktalen epileptischen Potentiale (IEDs). Bei Patienten mit mehreren Spike-Typen wurden diese den jeweiligen Typen (englisch *patterns*) zugeordnet. Anschließend wurden die Daten um den markierten Spike segmentiert (Segmentdauer 1 Sekunde mit je 500ms vor und nach dem Marker) und die jeweiligen Typen gemittelt.

Für die Quellenanalyse der IEDs aus den MEG-Daten (englisch *magnetic source imaging*, MSI) wurde das verteilte Quellenmodell nach dem LORETA-Algorithmus sowie ein sphärisches Kopfmodell angewandt, da die gemessenen Signale beim MEG weniger durch Knochen oder Haut verzerrt werden (Bast, 2011).

Die resultierenden Talairach-Koordinaten wurden in MNI-Koordinaten umgewandelt mittels der Funktion der *University of Columbia* von Matthew Brett (<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>).

### **2.3.3 Vorverarbeitung fMRT**

Vor der eigentlichen Auswertung der fMRT-Daten erfolgt zuerst ein Preprocessing mithilfe der Software „*Statistical Parametric Mapping*“ (SPM12; *Functional Imaging Laboratory* des *Institute for Cognitive Neurology*, Universität London) auf der Basis von MATLAB, Version R2019b (Math Works, Inc., USA). Dazu wurden die Rohdaten zunächst in das Format „*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*“ (NIFTI-1) konvertiert und eine Nullpunktkorrektur durchgeführt mit der Definition des „*Origin*“ auf die vordere Commissur.

Um ein stabiles Magnetfeld zu erhalten, wurden die jeweils ersten 5 Bilder einer Zeitserie verworfen. Beim „*Slice Timing*“ wird die zeitliche Differenz zwischen der Aufnahme jeder Schicht korrigiert und in Bezug auf das mittlere Bild gesetzt. Während der ca. 30-minütigen Aufnahme im fMRT kommt es trotz Kopffixierung zu minimalen Bewegungen, die zu Signaländerungen auf Voxel Ebene führen. Beim „*Realignment*“ werden diese kleinen Bewegungsartefakte korrigiert und nach der sogenannten Rigid-Body-Transformation alle Einzelbilder auf das festgelegte Referenzbild angepasst (jeweils erstes Bild der Zeitserie). Die Qualität der Daten kann anhand der graphischen Darstellung begutachtet werden und soll nicht über 2mm und 0,5° liegen (siehe 3.3). Diese Korrektur ist von grundlegender Bedeutung, da schon geringe Artefakte eine BOLD-Reaktion vortäuschen und so falsch-positive Effekte erzeugen können. Auf dieselbe Weise wie bei der Bewegungskorrektur wird durch die Koregistrierung die EPI-Bilderserie mit dem strukturellen T1-Bild auf Deckung gebracht, um eine höhere anatomische Auflösung zu erhalten. Bei der Segmentierung der Bilder wird die anatomische MRT-Aufnahme in die verschiedenen Kompartimente graue und weiße Substanz sowie Liquorräume aufgeteilt. Um die Gehirne mehrerer Probanden vergleichen zu können, müssen die Bilder im nächsten Schritt an ein Standard-Gehirn angepasst werden. Dies nennt sich „*Normalisation*“ und wird mithilfe der Daten des Montreal Neurological Institute (MNI) durchgeführt. Beim nachfolgenden „*Smoothing*“ werden die Daten mit einem dreidimensionalen isotropen Gauß-Kernel-Filter mit einer Halbwertsbreite FWHM von 8×8×8 mm räumlich geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis (englisch *signal-to-noise ratio*, SNR) zu verbessern.

#### **2.3.4 Statistische Auswertung der High-Density-EEG/fMRT-Daten**

Während der EEG-Messung im MRT kommt es durch das statische und das dynamische Magnetfeld zu elektromagnetischen Störungen in der Ableitung an den Skalpelektroden. Diese Gradientenartefakte und solche, die durch Herzschlag entstehen – kardioballistische Artefakte – wurden mithilfe der Software „Net Station EEG Software“ (EGI, Eugene, Oregon, USA) korrigiert. Außerdem wurden wie bei der Quellenanalyse der HD-EEG-Daten ein



Hochpassfilter mit 1 Hz, ein Tiefpassfilter mit 70 Hz sowie ein Kerbfilter bei 50 Hz angewandt und schlechte Kanäle ersetzt. Die IEDs wurden visuell durch eine erfahrene Epileptologin (Dr. med. Silke Klamer) markiert und fließen als Zeitpunkte in das Allgemeine Lineare Modell (ALM bzw. englisch *General Linear Model*, GLM).

Da die Signaldifferenzen im fMRT zwischen der Ruhephase und einer Aktivierung äußerst gering und zudem von Rauschen überlagert sind, werden statistische Verfahren zur Detektion von sogenannten BOLD-Antworten benötigt (siehe 1.2.1.4). Diese Analyse wurde mit SPM12 durchgeführt und dabei nach BOLD-Signalantworten im zeitlichen Zusammenhang mit epileptischen Potentialen gesucht, das heißt nach signifikant aktivierten Voxeln in den fMRT-Datensätzen im Hinblick auf die markierten IEDs. Im Programm ist diese Analyse der Zeitreihen-Daten mithilfe des *General Linear Model* (GLM) implementiert (Friston et al., 1994). Es wird zunächst das statistische Modell erstellt, in das Informationen wie etwa Anzahl der Bilder, Intervall zwischen den Scans, usw. einfließen. Dabei werden die experimentellen Bedingungen und multiple Regressoren (z.B. Bewegungsparameter, Hochpassfilter 128Hz) definiert und so die sogenannte Design-Matrix angefertigt.

Die statistische Zeitserien-Auswertung der markierten IEDs erzeugt für jedes Ereignis eine „*stick function*“, die mit der kanonischen Hämodynamischen Antwort-Funktion gefaltet werden und so einen zu erwartenden Signalverlauf eines jeden Voxels errechnet. Der resultierende Verlauf nach den IEDs wird mit den realen Signalverläufen verglichen und mittels einseitigem t-Test auf Signifikanz beurteilt, da unabhängige Stichproben und ungleiche Varianz angenommen werden. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt, das mit der „*Family Wise Error*“-Rate (FWE corrected) korrigiert wird.

Die Aktivierungsbilder wurden farbkodiert und mit der anatomisch hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahme überlagert, um die anatomischen Strukturen der aktivierten Voxel zuordnen zu können.

### 2.3.5 Statistische Auswertung der Quellenlokalisierung

Um die Unterschiede bei der Quellenlokalisierung zu bestimmen, wurden mithilfe von Excel (Microsoft Office 365 ProPlus) die absoluten Entfernungen zwischen den individuellen Koordinaten der verschiedenen Software-Programme berechnet.

Euklidischer Abstand (englisch *Euclidian Distance*, ED):

$$ED = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2 + (z_2 - z_1)^2}$$

Für die Analyse der einzelnen Methoden wurden verschiedene Gruppen gebildet: Beispielsweise ergab der Vergleich zwischen den zwei Software-Programmen zur HD-EEG-Auswertung von EGI und Cartool die Gruppe „EGI-Cartool“ (weitere Gruppen siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Gruppierung der Ergebnisse*

<b>Gruppe</b>	<b>Absolute Entfernung zwischen Koordinaten aus</b>
EGI-Cartool	EEG-Quellenanalyse mit Cartool und GeoSource
MEG-EGI	MEG-Quellenanalyse und EEG-Quellenanalyse mit GeoSource
MEG-Cartool	MEG-Quellenanalyse und EEG-Quellenanalyse mit Cartool
EGI-fMRT	Kombinierter EEG/fMRT-Auswertung und EEG-Quellenanalyse mit GeoSource
Cartool-fMRT	Kombinierter EEG/fMRT-Auswertung und EEG-Quellenanalyse mit Cartool
MEG-fMRT	Kombinierter EEG/fMRT-Auswertung und MEG-Quellenanalyse

Des Weiteren wurde bei der HD-EEG-Quellenlokalisierung noch in die Untergruppe von Patienten unterschieden, die auch bei der Software Cartool ein standardisiertes Kopfmodell erhielten, sowie in die Untergruppe mit individuellem Kopfmodell.

Als Maß für die Lokalisationsgenauigkeit berechneten wir die absoluten Entfernungen zwischen den individuellen Lokalisationen. Aufgrund der geringeren Robustheit gegenüber Ausreißern wurde nicht der arithmetische

Mittelwert mit Standardabweichung, sondern Median und Quartile berechnet, um Gruppenunterschiede zwischen den Modalitäten zu bestimmen. Deshalb wurde zunächst als Vergleich der Methoden der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (<https://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney/default.aspx>). Dabei wird geprüft, ob grundsätzliche Tendenzen zweier Stichproben verschieden sind. Ergänzend wurde auch der bei normalverteilten Daten häufiger verwendete t-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt, bei dem die Mittelwerte auf einen signifikanten Unterschied getestet werden. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse aus Quellenanalyse EEG

Bei der EEG-Aufzeichnung zeigten 10 Patienten ausreichend IEDs. Das Rauschniveau war bei allen gemittelten IEDs durch die Vorverarbeitung akzeptabel, sodass sie für die weitere Quellenanalyse verwendet werden konnten. Patient 06 und 07 zeigten mehrere Spiketypen, die ebenfalls jeweils gemittelt und getrennt voneinander mit beiden Software-Programmen analysiert wurden.

##### 3.1.1 GeoSource 2.0

Im Folgenden sind die Koordinaten nach MNI der Quellenlokalisierung mit der Software GeoSource 2.0 aufgeführt. Daneben wurde für jeden einzelnen Patienten sowie gegebenenfalls für die unterschiedlichen Spike-Typen der Patienten die zugehörige Lokalisation im Gehirn dargestellt. Bei Patient 06 ergaben sich zwei verschiedene Maxima durch die Quellenlokalisierung der zwei Spike-Typen, ebenso bei den drei Spike-Typen von Patient 07: Spike-Typ 1 und 3 ergaben in der Quellenlokalisierung dasselbe Maximum, während Spike-Typ 2 ein anderen Lösungspunkt lieferte, der auch in derselben Region liegt.

*Tabelle 4: Koordinaten Quellenanalyse mit der Software „GeoSource 2.0“*

Patient	Spiketyp	Koordinaten nach MNI in mm			Lokalisation
		x	y	z	
01	1	-45	-53	-20	links temporal
02	1	18	52	29	rechts frontal
03	1	-38	3	-41	links temporal
04	1	32	3	-41	rechts temporal
05	1	32	3	-41	rechts temporal
06	1	45	-53	-20	rechts PO mesial
	2	39	-88	-13	rechts PO
07	1	39	-88	-13	rechts TO
	2	18	-81	-13	rechts TO
	3	39	-88	-13	rechts TO
08	1	18	52	29	rechts frontal
09	1	-17	-39	78	links zentral
10	1	-17	-102	-13	links PO

*Abkürzungen: MNI = Montreal Neurologic Institute Atlas; PO = parieto-okzipital; TO = temporo-okzipital*

### 3.1.2 Cartool

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Quellenlokalisierung mit Cartool nach demselben Prinzip wie in 3.1.1 aufgeführt. Dabei ist in der linken Spalte aufgeführt, welches Kopfmodell bei der Analyse verwendet wurde. Bei Patient 06 ergaben sich wiederum zwei verschiedene Maxima durch die Quellenlokalisierung der zwei Spike-Typen. Die drei Spike-Typen von Patient 07 wurden durch Cartool auch an drei verschiedene Lokalisationen im Gehirn bestimmt. Spike-Typ 1 ergab in der Quellenlokalisierung ein Maximum in der rechten Temporalregion, während Spike-Typ 2 und 3 in den rechten Parietallappen lokalisierten.

*Tabelle 5: Koordinaten der Quellenanalyse mit der Software „Cartool“*

Patient	Spiketyp	Koordinaten nach MNI in mm			Lokalisation	Kopfmodell
		x	y	z		
01	1	-59	-42	-47	links temporal inferior	Individuell
02	1	-29	-32	19	links temporal über Insula	Individuell
03	1	-30	-51	-14	links temporal	Individuell
04	1	27	-23	10	rechts temporal	Individuell
05	1	42	16	-49	rechts temporal	Individuell
06	1	-7	-67	19	links PO mesial	Standard
	2	-10	-43	34	links PO mesial	Standard
07	1	71	-16	-5	rechts temporal	Individuell
	2	64	4	40	rechts parietal	Individuell
	3	65	2	39	rechts parietal	Individuell
08	1	-17	9	27	links zentral	Individuell
09	1	34	-4	49	rechts FP	Standard
10	1	-53	-59	-14	links PO	Standard

*Abkürzungen: FP = fronto-parietal; MNI = Montreal Neurologic Institute Atlas; PO = parieto-okzipital*

### 3.1.3 Vergleich der Software-Programme

Die Ergebnisse aus den beiden Quellenanalysen der HD-EEG-Daten wurden anhand der Berechnungen der euklidischen Distanzen verglichen und in der folgenden Tabelle für jeden einzelnen Patienten dargestellt.

Bei Patient 06, 09 und 10 wurde für die Quellenlokalisierung kein individuelles MRT-Bild verwendet, da bei Patient 06 die Messung aufgrund eines Anfalls im Scanner abgebrochen wurde, bei Patient 09 nur ein fehlerhafter Datensatz vorhanden war und bei Patient 10 kein MRT durchgeführt wurde. Deshalb

wurde bei der Auswertung mit dem Software-Programm Cartool ebenfalls ein standardisiertes Kopfmodell mit einem MRT-Template des MNI verwendet (siehe 2.3.1.2).

*Tabelle 6: Euklidische Distanzen zwischen Koordinaten aus Cartool und GeoSource*

<b>Patient</b>	<b>Spiketyp</b>	<b>EGI-Cartool in mm</b>
<b>01</b>	1	32
<b>02</b>	1	97
<b>03</b>	1	61
<b>04</b>	1	57
<b>05</b>	1	18
<b>06</b>	1	67
	2	81
<b>07</b>	1	79
	2	111
	3	107
<b>08</b>	1	56
<b>09</b>	1	68
<b>10</b>	1	56

Es ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den Auswertungen der HD-EEG-Daten mit Abständen von 18-111mm, die in der folgenden Abbildung noch unterteilt werden je nach verwendetem Kopfmodell. Unabhängig vom verwendeten Kopfmodell lokalisierten die beiden Software-Programme ihre Maxima der Quellenlokalisierung mit einer mittleren Entfernung von 67mm. Der Median der euklidischen Abstände beim Standard-Kopfmodell (SKM) liegt bei 68 mm, während der Median der Ergebnisse mit individuellem Kopfmodell (IKM) bei 61 mm liegt. Damit ergeben sich auch Unterschiede beim standardisierten Kopfmodell in Bezug auf die verwendeten Vorlagen bzw. Templates von Cartool bzw. GeoSource.

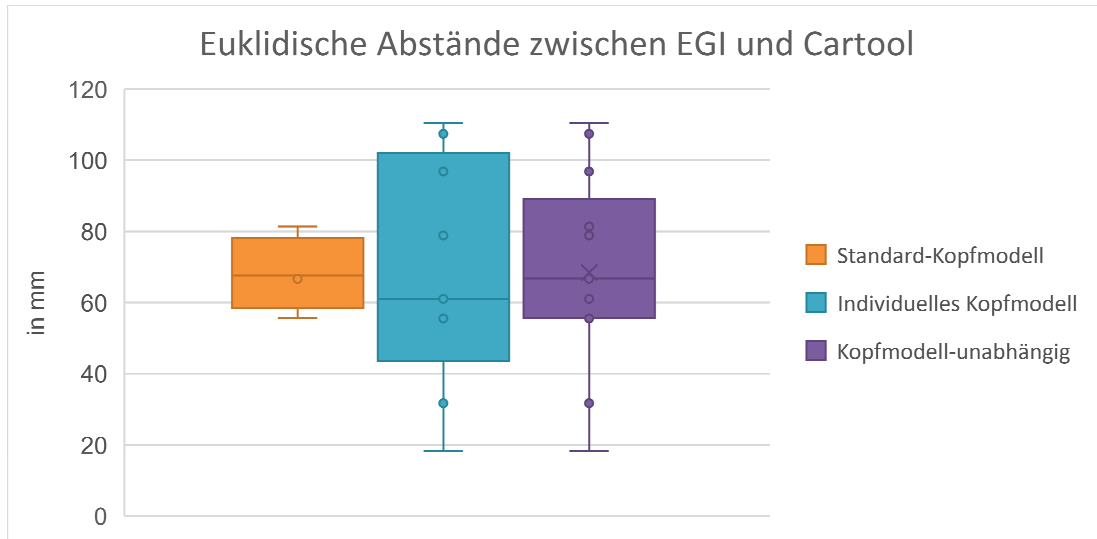


Abbildung 5: Euklidische Abstände zwischen EGI und Cartool unterteilt nach verwendetem Kopfmodell

### 3.2 Ergebnisse aus Quellenanalyse MEG

Patient 01 und 03 zeigten keine Spikes während der MEG-Messung. Bei Patient 06 war die gespeicherte Datei fehlerhaft, sodass keine Quellenlokalisierung mit BESA® möglich war.

Patient 04, 07, 08 und 09 zeigten verschiedene Muster von IEDs (englisch *patterns*), sodass diese getrennt voneinander gemittelt wurden und die gemittelten IEDs bezüglich des Ursprungs analysiert wurden. Außerdem wurden bei Patient 08 im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik und zu Studienzwecken zweimalig Messungen im MEG durchgeführt, weshalb zu diesem Patienten zwei Datensätze mit jeweils drei verschiedenen Spike-Typen vorliegen.

Tabelle 7: Koordinaten der Software BESA®

Patient		Spiketyp	Koordinaten nach MNI in mm			Lokalisation
			x	y	z	
01		-	-	-	-	-
02		1	25	-75	-9	rechts okzipital
03		-	-	-	-	-
04		1	-39	-16	-31	links temporal basal
		2	-39	-31	-32	links temporal basal
05		1	39	-10	-6	rechts temporal
06		-	-	-	-	-
07		1	46	-17	-14	rechts temporal
		2	39	-26	32	rechts parietal zentral
08	Datensatz 1	1	39	18	4	rechts temporal
		2	-39	-53	-8	links PO
		3	-32	18	4	links temporal
	Datensatz 2	1	-4	-55	8	links frontal
		2	-39	-10	2	links temporal
		3	25	33	5	rechts frontal
09		1	18	-13	56	rechts FP
		2	18	-20	55	links FP
		3	-25	-5	48	links FP
10		1	-25	-68	7	links PO

Abkürzungen: FP = fronto-parietal; MNI = Montreal Neurologic Institute Atlas; PO = parieto-okzipital

### 3.3 Ergebnisse aus Koregistrierung HD-EEG/fMRT

Patient 03 und 08 zeigten keine IEDs während der dreißigminütigen kombinierten HD-EEG/fMRT-Messung, sodass keine Auswertung möglich war. Bei Patient 06 wurde die Messung aufgrund eines Anfalls unterbrochen. Bei Patient 09 wurde die Artefaktkorrektur der EEG-Datei aufgrund eines technischen Defekts abgebrochen, sodass auch hier keine aussagekräftige Analyse der fMRT-Zeitreihe möglich ist.

Bei zwei Patienten (Pat. 01 und 04) erfolgte das Übertragen und Sichern der EEG-Aufzeichnung auf dem externen Server verzögert nach Messung. Dabei kam es zwischenzeitlich zu technischen Problemen, die zu einem Datenverlust geführt haben.



