

Aus der Klinik für Neuropädiatrie
(Direktor: Professor Stephani)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Multimodale Bildgebung in der prächirurgischen
Epilepsiediagnostik bei Kindern und Jugendlichen**

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

vorgelegt von

KRISTINA GRÖNING

aus Kiel

Kiel 2010

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Michael Siniatchkin

2. Berichtstatter: PD Dr. med. Nicolas Lang

Tag der mündlichen Prüfung 30.01.2012

zum Druck genehmigt, Kiel, den

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung	4
1.1. Epilepsie	4
1.2. Pharmakoresistenz	5
1.3. Epilepsiechirurgie	6
1.3.1. Elektroenzephalographie (EEG)	7
1.3.2. Magnetresonanztomographie (MRT)	7
1.3.3. Positron-Emissions-Tomographie (PET)	8
1.3.4. Single-photon-emission computed tomography (SPECT)	9
1.3.5. Fazit der prächirurgischen Diagnostik	10
1.4. EEG-fMRT und Quellenanalyse	11
1.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie	11
1.4.2. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT)	12
1.4.3. Kombination aus EEG und fMRT	14
1.4.4. Quellenanalyse	14
1.4.5. Stand der EEG-fMRT und der Quellenanalyse	15
1.5. Fragestellung der Arbeit	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Patienten	17
2.2. Aufnahme und Auswertung von PET und iktalem SPECT	18
2.3.1. PET	18
2.3.2. Iktale SPECT	19
2.3. EEG-fMRT und Quellenanalyse	19
2.3.1. Versuchsablauf	19
2.3.2. Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) im MRT	20
2.3.4. Datenaufnahme des funktionellen und des anatomischen MRTs	20
2.3.5. Datenverarbeitung des EEG	21
2.3.5.1. Artefaktkorrektur und Markierung des EEG	21
2.3.5.2. Datenverarbeitung zur Quellenanalyse	22
2.3.5. Datenauswertung der funktionellen MRT-Aufnahme	23
2.3.5.1. Vorverarbeitung	24
2.3.5.2. Statistische Auswertung	25
2.3.5.3. Anatomische Lokalisation	26

3. Ergebnisse	27
3.1. Ergebnisse des EEG-fMRT	29
3.2. Ergebnisse der Quellenanalyse	29
3.3. Kombination der EEG-fMRT mit der Quellenanalyse	29
3.3. Ergebnisse der einzelnen Patienten	30
4. Diskussion	36
4.1. Ausblick	41
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis	44
Anhang	
Veröffentlichung "Combination of EEG–fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmacoresistant focal epilepsies", K. Groening et al. / NeuroImage 46 (2009) 827–833	51
8th European Congress on Epileptology, Berlin, Vorstellung des ePosters "Multimodal diagnostic procedure (EEG-fMRI, PET and ictal SPECT) in children with focal epilepsy"	58
Danksagung	60
Lebenslauf	61

1. Einleitung

Epilepsie gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Gehirns. In 50 % der Fälle beginnt die Erkrankung vor dem 10. Lebensjahr. Im Kindesalter tritt sie mit einer Inzidenz von 60/100000 (Forsgren et al., 1996) auf. Etwa 30 % der Patienten sind medikamentös jedoch nicht befriedigend zu behandeln (Schuele und Lüders 2008), so dass in bestimmten Fällen eine chirurgische Intervention in Frage kommt (Tellez-Zenteno et al. 2005). Voraussetzung dafür ist die genaue Lokalisation der epileptogenen Zone mit verschiedenen Verfahren. Um in diesen Fällen eine zusätzliche, nicht invasive Methode zur Lokalisation der epileptogenen Zone an der Hand zu haben, soll in dieser Studie der Nutzen der simultanen Datenaufnahme von Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie (EEG-fMRT) in der pädiatrischen prächirurgischen Diagnostik untersucht werden. In früheren Studien zeigte das Ergebnis dieser Methode jedoch häufig einen ausgedehnten Bereich, statt, wie erwartet, einen lokalisierten Bereich zeigte, so dass des Weiteren überprüft werden soll, ob die Kombination mit einer Quellenanalyse, die auf distributiven Quellen basiert, die Interpretation der EEG-fMRT-Ergebnisse verbessert. Die Evaluation dieser Methoden soll an Patienten durchgeführt werden, bei denen eine klare Hypothese über die epileptogene Zone besteht.

