

Aus dem Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser

Thema der Dissertation

EEG-getriggerte funktionelle Magnetresonanztomographie
bei fokaler Epilepsie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sophia Katharina Berthold

aus
München

Jahr
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser

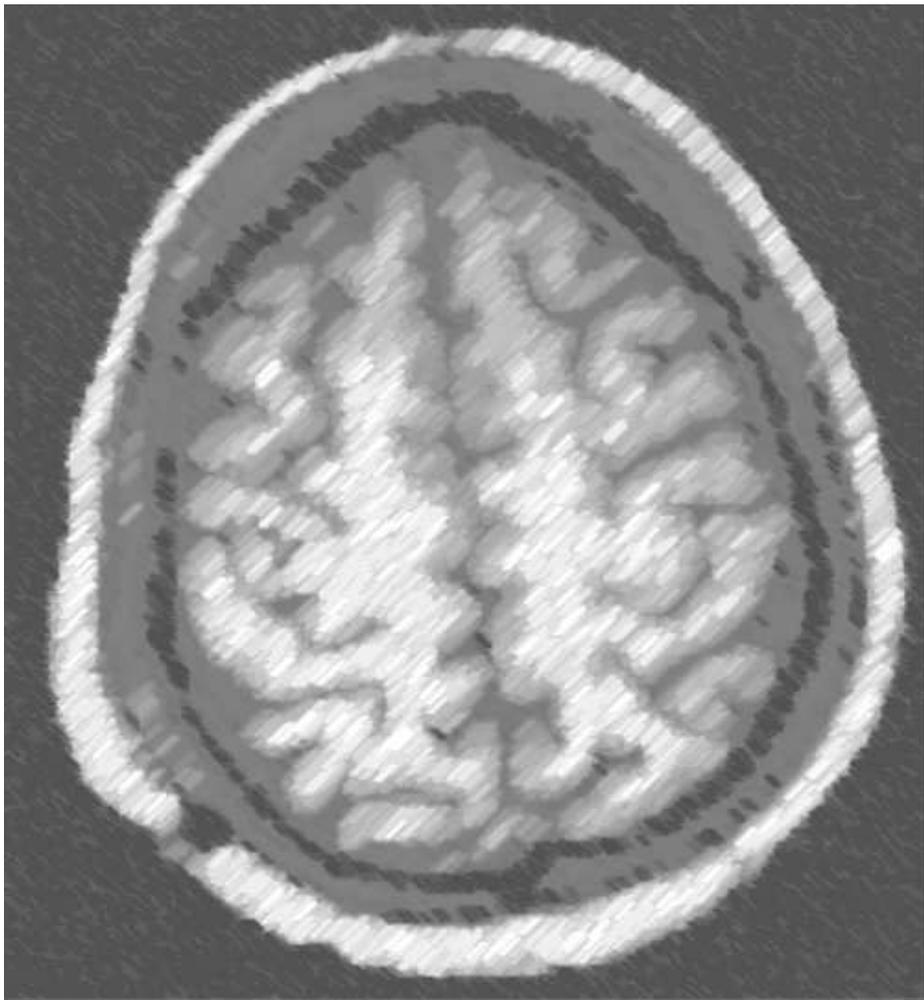
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. P. A. Winkler
Priv. Doz. Dr. med. S. Noachter
Prof. Dr. med. F. Heinen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Lorenz Jäger

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Dezember 2005

**EEG-getriggerte funktionelle
Magnetresonanztomographie
bei fokaler Epilepsie**



Meinen Eltern gewidmet

Inhalt

1.	Einleitung	5
2.	Material und Methoden	12
2.1.	EEG-Registrierung im Magnetresonanztomographen	13
2.1.1.	Ableitung des EEG im Magnetresonanztomographen	13
2.1.2.	Korrektur der Störungen durch Gradientenänderungen im Magnetfeld und der pulssynchronen Artefakte	15
2.2.	Das fMRT Experiment	22
2.2.1.	Der BOLD Effekt	22
2.2.2.	fMRT Akquisition im Experiment	23
2.3.	AFNI-Analysis of functional Neuroimaging	26
2.3.1.	Datenaufbau der Bilddarstellung und Signifikanz- bestimmung mit AFNI	26
2.3.2.	Transformation in stereotaktische Koordinaten	27
3.	Ergebnisse	29
4.	Diskussion	37
5.	Zusammenfassung	42
6.	Literaturverzeichnis	43
	Glossar	
	Lebenslauf	
	Danksagung	

1. Einleitung

Die Epilepsie ist seit der Antike bekannt und wurde von Hippokrates in einer Abhandlung zum "Morbus Sacer" (lat. sacire: "von etwas Besitz ergreifen"; engl. seizure) wie folgt erwähnt: „*Meiner Meinung nach waren diejenigen, die als erste die Krankheit heilig gemacht haben, Leute wie Reinigungspriester, Bettelpriester und Scharlatane von heute, Leute, die tun wie wenn sie fromm wären und höheres Wissen besäßen. Da sie dieser Krankheit gegenüber versagten und sie nicht heilen konnten, machten sie die Götter verantwortlich.*“ (Graf 1996) Das Wort Epilepsie leitet sich von dem griechischen Verb epi-lambanein „anfassen, befallen“ (Duden 1963) ab und beschreibt das klinische Phänomen eines epileptischen Anfalls. Die vielfältigen Mechanismen, die anscheinend zur Ätiologie der Epilepsie beitragen sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Gemäß der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) wird die Epilepsie in drei große Gruppen von Anfallsmustern eingeteilt, die sich anhand von stereotyp auftretenden Begleiterscheinungen in fokale (partielle), generalisierte und unklassifizierte Anfälle unterscheiden lassen. Verliert der Patient während eines fokalen Anfalls sein Bewusstsein, wird dieser als komplex-fokaler Anfall bezeichnet.

Fokale Anfälle sind gut erforscht. Ihnen liegt eine Gruppe von Neuronen mit elektrischer Überaktivität zu Grunde. Diese Überaktivität wird als paroxysmaler depolarisierender Shift (PDS) bezeichnet, der aus einer elektrisch messbaren 20-40 μV großen und 50-200 ms andauernden Depolarisation besteht. Diese löst auf ihrer Amplitudenspitze eine Reihe von Aktionspotentialen aus. Danach folgt eine reaktive Hyperpolarisierung, wie bei einem normalen Aktionspotential. Zu dieser schnellen Erregbarkeit tragen viele Faktoren bei. Die am weitesten verbreitete Hypothese geht davon aus, dass die einen Fokus umgebenden Gliazellen das während der elektrischen Aktivität ausgeschleuste Kalium (K^+) nicht regelrecht aufnehmen können und folglich die physiologische K^+ - Homöostase nicht aufrecht erhalten werden kann. Die ansteigende Konzentration an freiem K^+ im Extrazellulärraum regt wiederum Neuronen erneut zur Depolarisation an. Folge ist ein ATP-Mangel mit konsekutiv verminderter Ionenpumpenaktivität der

Zellmembran. So lange sich die Erregung auf nicht mehr als 1000 Neurone beschränkt, bleibt diese Entladung klinisch stumm. Diese Erregung wird im Elektroenzephalogramm (EEG) in Form von „Spikes“ oder „Sharp-Wave-Komplexen“ erkannt. Zur Ausbreitung der pathologischen elektrischen Aktivität eines Fokus und der Generierung eines Anfalls, muss die umgebende Hemmung inhibitorischer, gesunder Interneurone wegfallen. Ursächlich werden hierfür eine insuffiziente GABA- Ausschüttung (γ -Aminobuttersäure: inhibitorischer Transmitter), chronische Veränderungen dendritischer Strukturen an Nervenzellen, Änderung der Rezeptordichte der spannungsabhängigen Natrium und Kaliumkanäle oder zu hohe extrazelluläre Ionenkonzentrationen von K^+ angesehen. Beendet wird der Anfall durch eine wiedereinsetzende Hyperpolarisierung der Neurone, die auf eine Erholung des GABA- Systems und der damit erfolgenden Hemmung zurückzuführen ist (Kandel 2000).

Die einhergehenden metabolisch- vaskulären Veränderungen sind in der Epilepsie messbar und besitzen charakteristische Muster. So wurde im Status Epilepticus ein „uncoupling“ zwischen dem regionalen Blutfluss und der Metabolisierungsrate beobachtet. Durch die Zunahme der zerebralen Durchblutung steigt die intravaskuläre Sauerstoffkonzentration, nicht aber die Sauerstoffaufnahme aus den Arteriolen, so dass die Sauerstoffextraktionsrate trotz des erhöhten Blutflusses relativ erniedrigt ist. Folglich steigt die Konzentration von Oxyhämoglobin in den Venolen, welches zu einer Signalintensitätssteigerung in den BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) Bildern führt (Ogawa 1990; Moonen 1999).

Klinisch und epidemiologisch wird die Epilepsie als zwei oder mehrere unprovizierte Anfälle pro Jahr definiert. Weltweit beträgt die Inzidenz ca. 0,3-0,5%. Allein in Deutschland sind ca. 1% der Bevölkerung betroffen. Die Mortalität der Epilepsiepatienten ist gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 1,5-5,0 erhöht in Abhängigkeit des Studiendesigns und der betrachteten Population (Martnez Bermejo 2002; Nilsson 1997; Shackleton 2002). Die Prävalenz liegt ohne regionale Unterschiede bei ca. 0,5-2%. 15% der Patienten erleiden 100-

1000 Anfälle pro Jahr. 60% der Epilepsien sind fokal und ca. 50% der fokalen Epilepsien sind therapierefraktär, wobei erhebliche psychosoziale Folgeschäden auftreten (Glauser 2002; Noachter 1996). In diesen Fällen ist die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt und die Patienten werden in Folge ihrer Erkrankung arbeitsunfähig. Hier kann durch eine neurochirurgische Entfernung des Fokus die Anfallsfreiheit für den Patienten erreicht werden. Ca. 70% der Patienten mit Temporallappenresektion bleiben dauerhaft anfallsfrei, ca. 10-20% haben eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit um 90%, bei einer operativen Komplikationsrate von ca. 5% (Baumgartner 1997; Clusmann 2002; Salanova 2002). Durch die Epilepsiechirurgie wird bei erzielter Anfallsfreiheit die Mortalität der Epilepsie Patienten auf das Mortalitätsniveau der Normalbevölkerung gesenkt. Auch bei sehr schwerwiegenden Epilepsien, die zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität führen, können eine Hemisphärektomie oder multilobäre Resektionen eine Symptomabnahme bewirken. Deshalb ist die genaue anatomische Lokalisation der betroffenen Region bei fokalen Epilepsien besonders wichtig, um das neurochirurgische Ergebnis zu optimieren, d.h. gezielte Entfernung des Fokus mit gleichzeitig möglichst geringer Schädigung gesunden Gehirngewebes.

Zu den etablierten Bildgebungsverfahren in der Epilepsiediagnostik zählen derzeit die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Elektroenzephalographie (EEG), die Single-Photon-Emissions-Computed Tomographie (SPECT), die Positronen Emissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Die CT und insbesondere die MRT stellen sehr gut, aber ausschließlich anatomische Anomalien oder Tumore dar, die für eine Epilepsie verantwortlich sein könnten (Briellmann 2002; Cakirer 2002). Liegen keine strukturellen Veränderungen vor, wie Tumore, Gliosen oder Gyrierungsstörungen, versagen diese bildgebenden Verfahren bei der Diagnoseerhebung einer Epilepsie.

Mittels Kopfhautelektroden des EEG werden direkt oberflächliche elektrische Felder gemessen, die auf neuronale Aktivität zurückzuführen sind. Verglichen mit den anderen Untersuchungsmethoden in der Epilepsiediagnostik, besteht der

wesentliche Vorteil des EEG in der hervorragenden zeitlichen Auflösung, die im Millisekundenbereich liegt. Im Nachweis von epileptogenen Foci variiert die Sensitivität des EEG zwischen 61% und 76% (Black 2000; Gilbert 2000). Eine gute räumliche Auflösung ist jedoch nicht möglich, da das EEG lediglich eine Auflösung von ca. 3 cm erreicht. Diese ist der räumlichen Auflösung der fMRT- ca. 2 mm bis 3 mm - somit deutlich unterlegen. Ein weiterer entscheidender Nachteil des EEG ist die Beschränkung auf kortikale Regionen, tiefere Entladungen werden nur schwach wahrgenommen, trotz großer Verstärkung der Signale (Krings 1998).