Tabelle 8: Daten zur HD-EEG/fMRT-Messung

Pat	MRT-Aufnahme	HD-EEG/fMRT
01	PRISMA	techn. Probleme bei Speicherung
02	PRISMA	fragliche Spikes, SPM liefert keine suprathreshold Clusters
03	PRISMA	keine Spikes während Messung
04	PRISMA	techn. Probleme bei Speicherung
05	Trio	gut
06	Abbruch	Anfall im Scanner, Abbruch der Messung
07	Trio	gut
08	Trio	keine Spikes während Messung
09	Trio	keine Artefakt-Korrektur bei EEG-Aufzeichnung möglich
10	kein fMRT	

Somit traten bei den zwei Patienten 05 und 07 einerseits ausreichend IEDs während der HD-EEG/fMRT Aufnahme auf und die Daten ließen sich erfolgreich auswerten. Die Bewegungsparameter, die beim Realignment korrigiert werden, lagen für die beiden Patienten während der gesamten Messung im korrigierbaren Bereich (< 2mm Translation und unter 5° Rotation). Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0.05$ , FWE korrigiert, festgelegt. Die Koordinaten nach MNI, die SPM als globales Maximum errechnet hat, sind für im Folgenden aufgeführt.

Tabelle 9: Koordinaten der SPM-Auswertung

Patient	Koordinaten nach MNI in mm			Lokalisation
	x	y	z	
05	35	6	-16	rechts temporal
07	49	7	38	rechts frontal

### 3.4 Methodenvergleich

Die Entfernungen zwischen den ermittelten Quellenlokalisationen ergibt sich aus der Berechnung der Euklidischen Distanzen (siehe 2.3.5). In der Tabelle sind die jeweiligen Gruppen aufgetragen, „MEG – EGI“ z. B. bezeichnet den Vergleich der Entfernung zwischen den individuellen Ergebnissen aus der Quellenlokalisation von MEG sowie HD-EEG mit GeoSource. Bei mehreren Spiketyphen wurden die Ergebnisse jeweils einzeln einander gegenübergestellt und die Entfernung berechnet.

Tabelle 10: Euklidische Distanzen zwischen den Modalitäten in mm.

Pat.	Spike-Typ		MEG –	MEG –	EGI –	EGI –	Cartool –	MEG –	MW
	MEG	HD-EEG	EGI	Cartool	Cartool	fMRT	fMRT	fMRT	
01	-	1			32				-
02	1	1	133	75	97				104
03	-	1			61				-
04	1	1	74	78	57				77
	2	1	79	78					
05	1	1	38	51	18	25	35	20	34
06	-	1			67				-
	-	2			81				
07	1	1	72	27	79	108	53	55	61
	1	2	70	61	111	106	15	33	
	1	3	72	60	107	108	16		
	2	1	76	49					
	2	2	74	40					
	2	3	76	39					
08	1	1	47	61	56				66
	2	1	125	75					
	3	1	65	29					
	1	1	111	68					
	2	1	88	38					
	3	1	32	53					
09	1	1	49	20	68				40
	2	1	46	24					
	3	1	46	59					
10	1	1	40	36	56				38

Abkürzungen: EGI = Electrical Geodesics, Inc.; fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie; MEG = Magnetenzephalographie, MW = Mittelwert aus Distanzen zwischen verschiedenen Modalitäten

Die Ergebnisse wurden für die Gegenüberstellung jeweils auf Normalverteilung getestet und diese für gegeben erachtet (Hemmerich, 2018). Die Entfernungen zwischen den Modalitäten wurden zudem patientenunabhängig ausgewertet und in folgendem Boxplot-Diagramm gegenübergestellt.

Tabelle 11: Gemittelte euklidische Distanzen

	MEG-EGI	MEG-Cartool	EGI-Cartool	EGI-fMRT	Cartool-fMRT	MEG-fMRT
<b>Minimal</b>	32	20	18	25	15	20
<b>1. Quartil</b>	46	37	56	86	16	27
<b>Median</b>	72	52	67	107	26	33
<b>3. Quartil</b>	77	63	81	108	40	44
<b>Maximal</b>	133	78	111	108	53	55

Abkürzungen: EGI = Electrical Geodesics, Inc.; fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie; MEG = Magnetenzephalographie

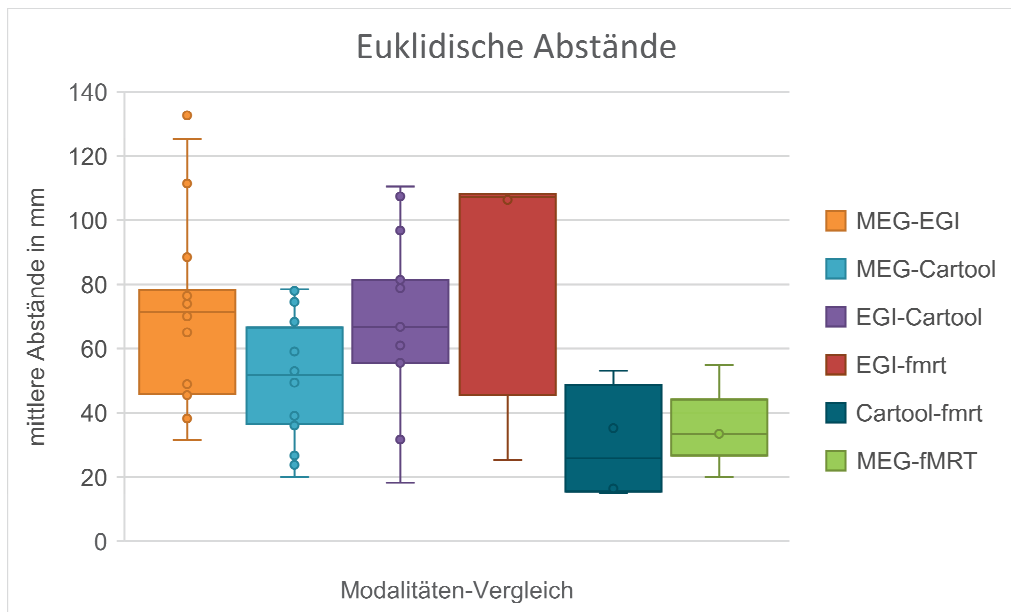


Abbildung 6: Mittlere Euklidische Abstände zwischen den Modalitäten

In der Kastengrafik (englisch box-plot) werden die errechneten Abstände zwischen den Ergebnissen aus den verschiedenen Quellenlokalisationen gegenübergestellt. Dabei zeigt beispielsweise „MEG-EGI“ den Vergleich der Ergebnisse aus MEG-Quellenlokalisation mit den Ergebnissen aus der EGI-Quellenlokalisation, der Kasten entspricht den mittleren Quartilsgrenzen (d.h. 25.-75. Perzentile) mit dem Median als Mittellinie. Die Antennen (englisch whiskers) geben die minimalen und maximalen Werte, allerdings nur bis zu einem Wert, der im eineinhalbfachen Interquartilsabstand liegt. Extremere Werte werden als Ausreißer dargestellt. Abkürzungen: EGI = Electrical Geodesics, Inc.; fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie; MEG = Magnetenzephalographie

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich beim Vergleich der Softwareprogramme „GeoSource 2.0“ und „Cartool“ gegenüber den Ergebnissen aus der Quellenlokalisation der MEG-Daten. Cartool lag mit Werten von 20 – 78 mm durchschnittlich näher (Median = 52 mm) an den Koordinaten der MSI also die

Auswertungen mit GeoSource, die im Median 72 mm entfernt waren (von 32 – 133 mm).

Der zunächst durchgeführte Mann-Whitney-U-Test ergibt einen  $p$ -Wert von 0,03078. Die Ergebnisse der beiden Softwareprogramme im Vergleich zu den MEG-Daten sind somit signifikant verschieden bei  $p < 0,05$ . Auch der unabhängige t-Test als Mittelwertvergleich zeigt den signifikanten Unterschied von Cartool und GeoSource mit einen  $p$ -Wert von 0,012747.

Der Vergleich zu den Koordinaten der fMRT-Quellenanalyse besteht lediglich aus zwei Auswertungen, weshalb keine weiteren statistischen Berechnungen durchgeführt werden, sondern rein deskriptiv vorgegangen wird: Dabei liegen bei Patient 05 alle Ergebnisse eng beieinander (minimale Entfernung ED = 20 mm zwischen fMRT-MEG und maximal ED = 35 mm fMRT-Cartool). Bei Patient 07 unterscheiden sich die Ergebnisse aus dem Kopfmodell-Vergleich der HD-EEG-Analyse stark zwischen Cartool (individuelles Kopfmodell) und GeoSource (standardisiertes Kopfmodell) mit einer Entfernung von 79-110mm je nach Spiketyp. Verglichen mit der Analyse der BOLD-Antworten aus der HD-EEG/fMRT-Koregistrierung ist die Auswertung von Cartool mit Abständen zwischen 15-53mm näher als MEG mit 33-55mm und als EGI mit 106-108mm.

Um nicht nur die beiden Softwareprogramme zu vergleichen, sondern auch die unterschiedliche Herangehensweise der Quellenlokalisationen, wurde ein Kopfmodell-Vergleich angeschlossen. Dabei wird einerseits die unterschiedliche Verwendung von individuellem und standardisiertem Kopfmodell bei der ESI geprüft als auch mit dem sphärischen Kopfmodell bei der MEG-Auswertung. Um das standardisierte Kopfmodell (SKM) von GeoSource mit dem individuellen Kopfmodell (IKM) von Cartool zu vergleichen, wurden die Ergebnisse der 3 Patienten ohne individuelles MRT-Bild von dieser Analyse ausgeschlossen und die restlichen euklidischen Abstände der verschiedenen Quellenlokalisationen einander gegenüber gestellt.

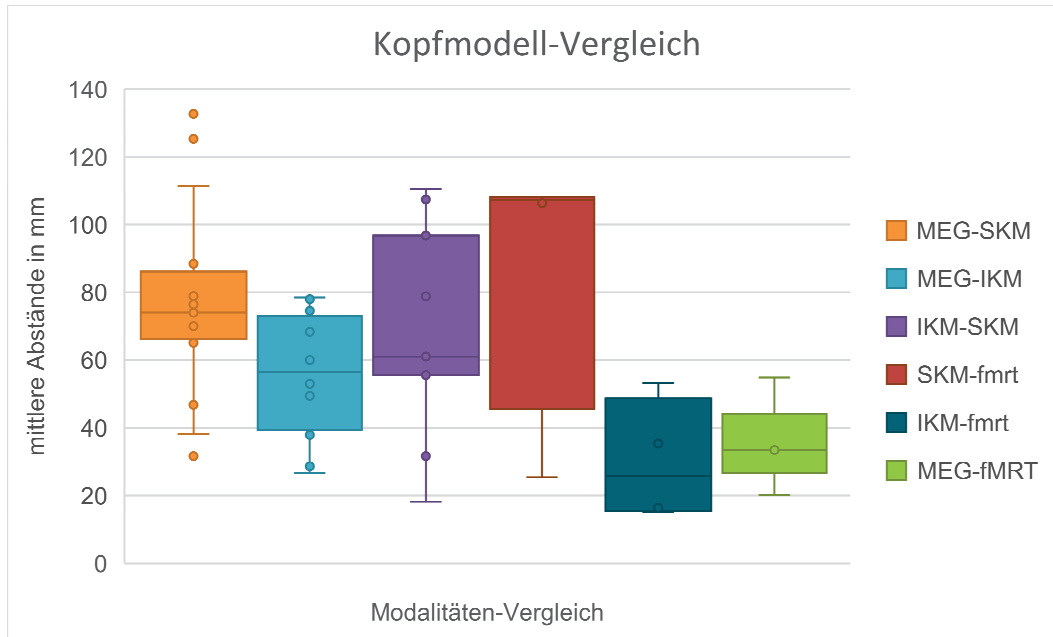


Abbildung 7: Kopfmodell-Vergleich

Hier werden die euklidischen Abstände zwischen den Ergebnissen aus den verschiedenen Kopfmodellen gegenübergestellt, mit dem Kasten als mittlere Quartilsgrenzen und dem Median als Mittellinie. Die Antennen (englisch whiskers) geben die minimalen und maximalen Werte im eineinhalbfachen Interquartilsabstand an. Extremere Werte werden als Ausreißer dargestellt.

Abkürzungen: fMRT= funktionelle Magnetresonanztomographie; IKM = individuelles Kopfmodell; MEG = Magnetenzephalogramm; SKM = standardisiertes Kopfmodell

Auch hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Kopfmodellen. Das Individuelle Kopfmodell liegt mit Werten von 27 – 78 mm näher an der MSI als das Standardisierte Kopfmodell. Bei der Analyse reichen die Entfernungen von 32 – 133 mm. Der Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von MEG-SKM gegenüber MEG-IKM ergibt einen  $p$ -Wert von 0,02382, sodass von signifikant näheren Ergebnissen ( $p < 0,05$ ) zwischen der MSI und ESI mit individuellem Kopfmodell ausgegangen werden kann.

### 3.5 Patientenspezifischer Vergleich der Einzelergebnisse aus den drei Modalitäten

**Patient 01** zeigte im Langzeit-HD-EEG 2 Spikes, die gemittelt wurden, und im MEG keine Spikes. Mit der Quellenanalyse wurde bei GeoSource in den linken Temporallappen lokalisiert und bei Cartool in den linken inferioren Temporallappen mit einem Abstand von 32 mm. Klinisch besteht der Verdacht auf eine Dysplasie perihippocampal links, weshalb sich insgesamt bei diesem Patienten also ein konsistentes Bild zwischen Quellenanalyse und Klinik ergibt.

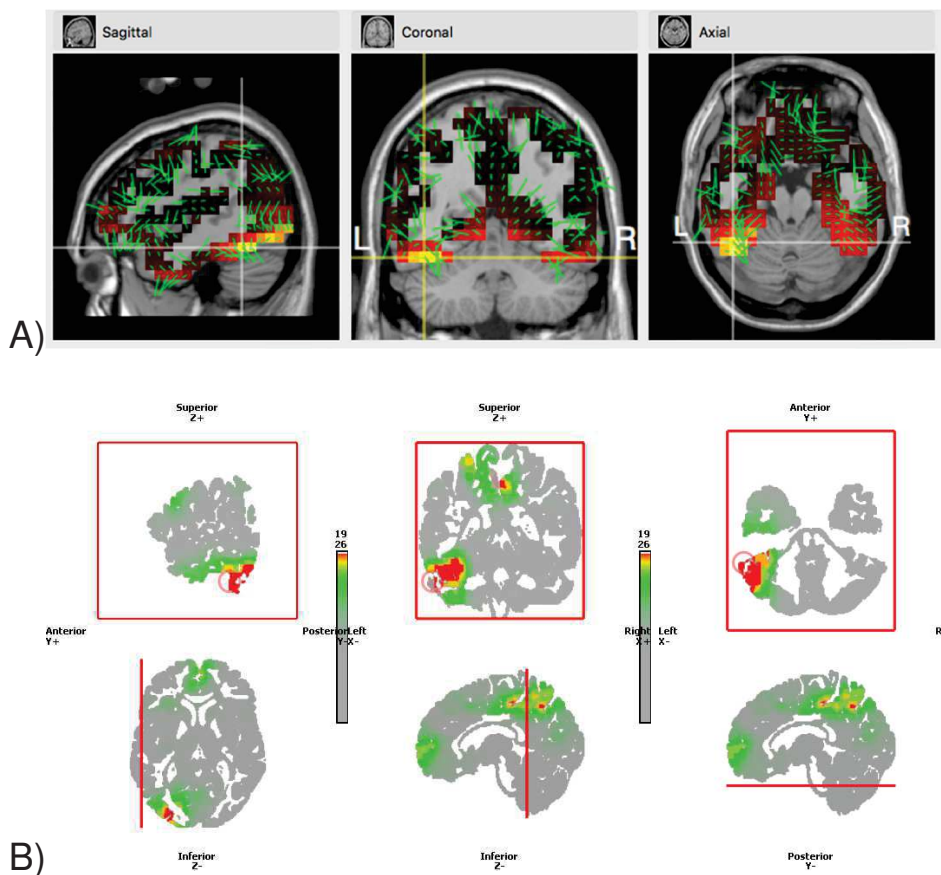


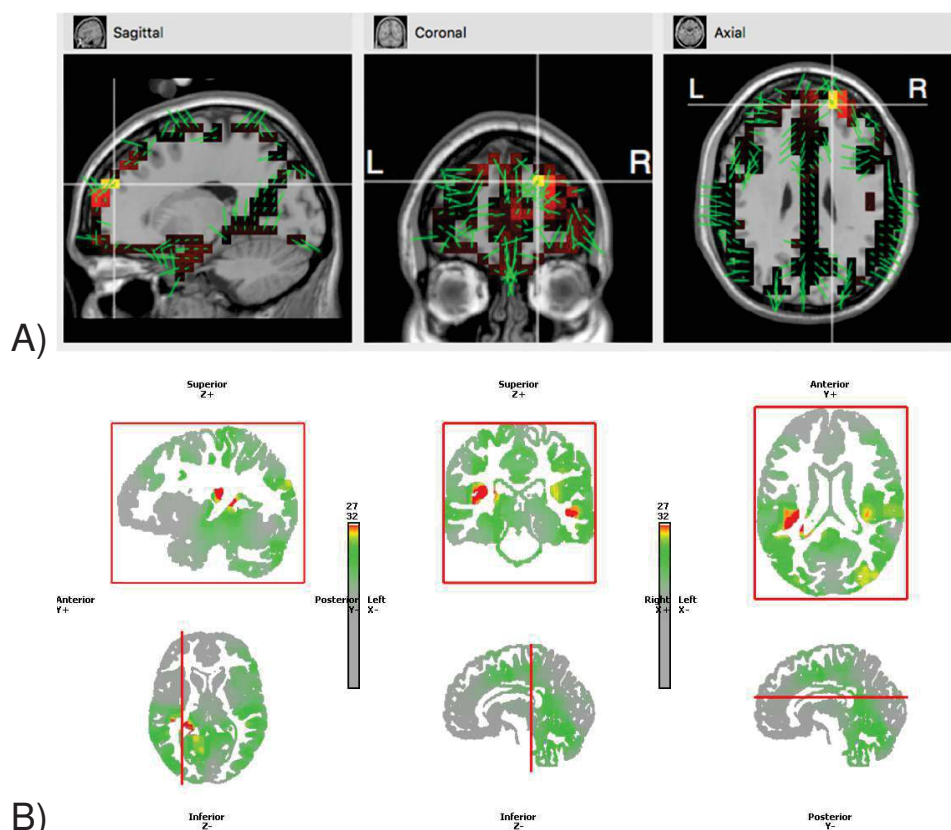
Abbildung 8: ESI von Patient 01

A) GeoSource, B) Cartool

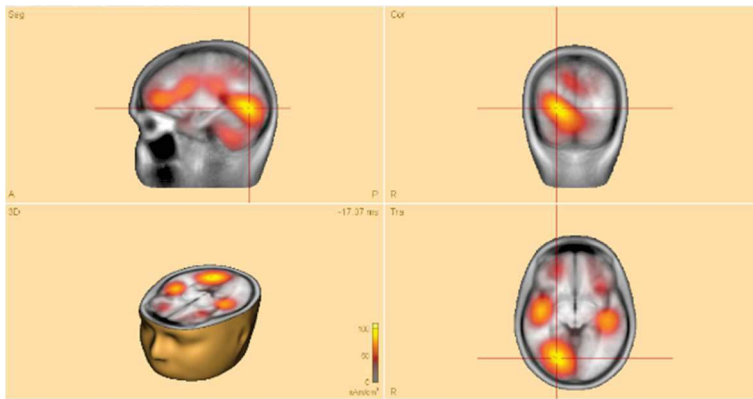
Die Ergebnisse werden in sagittaler (von links anterior nach rechts posterior), koronaler und axialer Schicht dargestellt (L = links, R = rechts). Dabei ist bei A) GeoSource die inverse Lösung am globalen Maximum mit dem Fadenkreuz markiert und die farbliche Darstellung reicht von rot (niedrig) bis gelb (hoch).