1.1. Epilepsie

Ein epileptischer Anfall wird durch eine paroxysmale synchrone Entladung von Neuronengruppen im Gehirn hervorgerufen. Epilepsie ist eine chronische Krankheit, bei der es zu wiederholten, nicht provozierten epileptischen Anfällen kommt (Fisher et al., 2005). Epilepsien können nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden. Bei einer gängigen Klassifikation unterscheidet man zwischen fokalen, generalisierten und nicht klassifizierbaren Epilepsien. Fokale Anfälle haben ihren Ursprung in umschriebenen Kortexregionen, bei generalisierten Epilepsien liegt dagegen eine primäre Beteiligung beider Hemisphären vor. Nach der Ätiologie wird weiter unterteilt in symptomatische (= bekannte Hirnläsion als Ursache), kryptogene

(unbekannte Ursache) und idiopathische (Epilepsiesyndrome, vermutlich genetische Ursache) Anfälle (Engel und ILAE, 2001).

Anfälle	fokal	generalisiert	nicht zu klassifizieren
Ätiologie	jeweils symptomatisch, kryptogen oder idiopathisch		

Tabelle 1, Einteilung der Epilepsieformen

In einer Kohortenstudie von 613 Epilepsiepatienten im Alter von 4 Wochen bis 15 Jahren ergab sich folgende Verteilung: Am häufigsten treten mit 58,6 % fokale Epilepsien auf, 29 % sind generalisierte Formen und 12,4 % können nicht eindeutig klassifiziert werden oder bieten nebeneinander beide Anfälle (Berg et al. 1999).

Die Therapie der Epilepsien des Kindesalters hat das Ziel, neben der Anfallsfreiheit die normale Entwicklung und Reifung des Kindes möglichst ohne Nebenwirkungen zu erreichen. Mögliche Optionen, dieses optimale Ziel zu erreichen, sind 1. medikamentöse Behandlung, 2. epilepsiechirurgischer Eingriff und 3. alternative Behandlungsmethoden wie z.B. ketogene Diät, Vagusnervstimulator (VNS) und psychologische Methoden (Cascino, 2008).

1.2. Pharmakoresistenz

Vor dem Beginn einer antiepileptischen medikamentösen Therapie muss die Diagnose sicher gestellt sein und die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente (kognitive Störungen, Verhaltensauffälligkeiten, Toxizität, Teratogenität etc.) gegen die gesundheitlichen und sozialen Auswirkungen der epileptischen Anfälle (Verletzungen, Ertrinken, Status epilepticus, Einschränkung der Aktivität und soziales Stigma) abgewogen werden. In den meisten Fällen wird mit einer Monotherapie begonnen. Bei Kindern mit symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsieformen ist eine Anfallsfreiheit zu 25-50 %, bei idiopathischen primär generalisierten und benignen fokalen Epilepsien zu 90 % zu erreichen. Bei nicht eintretendem Therapieerfolg folgen alternative Monotherapien und Kombinationstherapien. 20-30 % aller Patienten mit Epilepsie werden jedoch nicht anfallsfrei (Schmidt 2009, Schuele und Lüders 2008). Wenn z.B. die Anfallskontrolle trotz optimaler Wahl des Antiepileptikums in der maximal tolerierbaren Dosis für eine

angemessene Zeit nicht befriedigend ist, wird von Pharmakoresistenz gesprochen. Eine einheitliche Definition der Pharmakoresistenz ist nicht vorhanden (Berg et al., 2006). Verschiedene Definitionen werden eingesetzt, z.B. kann die Dauer der Therapie, die Anzahl an erfolglos verwendeten Medikamenten, Häufigkeit von Anfällen oder die Lebensqualität gemessen werden.

Bei Pharmakoresistenz und fokaler Epilepsie können die Patienten der Epilepsiechirurgie zugeführt werden.

1.3. Epilepsiechirurgie

Wie in den vorherigen Abschnitten behandelt, ist die Rate der therapieresistenten Fälle bei der großen Gruppe der symptomatischen und kryptogenen fokalen Epilepsien besonders hoch. Bei bekanntem Ursprung ist zum Teil eine chirurgische Entfernung der entsprechenden Region möglich. Mit einer solchen frühzeitigen Operation steigen die Chancen auf Anfallsfreiheit und der psychosozialen Prognose. Kognitive Funktionen erholen sich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei kurzer Dauer zwischen Epilepsiebeginn und Anfallsfreiheit. Eine möglichst bald nach Epilepsiebeginn durchgeführte epilepsiechirurgische Therapie kann so von großem Nutzen sein (Liu et al., 2007; Gleissner et al., 2005; Bourgeois et al., 2006).