SPECT und PET, die auf der Applikation von radioaktiv markierten Metaboliten beruhen, werden zur Untersuchung und Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (regional cerebral bloodflow rCBF), der Veränderung im Glukosemetabolismus und der kortikalen Benzodiazepinrezeptorbindungen (cBZR) eingesetzt. PET und SPECT Studien zeigten, dass der rCBF in einem Epilepsieherd im Anfall (iktal) ansteigt, um zwischen den Anfällen (interiktal) wieder abzufallen. In iktalen SPECT Aufnahmen konnte ein Zusammenhang zwischen einem einzelnen fokalen, hyperperfundierten Areal und dem maximalen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses hergestellt werden (Engel 1985; Franck 1986; Lee 1986; Lee 1987; Lee 1988; Katz 1990; Rowe 1991; Chugani 1994; Yune 1998; Arnold 2000; Kaiboriboon 2002). Ein solcher Perfusionsanstieg kann allerdings auch während sogenannter periodischer, lateralisierte epileptiformer Entladungen (periodic lateralized epileptiform discharges - PLEDs) beobachtet werden. Diese PLEDs bestehen aus einseitigen oder fokalen „spikes“ oder „sharp wave“ Komplexen und bleiben klinisch stumm. Diese Blutflussänderungen im SPECT scheinen also nicht spezifisch für epileptische Anfälle zu sein (Lee 1988).

Die Sensitivität einen fokalen Epilepsieherd aufzudecken liegt im postiktalen SPECT bei 69% und bei 38% in interiktalen SPECT Untersuchungen. Die schlechte räumliche (ca. 5mm) und zeitliche (ca. 30min) Auflösung ist neben der breiten Streuung der Sensitivität von 20-86% und der Exposition des Patienten

gegenüber ionisierender Strahlung die größte Einschränkung der SPECT als Bildgebungsverfahren in der Epilepsiediagnostik (Devous 1998; Koo 2003; Mastin 1996; Spencer 1995; Spanaki 1999).

Die Fluorid-18-markierte 2-Fluorodextroglucose (18 FDG) ist der im PET am häufigsten verwandte Marker bei Patienten mit Verdacht auf fokale Epilepsie. Nach intravenöser Gabe von 18 FDG dauert es ca. 30-40 Minuten bis die Substanz intrazerebral aufgenommen und phosphoryliert wird. Der größte Teil der Verstoffwechslung erfolgt in den ersten 10 Minuten. Einzelne fokale Anfälle dauern aber oft nur wenige Sekunden und folglich spiegeln sogenannte iktale FDG PET Untersuchungen eine Mischung aus geringer iktaler und überwiegend postiktaler und interiktaler Perfusions- und Metabolismusaktivität wieder. Infolgedessen ist die Aussagekraft solcher Untersuchungen erheblich limitiert, da die physiologisch sehr unterschiedlichen Phasen, nämlich iktal, postiktal und interiktal nicht spezifisch aufgelöst werden können (Engel 1982; Theodore 1983; Engel 1985; Barrington 1998; Drzezga 1999). Auch hier ist die schlechte räumliche (bis max. 5mm) sowie zeitliche Auflösung und die Exposition der Patienten gegenüber ionisierender Strahlung ein gravierender Nachteil in der Diagnostik der Epilepsie. Die Sensitivität der FDG-PET bei fokaler Epilepsie variiert zwischen 36% (ohne strukturelle Veränderungen) und 73% (mit strukturellen Veränderungen) (Kim 2002).

Eine vielversprechende PET Technik, die seit neuestem in der Epilepsiediagnostik experimentell eingesetzt wird, ist das Flumazenil PET. Flumazenil ist ein hochspezifischer Benzodiazepinrezeptorantagonist, der frei die Blut-Hirn Schranke passiert. Die Affinität zu den zerebralen Benzodiazepinrezeptoren (cBZR) wird weder durch Barbiturat- noch durch Gamma- Aminobuttersäure (GABA) Konzentrationen beeinflusst. Die Affinität des Flumazenils zu der Benzodiazepinbindungsstelle an den GABA Rezeptoren und deren Dichte wechseln jedoch rapide bei epileptischer Aktivität. Es erfolgt postiktal eine Hochregulierung und interiktal eine Herunterregulierung der Rezeptordichte. Erste Ergebnisse zeigen, dass das Flumazenil PET im Vergleich zum FDG-PET spezifischer fokale Epilepsieherde lokalisiert (Savic 1988; Savic

1990; Savic 1991; Savic 1993; Savic 1994; Prevett 1995; Savic 1995; Savic 1996; Savic 1996; Arnold 2000). Da jedoch angereichertes Flumazenil eine sehr kurze Halbwertszeit besitzt, ist das Flumazenil PET nur auf wenige Zentren mit eigener Radioisotopenproduktion beschränkt. Aufgrund fehlender technischer nuklearmedizinischer Möglichkeiten wurde es in der folgenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Werden alle bisherigen diagnostischen Verfahren, bestehend aus klinischer Diagnostik, EEG, PET, SPECT und diagnostischer MRT zusammengeführt, ist eine diagnostische Sensitivität von ca. 73% bei einer Spezifität von ca. 82% zu erreichen (Riesgo 2000). Dies ist aber für die Planung eines neurochirurgischen Eingriffs noch zu ungenau, da bei 27% der Patienten der Epilepsiefokus nicht lokalisiert werden könnte und bei 18% der Patienten fälschlich ein Fokus diagnostiziert werden würde, der tatsächlich nicht existiert. Die Kombination des zeitlich hochauflösenden EEG mit der anatomisch hochauflösenden fMRT könnte die prächirurgische Diagnostik deutlich verbessern.

Frühere Arbeiten (Warach 1996) konnten zeigen, dass eine EEG-Ableitung in einem MR-Tomographen sicher durchführbar ist, wenn bestimmte Vorkehrungen getroffen werden. Die Qualität des EEG wird bei dieser Untersuchung entscheidend durch das hohe magnetische Feld, schnelle Gradientenschaltungen und die Radiofrequenzpulse (RF) bestimmt, sodass während der fMRT Messung die EEG-Ableitung aufgrund von Artefakten nicht auszuwerten ist. In den bisher publizierten Studien war deshalb das EEG-Monitoring auf die fMRT-bildakquisitionsfreien Intervalle beschränkt (Krakow 1999).

Mit der Entdeckung des BOLD Effekts (Ogawa 1990) und dessen Anwendung in fMRT wurde eine Spike-abhängige fMRT möglich d.h. die Bildakquisition erfolgt mit einer Latenz von einigen Sekunden nach dem Spikeereignis im EEG. Auf diese Weise konnte eine Beeinträchtigung der Spike-abhängigen Potentiale (spike related potential SRP) im EEG vermieden werden.

Eine EEG-getriggerte fMRT Untersuchung ist also durchführbar. Allerdings war bisher eine längere simultane Akquisition und Analyse von fMRT und EEG Daten nicht möglich, da die für die fMRT Messungen wichtigen Ruheaktivitätsphasen auf Spikefreiheit nicht überprüft werden konnten. Pathologische EEG-Ereignisse, die aufgrund der Artefakte der MRT Messung nicht entdeckt werden, verfälschen jedoch den Bildkontrast der fMRT. Um solche Interferenzen auszuschließen, musste bisher die Messung spätestens drei Sekunden nach einem Ereignis gestartet werden, um nach weiteren drei Sekunden bereits beendet zu sein. Aufgrund dieser Limitation wurde bisher die Datenerhebung auf dieses kurze Zeitfenster beschränkt, obwohl der BOLD Kontrast über einen deutlich längeren Zeitraum bestehen bleibt, nämlich bis zu ca.17 Sekunden (Rosen 1998; Dale 1997).

Eine neue Methode der EEG-Nachverarbeitung (Jäger 1998; Hoffmann 2000), ermöglicht die EEG-Ableitung im MRT ohne die bisherigen Einschränkungen, da die Artefakte im EEG hervorgerufen durch Radiofrequenzpulse, schnelle Gradientenschaltungen und kardioballistische Effekte gefiltert werden können.

Ziel dieser Studie war die Implementierung der Spike-getriggerten fMRT Untersuchung an Patienten mit fokaler Epilepsie, um diese mit den Resultaten der Oberflächen-EEG Ableitung zu korrelieren.

2. Material und Methoden

10 Patienten, (n=6 Frauen, n=4 Männer), mit der gesicherten Diagnose einer fokalen Epilepsie, wurden in unserer Studie untersucht (Tab.1). Das Alter der Patienten betrug zwischen 19 und 59 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 34 Jahren (SD+/- 2).

Pat Nr.	Alter [Jahre]	Geschlecht	Dauer der Epilepsie [Jahre]	Epilepsie Syndrom	Aetiologie	64-Kanal OberflächenEEG Lokalisation in Langzeit-Videoüberwachung	MRT
1	41	W	28	temporo-occipital L	unbekannt	Spike: parieto-occipital L	normal
2	38	W	22	parieto-occipital L	occipitale kortikale Dysplasie L	Spike: bilateral occipito-temporal	Occipital-dysplasie L
3	33	W	17	parietal L	unbekannt	Spike: fronto-zentral L	normal
4	38	M	14	fokale frontale Epilepsie L	Meningo-enzephalis	Spike: fronto-zentral L	temporal-er Defekt L
5	26	M	21	temporo-occipital L	unbekannt	Spike: temporo-occipital L	normal

Tabelle 1: Patientencharakteristika

M: männlich W: weiblich L: links R: rechts

Die Krankheit bestand seit 5 bis 40 Jahren, im Durchschnitt seit 21 Jahren. Die Studiendurchführung nach der Helsinki II Deklaration wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität bewilligt. Alle Patienten erhielten eine ausführliche mündliche und schriftliche

Aufklärung über Ziel und Zweck und eventuelle Risiken der Studie und bestätigten ihr Einverständnis schriftlich.

Vor Beginn der fMRT Untersuchung wurden alle diagnostischen Standardverfahren im Rahmen der Epilepsiediagnostik abgeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer konventionellen MRT Untersuchung, EEG mit Video-Monitoring über 5 Tage auf der Epilepsiestation der Neurologischen Klinik der Universität München, Standort Großhadern.

Vorraussetzung zur Aufnahme in unsere Studie war eine Spikehäufigkeit von mindestens 10 Spikes pro Stunde, die interiktal in einem 64-Kanal EEG abgeleitet wurden, Anfallsfreiheit über die letzten drei Monate und die Lokalisation der Spikes im EEG. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Spikeaktivität in einem Langzeit EEG Monitoring überwiegend (zu mindestens 90%) fokal war, d.h. eines anatomische Ursprungs. Die fMRT Studie wurde unabhängig, ohne Vorkenntnis der diagnostizierten, exakten anatomischen Lokalisation aus den anderen Untersuchungen durchgeführt. PET und SPECT Befunde der Patienten lagen uneinheitlich vor und waren nicht Gegenstand der Studie, sodass auf deren Erwähnung verzichtet wurde.

2.1. EEG-Registrierung im Magnetresonanztomograph

2.1.1. Ableitung des EEG im Magnetresonanztomographen

Die 21 EEG-Elektroden wurden auf der Kopfhaut nach dem standardisierten 10/20 System angebracht (Homan 1987). Die Stellen am Kopf wurden mit einer aufrauenden Paste behandelt, so konnte der Hautwiderstand herabgesetzt und die Elektroden mit Collodium Kleber gut fixiert werden. Die Elektroden-Haut-Impedanz wurde mit geeigneter Präparation unter 5 k Ω gehalten. Mit einer eigens dafür vorgesehenen Elektrodenhaube (Löcher in Elektrodenposition nach 10/20-System) konnte die Haftung der Elektroden maximiert werden. Mit Watte wurden eventuelle Druckstellen ausgepolstert, um eine optimale Lagerung im MR-

Tomographen zu gewährleisten und den für den Patienten bequemsten Sitz der Elektroden zu ermöglichen. Die Aufzeichnung des EEG erfolgte mittels der Software BrainLab (OSG, Rumst, Belgien). Die Referenzen wurden nach Goldman (American EEG Federation 1994) mehreren Elektroden zugeordnet und auf eine Referenzelektrode (Cz) bezogen und es wurde eine bipolare longitudinale Anordnung durchgeführt. Zusätzlich wurden drei Elektrokardiographie (EKG) Kanäle abgeleitet.

Vor jeder fMRT Untersuchung wurde bei jedem Patienten im Liegen ein EEG außerhalb der abgeschirmten Magnetresonanzkabine durchgeführt und im Tomographen, um so die Qualität der EEGs beurteilen zu können. Die Patienten erhielten vor der MRT Untersuchung einen Ohrschutz, um eine eventuelle Hörbeeinträchtigungen durch die fMRT Messung zu vermeiden (Lemieux 1997).

Der EEG-Verstärker (EMR Schwarzer, München, Deutschland), ein für MR-Tomographen kompatibles Gerät, wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Radiologie der Universität München, Standort Großhadern, entwickelt. Es handelt sich um einen batteriebetriebenen Vorverstärker, der aus nicht magnetischem Material aufgebaut ist. Ein 21 Kanal EEG sowie ein 3 Kanal EKG wurden mit 1kHz aufgezeichnet und über einen optischen Lichtleiter aus dem abgeschirmten MR-Raum zum angeschlossenen Personal Computer (PC) übertragen. Die Größe des Verstärkers, sowie der Durchmesser der Kabel und Elektroden wurden klein gehalten, um die Angriffspunkte für Wirbelströme auf leitenden Oberflächen und eine Induktion von elektrischen Spannungen (Artefakte) nahe des Kopfs zu minimieren. Eine hohe Bildqualität des EEG wurde somit garantiert.