Bei B) Cartool wird zur Orientierung unter der Darstellung der Ergebnisse die Schnittebene angezeigt und die farbliche Kennzeichnung in der Skala rechts daneben dargestellt mit dem global-maximalen Wert am oberen Ende der Skala (hier im Beispiel „26“). Das Maximum kann mit einem roten Kreis oder roten Fadenkreuz markiert werden.

Bei **Patient 02** lieferte die 30-minütige HD-EEG-Messung 44 Spikes eines Typs und diese wurden mit GeoSource in den rechten Frontallappen lokalisiert, während Cartool den irritativen Fokus mit einem Abstand von 97 mm in den linken Temporallappen über der Insel zuordnete. Die MEG-Messung lieferte ein Maximum der Quellenlokalisierung im rechten Okzipitallappen, andere Foki auch im temporalen und zentralen Bereich. Dabei war die MSI 133mm vom Maximum der ESI mit GeoSource entfernt und 75mm vom Ergebnis mit Cartool. In der EEG/fMRT-Koregistrierung wurden 32 fragliche Spikes markiert, die allerdings mit SPM keine Ergebnismenge über dem Schwellenwert lieferten. Bei einer invasiven EEG-Ableitung wurden mehrere Foki ermittelt: links temporal, über Insula und zentral. Die Tatsache, dass bei diesem Patienten die verschiedenen Modalitäten so weit auseinander liegen und z.T. keine eindeutigen Ergebnisse liefern, ist somit auf die Multifokalität zurückzuführen.



*Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite*



C)

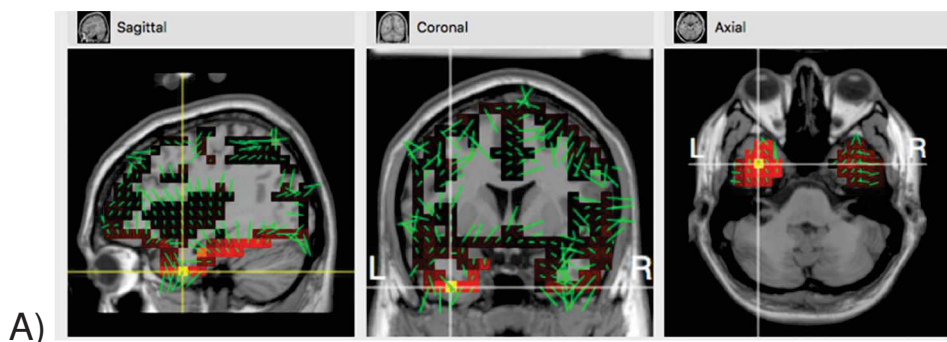
Abbildung 9: Quellenlokalisierung von Patient 02

A) GeoSource, B) Cartool

Erklärung zur Darstellung der beiden Programme bei Abbildung 8

C) Die Darstellung der MEG-Auswertung in BESA® wird links oben in sagittaler Ebene gezeigt (links A für anterior, rechts P für posterior), rechts oben in koronaler Ebene und rechts unten in transversaler Schicht. Dabei ist die Darstellung in radiologischer Konvention, das heißt man betrachtet den Patienten von unten bzw. von vorne (linke Seite im Bild ist rechte Patientenseite und umgekehrt). Im angeschnittenen 3D-Modell links unten wird hier im Beispiel deutlich, dass das Maximum im rechten Okzipitallappen lokalisiert wurde.

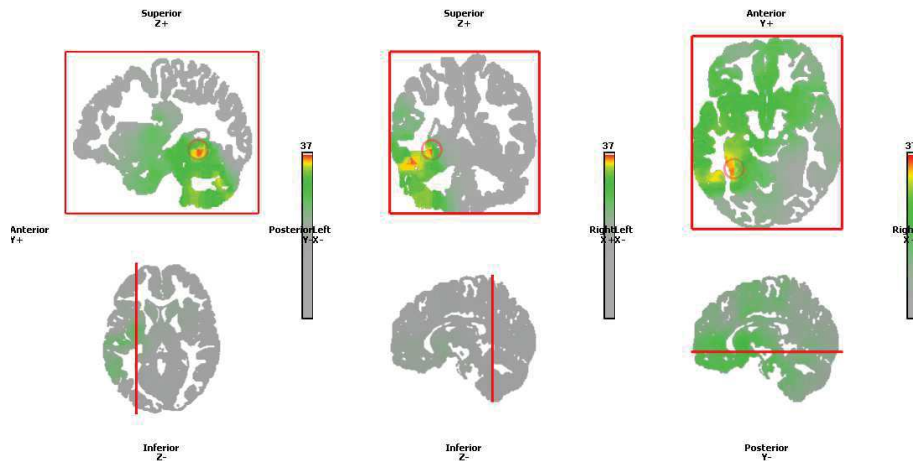
**Patient 03** wies einen Spike in der 30-minütigen HD-EEG-Messung auf. GeoSource präsentierte als globales Maximum den linken Temporallappen, ebenso Cartool, mit einem Abstand von 61 mm. Im MEG zeigte Patient 03 keinerlei auswertbare Spikes. Klinisch leidet der Patient an einer strukturellen Epilepsieform aufgrund eines Kavernoms im linken Temporallappen (Hippocampus). Somit zeigen sich auch hier konsistente Ergebnisse zwischen Klinik und Bildgebung.



A)

Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite





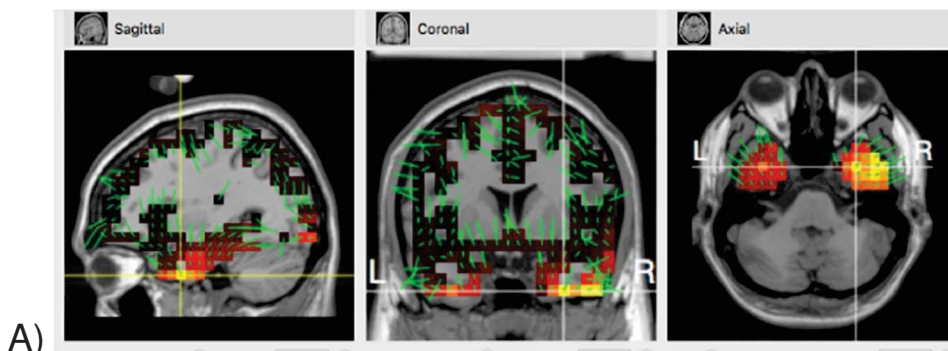
B)

Abbildung 10: ESI von Patient 03

A) GeoSource, B) Cartool

Erklärung zur Darstellung der beiden Programme bei Abbildung 8

**Patient 04** zeigte 2 Spiketypen im MEG und einen Typ in der 30-minütigen HD-EEG-Messung. Die beiden Quellenlokalisationen der MEG-Messung deuteten auf einen Fokus im linken inferioren Temporallappen hin, während die beiden Auswertungen der HD-EEG-Daten in den rechten Temporallappen lokalisierten, mit einem Abstand von 57 mm. Die Entfernungen der MSI zu GeoSource betragen 74-79mm und zu Cartool 78 mm. Klinisch deutet die Semiologie sowie die EEG-Ableitungen auf einen Fokus rechts frontotemporal hin, was besser zu der ESI passt. Allerdings zeigen sich sowohl bei der ESI als auch bei der MSI schwächere Foki im jeweils kontralateralen Temporallappen, sodass hier möglicherweise eine schnelle Propagation zwischen dem rechten und dem linken Temporallappen vorliegt, die die Diskrepanz zwischen ESI und MSI erklären könnte.



A)

Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite

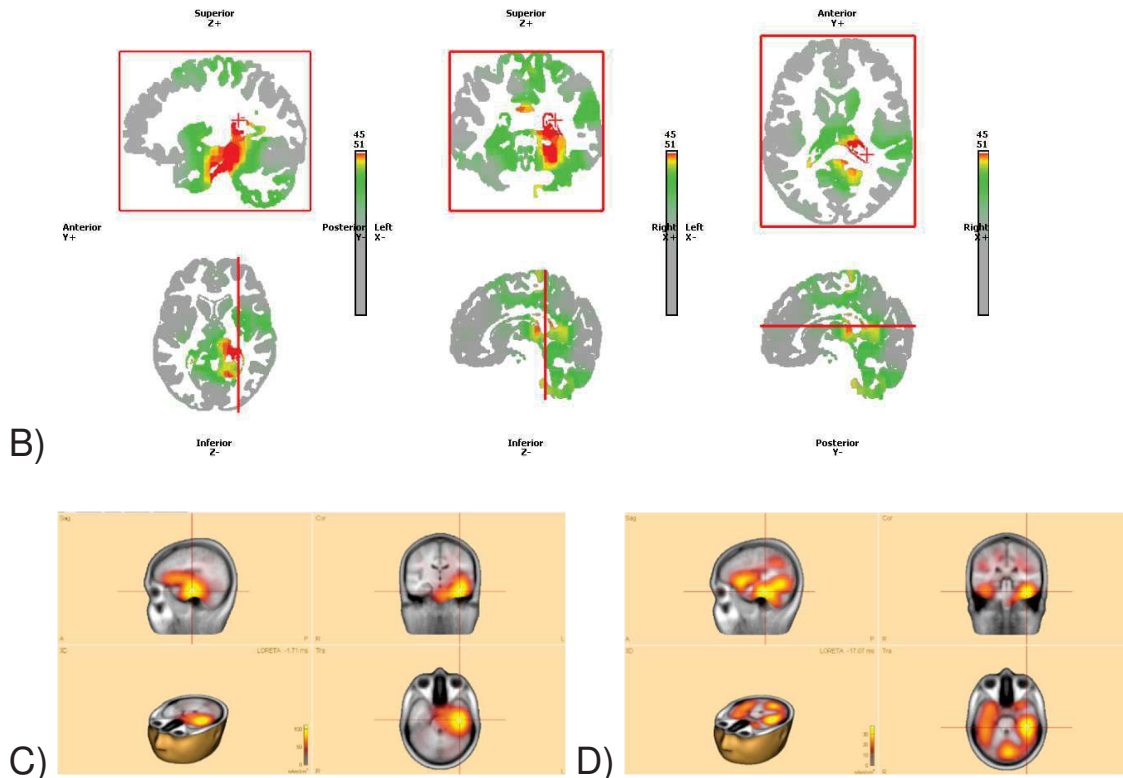


Abbildung 11: Quellenlokalisierung von Patient 04  
 A) GeoSource, B) Cartool, C) MSI mit BESA®, Spiketyp 1, D) Spiketyp 2.  
 Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8 und Abbildung 9

**Patient 05** zeigte sowohl in der 30-minütigen HD-EEG-Messung als auch in der MEG-Messung einen Spiketyp. Alle Quellenlokalisierungen ermittelten die irritative Zone im rechten Temporallappen, was sich auch klinisch und postoperativ mit der strukturellen Epilepsie bei pleomorphem Astrozytom rechts temporal deckt. Auch die HD-EEG/fMRT-Koregistrierung wies einen Fokus im rechten Temporallappen auf. Die Abstände betragen zwischen den verschiedenen Kopfmodellen in der ESI 18 mm, im Vergleich zur fMRT 20-35mm, zwischen MEG und GeoSource 38mm und zwischen MEG und Cartool 51mm.

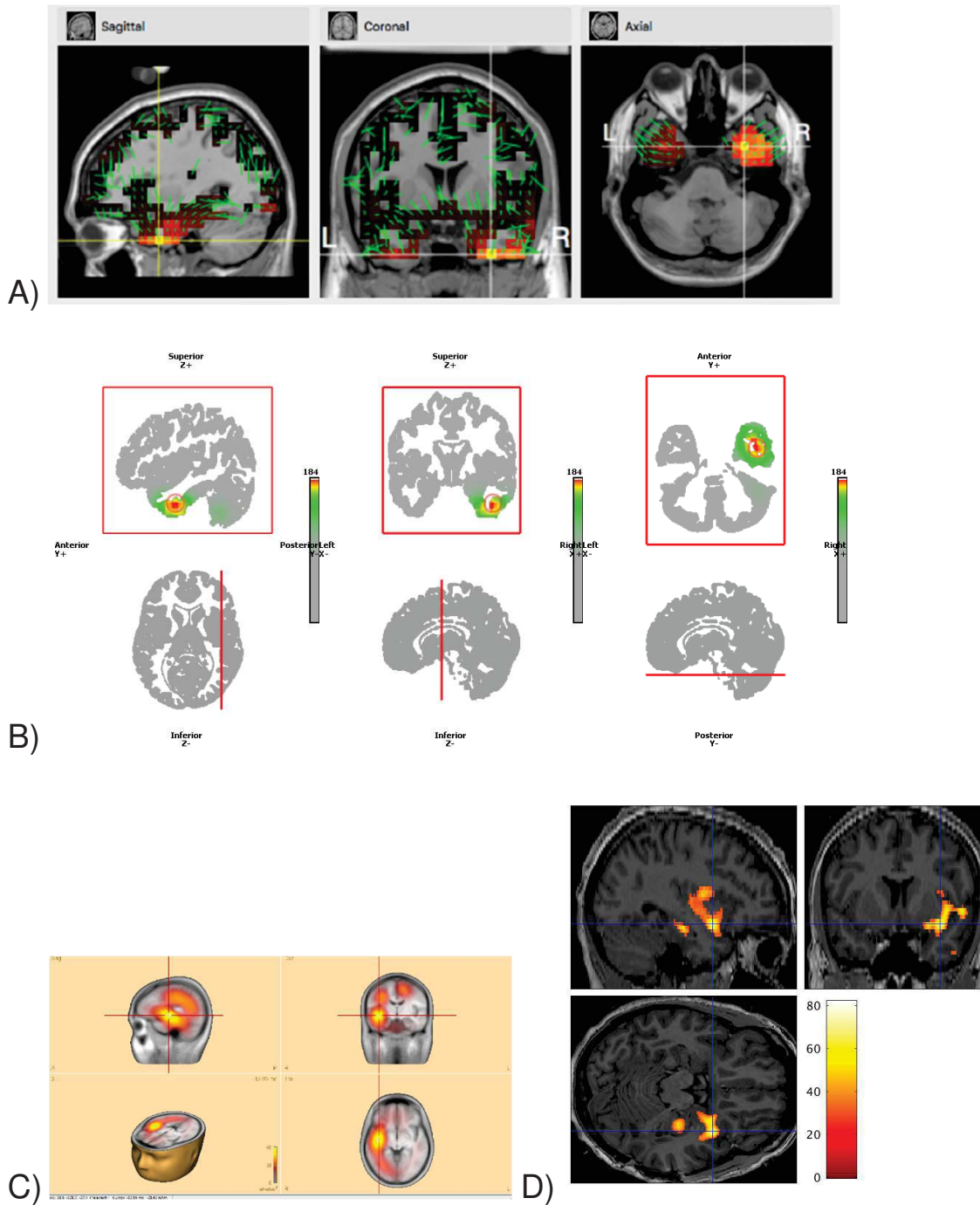
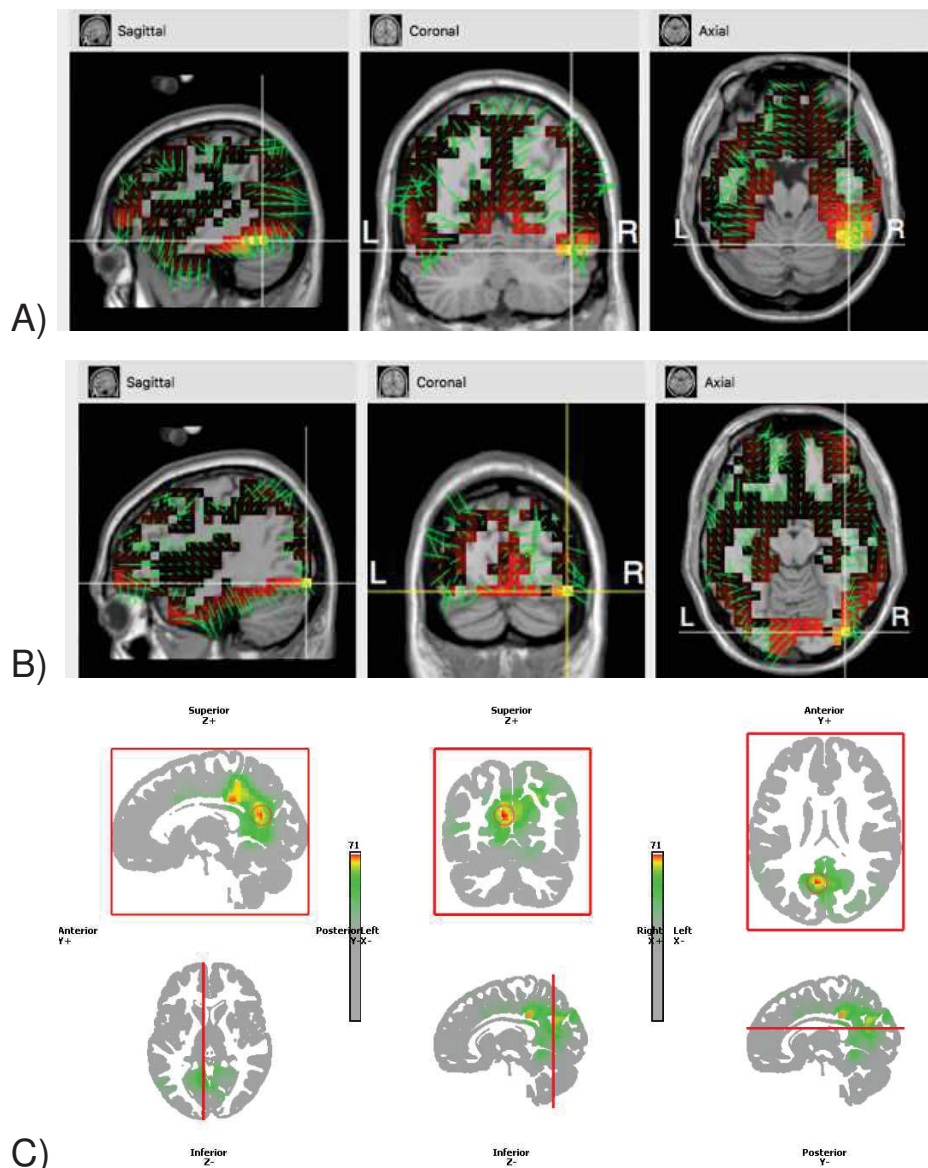


Abbildung 12: Quellenlokalisierung von Patient 05

A) GeoSource, B) Cartool, C) MSI mit BESA, D) Ergebnis aus HD-EEG/fMRT-Auswertung  
 Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8 und Abbildung 9

Bei **Patient 06** wurden im Langzeit-EEG 2 Spiketypen aufgezeichnet, welche bei beiden Software-Programmen in die zentrale Parieto-Okzipitalregion lokalisierten, bei GeoSource in der rechten Hemisphäre, bei Cartool in der

linken. Das Maximum lag dabei jedoch sehr Mittellinien-nah und darüber hinaus fand sich ein weiterer Fokus in der rechten Hemisphäre, welche jedoch nicht dem globalen Maximum entspricht. Die Abstände zwischen den beiden Quellenanalysen lagen bei 67-81mm. Da der Patient im Magnetresonanztomographen einen Anfall erlitt, musste die Messung unterbrochen werden und es war kein individuelles MRT-Bild verfügbar und es wurde auch bei Cartool ein standardisiertes Kopfmodell verwendet. Bei einem invasiven Video-EEG-Monitoring wurde beim Patienten der Fokus mesial im rechten Parieto-Okzipitalappen ermittelt. Somit konnte die Quellenlokalisierung mit GeoSource den Ort der irritativen Zone genauer lokalisieren.



Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite

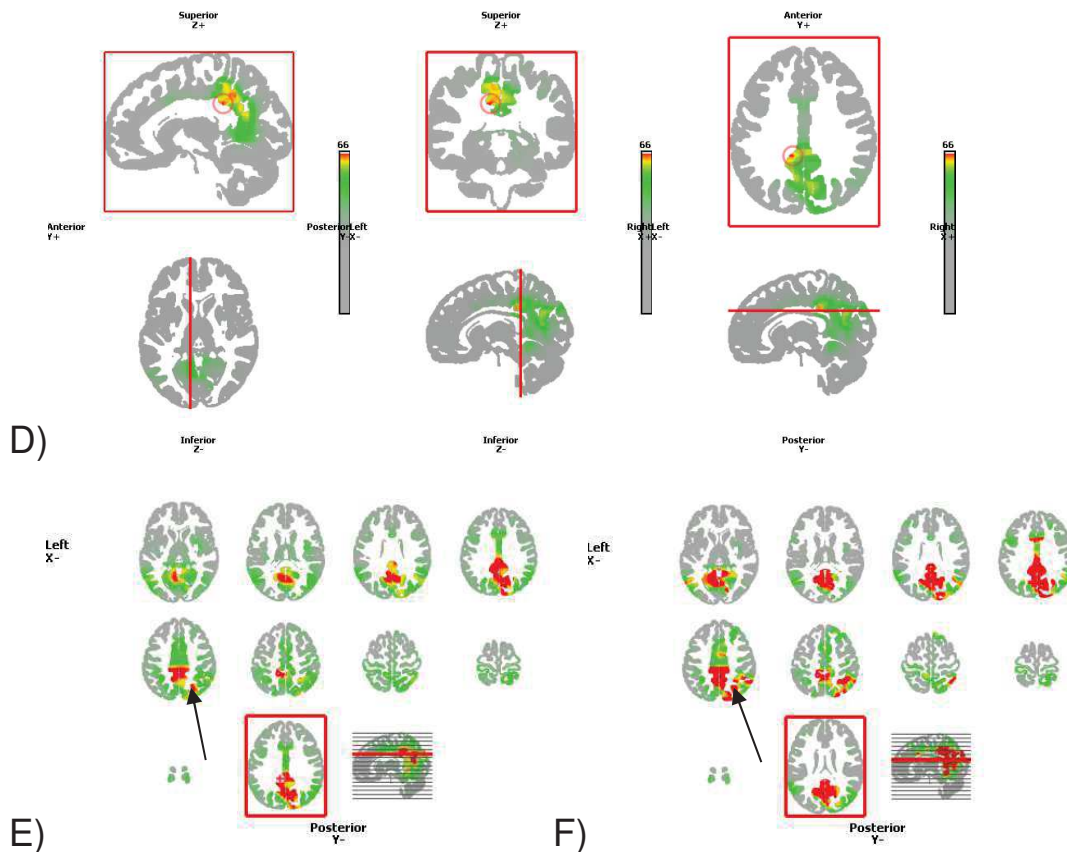


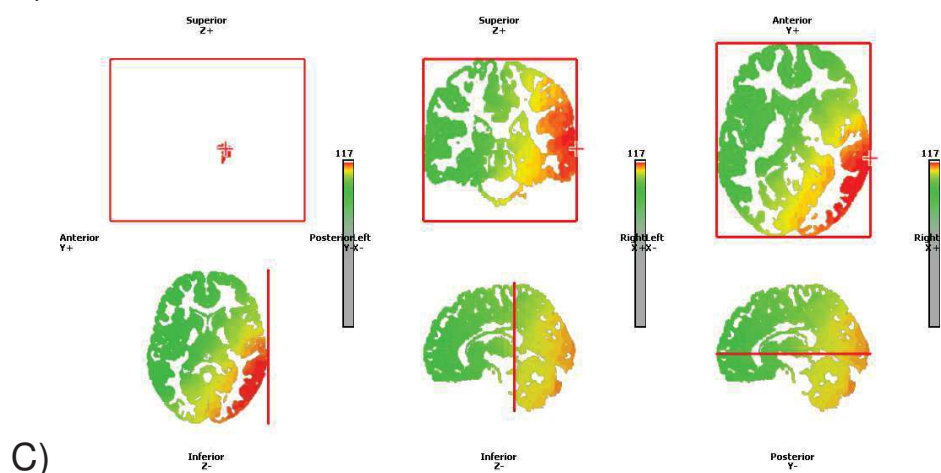
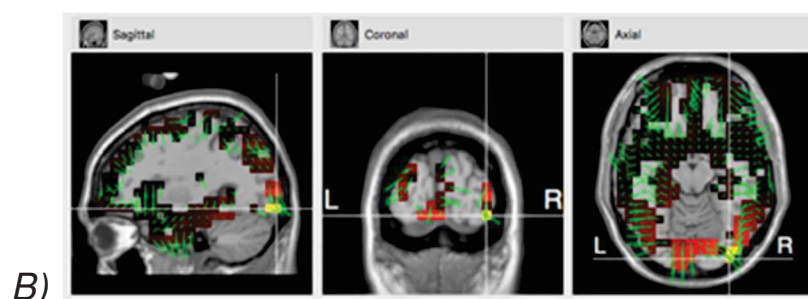
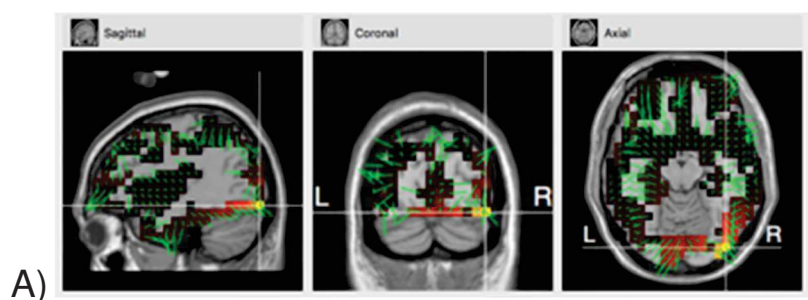
Abbildung 13: ESI von Patient 06

A), Spiketyp 1 mit GeoSource, B) Spiketyp 2 mit GeoSource, C) Spiketyp 1 mit Cartool, D) Spiketyp 2 mit Cartool.

Erklärung zur Darstellung bei Abbildung 8; Auf den koronalen Schnittbildern von E) Spiketyp 1 und F) Spiketyp 2 zeigt sich auch ein weiterer Herd im rechten parieto-okzipitalen Bereich (markiert durch schwarze Pfeile), der durch Cartool allerdings nicht als globales Maximum erkannt wurde.

**Patient 07** zeigte im Langzeit-EEG drei verschiedene Spike-Typen. Mit GeoSource wurden alle drei in den rechten Temporo-Okzipitallappen lokalisiert, während Cartool den ersten Spiketyp in den rechten Temporallappen und die beiden anderen in den rechten Fronto-Parietallappen lokalisierte. Dabei betragen die Abstände zwischen den HD-EEG-Analysen 79-111mm. Im MEG wurden 2 verschiedene Spiketypen aufgezeichnet, wobei der erste im rechten Temporallappen und der zweite zentral im rechten Parietallappen lokalisiert wurde. Die Patterns von MEG und EEG konnten einander nicht eindeutig zugeordnet werden, weshalb alle Spiketypen mit allen verglichen wurden. Dabei betragen die Abstände zwischen Cartool-Auswertung und MEG 27-61mm und zwischen GeoSource und MEG 70-76mm. Im fMRT wurde ein globales

Maximum im rechten Frontallappen lokalisiert, während man an den farbkodierten Bildern auch erkennt, dass die Aktivierung über einen großflächigen Bereich des Gehirns verteilt ist und sich auf beide Hemisphären erstreckt. Die Entfernungen zu den Ergebnissen der anderen Modalitäten betrug für Cartool 15-53mm und für das MEG 33-55mm. Die Maxima von GeoSource waren am weitesten entfernt mit 106-108mm. Die klinischen Daten zeigen, dass der Patient an einer strukturellen Epilepsie mit bilateralen periventriculären nodulären Heterotopien leidet, rechts deutlich ausgeprägter als links. Bei diesem Patienten ist also von einem multifokalen Geschehen auszugehen, welches sich in den verschiedenen Foki der einzelnen Bildgebungsmethoden widerspiegelt.



Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite

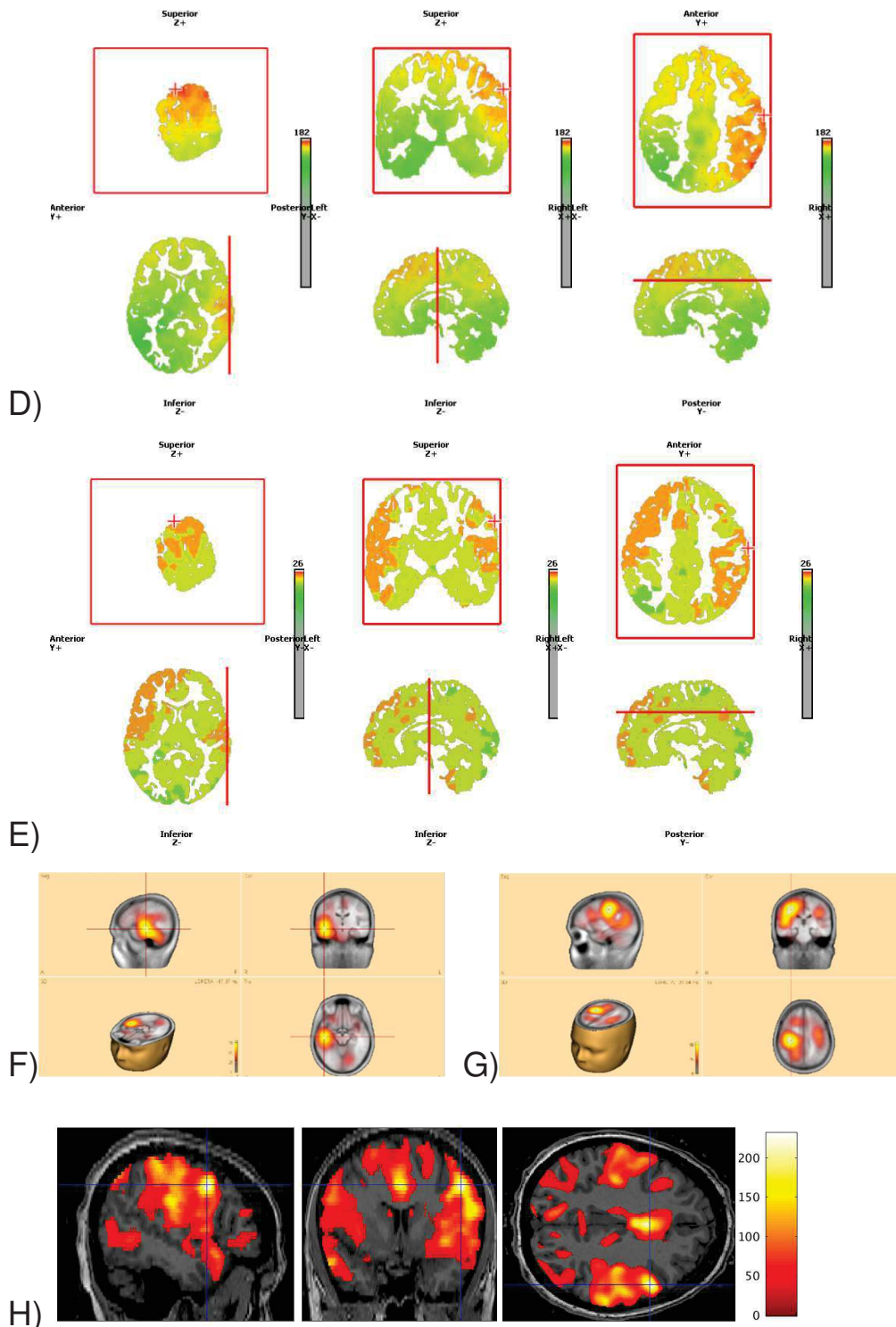


Abbildung 14: Quellenlokalisierung von Patient 07

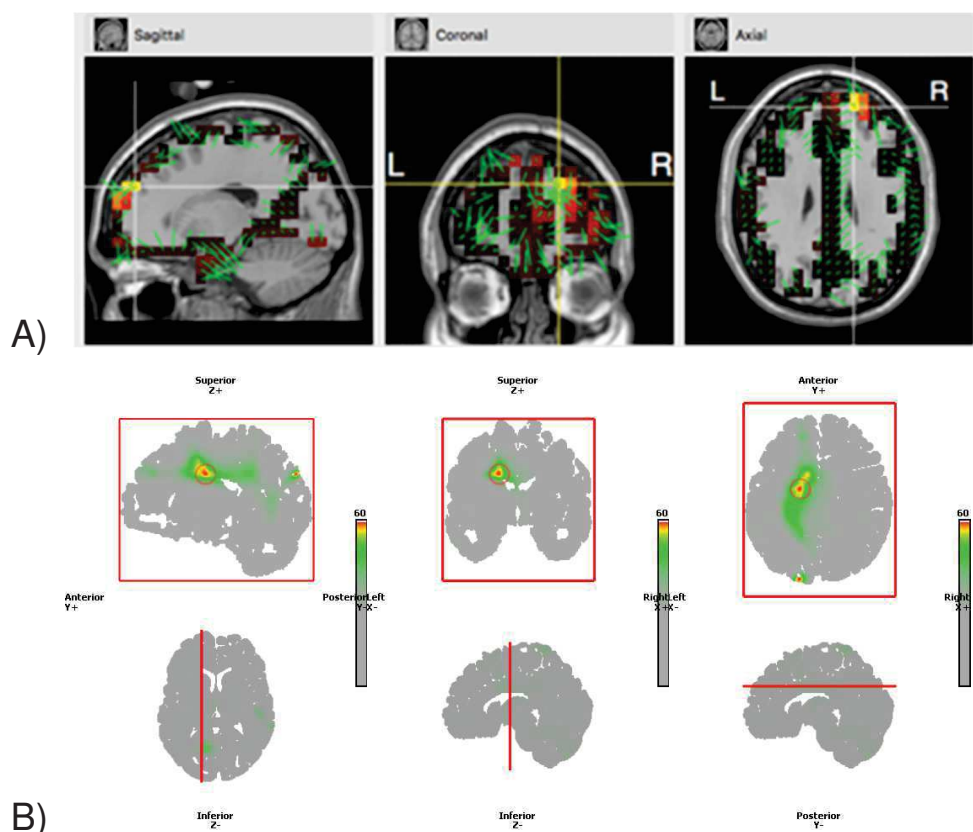
Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8 und Abbildung 9

A-B) GeoSource (gleiches Maximum bei Spiketype 1 und 3 in Abbildung A), B) Spiketype 2);  
 C-E) Cartool: Spiketype 1 C) rechts temporal und Spiketype 2 (D) und 3 (E) frontoparietal, jeweils mit ausgedehnter Aktivierung.

F-G) MSI mit BESA®: Spiketype 1 (F) wurde in rechten Temporallappen lokalisiert, Spiketype 2 in rechten Parietallappen (G)

H) fMRT-Quellenlokalisierung durch SPM mit ausgedehnter Aktivierung über das gesamte Gehirn

**Patient 08** zeigte im Langzeit-EEG einen Spiketyp, der von Cartool in die linke Zentralregion lokalisiert wurde und durch GeoSource in den rechten Frontallappen mit einem Abstand von 56 mm. Im MEG existieren 2 Datensätze mit jeweils 3 Spiketypen. Diese wurden in unterschiedliche Regionen verortet: Insgesamt lokalisierte die MSI viermal in die linke und zweimal in die rechte Hemisphäre. Dabei betragen die Entfernungen zu den ermittelten Lokalisationen durch die ESI zwischen 32-125mm zu den Ergebnissen von GeoSource und zwischen 29-75mm zu Cartool. Klinisch präsentiert der Patient eine multifokale Epilepsieform mit Anfallsursprüngen vor allem linkshemisphärisch, aber auch rechts frontal. Bei einem invasivem Video-EEG-Monitoring wurden mehrere Anfälle aufgezeichnet und die Ursprünge mit Schwerpunkt links temporo-parietal sowie links frontal lateral, weshalb auch hier die Diskrepanz in der Bildgebung auf das multifokale Geschehen zurückzuführen ist.



Fortsetzung der Abbildung auf nächster Seite



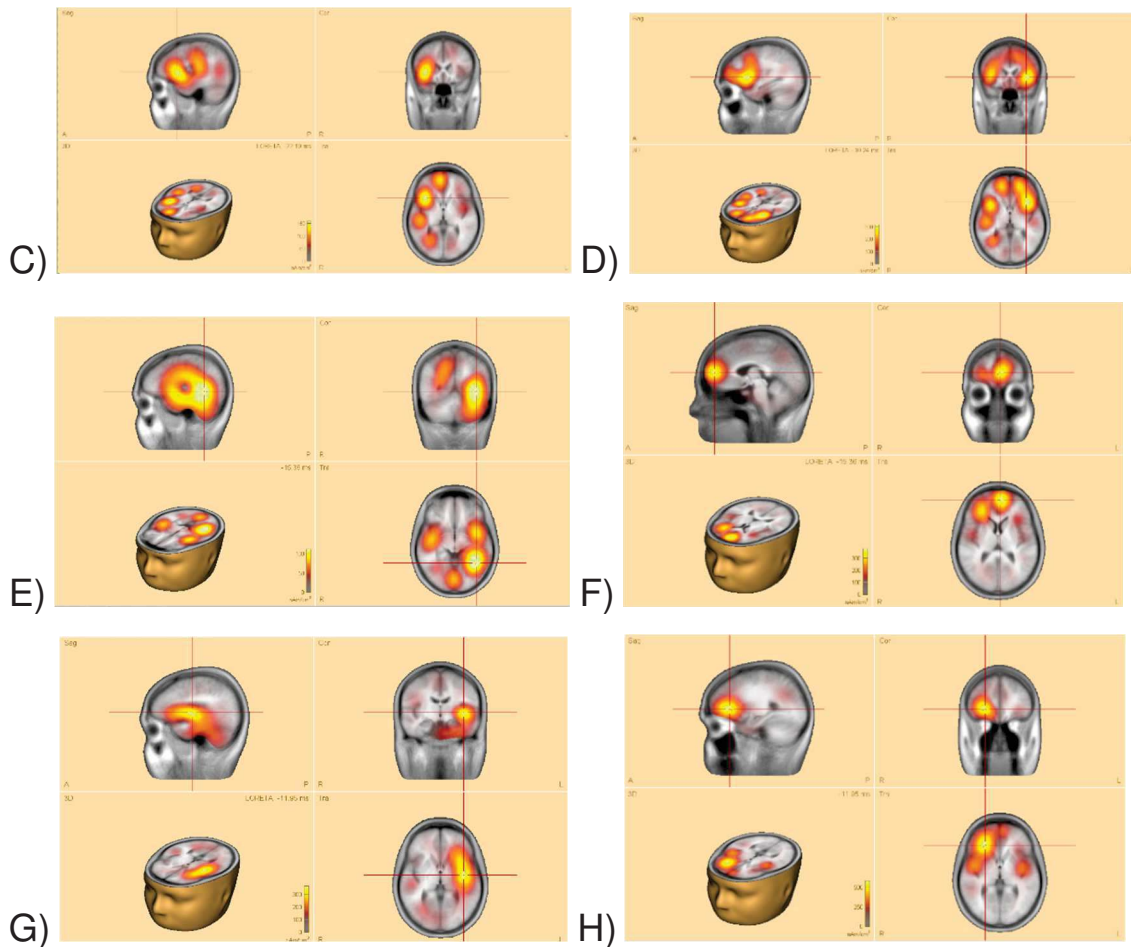


Abbildung 15: Quellenlokalisierung von Patient 08

A) GeoSource, B) Cartool

Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8

C-H) MSI mit BESA®: Datensatz 1 mit Spiketyt 1-3 (C-E); Datensatz 2 mit Spiketyt 1-3 (F-H)

Erklärung zur Darstellung bei Abbildung 9

**Patient 09** zeigt im MEG 3 Spiketyt, die die Software BESA® alle frontoparietal lokalisiert, zwei links und einen rechts. Auch Cartool verortet den gemessenen Spiketyt der 30-minütigen HD-EEG-Ableitung in den rechten Fronto-Parietallappen, wobei auch hier aufgrund des fehlenden MRT-Bilds ein standardisiertes Kopfmodell verwendet wurde. GeoSource lokalisiert in die linke Zentralregion, wobei der Abstand zu Cartool 68mm betrug. Zwischen MEG und GeoSource beträgt die euklidische Distanz zwischen 46-49mm und zwischen MEG und Cartool 20-59mm. Basierend auf der Semiologie und den Befunden des Video-EEG-Monitorings liegt der Anfallsursprung am ehesten in der linken Temporo-Okzipitalregion. Dabei wurde im iktalen EEG-Befund eine rasche

Propagation nach rechts okzipital festgestellt und sowie eine Ausbreitung von links centro-parietal nach frontal bilateral, was die eher im fronto-parietalen Bereich liegenden Ergebnisse der Quellenanalyse erklären könnte.