Der Verstärker wurde ca. 50 cm hinter der Kopfspule im Tomographen angebracht. Vor Gebrauch des EEG Verstärkers im MR Gerät ein Shim Adjust (Ausgleichung der Inhomogenitäten des Grundmagnetfeldes) und eine Frequenzangleichung des Magnetresonanztomographen durchgeführt, um verstärkerinduzierte Magnetfeldinhomogenitäten zu vermeiden. Das Risiko der Strominduktion wurde durch die Verwendung isolierter Elektrodenkabel (Typ

CX9711, 50 Ω , Außendurchmesser 0.8 mm, 80 cm Länge) sowie den Elektroden aus gesinterten Silber-Silberchlorid reduziert. Dieses nicht-kristalline Material verhindert aufgrund seines hohen spezifischen Widerstandes Nebenströme und Erwärmung durch Radiofrequenz. Durch die hohe Impedanz des Verstärkers von $>10^8 \Omega$ und eines zusätzlichen Niederfrequenzfilters (DC Widerstand bei 64 k Ω und Dämpfung von -180 dB bei 64 MHz) bei jedem Eingang, konnten leitende Stromkreise über dem Kopf des Patienten vermieden werden. Die koaxialen Elektrodenkabel, die über Abschirmungen mit dem Verstärker verbunden waren, verhinderten Induktionsströme. Polsterungen des Kopfes der Patienten verringerten die Bewegungsartefakte und die einstündige gleichbleibende Lage des Kopfes wird angenehmer. Polsterung und Abschirmung des Verstärkers und der Elektrodenkabel reduzierten die Übertragungen der Vibrationen des MR-Tomographen während der Messungen auf das EEG-Gerät.

2.1.2. Korrektur der Störungen durch Gradientenänderungen im Magnetfeld und der pulssynchronen Artefakte

Die EEG-Ableitung erfolgte während der gesamten fMRT Messungen und wurde von einem, in der EEG Diagnostik erfahrenen Neurologen, PD Dr. K. Werhahn, Neurologische Klinik der Universität München, Standort Großhadern, beurteilt. Bei der Identifizierung eines Spike wurde die fMRT Messung mit einer Latenz von ca. 2,5 Sekunden gestartet. Es wurden konsekutiv 10 Messungen durchgeführt. Schnelle Gradientenschaltungen verursachen während der fMRT Messung Artefakte in der EEG Ableitung und maskieren infolgedessen pathologische Entladungen im EEG. Da in der fMRT Phasen zerebraler Aktivierung mit Ruhephasen ohne Aktivierung statistisch verglichen werden, muss eine fMRT Messung der Ruheaktivität eines jeden Patienten d.h. in einem Zeitintervall ohne Spikeaktivität durchgeführt werden. Würde es zu einer „Verunreinigung“ der Ruheaktivität durch verdeckte Spikes kommen, wäre eine signifikante Signalintensitätssteigerung in einem bestimmten Areal abgeschwächt und der Datensatz verfälscht.

Nicht nur technische Artefakte wurden in dieser Studie berücksichtigt, auch physiologische Artefakte spielen eine Rolle in der Beeinträchtigung der schwachen EEG Ströme. Die Überlagerung des EEG durch ballistokardiographische Artefakte, die durch Mikrovibrationen der Elektroden und Elektrodenkabel im Magnetfeld hervorgerufen werden, führen zu einer Amplitudenerhöhung an den Elektroden von mehr als $50\mu\text{V}$, mit einem stark variierenden intra- und interindividuellen Verteilungsmustern über allen Hirnregionen. EEG Potentiale mit niederen Amplituden bleiben so überlagert und können nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Die Vermeidung dieser Artefakte ist kaum möglich, deshalb wurde eine Subtraktionsmethode entwickelt, um diese zu eliminieren.

Für jede Elektrode wurden die ballistokardiographischen Artefakte in jeweils 10 Sekundenabständen gemittelt. Diese Mittelung erfolgte in Abhängigkeit zu den R-Zacken des simultan zum EEG aufgezeichneten EKG. Dieses gemittelte Artefaktsignal wurde an jedem EEG-Kanal abgezogen. Das EEG war nun artefaktfrei und eventuelle pathologische Potentiale konnten erkannt werden. Diese Korrektur des EEG wurde in Kooperation des Instituts für Klinische Radiologie der Universität München, Standort Großhadern, mit der Firma Schwarzer (München) auf der Basis von MATLAB (the Math Works, Inc., Natick, Massachusetts) entwickelt (Jäger 1998). Weiterhin konnten alle störenden Frequenzen außerhalb des angelegten Frequenzfensters des EEG (0.1- 40 Hz) erfolgreich durch Hoch- oder Niederpassfilter eliminiert werden.

Neben den ballistokardiographischen Artefakten wird das simultan zur fMRT aufgezeichnete EEG erheblich durch die schnellen Gradientenschaltungen während der fMRT Datenakquisition beeinträchtigt. Um das EEG von diesen Artefakten zu befreien, wurde ein von unserer Arbeitsgruppe entwickelter Algorithmus verwendet, der das Frequenzspektrum des ungestörten, vor der Untersuchung angefertigten EEGs mit dem des gestörten im jeweils gleichen Kanal vergleicht. Spektren von 10 verschiedenen 10 Sekunden langen Teilen des nicht beeinträchtigten EEG vom selben Kanal wurden berechnet und auf die gesamte Messzeit (ca. 45 min) verteilt. Die Auflösung der Spektren betrug 0.1 Hz.

All diese Spektren wurden zusammengefasst in ein Frequenzspektrum, das aus dem maximalen Anteil der 10 EEG Teile bestand. Unter Verwendung des Savitzky-Golay Filters wurde das Maximalspektrum angeglichen. War ein Frequenzwert im Spektrum eines gestörten EEG größer als 50% des ungestörten EEG in dieser Frequenz, wurde der Wert dieser Frequenz in der Fast Fourier Transformation (FFT) des gestörten EEG auf Null gesetzt. So enthielt das bereinigte EEG weniger aber korrekte Frequenzen mit korrekten Phasen. Abschließend wurde die korrigierte FFT des gestörten EEG rücktransformiert. Vorteile dieser Methode sind, dass Spikes deutlich höher und steiler werden und dass sogar kleine Spikes mit Amplituden von nur 70 μV entdeckt werden können. Auch wurde getestet ob durch die FFT Rücktransformation die Qualität der EEGs beeinträchtigt wurde. Aber die nachbearbeiteten EEGs wiesen keine Einschränkungen in der Beurteilbarkeit auf, obwohl eine 40%-ige Frequenzverwerfung stattfand. Diese artefaktfreien EEGs wurden von dem Neurologen, PD Dr. K. Werhahn, nochmals überprüft und bisher verdeckte epileptiforme Entladungen konnten in die Auswertung mit einbezogen werden (Hoffmann 2000). Die Lokalisation der kortikalen Spike-abhängigen fMRT Aktivierung wurde mit der Spikelokalisation im 64-Kanal Oberflächen EEG und mit dem Amplitudenmapping der EEG Ableitung des simultan zur fMRT Messung aufgezeichneten EEG verglichen.

Mit Hilfe des Softwareprogramms Brain Lab (Rostrum, Belgien), konnte die Fläche der größten Aktivierung in den EEG Ableitungen dargestellt werden. Auf der Kopfoberfläche ließen sich die Areale der stärksten Aktivierung farbkodiert anhand der EEG Ableitungskanäle und deren Position im 10/20 Schema projizieren. Die durchschnittliche Amplitude eines Spike ließ sich mit diesem Programm berechnen.

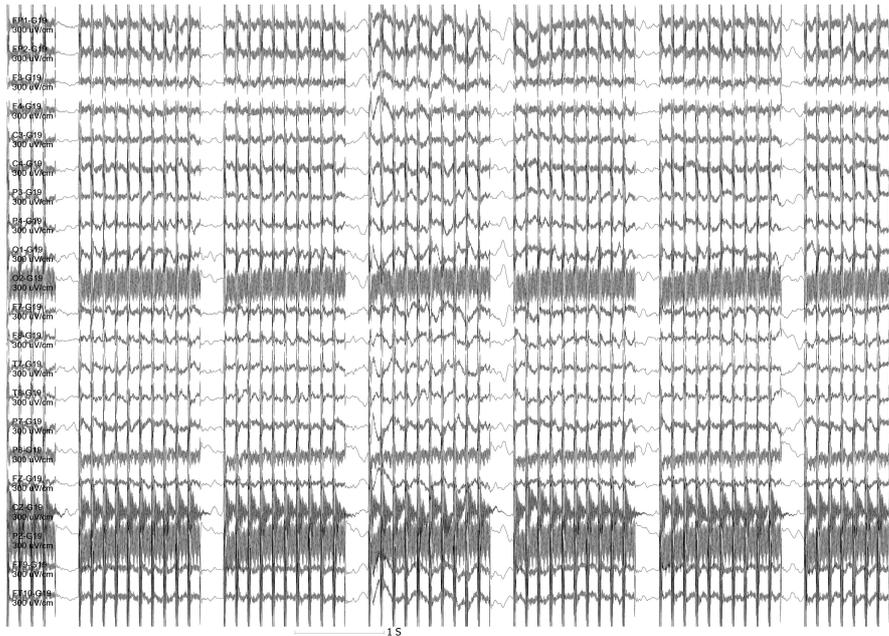


Abb. 1a: EEG Aufzeichnung (Goldman Ableitung: eine Elektrode als Referenz zu mehreren Elektroden) im MR Tomographen während der Datenakquisition der Ruheaktivität.

Die durch die EPI Sequenzen (TR 1.63 s, TE 64 ms, 5 mm Schichtdicke, 128 x 64 Matrix, 210 x 280 mm FoV) hervorgerufenen Artefakte verunreinigen das EEG derart, dass es nicht auszuwerten war.

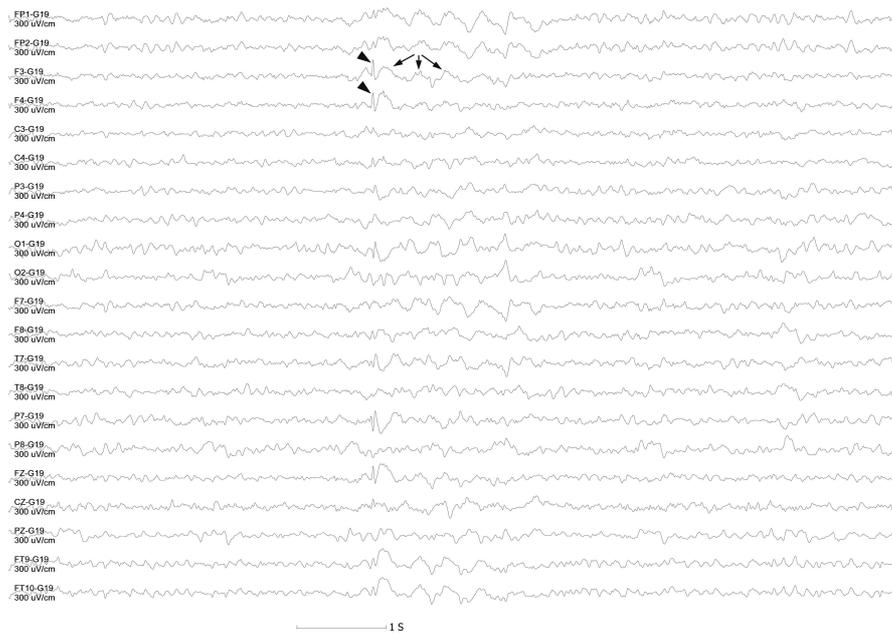


Abb. 1b: EEG Aufzeichnung (Goldman Ableitung: eine Elektrode als Referenz zu mehreren Elektroden) im MR Tomographen während der Datenakquisition der Ruheaktivität.

Hier die nachbearbeitete EEG Aufzeichnung von Abb. 1a: Alle EPI Sequenz abhängigen Artefakte sind entfernt und das resultierende EEG ist von diagnostischer Qualität.

Während der Ruheaktivitätsmessung traten Spikes (Pfeilspitzen) und Slow wave Komplexe (Pfeile) auf, die nun klar erkannt werden können. Aufgrund der Verfälschung durch epileptiforme Ereignisse wurde dieser Datensatz verworfen.

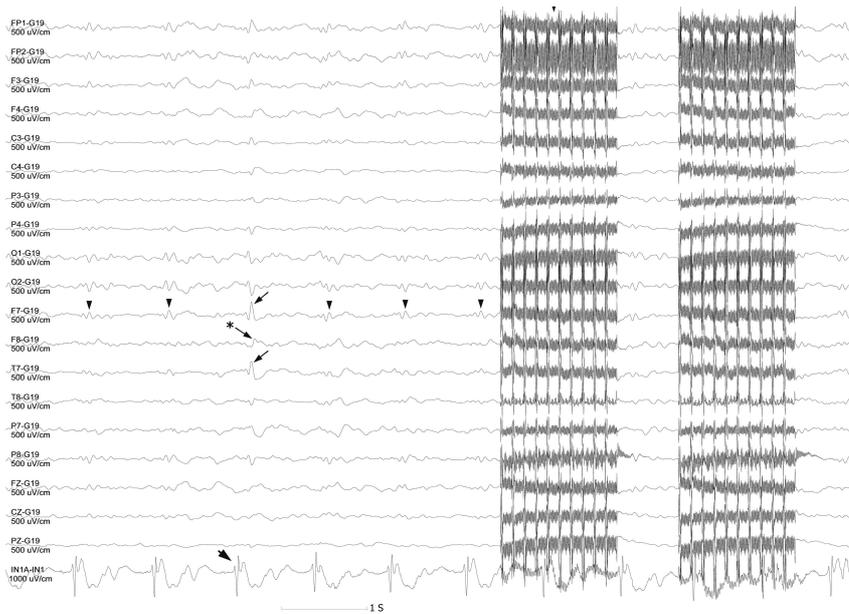


Abb. 2a: EEG Aufzeichnung (Goldman Ableitung: eine Elektrode als Referenz zu mehreren Elektroden) im MR Tomographen. Spikes (Pfeile) werden durch die Überlagerung des EEG mit ballistokardiographischen Artefakten (Pfeilspitzen) nicht sicher erkannt.

In einem Fall (Stern) ist die Amplitude des Spikes zu klein, um von den ballistokardiographischen Artefakten im EEG unterschieden werden zu können.

Die simultane EKG Ableitung mit den typischen PQRST Komplexen ist in der untersten Reihe der EEG Aufzeichnung dargestellt (kleiner dicker Pfeil). Die Spike-abhängige BOLD Datenakquisition wird ca. 2,5 Sekunden nach einem Spikeereignis im EEG gestartet. Artefakte der EPI Sequenzen sind hier sichtbar (kleine Pfeilspitze).

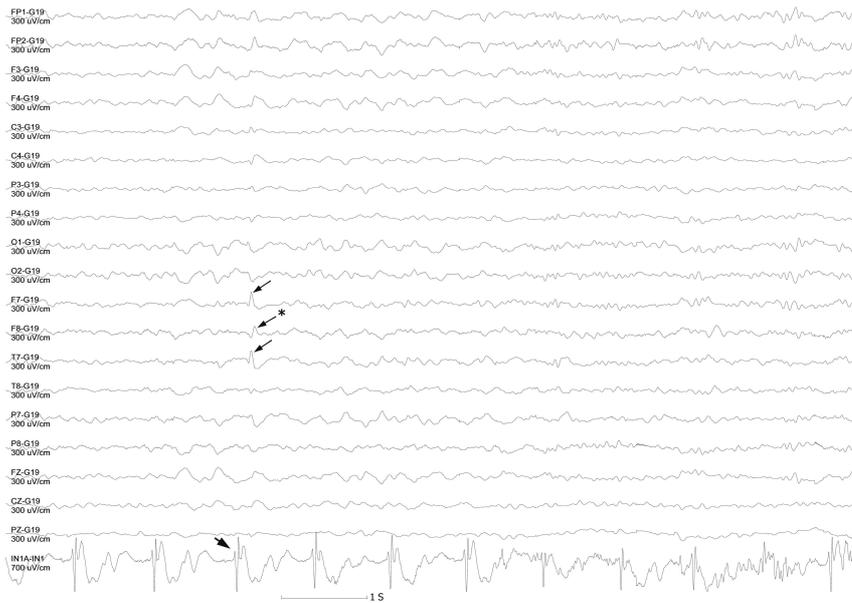


Abb. 2b: Vollständig nachbearbeitete EEG Aufzeichnung wie in Abb. 2a (Goldman Ableitung: eine Elektrode dient als Referenz zu mehreren Elektroden) ohne ballistokardiographische Artefakte im EEG und ohne Artefakte durch die EPI Sequenz.

Die EEG Aufzeichnung ist von diagnostischer Qualität. Einzelspikes (Pfeile) sind jetzt klar sichtbar, sogar der Spike (Stern) der im bereits nachbearbeiteten EEG nicht eindeutig zu erkennen war.

Die simultane EKG Ableitung ist in der untersten Reihe der EEG Aufzeichnung dargestellt (kleiner dicker Pfeil).

2.2. Das fMRT Experiment

2.2.1. Der BOLD Effekt

Die fMRT basiert auf der hämodynamischen Antwort neuronaler Aktivität. Dabei führen die Änderung der Gehirndurchblutung und des Oxygenierungszustandes des Blutes zu einer Änderung des BOLD Kontrastes (blood oxygenation level-dependent von Ogawa 1990 erstmals beschrieben). Da Eisenionen im Oxyhämoglobin diamagnetisch sind und in Desoxyhämoglobin jedoch paramagnetisch resultiert daraus eine Änderung der Suszeptibilität im Magnetfeld und folglich eine Änderung des T2* Kontrastes. Ein Anstieg des Desoxyhämoglobins führt zu einem Abfall des fMRT Signals, ein Anstieg des Oxyhämoglobins zu einem Anstieg des fMRT Signals (Moonen 1999; Weisskoff 1999).

Infolge lokaler, neuronaler Aktivität nimmt der regionale Blutfluss um bis zu 70% zu, die lokale zerebrale Metabolisierungsrate des Sauerstoffs jedoch nur um 20%. Folglich steigt die kapilläre Sauerstoffsättigung von 80% auf 86% und die Sauerstoffsättigung in den Venolen (endkapilläres Bett) von 60% auf 72%. Kapillaren und Venolen, die jeweils ca. 40% des kortikalen Blutvolumens speichern, tragen somit am Stärksten zur Signalintensitätsänderung in BOLD-Kontrast fMRT Bildern bei. Der Peak der Signalintensitätszunahme in der fMRT Bildern wird ca. 3 bis 5 Sekunden nach einem Ereignis beobachtet. Dies ermöglicht eine Bildgebung der Signalintensitätsänderungen, die durch Hirnaktivität hervorgerufen wird (Bandettini 1992; Kwong 1992).

2.2.2. fMRT Akquisition im Experiment

Die fMRT Studie wurde an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen („Vision“, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer zirkularpolarisierten Kopfspule durchgeführt. Der MR-Tomograph ist mit einem EPI-Booster (Echo Planar Imaging) ausgestattet und gewährleistet eine Gradientenschaltzeit von 300 μ s. Eine sagittale T1 gewichtete 3D MPRAGE Gradientenechosequenz (TR 11.4 ms, TE 4.4 ms, FoV 270 x 270 mm, 256 x 256 Matrix, 1.05 mm Schichtdicke, 1.05 x 1.05 mm räumliche Auflösung) wurde akquiriert, um diese anatomisch hochauflösenden Referenzbilder mit den fMRT- Bildern zu überlagern. Die EPI Sequenz wurde parallel zu Temporal- und Frontallappen akquiriert. Die verwendete EPI- Sequenz ist eine Single Shot Echo Planar Pulssequenz mit TR 1.63 s, TE 64 ms, 400 x 200 mm FoV, 128 x 64 Matrix, 5 mm Schichtdicke und 2.19 x 3.28 mm räumlicher Auflösung. Alle fMRT Datensätze wurden 3D-bewegungskorrigiert. Aktivierungen wurden mittels Kreuzkorrelation ($p < 0.001$) statistisch ausgewertet. Um einen Anstieg des T2*-Kontrastes und eine Abnahme des T1-Kontrastes zu erzielen, wurden die ersten zwei Messungen jeder Aktivierungsphase und jeder Referenzphase verworfen.

Vor der Spike-getriggerten fMRT Bildgebung wurde eine standardisierte motorische Untersuchung durchgeführt, um die statistische Auswertung der fMRT Bilder zu überprüfen. Dafür wurde ein etabliertes Finger tapping Paradigma im Block-Design verwendet (Bandettini 2000; Yousry 1995). Die Patienten eins bis vier wurden gebeten, die Fingerspitzen von Daumen und Mittelfinger der rechten und linken Hand alternierend zu berühren und wieder loszulassen (Finger tapping). Vier Ruhephasen ohne und vier Aktivitätsphasen mit Fingerbewegung wurden abwechselnd im fMRT aufgezeichnet. Jede Phase umfasste 8 Messungen mit je 10 Schichten. Diese 10 Schichten wurden in der Region des Sulcus centralis positioniert, dem kortikalen, motorischen Handareal (Area 4) (Abb. 3a, 3b) (Bandettini 1993; Rao 1993; Yousry 1995; Poeck 1998). Während der fMRT Finger tapping Untersuchung wurde kontinuierlich ein EEG abgeleitet und nachbearbeitet, um epileptiforme Entladungen während der Messung auszuschließen, da diese das fMRT Ergebnis der Fingerbewegung

beeinträchtigen könnten. Diese Ergebnisse dienen als Referenz zur Beurteilung des Messaufbaus für die Spike-korrelierten fMRT Messungen.

Die Spike-getriggerte fMRT Messung erfolgte in axialer Projektion, wobei 10 Schichten in einer Messung über 1,63 Sekunden akquiriert wurden. Die Schichtpositionierung entsprach dem aus der Langzeit- EEG Auswertung vermuteten Fokus, d.h. der möglichen Region des Focus, aber ohne exakte Lokalisation. Als Spike-induzierte Aktivierung in der fMRT wurde der Zeitraum von einem Spike bis zu 20 Sekunden danach definiert. Die BOLD abhängigen fMRT Bilder wurden mit einer Latenz von bis zu ca. 2,5 Sekunden nach dem Auftreten eines Spike aufgenommen. Neben der Spike-getriggerten Aktivierungsphasen wurden Ruhephasen ohne Spikes akquiriert. Um einen möglichen Einfluss eines Spike auf die Ruhephase fMRT Daten auszuschließen, durfte in 60 Sekunden vor deren Akquisition kein Spike im EEG auftreten. Ruheaktivitätsphasen als auch Aktivierungsphasen wurden als Serien von 10 Messungen mit je 10 Schichten gewonnen.

Bis jetzt ist noch nicht bekannt, wie viele Messungen nach einer Spikeentladung benötigt werden, um Aktivierungen in fMRT Bildern auf der Basis von Spikeentladungen auswerten zu können. Folglich wurden die Messungen 3 bis 5, die ca. zwischen der 6. und 10. Sekunde und die Messungen 3 bis 7, die ca. zwischen der 6. und 14. Sekunde nach Ereignisregistrierung im EEG liegen, als Gruppe getrennt ausgewertet. Eine Auswertung des Signalabfalls im Zeitverlauf über alle 10 Messungen wurde zusätzlich durchgeführt. Als signifikante Aktivierung wurde eine fokale Aktivierung ($p < 0.001$) definiert, die über mindestens 5 Schichten darzustellen und reproduzierbar war.

Der Korrelationskoeffizient, das Signifikanzniveau und die Signalintensitätsänderung in den aktivierten, kortikalen Regionen der Spike-getriggerten fMRT Messungen wurden mit den Finger tapping fMRT Untersuchungen der Patienten eins bis vier verglichen. Mit dem Spearman Rangkorrelationstest wurde die durchschnittliche EEG Amplitude, die Signalintensitätsänderung und das aktivierte Volumen miteinander verglichen. Die

Korrelation der Ergebnisse der fMRT Messungen 3. bis 5. und 3. bis 7. wurden mit dem Wilcoxon Test untersucht.

2.3. AFNI – Analysis of functional Neuroimaging

2.3.1. Datenaufbau der Bilddarstellung und Signifikanzbestimmung mit AFNI

Für die Auswertung der fMRT wurde das AFNI-Programm (Cox 1999; Cox 2000) verwendet, eine in ANSI C entwickelte Software, auf der Basis des Motiv 1.2 toolfit, installiert auf einer Sun Unix Workstation (Cox 1996; Cox 1997; Bandettini 2000). Ein im Institut für Klinische Radiologie der Universität München, Standort Großhadern, entwickeltes Programm für die spezifischen Epilepsieparadigmen wurde an das AFNI Programm angepasst. Damit konnten alle Datensätze bearbeitet und Paradigmen direkt auf der AFNI Oberfläche sichtbar gemacht werden. AFNI funktioniert über mehrere Datensätze, die kombiniert und transformiert werden können. Jeder anatomische sowie funktionelle 3D Datensatz ist im AFNI aus einem „brick“, bestehend aus 16 Bitwerten und einem eigenen „header file“ mit zusätzlicher Information aufgebaut. In dem „header file“ liegt z.B. die Orientierung und Platzierung eines 3D „brick“ voxels, in den „brick“ Datensätzen die eigentlichen Messwerte. Ein als anatomisch bezeichneter Datensatz enthält einen Wert pro Voxel, ein funktioneller zwei Werte pro Voxel. Der Erste misst die Intensität der Aktivierung, der zweite Wert gibt die statistische Signifikanz der Aktivierungsintensität an. Dieser Signifikanzwert kann direkt auf der Maske des AFNI Programms am Bildschirm abgelesen werden. Für jede aktivierte Region in einer Messungen wurde der Korrelationskoeffizient mittels Kreuzkorrelation mit $p < 0,001$ als statistisch signifikant festgelegt. Werte, die unterhalb dieses Signifikanzniveaus lagen, kamen somit nicht zur Darstellung. AFNI bietet die Möglichkeit, die nach Intensität farblich abgestuften Voxel eines funktionellen Bildes auf ein anatomisches Bild des selben Datensatzes zu transformieren und somit die anatomischen Strukturen besser aufgelöst darzustellen. Das definierte Paradigma wird als Funktion von Ruheaktivität zu Aktivierung zu Ruheaktivität (Blockdiagramm) angezeigt. Für jede aktivierte Region wurde die Signalintensitätsänderung als Zeitfunktion dargestellt (Cox 1996; Cox 1997).