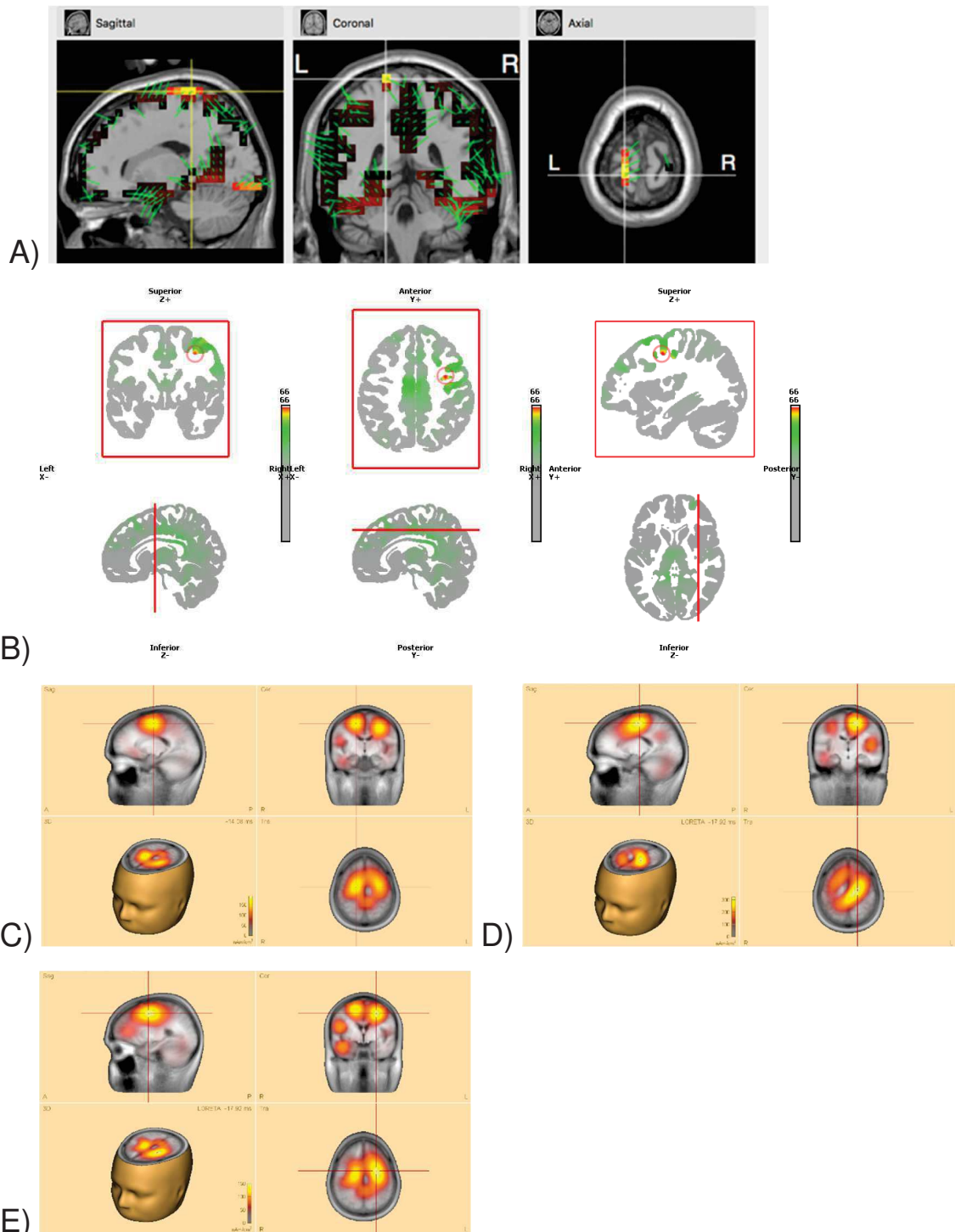


Abbildung 16: Quellenlokalisierung von Patient 09

A) GeoSource, B) Cartool, C-D) MSI mit BESA: Spiketyp 1-3

Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8 und Abbildung 9

Bei **Patient 10** wurden im MEG 14 IEDs eines Spiketyps und im Langzeit-HD-EEG ebenfalls nur ein Spiketyp aufgezeichnet. Alle Quellenlokalisierungen ordnen die irritative Zone übereinstimmend mit einem invasiven EEG-Monitoring in die linke Parieto-Okzipitalregion ein mit Abständen zwischen den Modalitäten von 36-56mm.

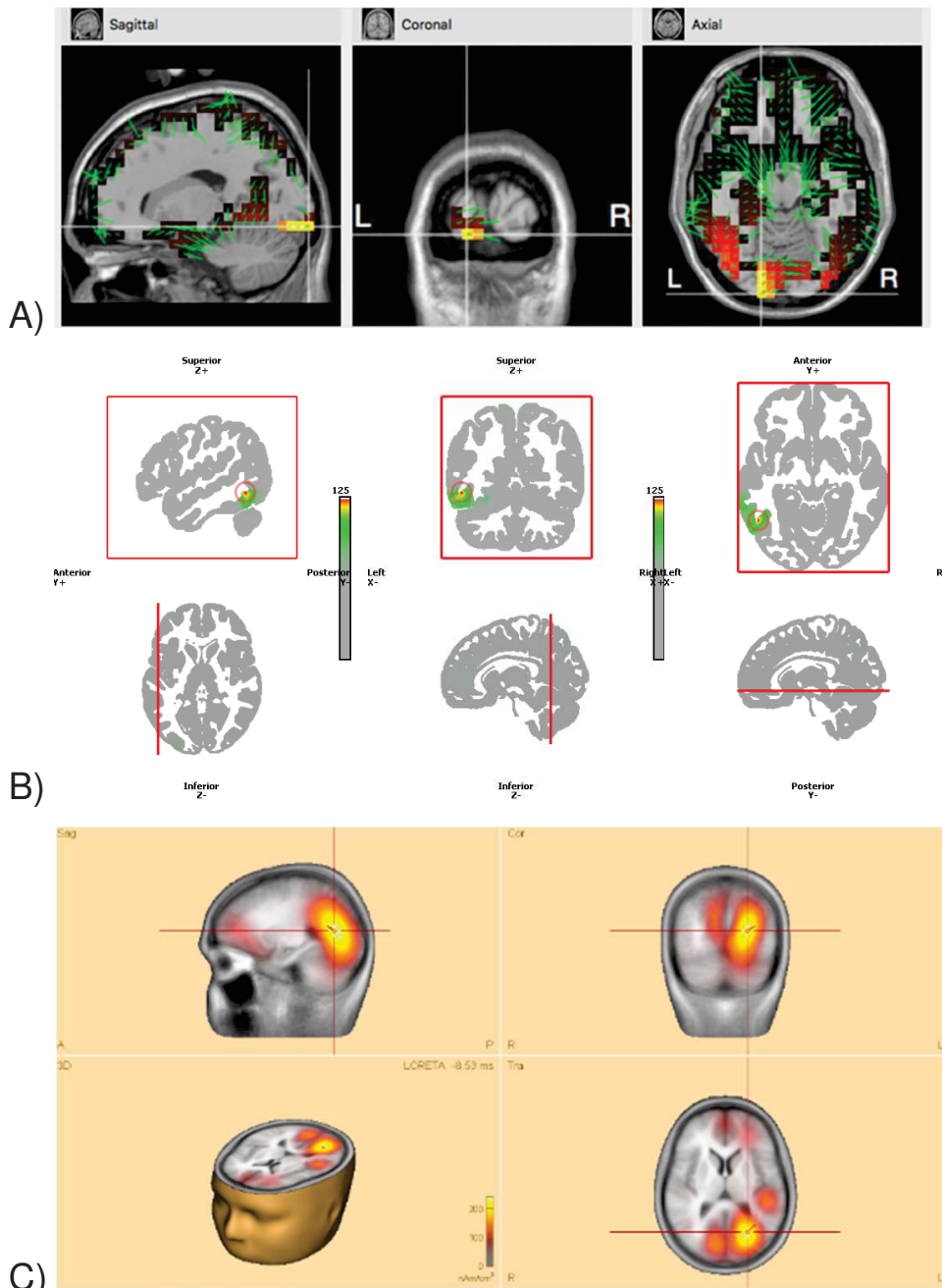


Abbildung 17: Quellenlokalisierung von Patient 10

A) GeoSource, B) Cartool, C) BESA

Erklärung zur Darstellung der Programme bei Abbildung 8 und Abbildung 9

### 3.6 Vergleich mit invasiven Ableitungen bzw. klinischer Semiologie

Die ermittelten Regionen der einzelnen Modalitäten wurden mit den klinischen Daten aus der Anfallsbeschreibung und den vorhandenen Bildgebungsmaßnahmen oder weiteren Untersuchungen verglichen.

#### 3.6.1 Hemisphäre

Im Folgenden wird patientenspezifisch dargestellt, ob die Quellenlokalisierungen aus den verschiedenen Methoden mit der Hemisphäre übereinstimmen im Vergleich zu invasiven EEG-Ableitungen oder Läsionen.

Tabelle 12: Vergleich mit den klinischen Angaben bezüglich der Hemisphäre

Patient und Spiketyp		Vergleichsuntersuchung	Läsion in Bildgebung?	Liegt die Lokalisation aus Quellenanalyse in der richtigen Hemisphäre?				
				MEG	EGL	Cartool	IKM	fMRT
01	1	Video-EEG	-		ja	ja	ja	
02	1	invasives EEG	-	nein	nein	ja	ja	
03	1	Routine-EEG und MRT	Kavernom li T		ja	ja	ja	
04	1	Routine-EEG / Semiologie	-	nein	ja	ja	ja	
	2			nein	-	-	-	
05	1	Video-EEG und MRT/PET-MRT	Astrozytom re T	ja	ja	ja	ja	ja
06	1	invasives EEG	-		ja	nein	-	
	2				ja	nein	-	
07	1	Video-EEG und MRT	periventrikuläre Heterotopien re >>> li	ja	ja	ja	ja	ja
	2			ja	ja	ja	ja	
	3				ja	ja	ja	
08 DS1	1	invasives EEG	-	nein	nein	ja	ja	
	2			ja				
	3			ja				
08 DS2	1			ja				
	2			ja				
	3			nein				
09	1	Video-EEG	-	nein	ja	nein	-	
	2			ja				
	3			ja				
10	1	invasives EEG	-	ja	ja	ja	-	
				63%	85%	77%	100%	100%

Abkürzungen: DS = Datensatz, EEG = Elektroenzephalogramm, EGL = Electrical Geodesics, Inc.; fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie; li = links, IKM = individuelles Kopfmodell, MEG = Magnetenzephalographie, Pat. = Patient, PET = Positron-Emissions-Tomographie, re = rechts, ST = Spiketyp, T = temporal

Die MSI lokalisierte 63% der Ergebnisse in die richtige Hemisphäre, während die ESI mit GeoSource (EGI) 85% in die gleiche Gehirnhälfte, wie klinisch durch die Semiologie angenommen bzw. mit invasiven Methoden gemessen wurde. Bei der Auswertung mit Cartool wurden die Ergebnisse nochmals unterteilt, ob ein individuelles MRT-Bild in die Analyse miteinging oder nicht: Betrachtet man alle Auswertungen, wurden 77% der IEDs in die richtige Hemisphäre lokalisiert (bei 8 von 10 Patienten). Wurde das individuelle Kopfmodell verwendet (bei 7 von 10 Patienten), lagen die Ergebnisse zu 100% in der richtigen Hälfte. Auch die beiden Auswertungen der BOLD-Signalantworten stimmten mit den klinischen Daten bezüglich der Hemisphäre überein.

### 3.6.2 Temporale vs. Extratemporale Epilepsie

Des Weiteren wurden die Patienten noch in verschiedene Untergruppen eingeteilt, zunächst in die Gruppen „temporal“ und „extratemporal“ und die Ergebnisse bezüglich der Region untersucht.

*Tabelle 13: Einteilung der Patienten in Untergruppen bezüglich Lokalisation der Epilepsie*

Patient	Lokalisation	multifokal	temporal
01	Video-EEG: links temporal	nein	ja
02	invasives EEG: links insulär, temporal, zentral	ja	nein
03	Routine-EEG und MRT: links temporal	nein	ja
04	Routine-EEG: rechts frontotemporal	nein	nein
05	Video-EEG und MRT/PET-MRT: rechts temporal	nein	ja
06	invasives EEG: rechts parieto-okzipital mesial	nein	nein
07	Video-EEG und MRT: rechts temporo-okzipital	ja	nein
08	invasives EEG: Schwerpunkte links temporo-parital sowie lateral frontal	ja	nein
09	Video-EEG: links temporo-okzipital	nein	nein
10	invasives EEG: links parieto-okzipital	nein	nein

*Abkürzungen: EEG = Elektroenzephalogramm, MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positron-Emissions-Tomographie*

Wie in der folgenden Tabelle erkennbar stimmten bei den drei Patienten mit Temporallappenepilepsie alle durch ESI und MSI ermittelten Foki mit den klinischen Angaben bzw. invasiven Ableitungen überein (3 von 3 IEDs bei HD-EEG, und 1 IED bei MEG). Bei extratemporaler Lokalisation konnte durch beide Kopfmodelle bei GeoSource und Cartool 57% richtig festgestellt werden, durch

die MSI wurde 17% richtig erkannt, die Hälfte teilweise übereinstimmend und ein Drittel der Quellenlokalisierung war nicht übereinstimmend. Gemittelt über alle Modalitäten wurde bei der Quellenlokalisierung der temporalen Epilepsien 100% erkannt gegenüber 44% der extratemporalen Epilepsien.

*Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität*

*Wurde bei der Quellenlokalisierung auch ein lokales Maximum in der richtigen Region gefunden, allerdings nicht als globales Maximum angegeben, oder bei Vorliegen mehrere Spiketyphen nur teilweise richtig zugeordnet, wurde das Gesamtergebnis pro Modalität als „zum Teil konkordant“ gewertet.*

Epilepsieform	Patienten	Auswertung mit	konkordant	zum Teil konkordant	nicht konkordant
temporal	n= 3	MEG	100%	0%	0%
		EGI	100%	0%	0%
		Cartool	100%	0%	0%
extratemporal	n=7	MEG	17%	50%	33%
		EGI	57%	0%	43%
		Cartool	57%	14%	29%

### 3.6.3 Strukturelle vs. nicht-läsionelle Epilepsie

Außerdem erfolgte die Einteilung der Patienten in die Untergruppen „strukturell“ und „nicht-läsionell“ und die Ergebnisse wurden bezüglich der Region untersucht.

*Tabelle 15: Einteilung in strukturelle und nicht-läsionelle Epilepsie*

Patient	Lokalisation	Läsion
01	Video-EEG: links temporal	nein
02	invasives EEG: links insulär, temporal, zentral	nein
03	Routine-EEG und MRT: links temporal	ja
04	Routine-EEG: rechts frontotemporal	nein
05	Video-EEG und MRT/PET-MR: rechts temporal	ja
06	invasives EEG: rechts parieto-okzipital mesial	nein
07	Video-EEG und MRT: rechts temporo-okzipital	ja
08	invasives EEG: Schwerpunkte links temporo-parital sowie lateral frontal	nein
09	Video-EEG: links temporo-okzipital	nein
10	invasives EEG: links parieto-okzipital	nein

*Abkürzungen: EEG = Elektroenzephalogramm, MRT = Magnetresonanztomographie; PET = Positron-Emissions-Tomographie*

Bei struktureller Epilepsieform mit positivem Nachweis einer Läsion konnten durch GeoSource alle Spiketyten korrekt lokalisiert werden, während durch Cartool 67% und durch die MEG-Analyse 50% richtig zugeordnet wurden. Nimmt man auch hier die teilweise zutreffenden Lokalisationen mit in die Auswertung, werden sowohl bei MSI als auch ESI alle IEDs in die richtige Region lokalisiert. Bei MRT-negativen Befunden kann am häufigsten mit dem individuellen Kopfmodell richtig zugeordnet werden in 71% der Fälle, während GeoSource mit 57% und MSI mit 20% (bzw. insgesamt 60% der Fälle zumindest teilweise) schlechter abschneiden.

*Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität in verschiedene Unterguppen*

*Erklärung bei Tabelle 14*

Epilepsieform	Patienten	Auswertung mit	konkordant	zum Teil konkordant	nicht konkordant
nicht-läsionell	n=7	MEG	20%	40%	40%
		EGI	57%	0%	43%
		Cartool	71%	0%	29%
strukturell	n=3	MEG	50%	50%	0%
		EGI	100%	0%	0%
		Cartool	67%	33%	0%

### 3.6.4 Multifokale Epilepsie

Eine weitere Unterteilung wurde bezüglich des Vorliegens einer multifokalen Epilepsie durchgeführt und die Ergebnisse in den beiden Gruppen „unifokal“ und „multifokal“ dargestellt.