2.3.2. Transformation in stereotaktische Koordinaten

Das Talairach-Tournoux Koordinatensystem ist ein standardisierter, stereotaktischer Atlas des menschlichen Gehirns das sich an definierten anatomischen Strukturen orientiert und eine Normalisierung der untersuchten Gehirne ermöglicht (Talairach 1988). Die Commissura anterior (AC) und die Commissura posterior (PC) dienen als gut zu identifizierende Fixpunkte, an denen sich das Talairach System orientiert. Im sagittalen und frontalen Schnittbild werden drei Achsen an diesen Punkten ausgerichtet, so dass eine dreidimensionale Darstellung entsteht. Die horizontale Achse (y) zieht tangential vom oberen Rand der AC zum unteren Rand der PC. Die vertikale Achse (z) liegt als Lot auf der AC-PC Linie und ist am hinteren Rand der AC als Tangente in der Longitudinalfissur ausgerichtet. Die x-Achse steht senkrecht zu y und z. Diese Koordinaten ergeben ein standardisiert vermessenes Gehirn mit den Referenzpunkten:

X: Punkt am weitesten links und am weitesten rechts von der Mittellinie
(Temporo-temporallappen)

Y: am weitesten ventro-cranial liegender Punkt der AC (Frontallappen) und am weitesten postero-caudal liegender Punkt der PC (Occipitum)

Z: am weitesten inferior liegender Punkt der AC (Temporallappen) und am weitesten superior liegender Punkt der AC (Parieto-frontallappen)

Unter Verwendung der 3D-Datensätze erfolgt die Transformation des funktionellen und anatomischen Datensatzes in das Talairach-Tournoux-gestützte Raster. Durch Rotation wird das 3D Bild den stereotaktischen Achsen angepasst. Die erhobenen Eckpunkte (X,Y,Z) werden dann in der jeweiligen stereotaktischen Achsenrichtung identifiziert, um anhand dieser Punkte den volumenbezogenen Datensatz zu bestimmen. Als Ergebnis können alle Datensätze in drei verschiedenen Modi betrachtet werden nämlich als Originaldatensatz, als Talairach Ansicht und als AC-PC angepasste Ansicht.

Die AC-PC Ansicht wurde über Markierungen auf den anatomischen Strukturen begrenzt. Die exakt gleichen Achsenpunkte bei der Talairachvermessung wurden verwendet, um die Achsen anzulegen. Die vertikale Achse aber wurde über zwei weitere Punkte entlang der longitudinalen Fissur festgelegt. Theoretisch wäre auch ein Punkt zusammen mit der y-Achse ausreichend, um die Ebene y-z ausreichend zu definieren. Zwei Punkte mit einem Mindestabstand von 20 mm ermöglichen aber eine gewisse Redundanz und eine grundlegende Qualitätskontrolle wird somit gewährleistet. Weicht die y-z-Achse über diese zwei Punkte um mehr als zwei Grad ab ist die Talairach- Transformation nicht zulässig. Zwei Grad entsprechen einer anatomischen Abweichung von ca. 3 mm. Dies ist bei einer Standardabweichung der stereotaktischen Lokalisationen der erhobenen kortikalen Punkte von bis zu 7 mm innerhalb einer Patientengruppe tolerierbar und beeinträchtigt die Transformation nicht maßgeblich.

Mit Hilfe der „cluster“-Funktion des AFNI Programms („3dclust“) werden aktivierte Voxel eines funktionellen Datensatzes gruppiert. Sie werden in räumliche Volumina zusammengeschlossen. Das Volumen der aktivierten Abschnitte wird mit den Parametern Radius, das zu enthaltende Volumen und das Mindestvolumen eines Voxels festgelegt. In dieser Studie betrug der Verbindungsradius eines Voxels zum nächsten 5 mm, der Volumengrenzwert lag bei 500 μ l und das Einzelvoxelvolumen bei 1.0 μ l. Die Verbindung der Voxel kann auch über Diagonalen erweitert werden (nächster und übernächster Nachbar). Man erhält eine Tiefenauflösung und eine Berechnung über das Volumen des aktivierten Gebietes und kann die dreidimensionale Ausdehnung der Aktivierung in den anatomischen Bildern sichtbar machen (Cox 1997).

3. Ergebnisse

Nach Filterung der kardioballistischen Artefakte und der Artefakte der EPI-Sequenzen in allen EEG-Ableitungen, war die diagnostische Qualität der EEGs während der fMRT Messungen vergleichbar mit denen außerhalb der MR- Kabine aufgezeichneten EEGs. Spikeentladungen hatten die gleiche Beschaffenheit, Lokalisation und Amplitude, wie die vor der Messung identifizierten pathologischen Entladungen (Abb. 1 und 2).

Auch die Verwendung des 32-Kanal EEG Vorverstärkers, von dem 24 Kanäle - 21 EEG und drei EKG Kanäle - belegt waren, zeigte im Gegensatz zur 64-Kanal Standardableitung keine Qualitätseinschränkung. Keiner der Patienten, die an unserer Studie teilnahmen, beklagte sich über Unbequemlichkeiten oder andere mögliche Nebeneffekte der EEG-Registrierung im Magnetresonanztomographen. Die gesinterten Ag-AgCl Elektroden verursachten nur geringe Signalausfälle in der EPI und MPRAGE Bildgebung, die auf die Kopfhaut beschränkt waren.

Bei 7 von 10 Patienten wurden Single-Spikes entdeckt. Drei Patienten zeigten keine epileptiformen Entladungen während der 15-minütigen EEG-Aufzeichnung vor Beginn der Studie und auch nicht während der Messung im Tomographen. Ein Patient zeigte kontinuierlich Spikes, sodass eine Ruheaktivitätsmessung nicht möglich war und keine fMRT Auswertung stattfand. Ein weiterer Patient bewegte sich so stark, dass trotz 3D- Bewegungskorrektur eine klare Darstellung der Datensätze nicht zu generieren war. Somit mussten diese fünf Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Die gesamte BOLD- Akquisition wurde ohne klinische oder elektroenzephalographisch feststellbare Anfallsereignisse aufgezeichnet. Die Zahl der Spikes variierte während der fMRT Aufnahmen zwischen 10 und 25 pro Stunde (durchschnittlich 16,5 Standardabweichung SD +/- 5,27). Die gemittelte Amplitudenhöhe der interiktalen Spikeaktivität belief sich zwischen 58,3 μ V und 298,3 μ V (Durchschnittsamplitude aller ausgewerteten Messungen: 119,5 μ V mit SD +/- 45 μ V) (Tabelle 2). Im Vergleich dazu betrug die mittlere Amplitudenhöhe

der Finger tapping Messung im EEG 2,99 μV (bei SD +/- 0,51) mit einem mittleren Signifikanzniveau von $p = 3,09 \times 10^{-5}$ (SD +/- 5,14). In den Finger tapping Paradigmen (Abb. 3) betrug der mittlere Signalintensitätsanstieg 2,99% (SD +/- 0,51) und das mittlere Signifikanzniveau war $p = 3,09 \times 10^{-5}$ (SD +/- 5,14). Signifikante fokale Aktivierung wurde in fünf Patienten entdeckt (Tabelle 2).

Pat. Nr.	Anzahl fokaler Spikes	EEG und MR Lokalisation der Aktivierung	Mittlere Spike-amplitude in EEG [$\mu\text{V} \pm \text{SD}$]	Volumen der Aktivierung [mm^3]*	Signifikanzniveau P^*	Anstieg der Signalintensität [%]
1	23	L parietal	298 \pm 130	1016	1,2 x 10^{-18}	18.00
2	25	L temporal	58 \pm 19	327	7,0 x 10^{-32}	30.96
3I	13	L frontal	144 \pm 25	696	1,0 x 10^{-24}	7.07
3II	11	L frontal	128 \pm 47	363	1,0 x 10^{-19}	3.19
4	17	L fronto-zentral	80 \pm 18	332	2,0 x 10^{-16}	10.05
5	10	L temporal	184 \pm 36	848	4,0 x 10^{-38}	21.52

Tabelle 2: Ergebnisse der Spike abhängigen fMRT Bildgebung

I = erste Untersuchung

II = zweite Untersuchung, drei Monate später

*Messung 3 bis 7 wurden ausgewertet

Signalintensitätsanstieg [%]: ((mittlere Signalintensität der Ruheaktivität/ mittlere Signalintensität der Aktivierung) x 100) – 100

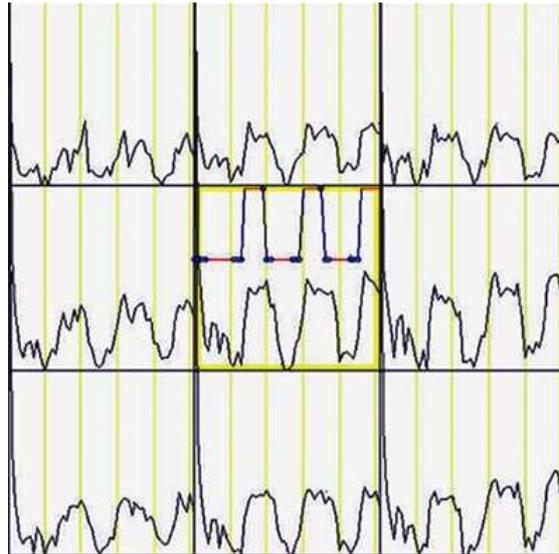


Abb. 3a: Finger tapping Paradigma

Blau unterlegt das vorgegebene Paradigma des Finger tapping mit den Ruhe- und Aktivierungsphasen, dargestellt als Blockdiagramm. Darunter der Signalintensitätsverlauf, der mit dem Paradigma korreliert.



Abb. 3b: Finger tapping Lokalisation im fMRT

Die in Abb. 3a dargestellte Aktivierung im Blockdiagramm korreliert direkt mit der Aktivierung des Handareals der rechten Hemisphäre (Sulcus praecentralis) bei Bewegung der Finger der linken Hand.

Bei allen fünf ausgewerteten Patienten gelang mit der Spike-getriggerten fMRT eine anatomische Lokalisation der Spike-generierenden Foci (Abb. 4c). Patient 3 erklärte sich zu einer Wiederholungsuntersuchung bereit, die drei Monate später erfolgte. Die Lokalisation der Aktivierung unterschied sich um 4 – 6 mm (X: 4 mm Y: 6 mm Z: 5 mm). Zusätzlich zeigte Patient 3 Spikeaktivität (12/h in Untersuchung I, 10/h in Untersuchung II) in verschiedenen frontalen Hirnregionen beider Hemisphären. Jedoch wurden diese Aktivitäten verworfen, da sie nicht in einer Lokalisation reproduzierbar waren und damit nicht die Kriterien der fokalen Aktivität nicht erfüllten.

Für die fMRT Messungen 3 bis 5 betrug das aktivierte Volumen 591 mm^3 (SD +/- 276 mm^3) und für die Messungen 3 bis 7 597 mm^3 (SD +/- 273 mm^3). Der durchschnittliche Anstieg der Signalintensität der aktivierten Voxel betrug 15,13% (SD +/- 9,43%). Die Aktivierungen waren für die fMRT Messungen 3 bis 5 $c=0,82$ (SD +/- 0,08), $p=6 \times 10^{-13}$ (SD +/- $2,2 \times 10^{-13}$) und für die Messungen 3 bis 7 $c=0,78$ (SD +/- 0,09), $p=4 \times 10^{-17}$ (SD +/- $7,4 \times 10^{-17}$).

In allen sechs fMRT Untersuchungen zeigte sich der stärkste mittlere Signalanstieg der Aktivierung zwischen der 3. bis 7. Sekunde nach der Spikeidentifizierung. Die Signalintensität blieb dann bis zur 8. Messung konstant, d.h. ca. 14 bis 15 Sekunden nach Spikeerkennung. Nach der 9. bis 10. Messung, d.h. ca. 16 bis 18 Sekunden nach dem Spikeereignis, sank die Signalintensität auf das Niveau der Ruheaktivität ab (Abb. 5 und 6).

In allen ausgewerteten Fällen mit entdeckter fokaler fMRT Aktivierung wurde eine Co-Lokalisierung mittels der EEG Spikebestimmung, der konkordanten EEG Ableitung, sowie in der 64-Kanal Routineableitung festgestellt. Auch die mittlere Amplitude der Spikeereignisse des Amplitudenmappings korrelierte mit dem Volumen der Aktivierung nicht jedoch mit dem Signalintensitätsanstieg (Abb. 4a, Tabelle 2).

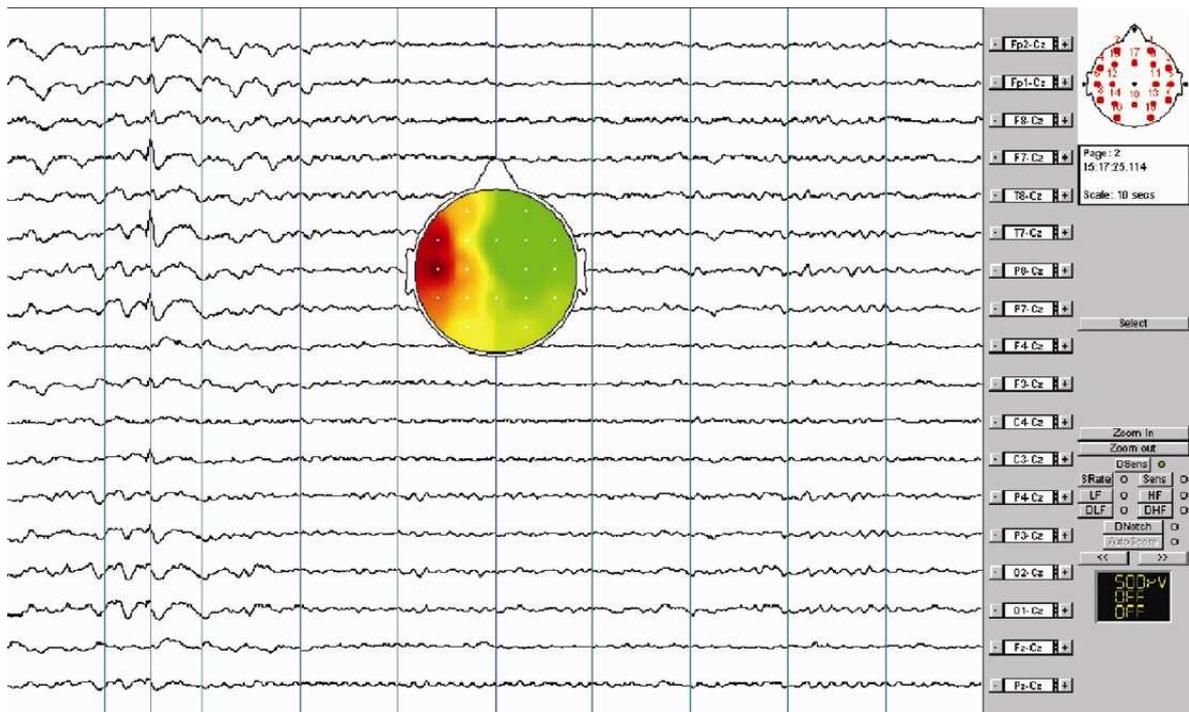


Abb. 4a: Amplitudenmapping Aktivierung links temporal

Amplitudenmapping des nachbearbeiteten EEG von Patient 3. Beide Elektroden mit dunkelroter Farbcodierung zeigen die Lokalisation starker Spikeaktivität im linken Temporallappen an während der Spike-getriggerten fMRT Messungen.

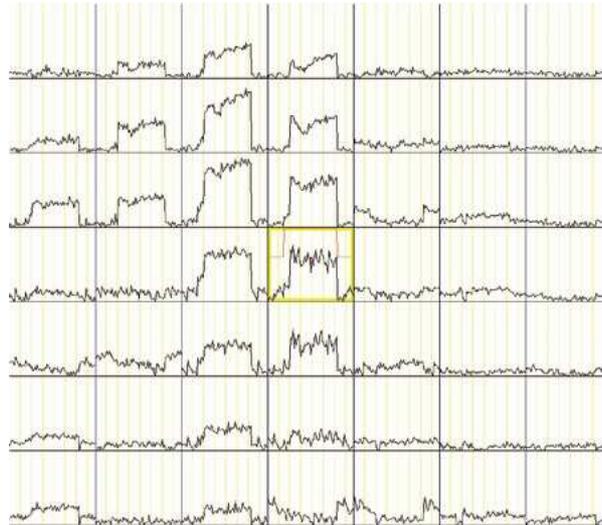


Abb. 4b: Aktivierung temporal links

Der Graph zeigt die Signalintensitätsänderung in Abhängigkeit von der Spikeaktivität im linken Temporallappen der Messungen 3 bis 7, korrelierend mit Abb. 4c. Der größte Signalintensitätsanstieg liegt im Zentrum und korreliert genau mit der Referenzfunktion des Paradigmas. Die Signalintensität nimmt zur Peripherie des aktivierten Volumens hin ab. Regionen ohne Aktivierung haben eine Signalintensität auf dem Niveau der Ruheaktivität und zeigen keine Signalintensitätsänderung durch Sättigungsphänomene.



Abb. 4c: Aktivierung temporal links

BOLD fMRT Daten in einem T1-gewichtetem MPRAGE Schnittbild koronar rekonstruiert mit Klustern ($p < 0,001$, $c > 0,5$) überlagert aus den Messungen 3 bis 7. Farbige Pixel zeigen das Volumen der Aktivierung durch Spikeaktivität im linken Temporallappen an.

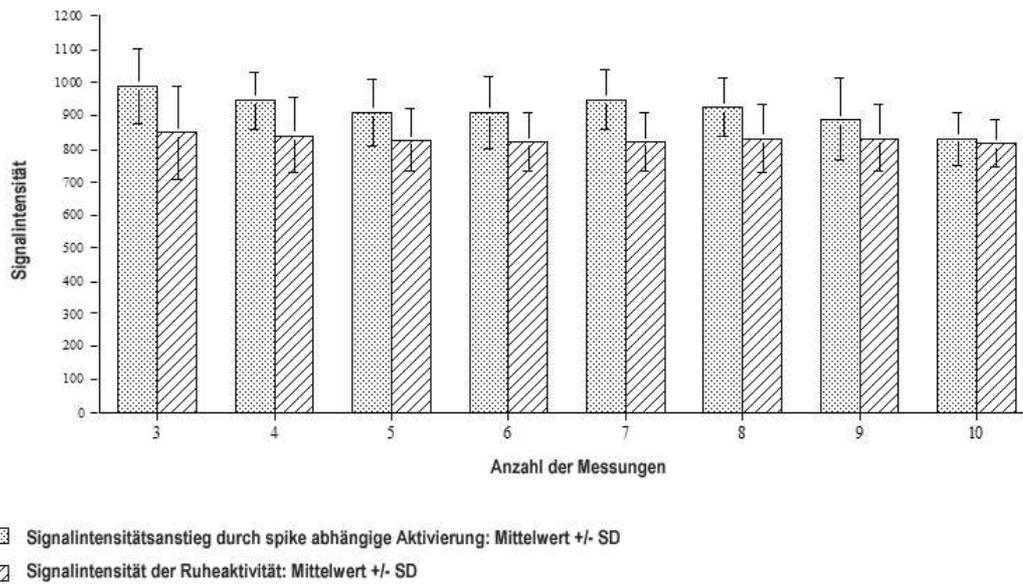


Abb. 5: Signalintensitätsabfall der einzelnen Messungen 3 bis 10 in Ruhe- und Aktivierungsphasen

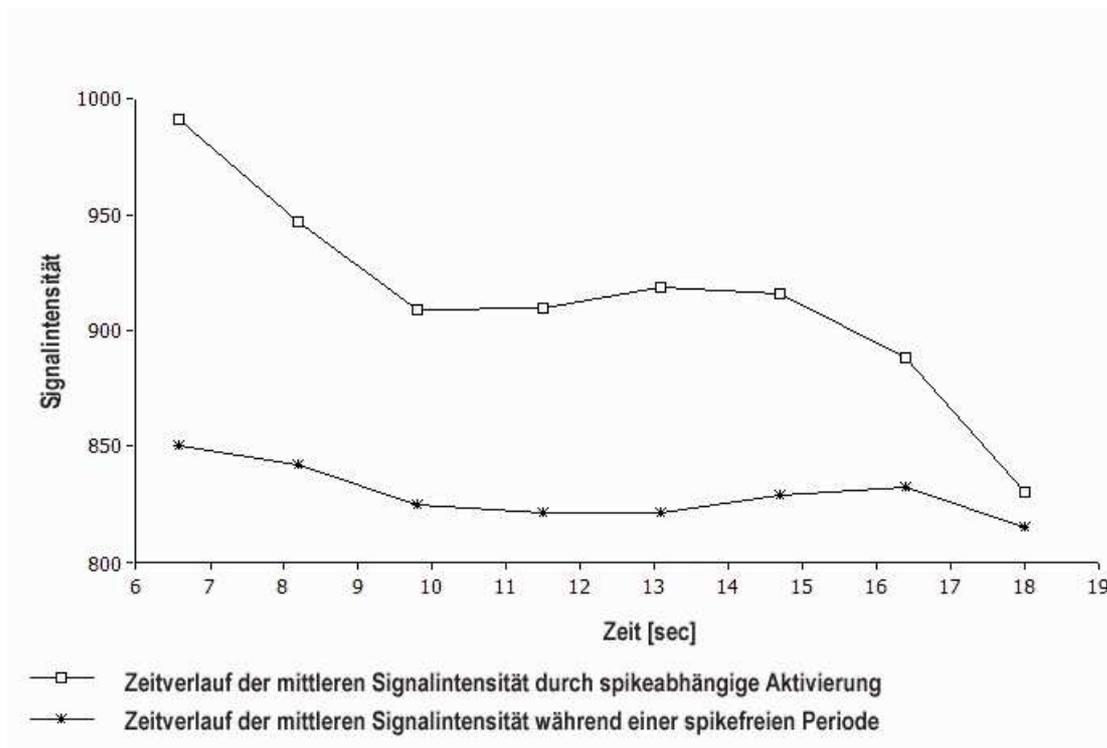


Abb. 6: Zeitverlauf der mittleren Signalintensität im Aktivitätsvolumen aller sechs fMRT Untersuchungen.

4. Diskussion

Die lokale, Spike-abhängige Veränderung der Blutoxygenierung basiert auf der statistischen Evaluation der BOLD fMRT Bildgebung, die direkt nach einem Ereignis (Aktivierungsphase) mit der individuellen Ruheaktivität (Ruhephase) verglichen wird (Buckner 1998). Um falsch positive Ruheaktivitätsdatensätze zu vermeiden, ist die Erkennung von Spikes in den simultan zu der fMRT durchgeführten EEG-Ableitung von besonderer Bedeutung, denn diese würden das Ergebnis der fMRT erheblich verfälschen.

Ein von unserer Arbeitsgruppe entwickeltes Nachverarbeitungsverfahren (Jäger 1998; Hoffmann 2000) ermöglichte die Beseitigung aller durch die fMRT induzierten Artefakte im EEG, sodass ein EEG in diagnostischer Qualität entstand. Das sonst unlesbare EEG wurde gefiltert und so durch Artefakte maskierte Spikes erkannt. Das nachbearbeitete EEG unterschied sich nicht wesentlich von dem außerhalb der MR-Kabine abgeleiteten EEG. Auch die Qualität der fMRT Bilder der 10 Patienten war zu keinem Zeitpunkt durch die EEG Ableitung beeinträchtigt.

Limitierend für die Spike-getriggerte fMRT waren Kopfbewegungen des Patienten und eine zu hohe Spikefrequenz. War die Frequenz zu hoch konnten mit der fMRT keine Ruheaktivitätsdaten akquiriert werden. Patienten mit zu hoher Spikefrequenz sollten deshalb von einer Spike-getriggerten fMRT Untersuchung ausgeschlossen werden.

Bei allen fünf auswertbaren Patienten ergab die simultane EEG Ableitung eine Übereinstimmung der Spikelokalisation mit einem signifikanten, lokalen Signalanstieg in der fMRT. Besonders fiel dies bei Patient 3 auf, der sich einer Wiederholungsmessung drei Monate nach der 1. Messung unterzog. Es zeigte sich nicht nur die Reproduzierbarkeit des Signalintensitätsanstieges, der spikekorrelierten BOLD fMRT Bilder, auch die Lokalisation war die gleiche. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien, die visuelle Aktivierungsmuster

verwendeten und mit Ergebnissen der EEG Dipol- Lokalisierung epileptiformer Aktivitäten in EEG Ableitungen überein (Rombouts 1998).