*Tabelle 17: Zuordnung der Patienten zu den Untergruppen bezüglich Multifokalität*

Patient	Lokalisation	multifokal
01	Video-EEG: links temporal	nein
02	invasives EEG: links insulär, temporal, zentral	ja
03	Routine-EEG und MRT: links temporal	nein
04	Routine-EEG / Semiologie: rechts frontotemporal	nein
05	Video-EEG und MRT/PET-MR: rechts temporal	nein
06	invasives EEG: rechts parieto-okzipital mesial	nein
07	Video-EEG und MRT: rechts temporo-okzipital	ja
08	invasives EEG: Schwerpunkte links temporo-parital sowie lateral frontal	ja
09	Video-EEG: links temporo-okzipital	nein
10	invasives EEG: links parieto-okzipital	nein

Multifokale Epilepsien bestanden bei drei von zehn Patienten und wurde durch die Verwendung des individuellen Kopfmodells durch Cartool zu 67% richtig zugeordnet, während GeoSource nur 33% komplett richtig lokalisieren konnte. Betrachtet man die Quellenlokalisierung durch MEG, konnte zwar bei keinem Patienten mit multifokaler Epilepsie der Fokus komplett übereinstimmend lokalisiert werden, es wurden aber bei allen Patienten einige Spiketyphen der richtigen Region zugeordnet oder niedrigere lokale Maxima in der Auswertung stimmten mit dem Fokus überein (Patient 02: niedrigeres lokales Maximum liegt in richtiger Region, Patient 07: ein Spiketyp richtig, einer falsch; Patient 08: drei richtig und zwei falsch lokalisiert, plus ein niedrigeres lokales Maximum). Bei unifokalen Epilepsieformen schnitt das standardisierte Kopfmodell von GeoSource mit einer vollständigen Übereinstimmung von 86% am besten ab, gefolgt von 71% durch Cartool und 50% durch das MEG. Im Vergleich zeigt die ESI bei der unifokalen Epilepsieform bessere Übereinstimmung als bei Patienten mit mehreren Foki (GeoSource: 86% zu 33% konkordante Ergebnisse, Cartool: 71% zu 67% vollständig konkordant). Die MSI konnte bei Patienten mit einem Fokus nur 50% richtig lokalisieren (2/4 Patienten), während bei den multifokaler Epilepsie 0% vollständig richtig, dafür aber 100% teilweise übereinstimmend waren.

*Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität in verschiedene Unterguppen*

*Erklärung bei Tabelle 14*

<b>Epilepsieform</b>	<b>Patienten</b>	<b>Auswertung mit</b>	<b>konkordant</b>	<b>zum Teil konkordant</b>	<b>nicht konkordant</b>
unifokal	n=7	MEG	50%	0%	50%
		EGI	86%	0%	14%
		Cartool	71%	0%	29%
multifokal	n= 3	MEG	0%	100%	0%
		EGI	33%	0%	67%
		Cartool	67%	33%	0%



### 3.6.5 Gesamtüberblick bezüglich der Konkordanz

Zusammenfassend kann man feststellen, dass bei der Einteilung in Untergruppen die durchgeführte Quellenlokalisierung sowohl der EEG- als auch der MEG-Daten häufiger richtig lokalisiert, wenn es sich um Temporallappenepilepsie handelt oder eine strukturelle Veränderung vorliegt. In diesen Gruppen haben alle Modalitäten zumindest teilweise konkordante Ergebnisse geliefert.

Bei der Unterteilung in multifokale und unifokale Epilepsien ist diese Tendenz nicht so eindeutig: Bei der unifokalen Epilepsieform zeigt die ESI bessere Konkordanz als die MSI (86% bzw. 71% zu 50%), wenn man nur die vollständige Übereinstimmung betrachtet. Allerdings liefern Cartool und MEG bei der Auswertung aller korrekten Teil-Lösungen bei multifokaler Epilepsie ein besseres Ergebnis mit jeweils 100% gegenüber EGI mit 33% und es wurden insgesamt weniger Quellenlokalisierungen in nicht konkordante Regionen des Gehirns lokalisiert als bei unifokalen Epilepsien (siehe Tabelle 18).

*Tabelle 19: Gemittelte Übereinstimmung der Ergebnisse*

	<b>GeoSource</b>	<b>Cartool</b>	<b>MEG</b>
<b>vollständig konkordant</b>	72%	72%	39%
<b>teilweise konkordant</b>	72%	83%	79%

Mittelt man die Ergebnisse der verschiedenen Methoden, so ergibt sich für beide Software-Programme eine komplette Übereinstimmung in 72% der Fälle, während beim MEG nur 39% richtig lokalisiert wurden. Da einige Patienten mehrere Spiketyten aufweisen und diese teilweise in verschiedene Regionen lokalisierten, wurde eine weitere Kategorie mit teilweise konkordanten Ergebnissen eingeführt. Nimmt man in diese mit in die Übersicht, ergibt sich eine Genauigkeit von 83% bei der Auswertung mit Cartool im Gegensatz zu 72% bei EGI und 79% durch die MEG-Quellenlokalisierung.

## **4 Diskussion**

In dieser Studie sollte untersucht werden, wie sich die Auswertung von interiktaler epileptischer Aktivität in Bezug auf die verwendeten Methoden unterscheidet. Zum einen wurden die Daten des High-Density-EEGs mit zwei verschiedenen Software-Programmen ausgewertet, die unterschiedliche Kopfmodelle bei der Quellenlokalisierung verwenden: GeoSource von EGI verwendet ein standardisiertes Kopfmodell und Cartool ein individuelles Kopfmodell durch Einbeziehung der anatomischen patientenspezifischen MRT-Aufnahme. Zum anderen wurden diese Ergebnisse mit anderen Modalitäten verglichen: die Quellenlokalisierung anhand der MEG-Daten sowie die BOLD-Signalantwort aus der koregistrierten HD-EEG/fMRT-Messung.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Auswertung mit Cartool und auch gesondert betrachtet die Verwendung eines individuellen Kopfmodells sich signifikant unterscheidet von der Auswertung mit GeoSource und damit eines standardisierten Kopfmodells. Im Vergleich mit den klinisch-diagnostischen Angaben zu den Patienten konnte dargestellt werden, dass die Ergebnisse von Cartool in der Gesamtheit öfter in die richtige Region lokalisieren als die Ergebnisse mit der Software von EGI. Die MSI liegt mit einer Genauigkeit von 79% in der Mitte der beiden Auswertungen. Da bei der Auswertung vor allem bei den MEG-Daten mehrere Spiketyper pro Patient vorlagen, werden auch die Ergebnisse berücksichtigt, die nur teilweise richtig lokalisierten, da bei der kritischen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen in Zusammenschau mit den bereits vorliegenden Informationen auf die richtige Region geschlossen werden kann.

### **4.1 Validierung der Ergebnisse**

In unserer Studie wurden Patienten mit verschiedenen Methoden untersucht und dabei war das Ziel, die genaueste Lokalisation der epileptogenen Zone zu finden. Als Goldstandard gilt die Validierung anhand der resezierten Zone und der postoperativen Anfallsfreiheit, wie es in zahlreichen Studien bisher beurteilt wurde (Télliez-Zenteno et al., 2010, Brodbeck et al., 2011, De Tisi et al., 2011,

van Houdt et al., 2013, Rampp et al., 2019). Bei einigen unserer Patienten (Patienten 02, 06, 08 und 10) lag eine invasive Messung mit EEG-Streifen- bzw. Tiefenelektroden vor, die genaueren Aufschluss über die epileptogene Zone gibt und auch als Goldstandard zur Lokalisation präoperativ gilt. Dabei konnte mit dem individuellen Kopfmodell von Cartool 100% richtig erkannt werden, während das standardisierte Modell von GeoSource 50% in die richtige Region lokalisierte. Durch die MSI wurden zwei Drittel der Ergebnisse als zumindest teilweise übereinstimmend gewertet. Bei zwei Patienten (Patienten 05 und 10) wurde außerdem im Verlauf eine epilepsiechirurgische Operation durchgeführt, die allerdings in beiden Fällen nicht zu einer kompletten Anfallsfreiheit führte (siehe Tabelle 1). Bei diesen beiden Patienten stimmten bei der Quellenanalyse alle Modalitäten mit dem später resezierten Bereich überein mit den geringsten Abständen zwischen den Ergebnissen aus allen Modalitäten (Patient 05: durchschnittlich 34 mm; Patient 10: durchschnittlich 38 mm; siehe Tabelle 10).

Bei den übrigen Patienten wurde sich im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik zum Teil bei multifokalen Befunden oder betroffenen eloquenten Hirnarealen gegen die invasive EEG-Ableitung entschieden oder konnte mit Medikamenten eine für die Patienten ausreichende Anfallsfrequenz erreicht werden, sodass keine weitere Diagnostik durchgeführt wurde. Bei Patient 03, 05 und 07 zeigten sich im MRT bzw. PET-MRT strukturelle Veränderungen, die sowohl bildmorphologisch als auch semiologisch als epileptogen eingestuft wurden. In der Quellenanalyse konnte der Fokus durch alle Modalitäten in die richtige Region lokalisiert werden (zumindest teilweise konkordant bei den multifokalen Befunden von Patient 07). Des Weiteren wurde bei Patient 01 und 09 der mögliche Fokus durch die Anfallssemiologie klinisch lokalisiert und in die Auswertung mit aufgenommen. Dabei wurde bei der Analyse der EEG-Daten von Patient 01 sowohl durch GeoSource als auch durch Cartool die zur Klinik passende Lokalisation ermittelt, während bei Patient 09 weder MSI noch ESI den klinischen Fokus wiedergaben. Eine Erklärung für diese Diskordanz könnte die schnelle Propagation im ictalen Video-EEG-Befund von Patient 09 sein. Allerdings zeigt dies auch eine der Limitationen der Studie auf, dass bei diesen beiden Patienten die Quellenlokalisationen nicht mit dem Goldstandard

verglichen werden können. Somit müssen die Ergebnisse mit etwas mehr Vorsicht interpretiert werden, da der angenommene „wahre“ Fokus zum Teil nur bildmorphologisch, elektrophysiologisch bzw. klinisch ermittelt wurde.

Die Resultate der Arbeit können allerdings auch mit anderen Studien verglichen werden, inwieweit unsere Ergebnisse übereinstimmen mit ähnlichen Untersuchungen. In einer Metaanalyse zur Genauigkeit von Quellenlokalisierung bei MEG bzw. EEG zeigte sich, dass bei einer Analyse der Untergruppen mit High-Density-Aufnahmen von EEG und MEG bei IED (Interiktal-ESI vs. Interiktal-MSI) das HD-EEG diagnostisch genauer lokalisiert als das MEG mit ähnlich vielen Kanälen (Sharma et al., 2019) was wir ebenfalls für die ESI mit individuellem Kopfmodell bestätigen konnten (Genauigkeit von Cartool 83% gegenüber MEG 79%). Die Übersichtsarbeit geht allerdings auch auf die Limitationen der untersuchten Studien ein, dass nur Patienten mit resektablen Befunden eingeschlossen werden, da als Goldstandard der Vergleich der Quellenlokalisierung mit dem Resektionsgebiet bzw. dem postoperativen Ergebnis bezüglich Anfallsfreiheit gezogen wird. Im Gegensatz dazu wurden bei unserer Arbeit auch Patienten mit nicht-resektablen Befunden eingeschlossen, die das Ergebnis zum Beispiel im Hinblick auf Multifokalität verzerren können. Außerdem werden dort die Ergebnisse von Studien verglichen, die auch Quellenlokalisierung bei iktalen Befunden vornahmen. Es zeigte sich, dass die ESI von iktaler Aktivität die höchste Sensitivität und Spezifität besitzt verglichen mit interiktalen Auswertungen. Auch gegenüber der MSI von iktalen Aufzeichnungen lokalisierte sie genauer, was allerdings aufgrund der niedrigen Zahl von Patienten nicht mit in die endgültige Interpretation der Ergebnisse aufgenommen wurde (Sharma et al., 2019).

Dieser Vergleich mit der Auswertung iktaler Befunde stützt auch die Aussage, dass interiktale Aktivität zwar Rückschlüsse auf die epileptogene Zone geben kann, diese aber nicht unbedingt übereinstimmen muss (Bast, 2011). Die Spikes oder Spike-and-Wave-Komplexe werden von der sogenannten irritativen Zone erzeugt, die aber nicht vollständig gleichzusetzen mit der anfallsgenerierenden, epileptogenen Zone ist, da die Region mit interiktaler

Aktivität häufig größer ist oder multiple irritative Regionen bei einer einzelnen epileptogenen Fokus bestehen. Somit können die Ergebnisse der ESI und MSI in der prächirurgischen Diagnostik zwar helfen, aber geben keinen direkten Aufschluss, ob postoperativ noch epileptogene Aktivität generiert wird, wie es auch bei den operierten Patienten in unserer Studie der Fall war.

Was allerdings für die Auswertung der IEDs spricht ist das generell häufigere Auftreten im Gegensatz zu iktaler Aktivität sowie die einfachere Dynamik, da die Daten seltener überlagert sind als die iktalen, die durch Artefakte verunreinigt sein können bei Muskelzuckungen und Bewegungen während eines Anfalls (Gschwind and Seeck, 2018).

#### **4.2 Kopfmodell-Vergleich der HD-EEG-Analyse: Individuelles Kopfmodell genauer als standardisiertes**

Wie bereits zu Beginn erwähnt, übernahmen wir die Methoden der Studie und die Auswertung aus der Veröffentlichung von Klamer et al., die eine Quellenlokalisierung bei 14 gesunden Probanden mit den verschiedenen Modalitäten durchführten (Klamer et al., 2015a). Dort zeigte sich bei der Auswertung der motorisch und sensorisch evozierten Potentiale eine Überlegenheit der HD-EEG-Messung, wenn die Daten mit einem individuellen Kopfmodell analysiert wurden.

Auch in unserer Studie wurde angenommen, dass das patientenspezifische Kopfmodell die epileptogene Zone genauer lokalisiert als das standardisierte Kopfmodell von EGI. Betrachtet man die euklidischen Entfernungen zwischen den verschiedenen Modalitäten, lässt sich erkennen, dass die Auswertung mit Cartool – und auch wenn man nur das individuelle Kopfmodell betrachtet – und die MEG-Quellenlokalisierung (MSI) Ergebnisse liefern, die signifikant näher beieinander liegen als die Ergebnisse durch die Quellenanalyse mit GeoSource. Werden diese Ergebnisse dann mit den klinisch-diagnostischen Daten abgeglichen, lokalisiert auch die Software von EGI mit dem standardisierten Kopfmodell häufig in die richtige Hirnhälfte bzw. Region, allerdings zeigt sich in der Gesamtheit die Überlegenheit des individuellen Kopfmodells sowie der

MEG-Quellenlokalisierung gegenüber dem standardisierten Kopfmodell (Konkordanz bezüglich Hemisphäre: 100% bei IKM im Vergleich zu 85% SKM und 63% MSI, Konkordanz bezüglich Region: 72% Cartool und GeoSource, 39% MSI).

Die Wahl des Volumenleitermodells wurde auch in anderen Studien diskutiert und ihre Wichtigkeit hervorgehoben, da ein ungenaues Kopfmodell im Algorithmus konsekutiv zu einer falschen Quellenlokalisierung führen kann (Gschwind and Seeck, 2018): Von den Anfängen der Halbkugel-Modelle mit homogener elektrischer Leitfähigkeit entwickelt sich die Quellenlokalisierung mittlerweile zu realitätsnahen Kopfmodellen mit verschiedenen Gewebearten und der Rekonstruktion aus individuellen MRT-Bildern. Vergleichende Studien wie Scheler et al. (2007) zeigen die Unterschiede der möglichen Kopfmodelle. Bei 100 Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie wurde die Lokalisationsgenauigkeit von Quellenlokalisierung untersucht und dabei zwei verschiedene Volumenleitermodelle miteinander verglichen, deren Wahl bei der Auswertung der EEG- bzw. MEG-Daten unterschiedliche Auswirkungen zeigten. Bei Verwendung des realistischen BEM-Modells (für englisch *boundary element method*), zeigten sich deutlich weniger gestreute Ergebnisse als beim sphärischen 3-Schalen-Modell, während bei der Messung mit MEG keine systematischen Unterschiede feststellbar waren. Dies berücksichtigten auch wir in unserer Studie, indem wir bei der Auswertung der HD-EEG-Daten sowohl beim individuellen als auch beim standardisierten auf realistische Kopfmodelle zurückgriffen: GeoSource verwendet die FDM-Methode und bei Cartool wird anhand der patientenspezifischen MRT-Bilder und der LSMAC-Methode ein Vorwärtsmodell erstellt. Das von Cartool verwendete LSMAC (*Locally Spherical Model with Anatomical Constraints*) liefert bei der Analyse von HD-EEG-Daten und individuellem Kopfmodell ähnlich genaue Ergebnisse wie das BEM-Modell (Biro et al., 2014). Es wurde entwickelt, um die hohe Rechenlast von Methoden wie BEM zu minimieren, und baut auf mathematische Gleichungen auf, um die realistische Kopfgeometrie beizubehalten (Gschwind and Seeck, 2018). Bei den MEG-Daten verwendeten wir ein sphärisches Kopfmodell.

Die Überlegenheit von individuellen Kopfmodellen wurde auch in einer Übersichtsarbeit zur interiktalen EEG-Quellenlokalisierung deutlich (Gschwind and Seeck, 2018). In der untenstehenden Graphik sind die verschiedenen Kategorien aufgetragen, mit der Unterteilung in individuelles gegenüber standardisiertes (englisch „*Template*“) MRT, in Kombination mit einerseits HD-EEG gegenüber Standard-EEG. Die höchste Sensitivität beweist dabei die Kombination aus HD-EEG-Quellenlokalisierung mit individuellem Kopfmodell.

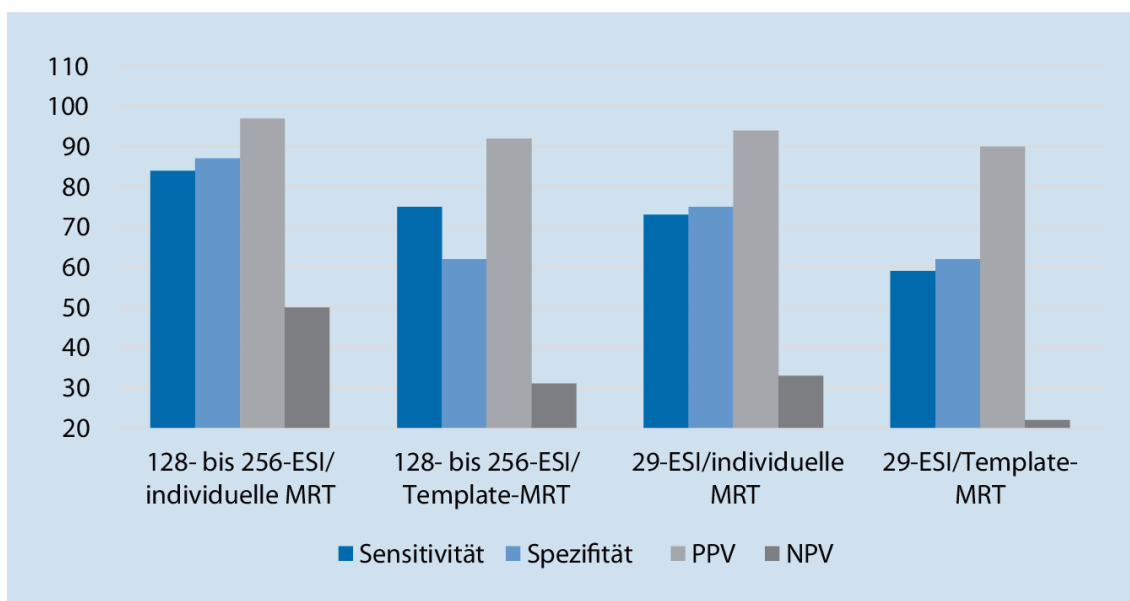


Abbildung 18: Vergleich von HD-EEG (128 oder 256 Elektroden) und „Standard“-EEG (29 Elektroden) mit individuellem MRT oder MRT-Template in Bezug auf die Quellenlokalisierung

(Graphik aus Gschwind and Seeck (2018))

Abkürzungen: ESI = „electrical source imaging“, MRT = Magnetresonanztomographie, NPV = „negative predictive value“ (negativer Vorhersagewert), PPV = „positive predictive value“ (positiver Vorhersagewert)

In der Studie von Brodbeck et al. wurde bei 152 operierten Patienten die Genauigkeit der EEG-Quellenlokalisierung im Hinblick auf den resezierten Bereich sowie das chirurgische Outcome untersucht. Die Patienten mit fokaler Epilepsie erhielten in der prächirurgischen Diagnostik alle ein konventionelles EEG mit 19-29 Elektroden. Zusätzlich wurden bei 55 Patienten eine Ableitung mit dem High-Density-EEG von EGI aufgenommen und verschiedene Gruppen zur Auswertung gebildet. In Untergruppe mit HD-EEG und individuellem MRT war die Genauigkeit der Quellenlokalisierung am höchsten (Sensitivität 84% und

Spezifität 88%). Passend zur geringeren Übereinstimmung unserer Ergebnisse bei Verwendung eines standardisierten Kopfmodells, war in der Studie die Sensitivität bei den Patienten mit HD-EEG und Template bei 76% und die Spezifität bei 56%. Noch deutlicher zeigten sich Unterschiede in den Gruppen mit konventionellem EEG sowie im Vergleich zu anderen Modalitäten wie auch das MRT (Brodbeck et al., 2011).