Die Spikeamplitude in den simultan zu der fMRT abgeleiteten EEGs, stellte sich als Marker für das aktivierte Volumen heraus, dabei zeigte sich signifikante Korrelation zwischen dem aktivierten Volumen in den geklusterten Datensätzen und der Amplituden der Spikes. Aus anderen Studien mit invasiven, subduralen EEG- Ableitungen ist bekannt, dass eine gewisse aktivierte Kortexfläche nötig ist, um in dem Oberflächen-EEG einen Spike zu erkennen (Cooper 1965). Diese übereinstimmende Beobachtung unterstützt die im Rahmen der vorgelegten Arbeit gestellte Hypothese, dass das aktivierte Kortexvolumen der fMRT von der Spikeamplitude des EEG abhängig ist.

Durch die zeitlich nicht limitierte fMRT-Messung wurde erstmals eine Erfassung des Zeitverlaufs der Spike-induzierten Aktivierung in der fMRT möglich. Dabei begann die Datenerfassung im Mittel 2,5 Sekunden nach einem Spike und endete nach ca. 18 Sekunden. In diesem Zeitraum fiel der Spike-induzierte Signalintensitätsanstieg in den aktivierten Regionen der fMRT auf das Niveau des nicht aktivierten Zustandes ab. Dieser Zeitverlauf stimmt gut mit den Ergebnissen kurzer visueller Reize überein, bei denen eine maximale Signalintensitätszunahme in den aktivierten Arealen nach ca. vier bis fünf Sekunden beobachtet wurde (Rosen 1998). Diese Aktivierung nahm dann ebenfalls ab, um nach ca. 16 Sekunden wieder Ruhephaseniveau zu erreichen. Der in der hier vorgelegten Spike-getriggerten fMRT-Studie nachgewiesene Zeitverlauf der Spike-induzierten Signalintensitätsänderung zeigt eine Limitation der vorgestellten Untersuchungstechnik auf. Um eine Signalintensität in der fMRT zu erzielen, die dem Ruheaktivitätsniveau entspricht, muss zwischen den einzelnen Spike-getriggerten fMRT-Messungen, bzw. zwischen den einzelnen Spike-getriggerten fMRT-Messungen und Ruhephasen Datenakquisition, ein Zeitintervall von 20 Sekunden liegen, damit ein Spike nicht die nachfolgenden Aktivierungs- oder Ruhephasen fMRT- Datenakquisition beeinflusst.

Die hohe Anzahl an fMRT-Messdaten nach einem Spike in Kombination mit der hohen Signalintensitätsänderung ermöglichen eine eindeutige statistische Auswertung der Spike-induzierten Aktivierungen in der fMRT. Wurde die Zahl der Aktivierungsdatensätze reduziert, z.B. 3. bis 5. Messung statt 3. bis 7., verschlechterte sich das Signifikanzniveau. Dieses Ergebnis blieb jedoch im Vergleich zu anderen fMRT-Studien immer noch unübertroffen gut (Krakow 1999; Lazeyras 2000). Die höhere Signifikanz bei der Datenauswertung der Messungen 3 bis 7 gegenüber der Messungen 3 bis 5 lässt sich durch die höhere Mittelungszahl der fMRT-Daten und der dadurch verbundenen Abnahme des Bildrauschens erklären.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Anwendbarkeit der vorgestellten Methode wesentlich durch die Anzahl der interiktalen Spikes pro Untersuchungszeit bestimmt wird. In den sechs ausgewerteten Spike-getriggerten fMRT-Untersuchungen waren im Mittel 17 Spikes ausreichend, um eine fokale Aktivierung in den fMRT-Bildern zu erkennen. Andere Studien, die deutlich weniger fMRT-Daten nach einem einzelnen Spike erfassten, benötigten mindestens 30 Spikes, um eine Spike-induzierte Aktivierung in den fMRT-Bildern nachzuweisen (Krakow 1999; Lazeyras 2000). Aufgrund fehlender EEG-Nachverarbeitungsmöglichkeiten waren in diesen Studien die fMRT-Messungen auf einen Zeitraum von drei Sekunden beschränkt, um die Akquisition von falsch-positiven Ruheaktivitätsdatensätzen zu vermeiden. Da jedoch während den ersten zwei fMRT-Messungen die Signalintensität in den fMRT-Bildern infolge der sich einstellenden Spinsättigung kontinuierlich abnimmt, wurde dieser Effekt in bisherigen Spike-getriggerten fMRT-Studien mit erfasst und verfälschte somit deren Ergebnisse. Folglich waren aufgrund des hohen Signalintensitätsniveaus der Ruheaktivitätsdaten mehr fMRT-Messungen nötig um eine Spike-induzierte Aktivierung in den fMRT-Bildern zu erkennen als in der hier vorliegenden Studie.

Andere Studien benötigten ebenfalls deutlich mehr Datensätze, da in diesen Untersuchungen die Ruhephasen fMRT-Daten über einen längeren Zeitraum (länger als drei Sekunden) akquiriert wurden und aufgrund einer fehlenden EEG-Nachverarbeitung das Auftreten von Spikes während der Ruhephasen fMRT-

Datenakquisition nicht ausgeschlossen werden konnte (Patel 1999; Warach 1996). Es ist davon auszugehen, dass diese Ruhephasen fMRT-Daten partiell durch Spikes verunreinigt waren und somit das fMRT-Ergebnis verfälschten.

In einer bisherigen Spike-getriggerten fMRT-Untersuchung wurde eine Spike-induzierte Signalintensitätszunahme in der fMRT von nur 1% bis 2% nachgewiesen (Krakow 1999). Sie entsprach der Hälfte des in dieser Studie durchgeführten Finger tapping Paradigmas, welche eine mittlere Signalintensitätszunahme von ca. 2,9% ergab und somit im Bereich anderer Veröffentlichungen bei gleicher Feldstärke lag (Bandettini 1992; Yousry 1995). Der im Vergleich zu der hier vorgelegten Studie niedrige Signalintensitätsanstieg ist vermutlich durch drei Faktoren begründet. 1. die Ruhephasen fMRT-Daten waren durch Spikes kontaminiert. 2. die Spike-getriggerten fMRT-Messungen erfolgten im nicht spingesättigten Zustand mit hohem Signalintensitätsniveau in den Ruhephasen fMRT-Daten und 3. erfolgte eine Gaussche Filterung der Daten, die mit einer Halbwertsbreite (full width at half maximum = FWHM) von 12 mm vorgenommen wurde. Dies bedeutet, dass allen Voxeln im Radius von 12 mm eines aktivierten Voxels eine Aktivierung unterstellt wurde. Fehlt jedoch in diesem Voxel eine Aktivierung, führen sie durch ihre Berücksichtigung in der statistischen Auswertung zu einer erheblichen Signalintensitätsabnahme der Aktivierung in den fMRT-Bildern. Es muss vielmehr davon ausgegangen werden, dass die Spike-induzierte Aktivierung in den fMRT-Bildern einer breiten Schwankung unterliegt. Die Ergebnisse dieser Studie untermauern diese Hypothese. Die mittlere Signalintensitätszunahme betrug hier ca. 15% (SD +/- 9%). Eine ähnlich breite Streuung die durch epileptiforme Ereignisse induzierten kortikalen Aktivitäten wurde in anderen funktionellen MRT-, SPECT- und PET- Studien beobachtet (Kuhl 1980; Engel 1982; Franck 1986; Lee 1986; Barrington 1998). So wurde z.B. in einer fMRT-Studie eine Signalintensitätszunahme von ca. 30% erzielt (Jackson 1994). Diese große Streuung der Spike-induzierten kortikalen Aktivität mag in der Heterogenität der untersuchten Epilepsien liegen, jedoch ist auch eine Entkoppelung des lokalen zerebralen Blutflusses vom lokalen zerebralen Sauerstoffverbrauch vorstellbar. Diese Entkoppelung wurde in PET- und SPECT-Studien beobachtet. Während periodisch lateralisierter epileptiformer Entladungen

(PLEDs) im EEG kam es zu einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses bei abnehmender lokaler Metabolisierungsrate des Sauerstoffs (Kuhl 1980; Lee 1986; Lee 1988). Da die Signalintensität der Ruheaktivitätsdaten der in dieser Arbeit durchgeführten Spike-getriggerten fMRT konstant blieb und die fMRT-Ergebnisse des Finger tapping Paradigmas den bisherigen international publizierten Ergebnissen entsprachen (Bandettini 1992; Yousry 1995), können methodische Fehler der Untersuchungsdurchführung und Auswertung ausgeschlossen werden.

Spike-getriggerte BOLD-fMRT-Bildgebung mit EEG-Nachverarbeitung, ohne ballistikardiographischer Artefakte oder Störungen durch Gradientenschaltungen fMRT Sequenz, scheint eine vielversprechende Methode zu sein, um interiktal epileptiforme Aktivitäten anatomisch nachzuweisen, auch wenn die Anzahl der Spikes eher klein ist. Die Kombination von simultaner EEG-Ableitung und fMRT vereint die Vorteile der überragenden zeitlichen Auflösung des EEG und der hohen räumlichen Auflösung der fMRT.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde erstmals gezeigt, daß eine simultane Ableitung eines diagnostischen EEG während einer funktionellen Magnetresonanztomographie unter Einsatz der entsprechenden Nachverarbeitungstechniken möglich ist.

Mit Hilfe der Spike-getriggerten fMRT konnte eine exakte anatomische Lokalisation der epileptogenen Foci reproduzierbar nachgewiesen werden.

Die Spike-induzierte Signalintensitätszunahme in den fMRT Bildern zeigte eine breite Streuung und betrug im Mittel 15%. Die Spike-abhängigen zerebralen Aktivierungen konnten in der Zeitverlaufsanalyse bis ca. 18 Sekunden nach einem Spike nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

- Allen, P. J., G. Polizzi, et al. (1998). "Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction." Neuroimage **8**(3): 229-39.
- American EEG Federation (1994). "Guideline seven: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG." J Clin Neurophysiol **11**(1): 30-36
- Arnold, S., A. Berthele, et al. (2000). "Reduction of benzodiazepine receptor binding is related to the seizure onset zone in extratemporal focal cortical dysplasia." Epilepsia **41**(7): 818-24.
- Arnold, S., S. Noachtar, et al. (2000). "Ictal SPECT hyperperfusion reflects the activation of the symptomatogenic cortex in spontaneous and electrically-induced non-habitual focal epileptic seizures: correlation with subdural EEG recordings." Epileptic Disord **2**(1): 41-4.
- Bandettini, P. A. and R. W. Cox (2000). "Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment." Magn Reson Med **43**(4): 540-8.
- Bandettini, P. A., A. Jesmanowicz, et al. (1993). "Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain." Magn Reson Med **30**(2): 161-73.
- Bandettini, P. A., E. C. Wong, et al. (1992). "Time course EPI of human brain function during task activation." Magn Reson Med **25**(2): 390-397.
- Barrington, S. F., M. Koutroumanidis, et al. (1998). "Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies." Epilepsia **39**(7): 753-766.
- Baumgartner, C., Czech, T., Feucht, M., Schindler, E., Podreka, I. (1997). "Presurgical diagnosis of epilepsy and surgical epilepsy treatment." Wien Klin Wochenschr **109**(6): 180-191.
- Black, M. A., Jones R. D., Carroll G. J. et al. (2000). "Real-time detection of epileptiform activity in the EEG: a blinded clinical trial." Clin. Electroencephalogr. **31**(3): 122-130.

- Briellmann, R. S., R. M. Kalnins, et al. (2002). "Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: T2-weighted signal change reflects dentate gliosis." Neurology **58**(2): 265-71.
- Buckner, R. L., J. Goodman, et al. (1998). "Functional-anatomic correlates of object priming in humans revealed by rapid presentation event-related fMRI." Neuron **20**(2): 285-296.
- Cakirer, S., M. Basak, et al. (2002). "MR imaging in epilepsy that is refractory to medical therapy." Eur Radiol **12**(3): 549-58.
- Chugani, H. T., P. J. Rintahaka, et al. (1994). "Ictal patterns of cerebral glucose utilization in children with epilepsy." Epilepsia **35**(4): 813-822.
- Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., Helmstaedter, C., Ostertun, B., Fimmers, R., Haun, D., Elger, C.E. (2002). "Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy." J Neurosurg **97**(5): 1131-1141.
- Cooper, R., Winter, A. L., Crow, H. J., Walter, W. G. (1965). "Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **18**: 217-228
- Cox, R. W. (1996). "AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages." Comput Biomed Res **29**(3): 162-73.
- Cox, R. W. (2000). "k-Space partition diagrams: a graphical tool for analysis of MRI pulse sequences." Magn Reson Med **43**(1): 160-162.
- Cox, R. W. and J. S. Hyde (1997). "Software tools for analysis and visualization of fMRI data." NMR Biomed **10**(4-5): 171-8.
- Cox, R. W. and A. Jesmanowicz (1999). "Real-time 3D image registration for functional MRI." Magn Reson Med **42**(6): 1014-1018.
- Dale, R. M., Buckner, R. L. (1997). "Selective averaging of rapidly presented individual trial using fMRI. " Hum Brain Map **5**:329-340
- Devous, M. D., Sr., R. A. Thisted, et al. (1998). "SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis." J Nucl Med. **39**(2): 285-293.
- Drzezga, A., S. Arnold, et al. (1999). "18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis." J Nucl Med **40**(5): 737-46.

- Duden, W. R. d. D. D. G. D., Prof. Dr. Paul Grebe, Dr. Rudolf Köster, Dr. Wolfgang Müller (1963). Duden Herkunftswörterbuch der deutschen Sprache. Mannheim, Wien, Zürich, Bibliographisches Institut.
- Duyn, J. H. (1997). "Steady state effects in fast gradient echo magnetic resonance imaging." Magn Reson Med **37**(4): 559-68.
- Engel, J., Jr., D. E. Kuhl, et al. (1982). "Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG." Ann Neurol **12**(6): 529-37.
- Engel, J., Jr., D. E. Kuhl, et al. (1982). "Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes." Ann Neurol **12**(6): 510-7.
- Engel, J., P. Lubens, et al. (1985). "Local cerebral metabolic rate for glucose during petit mal absences." Ann Neurol **17**(2): 121-128.
- Franck, G., B. Sadzot, et al. (1986). "Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus." Adv.Neurol. **44**: 935-948.
- Gilbert D. L., Buchner C. R. (2000). "An EEG should not be obtained routinely after first unproven seizure in childhood." Neurology **54**(3): 635-641.
- Glauser, T. A. (2002). "Advancing the medical management of epilepsy: disease modification and pharmacogenetics." J Child Neurol **17** Suppl 1: S85-93.
- Graf, F. (1996). Gottesnähe und Schadenzauber: die Magie in der griechisch-römischen Antike. München, C.H. Beck München.
- Hoffmann, A., L. Jäger, et al. (2000). "Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods." Magn Reson Med **44**(5): 791-8.
- Homan, R. W., J. Herman, et al. (1987). "Cerebral location of international 10-20 system electrode placement." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **66**(4): 376-82.
- Jackson, G. D., A. Connelly, et al. (1994). "Functional magnetic resonance imaging of focal seizures." Neurology **44**(5): 850-6.
- Jäger L, H. A., Joppich M, Reiser M (1998). "Simultaneous EEG-recording with MR-data aquisition." Proceedings of the Sixth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine: 286.

- Kaiboriboon, K., V. J. Lowe, et al. (2002). "The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy." Epilepsia **43**(4): 408-14.
- Kandel, E., Schwartz JH, Jessel, TM (2000). *Seizures and Epilepsy. Principals of Neural Science, Fourth Edition*, McGraw-Hill: 910-935
- Katz, A., A. Bose, et al. (1990). "SPECT in patients with epilepsia partialis continua." Neurology **40**(12): 1848-1850.
- Kim, Y. K., Lee D. S., Lee S. K. et al. (2002). "18F-FDG PET in Localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis." J Nuclear Med **43**(9): 1167-1174.
- Koo, C., F. Woermann, et al. (2003). "Stratifying differences on ictal/interictal subtraction SPECT." Epilepsia **44**(3): 379-386.
- Krakov, K., F. G. Woermann, et al. (1999). "EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures." Brain **122**: 1679-88.
- Krings T., C. K., Cuffin BN, Buchbinder BR, Cosgrove GR (1998). "Accuracy of Electroencephalographic Dipole Localization of Epileptiform Activites Associated with Focal Brain Lesions." Ann Neurol **44**(10): 76-86.
- Kuhl, D. E., J. Engel, Jr., et al. (1980). "Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3." Ann Neurol **8**(4): 348-60.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(12): 5675-9.
- Lazeyras, F., O. Blanke, et al. (2000). "EEG-triggered functional MRI in patients with pharmaco-resistant epilepsy." J Magn Reson Imaging **12**(1): 177-85.
- Lee, B. I., O. N. Markand, et al. (1986). "Single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging using N,N,N'-trimethyl-N'-(2 hydroxy-3-methyl-5-123I-iodobenzyl)-1,3-propanediamine 2 HCl (HIPDM): intractable complex partial seizures." Neurology **36**(11): 1471-7.
- Lee, B. I., O. N. Markand, et al. (1987). "HIPDM single photon emission computed tomography brain imaging in partial onset secondarily generalized tonic-clonic seizures." Epilepsia **28**(3): 305-11.

- Lee, B. I., O. N. Markand, et al. (1988). "HIPDM-SPECT in patients with medically intractable complex partial seizures. Ictal study." Arch Neurol **45**(4): 397-402.
- Lee, B. I. and D. S. Schauwecker (1988). "Regional cerebral perfusion in PLEDs: a case report." Epilepsia **29**(5): 607-11.
- Lemieux, L., P. J. Allen, et al. (1997). "Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety." Magn Reson Med **38**(6): 943-52.
- Martnez Bermejo, A. (2002). "Basic principles of epidemiological studies of epilepsy." Rev Neurol **34**(6): 519-26.
- Mastin, S., W. Drane, et al. (1996). "Prospective localization of epileptogenic foci: comparison of PET and SPECT with site of surgery and clinical outcome." Radiology **199**(2): 375-380.
- Moonen C.T.W. , B. P. A. E., Weisskopf R.M. (1999). Basic theoretical Models of BOLD Signal Change. Medical Radiology Diagnostic Imaging: Functional MRI. Heidelberg, Springer: 115-123
- Nilsson, L., T. Tomson, et al. (1997). "Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy." Epilepsia **38**(10): 1062-8.
- Noachter S, L. H., Bromfield EB (1996). Surgical Therapy of Epilepsy. Neurological Disorders: Course and Treatment. C. L. Brandt T, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. San Diego, California, Academic Press Inc.: 183-191.
- Ogawa, S., T. M. Lee, et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-72.
- Patel, M. R., A. Blum, et al. (1999). "Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring." AJNR Am J Neuroradiol **20**(10): 1916-9.
- Poeck, K., Hacke, W. (1998). Epilepsien. Neurologie. Berlin Heidelberg, Springer Verlag: 375-408
- Prevett, M. C., A. A. Lammertsma, et al. (1995). "Benzodiazepine-GABAA receptors in idiopathic generalized epilepsy measured with [11C]flumazenil and positron emission tomography." Epilepsia **36**(2): 113-121.

- Rao, S. M., J. R. Binder, et al. (1993). "Functional magnetic resonance imaging of complex human movements." Neurology **43**(11): 2311-8.
- Riesgo RD, J. P., Rotta NT (2000). "Benign rolandic epilepsy: clinical and electroencephalography correlates." Arq Neuropsiquiatr **58**(3): 852-861.
- Rombouts, S. A., F. Barkhof, et al. (1998). "Within-subject reproducibility of visual activation patterns with functional magnetic resonance imaging using multislice echo planar imaging." Magn Reson Imaging **16**(2): 105-13.
- Rosen, B. R., Bruckner, R. L., Dale, A. M. (1998). "Event-related functional MRI: Past, present and future." Proc Natl Acad Sci USA **95**:773-780
- Rowe, C. C., S. F. Berkovic, et al. (1991). "Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis." Neurology **41**(7): 1096-1103.
- Salanova, V., O. Markand, et al. (2002). "Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients." Epilepsia **43**(2): 170-4.
- Salek-Haddadi A, M. M., Lemieux L, Fish DR. (2002). "Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI." Neuroimage **16**(1): 32-40.
- Savic, I., M. Ingvar, et al. (1993). "Comparison of [11C]flumazenil and [18F]FDG as PET markers of epileptic foci." J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(6): 615-621.
- Savic, I., S. Pauli, et al. (1994). "In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(7): 797-804.
- Savic, I., A. Persson, et al. (1988). "In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci." Lancet **2**(8616): 863-866.
- Savic, I., E. Svanborg, et al. (1996). "Cortical benzodiazepine receptor changes are related to frequency of partial seizures: a positron emission tomography study." Epilepsia **37**(3):
- Savic, I. and J. O. Thorell (1996). "Localized cerebellar reductions in benzodiazepine receptor density in human partial epilepsy." Arch Neurol. **53**(7): 656-662.

- Savic, I., J. O. Thorell, et al. (1995). "[11C]flumazenil positron emission tomography visualizes frontal epileptogenic regions." Epilepsia **36**(12): 1225-1232.
- Savic, I., L. Widen, et al. (1991). "Feasibility of reversing benzodiazepine tolerance with flumazenil." Lancet **337**(8734): 133-137.
- Savic, I., L. Widen, et al. (1990). "Cortical benzodiazepine receptor binding in patients with generalized and partial epilepsy." Epilepsia **31**(6): 724-730.
- Shackleton, D. P., R. G. Westendorp, et al. (2002). "Survival of patients with epilepsy: an estimate of the mortality risk." Epilepsia **43**(4): 445-50.
- Spanaki, M., S. Spencer, et al. (1999). "Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization." Journal of Nuclear Medicine **40**(5): 730-736.
- Spencer, S., W. Theodore, et al. (1995). "MRI, SPECT and PET." Magn Reson Imaging **13**(8): 1119-1124
- Sturm, R., B. Nigg, et al. (1980). "The impact of cardiac activity on triaxially recorded endogenous microvibrations of the body." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **44**(1): 83-96.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, Thieme.
- Theodore, W. H., M. E. Newmark, et al. (1983). "[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures." Neurology **14**(4): 429-437.
- Warach, S., J. R. Ives, et al. (1996). "EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy." Neurology **47**(1): 89-93.
- Yousry, T. A., U. D. Schmid, et al. (1995). "Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery." Radiology **195**(1): 23-9.
- Yune, M. J., J. D. Lee, et al. (1998). "Ipsilateral thalamic hypoperfusion on interictal SPECT in temporal lobe epilepsy." J Nucl Med. **39**(2): 281-285.

Glossar

BOLD	Blutoxygenierungsgrad (Blood-Oxygen-Level-Dependent)
cBZR	zerebrale Benzodiazepinrezeptoren
CT	Computertomographie
Cz	Zentralelektrode im 10/20 System
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
FDG PET	Fluordesoxyglukose PET
FFT	Fast Fourier Transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
GABA	Gamma- Amino- Buttersäure
iSPECT	iktales SPECT
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	Bildpunkt
PLED	Paroxysmale lateralisierte epileptiforme Entladung
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss
SPECT	Single Photon Emissioncomputed Tomographie
Voxel	Volumenpunkt in Abhängigkeit von Bildpunkt

Lebenslauf

Name **Sophia Berthold**
geb. am 11.04.1976 in München
Eltern Dr. med. Ulrich Berthold, Dr. med. Dorothy Berthold

Schulbildung

1986 Sophie-Scholl-Gymnasium, München
1992 Austausch des Bayerischen Jugendringes mit Neuseeland
1995 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

1995-2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians
Universität, München
2000 Erasmus Stipendium für die Università degli Studi, Padova, Italia

Famulaturen

1998 Mount Auburn Hospital, Harvard Teaching Hospital, Department
of Internal Medicine, Cambridge, USA
1998 Ospedale di Bolzano, Dipartimento di Neurochirurgia, Bolzano,
Italia
1999 HNO-Praxis Dr. Clemens Peyerl, München
1999 BIR Hospital, Department of Neurosurgery, Kathmandu, Nepal

Praktisches Jahr

2001 Klinik für Neurologie, Großhadern, München
2001 Notfallzentrum, Inselspital, Bern, Schweiz
2001 Abteilung für Innere Medizin, Poliklinik, München
2001-02 Department of Surgery, University of California, San Diego, USA

ÄIP

2002 Beginn der Facharztausbildung an der LMU München, Klinik für
Anaesthesiologie

Danksagung

Für das Gelingen dieser Arbeit möchte ich meinen herzlichen Dank bei Allen aussprechen, die mich unterstützt haben:

Dem Institut für Klinische Radiologie der LMU München, insbesondere

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser für die Überlassung dieses interessanten Themas mit hoher klinischer Relevanz und der hervorragenden Betreuung über die Zeit der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Lorenz Jäger für die kompetente und ausdauernde Betreuung. Er machte die Durchführung dieser Studie erst möglich und setzte sich unermüdlich ein, egal welche Probleme oder Fragen sich stellten.

Herrn Dr. Dipl. Phys. Alexander Hoffmann, ohne dessen Motivation und tatkräftige Mitarbeit bei Durchführung und Auswertung der Studie diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Brandt, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Großhadern, Herrn PD Dr. Konrad Werhahn und Herrn PD Dr. Soheyl Noachter, Neurologische Klinik und Poliklinik, Großhadern für die exzellente klinische Zusammenarbeit und die Einführung in die Epilepsiediagnostik.