### **4.3 Überlegenheit der HD-EEG-Quellenlokalisierung bei Temporallappenepilepsie**

In einigen Studien wurde gezeigt, dass das MEG bei Temporallappenepilepsie dem HD-EEG unterlegen sei (De Tisi et al., 2011, Brodbeck et al., 2011, Rampp et al., 2019). Dies konnte in den Resultaten unserer Studie nicht bestätigt werden, da sowohl bei der MSI als auch der ESI 100% der Lokalisation übereinstimmte bei den Patienten mit Temporallappenepilepsie (siehe Tabelle 14). Dieser Vergleich beruht allerdings nur auf Auswertungen von drei Patienten bzw. eines Patienten beim MEG.

Die Magnetenzephalographie wurde unter anderem in einer retrospektiven Beobachtungsstudie über 1000 Patienten beurteilt (Rampp et al., 2019). Dabei zeigte sich eine gute Lokalisation vor allem in der Untergruppe mit extratemporaler Epilepsie der 405 operierten Patienten mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 89%. In unserer Studie konnte das MEG in der größeren Gruppe von Patienten mit extratemporaler Epilepsie deutlich weniger der IEDs in die richtige Region lokalisieren (17% konkordant), während die Auswertung der HD-EEG-Daten zu 57% übereinstimmte mit der klinisch-diagnostischen Lokalisation der epileptogenen Zone. Betrachtet man allerdings auch die teilweise übereinstimmenden Fälle, zu denen Auswertungen zählen von Patienten mit mehreren Spiketyphen, von denen einige in die richtige Region lokalisiert wurden und andere nicht, konnten 67% durch MSI und 57% - 71% durch die ESI treffend lokalisiert werden.

Die Unterteilung in Temporallappenepilepsie wurde in einigen Studien vorgenommen und gegenüber der Lokalisationsgenauigkeit bei



extratemporalem Fokus gestellt (Coito et al., 2019, Brodbeck et al., 2011, Abdallah et al., 2017). Brodbeck et al. (2011) untersuchten die Quellenlokalisierung mit HD-EEG und dabei zeigte sich bei temporaler Epilepsie eine höhere Sensitivität (91,7% bei standardisiertem bis 100% bei Verwendung eines individuellen Kopfmodells) als bei extratemporaler Epilepsie mit 75 – 76,2%. Auch in unseren Ergebnissen zeigt sich eine höhere Übereinstimmung der ESI mit den klinisch-diagnostischen Angaben bei temporaler Epilepsie (sowohl GeoSource als auch Cartool mit 100% bei 3/3 Patienten). Dem gegenüber steht die Auswertung der extratemporalen Lokalisationen mit 57% bei GeoSource mit standardisiertem Kopfmodell und 71% bei individuellem Kopfmodell (jeweils mit teilweise übereinstimmenden Fällen).

#### **4.4 Genauere Lokalisation bei struktureller Epilepsie**

Die Bedeutung der präoperativen, nicht-invasiven Quellenlokalisierung wird bei pharmakoresistenten Epilepsieformen besonders hervorgehoben bei Patienten mit negativen Befunden im MRT, sogenannten nicht-läsioneller Epilepsie, da diese häufig deutlich schlechtere Outcomes nach epilepsiechirurgischen Eingriffen haben als bei strukturellen Epilepsien, vor allem wenn es sich dabei um extratemporale Epilepsie handelt (Télliez-Zenteno et al., 2010, Plummer et al., 2019, Zhang et al., 2014).

Unsere Resultate deuten darauf hin, dass die Übereinstimmung von ESI bzw. MSI bei Fehlen einer strukturellen Veränderung geringer ist als bei Patienten mit vorhandener Läsion. Während bei den drei Patienten mit struktureller Epilepsie alle Ergebnisse zumindest teilweise übereinstimmten mit der bildmorphologischen Lokalisation, konnten bei den Patienten mit nicht-läsioneller Form nur zwischen 60-71% richtig zugeordnet werden. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde in einer ähnlichen Untersuchung eine höhere Übereinstimmung der ESI von 36% bei nicht-läsionellen Formen zu 10% bei Patienten mit MRT-Läsionen gefunden (Abdallah et al., 2017). Die Untersucher diskutieren allerdings ihr niedriges Ergebnis für die strukturellen Patienten, da manche der MRT-Läsionen medial liegen und keine für das EEG sichtbaren IEDs erzeugen würden. Eine hohe Konkordanz zeigte hingegen

auch die Untersuchung der EEG-Quellenlokalisierung von Brodbeck et al. (2010) bei nicht-läsionellen Epilepsien von 10 Patienten, allerdings ohne Kontrollgruppe mit struktureller Form. Dabei konnte bei 8 von 10 Patienten eine Übereinstimmung der ESI mit der später resezierten Region festgestellt werden und insgesamt 9 von 10 Patienten, darunter alle Patienten mit Übereinstimmung, zeigten in der postoperativen Kontrolle nach einem Jahr einen günstigen Verlauf mit weniger oder keinen behindernden Anfällen nach der Engel-Klassifikation.

#### **4.5 Schwierigkeiten bei multifokaler Epilepsie**

Bei drei Patienten lag eine multifokale Epilepsieform vor und diese zeigte im Gegensatz zu unifokalen Formen schlechtere Resultate der Quellenlokalisierung, sowohl durch MEG als auch HD-EEG. Die Schwierigkeit der Quellenlokalisierung bei multifokaler Epilepsie zeigt sich nicht nur in unseren Ergebnissen, sondern wird auch bei Abdallah et al. (2017) thematisiert. Dabei werden die IEDs in zwei Drittel der neun Patienten in Regionen lokalisiert, die zwar zum Teil mit der epileptogenen Zone übereinstimmen, aber auch andere Lokalisationen gefunden. Diese Ergebnisse stimmen auch mit unseren Auswertungen größtenteils überein, da die Mehrheit der MSI und der HD-EEG-Auswertung mit Cartool zumindest teilweise konkordant zugeordnet wird (Cartool 67% vollständig, 100% teilweise konkordant; MSI 100% teilweise konkordant). GeoSource ist mit zwei Drittel unzutreffenden Lösungen deutlich schlechter.

In anderen Studien wurden Patienten mit multifokalen Befunden zum Teil ausgeschlossen (Coito et al., 2019, Toscano et al., 2020) oder als „*non-focal*“ behandelt (Brodbeck et al., 2011), weshalb wenig Vergleichsmöglichkeiten zu diesem Punkt zu finden sind.

#### **4.6 Rolle der Spikemarkierung für Quellenlokalisierung**

Die Markierung des Spikes wurde durch eine erfahrene Epileptologin durchgeführt und anschließend für die Quellenlokalisierung der Zeitpunkt bei 50% der ansteigenden Phase des Spikes gewählt, wie bei Lantz et al. (2003) beschrieben. In der Studie wurde bei 16 Patienten mit fokaler Epilepsie die

Propagation der elektrischen Aktivität im Verlauf der ansteigenden Phase von gemittelten Spikes untersucht. Dazu wurde jeweils die Phase in 1-5 Perioden unterteilt, in denen die gemessene Spannungsverteilung auf der Oberfläche relativ stabil war. Bei der späteren Analyse der verschiedenen Abschnitte zeigte sich deutlich, dass es zu einer Wanderung der elektrischen Aktivität während eines Spikes kommt und dass der Zeitpunkt mit der besten Übereinstimmung zu epileptogenen Zone in der Hälfte zwischen Beginn und Peak des Spikes liegt.

In ähnlichen Studien wurden auch andere Zeitpunkte untersucht, zum Beispiel der Peak des Spikes als Punkt mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio*, SNR). Ray et al. (2007) untersuchten bei 6 Patienten die Lokalisierung von Spikes während einer simultanen Messung mit intrakraniellen EEG-Elektroden. Dabei wurde jedoch die rasche Propagation und deutlich erweiterte Aktivierung bei Erreichen des Peaks festgestellt wie auch bei Lantz et al. (2003). Bei einer ähnlichen Untersuchung zum Kopfmodellvergleich wurde für die HD-EEG-Quellenlokalisierung von 38 Patienten mit fokaler Epilepsie nicht der Zeitpunkt der Hälfte der ansteigenden Phase gewählt, sondern der höchste Punkt des Spikes (Biro et al., 2014). Sie verwendeten diesen Zeitpunkt, um das Signal-Rausch-Verhältnis möglichst hoch zu halten für alle Patienten und gingen gleichzeitig darauf ein, dass dabei die Gefahr der Wanderung von elektrischer Aktivität besteht bzw. es zu einer Spike-Ausbreitung gekommen sein könnte (Ray et al., 2007, Lantz et al., 2003), die das Ergebnis und die Genauigkeit der Quellenlokalisierung möglicherweise verschlechtert. Den Untersuchern ging es in der Studie vor allem um den Vergleich der Kopfmodelle nach BEM, FEM und LSMAC, und dabei konnte auch bei maximalen SNR kein signifikanter Unterschied zwischen den Modellen festgestellt werden. In unserer Studie wurden bei den meisten Patienten (bis auf Patient 03) mehrere Spikes gemittelt und somit auch das SNR erhöht, weshalb auch zum Kopfmodellvergleich der gängige Zeitpunkt bei 50% der ansteigenden Phase gewählt wurde.

In einer aktuellen Studie von Plummer et al. (2019) wurden bei 13 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie verschiedene Zeitpunkte gegeneinander getestet. In drei Phasen – „early-phase“, „mid-phase“ (gängige Praxis mit 50% rising phase) und „late-phase“ (=Peak) – sollte die Quellenlokalisierung mindestens 90% der Datenvarianz erklären oder anders ausgedrückt der Teil der Aktivität, der durch das Modell nicht erklärt wird, unter 10% liegen.

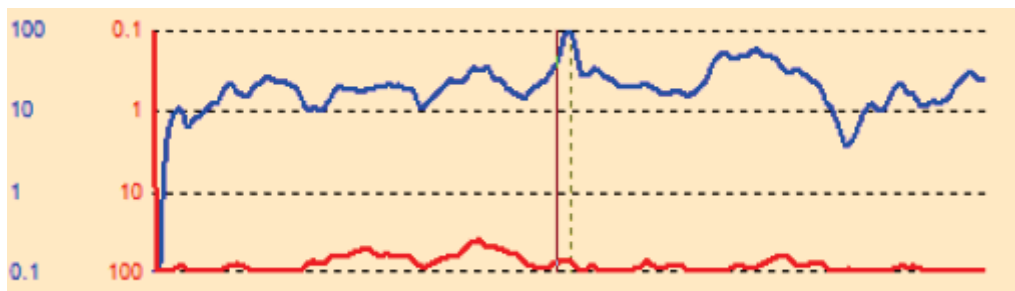


Abbildung 19: Residuelle Varianz am Beispiel von MSI bei Patient 02

Die blaue Linie entspricht der „global field power“ der ermittelten Quellenlokalisierung. Die rote Linie entspricht den Daten, die durch das Modell nicht erklärt werden können, der residuellen Varianz.

Sie verwendeten ein HD-EEG mit 74-94 Elektroden und für die Quellenlokalisierung wurde ein Kopfmodell nach BEM mit individuellem MRT-Bild als Vorwärtsmodell gewählt und sLORETA als inverses Modell. Der erste Zeitpunkt ab IED-Beginn, bei der in der Quellenlokalisierung durch HD-EEG oder MEG eine solche Lösung erreicht wurde, lokalisierte die epileptogene Zone genauer als in der mittleren Phase bei 50% wie allgemein verwendet, oder in der späten Peak-Phase (wenn SNR maximal ist). Diese Erkenntnis verleitet zu der Annahme, dass die Genauigkeit der Quellenlokalisierung nicht nur mit der Wahl des Kopfmodells, sondern auch mit dem Zeitpunkt der Analyse zusammenhängt. Dies wurde in der Studie mit einer Fallzahl von 13 Patienten ermittelt und könnte Anlass zu weiteren Untersuchungen mit einer größeren Patientenkohorte bieten.

#### 4.7 Limitationen der Arbeit

Die Ergebnisse sollen nun im Hinblick auf die vorhandenen Limitationen der durchgeführten Studie diskutiert werden. Einerseits muss die ermittelte Genauigkeit der Methoden mit der oben erwähnten Einschränkung bei der

Validierung betrachtet werden, da die Quellenlokalisierung von EEG und MEG nicht immer mit dem aktuell vorherrschenden Goldstandard verglichen werden konnte, der invasiven EEG-Ableitung.

Eine weitere Limitation war die niedrige Fallzahl mit endgültigen Auswertungen von zehn Patienten. Eine Erklärung für die geringe Fallzahl ist die Schwierigkeit, Patienten mit einer ausreichenden Anzahl an Spikes zu identifizieren. Außerdem wurde die Patientenzahl durch technische Probleme bei der Speicherung bzw. Auswertung weiter verringert und es gab einzelne Drop-outs durch Anfälle während Messungen. Die Auswertung wurde zudem durch die in Bezug auf ihre Epilepsieform sehr heterogene Gruppe erschwert, da somit bei der Einteilung in Untergruppen noch kleinere Kohorten entstanden. Die geringe Fallzahl und die heterogene Gruppe erschweren Aussagen über statistisch signifikante Effekte, sodass bis auf die Vergleiche der euklidischen Distanzen zwischen den Modalitäten alle Analysen dieser Arbeit deskriptiver Natur sind. Dies bezieht sich vor allem auch auf die Untersuchung der Übereinstimmung verschiedener Quellenlokalisierung mit dem „epileptogenen Fokus“, der zum Teil durch invasive Diagnostik untersucht wurde, zum Teil aber nur durch klinische Angaben zu den beobachteten Anfällen eingegrenzt werden konnte.

Während das realistische Kopfmodell mit individuellen MRT-Bilder des Patientenkollektivs bei der EEG-Quellenlokalisierung von großer Bedeutung ist (Gschwind and Seeck, 2018), wurde bei der MEG-Quellenlokalisierung mit BESA® wie in zahlreichen ähnlichen Studien nur das standardisierte, sphärische Kopfmodell angewandt und analysiert, da magnetische Felder bzw. das MEG-Signal nicht von der elektrischen Leitfähigkeit der umliegenden Gewebeschichten, insbesondere des Schädelknochens, abhängen und somit kaum verzerrt oder abgeschwächt werden (Bast, 2011, Burgess, 2020). Insgesamt könnten diese Limitierungen den Ausblick auf eine ausgedehntere Studie geben zur Untersuchung der unterschiedlichen Kopfmodelle und angewandten Methoden, auch im Hinblick auf eine homogenere Gruppe mit größerer Fallzahl.

## 4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse verdeutlichen die Rolle des verwendeten Kopfmodells bei der Auswertung von HD-EEG-Daten, um in der prächirurgischen Diagnostik den epileptogenen Fokus möglichst genau und zuverlässig zu lokalisieren. Selbst bei den Limitationen der durchgeführten Studie mit der geringen Fallzahl zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen einer Quellenlokalisierung mit standardisiertem Kopfmodell zu einer Analyse mit individuellem Kopfmodell. Dieser erscheint auch größer als der Unterschied zu anderen Modalitäten wie der MEG. Insgesamt lässt sich sagen, dass vermutlich eine Kombination aus verschiedenen Modalitäten und Untersuchungen die genauesten Ergebnisse liefert, gerade bei schwierig zu lokalisierenden Epilepsie-Formen wie die multifokalen oder nicht-läsionellen Formen, und deshalb in die prächirurgische Diagnostik aufgenommen werden sollte.

Während bei Sharma et al. (2019) die geringen Unterschiede im Hinblick auf die inversen Lösungen diskutiert werden, gibt es den Trend, bei der Modellierung des Kopfmodells Verbesserungen in Bezug auf die integrierten Gewebearten durchzuführen (Gschwind and Seeck, 2018). Wie auch in unseren Ergebnissen deutlich wird, scheint die Genauigkeit der Quellenlokalisierung abhängig zu sein von den verwendeten Vorwärtsmodellen. Die Fokusbestimmung kann neben der Verwendung von individuellen anatomischen MRT-Bildern oder Berücksichtigung von Liquor um weitere Möglichkeiten verbessert werden. Beispielsweise wurde durch Fiederer et al. (2016) die Integrierung von zerebralen Blutgefäßen im Volumenleiter untersucht. Es wurde festgestellt, dass dieses zusätzliche Modellieren zu Abweichungen bei der Quellenlokalisierung im Bereich von bis zu 2 cm führt. Durch ähnliche Überlegungen und Untersuchungen könnte die Lokalisationsgenauigkeit noch erhöht werden und somit die non-invasive Diagnostik vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff weiter erleichtern, um möglichst Anfallsfreiheit bei den Patienten zu erreichen.

## 5 Zusammenfassung

Bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien kann sich im Verlauf die Frage nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff stellen. Dazu werden unter anderem verschiedene Methoden zur Fokussuche verwendet, neben bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) auch die Quellenlokalisierung von Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG).

Mit dem Ziel, das epileptogene Netzwerk weiter zu entschlüsseln und den Fokus genauer zu lokalisieren, wurden in unserer Studie die Ergebnisse aus verschiedenen Modalitäten miteinander verglichen. Zehn Patienten mit fokaler Epilepsie und ausreichender Anzahl an Spikes erhielten eine High-Density-EEG-Messung (HD-EEG, 256 Kanäle) sowie eine MEG-Messung. Außerdem wurde eine Koregistrierung von HD-EEG und fMRT durchgeführt, die allerdings nur bei zwei der zehn Patienten zu auswertbaren Resultaten führte und somit nur als zusätzliche Vergleichsmöglichkeit in die Auswertung mit aufgenommen wurde. Des Weiteren erfolgte die Quellenlokalisierung der HD-EEG-Daten mit zwei verschiedenen Software-Programmen, um die unterschiedlichen Kopfmodelle im Hinblick auf ihre Genauigkeit zu vergleichen: das standardisierte Kopfmodell von GeoSource 2.0 (EGI) mit dem individuellen Kopfmodell von Cartool (*Functional Brain Mapping*, Universität Genf) auf Basis einer patientenspezifischen anatomischen MRT-Aufnahme. Die Quellenlokalisierung der MEG-Daten erfolgte mit einem sphärischen Kopfmodell mithilfe des Programms BESA®.

Die Ergebnisse der Fokuslokalisierung unterscheiden sich deutlich intermodal, wobei die Lokalisationen der MEG-Auswertung näher an den Resultaten der Quellenlokalisierung mit individuellem Kopfmodell liegen als an denen mit standardisiertem Kopfmodell von GeoSource. Dieser Unterschied wurde anschließend mit den klinischen Angaben zu den Patienten und mit gegebenenfalls vorliegenden invasiven EEG-Ableitungen abgeglichen in Bezug auf die Hemisphäre und die Gehirnregion. Da die Lokalisation eines epileptogenen Fokus erst post-operativ mit abschließender Sicherheit

festgestellt werden kann, wird in der Auswertung von einer „richtigen“ Lokalisation gesprochen, wenn die Quellenrekonstruktion mit den Angaben aus klinisch-semiologischer Diagnostik bzw. invasiven EEG-Ableitungen übereinstimmt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Quellenlokalisierung von EEG und MEG häufiger konkordant lokalisiert wird, wenn eine Temporallappenepilepsie oder eine strukturelle Veränderung vorliegt. Eine Schwierigkeit in der Auswertung stellte die multifokale Epilepsieform einiger Patienten mit mehreren Spiketyphen dar, sodass eine zutreffende Lokalisation auch dann angenommen wurde, wenn der Fokus nicht einheitlich bei allen Spiketyphen richtig erkannt wurde. Werden nun gesammelt alle vollständig und teilweise konkordanten Ergebnisse betrachtet, ergibt sich eine Genauigkeit von 83% bei der Auswertung mit dem individuellen Kopfmodell von Cartool im Gegensatz zu 72% beim standardisierten Kopfmodell von EGI und 79% durch die MEG-Quellenlokalisierung.

Trotz der Limitationen durch die geringe Zahl von zehn Patienten konnte in der Studie eine Tendenz gezeigt werden, dass die Wahl des individuellen Kopfmodells zu genaueren Ergebnissen führt als standardisierte Vorwärtsmodelle oder die Quellenlokalisierung mit MEG.



## 6 Literaturverzeichnis

- ABDALLAH, C., MAILLARD, L. G., RIKIR, E., JONAS, J., THIRIAUX, A., GAVARET, M., BARTOLOMEI, F., COLNAT-COULBOIS, S., VIGNAL, J. P. & KOESSLER, L. 2017. Localizing value of electrical source imaging: Frontal lobe, malformations of cortical development and negative MRI related epilepsies are the best candidates. *Neuroimage Clin*, 16, 319-329.
- BARKLEY, G. L. & BAUMGARTNER, C. 2003. MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 20, 163-78.
- BAST, T. 2011. Quellenanalyse epileptischer Aktivität. 24, 269-278.
- BAUMGARTNER, C. & PIRKER, S. 2013. Präoperative Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 26, 198-210.
- BÉNAR, C.-G., GROVA, C., KOBAYASHI, E., BAGSHAW, A. P., AGHAKHANI, Y., DUBEAU, F. & GOTMAN, J. 2006. EEG–fMRI of epileptic spikes: Concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *NeuroImage*, 30, 1161-1170.
- 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.
- BIROT, G., SPINELLI, L., VULLIÉMOZ, S., MÉGEVAND, P., BRUNET, D., SEECK, M. & MICHEL, C. M. 2014. Head model and electrical source imaging: A study of 38 epileptic patients. *NeuroImage: Clinical*, 5, 77-83.
- BRANDT, C. 2016. Epilepsien in Zahlen. Available: <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc.id,387,aid,217.html> [Accessed 30.05.2018].
- BRODBECK, V., SPINELLI, L., LASCANO, A. M., POLLO, C., SCHALLER, K., VARGAS, M. I., WISSMEYER, M., MICHEL, C. M. & SEECK, M. 2010. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia*, 51, 583-591.

- BRODBECK, V., SPINELLI, L., LASCANO, A. M., WISSMEIER, M., VARGAS, M. I., VULLIEMOZ, S., POLLO, C., SCHALLER, K., MICHEL, C. M. & SEECK, M. 2011. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*, 134, 2887-97.
- BRUNET, D., MURRAY, M. M. & MICHEL, C. M. 2011. Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 813870.
- BURGESS, R. C. 2020. MEG for Greater Sensitivity and More Precise Localization in Epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*, 30, 145-158.
- COITO, A., BIETHAHN, S., TEPPERBERG, J., CARBONI, M., ROELCKE, U., SEECK, M., MIERLO, P., GSCHWIND, M. & VULLIEMOZ, S. 2019. Interictal epileptogenic zone localization in patients with focal epilepsy using electric source imaging and directed functional connectivity from low-density EEG. *Epilepsia Open*, 4, 281-292.
- DE TISI, J., BELL, G. S., PEACOCK, J. L., MCEVOY, A. W., HARKNESS, W. F., SANDER, J. W. & DUNCAN, J. S. 2011. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet*, 378, 1388-1395.
- DUNCAN, J. S., WINSTON, G. P., KOEPP, M. J. & OURSELIN, S. 2016. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *The Lancet Neurology*, 15, 420-433.
- ELECTRICAL GEODESICS, I. 2018. GeoSource 2.0 Technical Manual. Available: [https://www.egi.com/images/stories/manuals/Second%20Batch%20of%20IFUs%20with%20new%20Notified%20Body%20Jan%202019/GeoS-2\\_tman\\_8103101-53\\_20181219.pdf](https://www.egi.com/images/stories/manuals/Second%20Batch%20of%20IFUs%20with%20new%20Notified%20Body%20Jan%202019/GeoS-2_tman_8103101-53_20181219.pdf) [Accessed 22.06.2020].
- ELGER C. E. & BERKENFELD R. 2017. *S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* [Online]. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Available: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) [Accessed 24.02.2020].
- FIEDERER, L. D. J., VORWERK, J., LUCKA, F., DANNHAUER, M., YANG, S., DÜMPELMANN, M., SCHULZE-BONHAGE, A.,

- AERTSEN, A., SPECK, O., WOLTERS, C. H. & BALL, T. 2016. The role of blood vessels in high-resolution volume conductor head modeling of EEG. *NeuroImage*, 128, 193-208.
- FISHER, R. S. 2017. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17, 48.
- FISHER, R. S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLU, A., BOGACZ, A., CROSS, J. H., ELGER, C. E., ENGEL, J., JR., FORSGREN, L., FRENCH, J. A., GLYNN, M., HESDORFFER, D. C., LEE, B. I., MATHERN, G. W., MOSHE, S. L., PERUCCA, E., SCHEFFER, I. E., TOMSON, T., WATANABE, M. & WIEBE, S. 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55, 475-82.
- FISHER, R. S., CROSS, J. H., FRENCH, J. A., HIGURASHI, N., HIRSCH, E., JANSEN, F. E., LAGAE, L., MOSHÉ, S. L., PELTOLA, J., PEREZ, E. R., 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* Volume 58, Issue 4. *Epilepsia* [Online], 58. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13670/abstract> [Accessed 24.02.2020].
- FOGED, M. T., MARTENS, T., PINBORG, L. H., HAMROUNI, N., LITMAN, M., RUBBOLI, G., LEFFERS, A.-M., RYVLIN, P., JESPERSEN, B., PAULSON, O. B., FABRICIUS, M. & BENICZKY, S. 2020. Diagnostic added value of electrical source imaging in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A prospective study. *Clinical Neurophysiology*, 131, 324-329.
- FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., WORSLEY, K. J., POLINE, J.-P., FRITH, C. D. & FRACKOWIAK, R. S. J. 1994. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189-210.
- GLOBAL CAMPAIGN AGAINST EPILEPSY., INTERNATIONAL BUREAU OF EPILEPSY. & INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. 2005. *Atlas : epilepsy care in the world*, Geneva, Programme for Neurological Diseases and Neuroscience, Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization.

- GOTMAN, J. & PITTAU, F. 2011. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. *Epilepsia*, 52 Suppl 4, 38-42.
- GSCHWIND, M. & SEECK, M. 2018. Interiktale Quellenlokalisierung und Vorteile des High-density-EEG. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 185-191.
- HACKE, W., POECK, K. & WICK, W. 2016. *Neurologie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- HAMER, H. M., DODEL, R., STRZELCZYK, A., BALZER-GELDSETZER, M., REESE, J. P., SCHOFFSKI, O., GRAF, W., SCHWAB, S., KNAKE, S., OERTEL, W. H., ROSENOW, F. & KOSTEV, K. 2012. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol*, 259, 2376-84.
- HEMMERICH, W. A. 2018. *StatistikGuru: Normalverteilung online prüfen* [Online]. Available: <https://statistikguru.de/rechner/normalverteilung-rechner.html> [Accessed 2020-08-13].
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22, 489-501.
- INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30, 389-99.
- IVES, J. R., WARACH, S., SCHMITT, F., EDELMAN, R. R. & SCHOMER, D. L. 1993. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 87, 417-20.
- KLAMER, S., ELSHAHABI, A., LERCHE, H., BRAUN, C., ERB, M., SCHEFFLER, K. & FOCKE, N. K. 2015a. Differences between MEG and high-density EEG source localizations using a distributed source model in comparison to fMRI. *Brain Topogr*, 28, 87-94.
- KLAMER, S., RONA, S., ELSHAHABI, A., LERCHE, H., BRAUN, C., HONEGGER, J., ERB, M. & FOCKE, N. K. 2015b. Multimodal

- effective connectivity analysis reveals seizure focus and propagation in musicogenic epilepsy. *Neuroimage*, 113, 70-7.
- LANTZ, G., SPINELLI, L., SEECK, M., DE PERALTA MENENDEZ, R. G., SOTTAS, C. C. & MICHEL, C. M. 2003. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol*, 20, 311-9.
- MÉGEVAND, P., HAMID, L., DÜMPELMANN, M. & HEERS, M. 2019. New horizons in clinical electric source imaging. *Zeitschrift für Epileptologie*, 32, 187-193.
- PASCUAL-MARQUI, R. D., MICHEL, C. M. & LEHMANN, D. 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.
- PLUMMER, C., VOGRIN, S. J., WOODS, W. P., MURPHY, M. A., COOK, M. J. & LILEY, D. T. J. 2019. Interictal and ictal source localization for epilepsy surgery using high-density EEG with MEG: a prospective long-term study. *Brain*, 142, 932-951.
- POLLOK, B. & SCHNITZLER, A. 2010. Grundlagen und Anwendung der Magnetenzephalographie. *Das Neurophysiologie-Labor*, 32, 109-121.
- RAMPP, S. & SCHERG, M. 2018. Grundlagen der Quellenlokalisierung. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 170-178.
- RAMPP, S., STEFAN, H., WU, X., KALTENHÄUSER, M., MAESS, B., SCHMITT, F. C., WOLTERS, C. H., HAMER, H., KASPER, B. S., SCHWAB, S., DOERFLER, A., BLÜMCKE, I., RÖSSLER, K. & BUCHFELDER, M. 2019. Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 142, 3059-3071.
- RAY, A., TAO, J. X., HAWES-EBERSOLE, S. M. & EBERSOLE, J. S. 2007. Localizing value of scalp EEG spikes: A simultaneous scalp and intracranial study. *Clinical Neurophysiology*, 118, 69-79.
- SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S., CAPOVILLA, G., CONNOLLY, M. B., FRENCH, J., GUILHOTO, L., HIRSCH, E., JAIN, S., MATHERN, G. W., MOSHE, S. L., NORDLI, D. R., PERUCCA, E., TOMSON, T., WIEBE, S., ZHANG, Y. H. & ZUBERI, S. M. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of

- the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 512-521.
- SCHELER, G., FISCHER, M. J. M., GENOW, A., HUMMEL, C., RAMPP, S., PAULINI, A., HOPFENGÄRTNER, R., KALTENHÄUSER, M. & STEFAN, H. 2007. Spatial relationship of source localizations in patients with focal epilepsy: Comparison of MEG and EEG with a three spherical shells and a boundary element volume conductor model. *Human Brain Mapping*, 28, 315-322.
- SCHNEIDER, F. & FINK, G. R. 2013. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie Elektronische Ressource. *SpringerLink : Bücher*. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013 ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
- SCHULZE-BONHAGE, A. & ZENTNER, J. 2014. The preoperative evaluation and surgical treatment of epilepsy. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 313-9.
- SHARMA, P., SEECK, M. & BENICZKY, S. 2019. Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 10.
- TÉLLEZ-ZENTENO, J. F., RONQUILLO, L. H., MOIEN-AFSHARI, F. & WIEBE, S. 2010. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, 89, 310-318.
- TOSCANO, G., CARBONI, M., RUBEGA, M., SPINELLI, L., PITTAU, F., BARTOLI, A., MOMJIAN, S., MANNI, R., TERZAGHI, M., VULLIEMOZ, S. & SEECK, M. 2020. Visual analysis of high density EEG: As good as electrical source imaging? *Clinical Neurophysiology Practice*, 5, 16-22.
- ULLSPERGER, M. & DEBENER, S. 2010. *Simultaneous EEG and fMRI recording, analysis, and application*, Oxford [u.a.], Oxford University Press.
- VAN GRAAN, L. A., LEMIEUX, L. & CHAUDHARY, U. J. 2015. Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy. *Quant Imaging Med Surg*, 5, 300-12.
- VAN HOUTT, P. J., DE MUNCK, J. C., LEIJTEN, F. S. S., HUISKAMP, G. J. M., COLON, A. J., BOON, P. A. J. M. & OSSENBLOK, P. P. W. 2013. EEG-fMRI correlation patterns

in the presurgical evaluation of focal epilepsy: A comparison with electrocorticographic data and surgical outcome measures. *NeuroImage*, 75, 238-248.

WIEBE, S., BLUME, W. T., GIRVIN, J. P. & ELIASZIW, M. 2001. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345, 311-318.

ZHANG, J., LIU, W., CHEN, H., XIA, H., ZHOU, Z., MEI, S., LIU, Q. & LI, Y. 2014. Multimodal neuroimaging in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 4, 35-44.

ZSCHOCKE, S. & HANSEN, H.-C. 2012. *Klinische Enzephalographie*, Springer, Berlin, Heidelberg.

## 7 Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

AED	Anti-epileptic drugs (Antikonvulsiva)
BOLD	Blood oxygenation level dependency
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo planar imaging
EGI	Electrical Geodesics, Inc.
ESI	Electric source imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HD-EEG	High-Density-Elektroenzephalographie
IED	Interictal epileptiform discharge
ILAE	International League Against Epilepsy
IKM	Individuelles Kopfmodell
LAURA	Local autoregressive average
LORETA	Low resolution electromagnetic tomography
LSMAC	Locally Spherical Model with Anatomical Constraints
MEG	Magnetenzephalographie
MN	Minimum Norm
MNI	Montreal Neurologic Institute Atlas
MSI	Magnetic source imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MUSIC	Multiple signal classification
SPM	Statistical Parametric Mapping
SNR	Signal-to-noise ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
SKM	Standardisiertes Kopfmodell
WMN	Weighted minimum norm



## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patienten .....	23
Tabelle 2: Vergleich der verwendeten Software-Programme .....	28
Tabelle 3: Gruppierung der Ergebnisse.....	34
Tabelle 4: Koordinaten Quellenanalyse mit der Software „GeoSource 2.0“ .....	36
Tabelle 5: Koordinaten der Quellenanalyse mit der Software „Cartool“ .....	37
Tabelle 6: Euklidische Distanzen zwischen Koordinaten aus Cartool und GeoSource .....	38
Tabelle 7: Koordinaten der Software BESA®.....	40
Tabelle 8: Daten zur HD-EEG/fMRT-Messung.....	41
Tabelle 9: Koordinaten der SPM-Auswertung .....	41
Tabelle 10: Euklidische Distanzen zwischen den Modalitäten in mm.....	42
Tabelle 11: Gemittelte euklidische Distanzen.....	43
Tabelle 12: Vergleich mit den klinischen Angaben bezüglich der Hemisphäre	60
Tabelle 13: Einteilung der Patienten in Untergruppen bezüglich Lokalisation der Epilepsie.....	61
Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität .....	62
Tabelle 15: Einteilung in strukturelle und nicht-läsionelle Epilepsie.....	62
Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität in verschiedene Untergruppen.....	63
Tabelle 17: Zuordnung der Patienten zu den Untergruppen bezüglich Multifokalität .....	63
Tabelle 18: Vergleich der Ergebnisse mit den invasiven Ableitung bzw. klinischen Angaben je nach Modalität in verschiedene Untergruppen.....	64
Tabelle 19: Gemittelte Übereinstimmung der Ergebnisse .....	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ILAE Klassifikation der Anfallstypen, modifiziert nach Fisher et al. (2017).....	7
Abbildung 2: Hämodynamische Antwortfunktion in SPM (MATLAB figure erstellt nach <a href="https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Haemodynamic_Response_Function">https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Haemodynamic_Response_Function</a> )15	
Abbildung 3: Beispiel aus der Auswertung durch Cartool (Patient 05) .....	27
Abbildung 4: EEG-Quellenanalyse mit individuellem Kopfmodell durch Cartool (Brodbeck et al., 2011) .....	30
Abbildung 5: Euklidische Abstände zwischen EGI und Cartool unterteilt nach verwendetem Kopfmodell .....	39
Abbildung 6: Mittlere Euklidische Abstände zwischen den Modalitäten .....	43
Abbildung 7: Kopfmodell-Vergleich .....	45
Abbildung 8: ESI von Patient 01 .....	46
Abbildung 9: Quellenlokalisierung von Patient 02.....	48
Abbildung 10: ESI von Patient 03.....	49
Abbildung 11: Quellenlokalisierung von Patient 04.....	50
Abbildung 12: Quellenlokalisierung von Patient 05.....	51
Abbildung 13: ESI von Patient 06.....	53
Abbildung 14: Quellenlokalisierung von Patient 07.....	55
Abbildung 15: Quellenlokalisierung von Patient 08.....	57
Abbildung 16: Quellenlokalisierung von Patient 09.....	58
Abbildung 17: Quellenlokalisierung von Patient 10.....	59
Abbildung 18: Vergleich von HD-EEG (128 oder 256 Elektroden) und „Standard“-EEG (29 Elektroden) mit individuellem MRT oder MRT-Template in Bezug auf die Quellenlokalisierung .....	71
Abbildung 19: Residuelle Varianz am Beispiel von MSI bei Patient 02 .....	76

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Klinik mit Schwerpunkt Epileptologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Holger Lerche durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Translationale Bildgebung“ um Prof. Dr. med. Niels Focke.

Die Messungen im Magnetresonanztomographen (MRT) und Magnetenzephalographen (MEG) sowie die 30-minütigen High-Density-EEG-Untersuchungen wurden von mir nach Einarbeitung und Sicherheitseinweisung im Umgang mit MRT und MEG mit Unterstützung durch Dr. med. Silke Klamer-Ethofer, Dr. med. Justus Marquetand, Raviteja Kotikalapudi, Christina Stier und Silvia Vannoni durchgeführt.

Die Vorverarbeitung sämtlicher EEG-Daten sowie die Auswertung mit der Software „GeoSource 2.0“ und die Auswertung der HD-EEG/fMRT-Koregistrierung durch SPM erfolgte durch Frau Dr. med. Silke Klamer-Ethofer. Die Analyse mit der Software „Cartool“ sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Dr. med. Silke Klamer-Ethofer) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Karlsruhe, den 15.10.2020

## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Holger Lerche bedanken für die freundliche Übernahme der Betreuung, wodurch die Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie erst möglich wurde.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Niels Focke und allen Mitarbeitern seiner Arbeitsgruppe „Translationale Bildgebung“ am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Tübingen für das Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten und die Überlassung dieses interessanten Themas. Insbesondere Dr. med. Justus Marquetand gilt mein Dank für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und Durchführung der Messungen.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Silke Klamer-Ethofer, die mir während der ganzen Zeit für all meine Fragen und Probleme Rede und Antwort stand und mich hervorragend betreut hat. Vielen Dank auch für die Einführung in die Methoden und die Auswertung der Studie.

Danke außerdem an alle Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und die Arbeit somit erst ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön geht an meine Familie, Axel und Fred und an meine Freunde, die mich mit großer Ausdauer unterstützt und aufgemuntert haben.