Es muss bedacht werden, dass kein Medikament die Ursache der Epilepsie beseitigt. Antiepileptika verhindern oder vermindern lediglich das Auftreten der Anfälle. Epilepsiechirurgie dagegen ist ein kurativer Ansatz und kann angewandt werden, wenn die epileptogene Zone zuvor mit hinreichender Sicherheit im Gehirn lokalisiert wurde. In der prächirurgischen Diagnostik muss neben der Identifikation der epileptogenen Zone ausgeschlossen werden, dass das potentielle Operationsgebiet eloquente Areale enthält, da eine Operation in diesen Gebieten zu neurologischen und kognitiven Defiziten führen kann.

Die epileptogene Zone ist ein theoretisches Konzept, welches dem Gebiet im Gehirn entspricht, das die Grundlage für die Auslösung eines Anfalls ist. Würde man genau diese Region entfernen, käme es zur Anfallsfreiheit. Die epileptogene Zone ist jedoch schwer zu bestimmen, da sie bis zum heutigen Zeitpunkt durch kein Verfahren direkt ermittelt werden kann (Rosenow und Lüders, 2001). Sie muss nicht notwendigerweise mit einer strukturellen Läsion übereinstimmen, ebenso wenig mit

dem Anfallsursprung, der z.B. im Oberflächen EEG gesehen wird. Um zu zeigen, dass ein bestimmtes Hirngebiet mit hoher Wahrscheinlichkeit der epileptogenen Zone entspricht, bedarf es verschiedener im Ergebnis kongruenter Untersuchungsmethoden (v.a. elektroklinische Untersuchungen und multimodale Bildgebungsmethode).

In der aktuellen prächirurgischen Diagnostik werden bei Kindern daher folgende nicht invasive Untersuchungsmethoden herangezogen:

1.3.1. Elektroenzephalographie (EEG)

Über Elektroden, die auf der Kopfhaut der Patienten platziert sind, werden Potentialänderungen aufgezeichnet. In den apikalen Dendriten der großen Pyramidenzellen der Hirnrinde findet der größte Teil dieser Potentialänderungen statt. Werden Synapsen in vielen dieser senkrecht orientierten Neuronen aktiviert, wie es bei epileptischer Aktivität der Fall ist, entwickelt sich eine Schicht messbarer gleichgerichteter Dipole. Lokalisatorischen Wert haben die so genannten interiktalen elektrischen Aktivitäten (interictal electric discharge, IED) und die iktalen epileptischen Potentiale. Interiktale Aktivität tritt zwischen epileptischen Anfällen auf, ohne dass klinische Symptome erkennbar sind. Die Aufzeichnung iktaler Aktivität ist dagegen schwierig und gelingt meist nur, wenn eine EEG-Aufzeichnung über mehrere Tage simultan mit einer Videoüberwachung (Video-EEG-Monitoring) vorgenommen wird. Vor allem der EEG-Befund zu Beginn eines Anfalls hat hohen lokalisatorischen Wert. Limitationen des EEGs liegen in dessen begrenzter räumlicher Auflösung (große Teile des Kortex sind nicht in der Nähe der Kopfhaut), Bewegungsartefakten und auch darin, dass Potentialänderungen in tieferen Schichten des Gehirns nicht ohne Weiteres detektiert werden können.

1.3.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie hat im Vergleich zu der Computertomographie nicht nur den Vorteil, ohne Röntgenstrahlen auszukommen, sondern ist durch die höhere räumliche Auflösung und die genauere Differenzierung zwischen grauer und

weißer Substanz sehr viel besser zur Darstellung auch kleiner Läsionen geeignet. Daher ist die MRT die bildgebende Methode der Wahl in der Epilepsiediagnostik. (Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy, 1997). Die Grundlagen der MRTs werden in einem späteren Abschnitt erläutert (1.4.1.). Die Stärke des Magnetfelds wirkt sich unmittelbar auf die Signalqualität der gemessenen Daten aus, da das Signal-Rausch-Verhältnis ungefähr proportional zur Feldstärke ist. Deshalb gibt es seit den Anfängen der MRT einen Trend zu immer höheren Feldstärken und seit etwa 2006 werden zunehmend Hochfeldgeräte mit Feldstärken von 3 Tesla aufgestellt. Eine genauere Betrachtung der Hirnstrukturen ist möglich, damit auch die genauere Darstellung epileptogener Läsionen im Gehirn. Allerdings sind nicht alle Läsionen epileptogen, so dass zusätzlich andere Methoden herangezogen werden müssen.

1.3.3. Positron-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der Positron-Emissions-Tomographie, wie sie in der prächirurgischen Diagnostik angewandt wird, wird ein an Glukose gekoppeltes Radionuklid (Radiopharmakon) injiziert; dies wird wie einfache Glukose in die Zellen aufgenommen und stellt so den Glukosetransport und Glukoseumsatz der Neurone dar. Das Radionuklid emittiert Positronen, die im Körper des Patienten bei dem Zusammentreffen mit einem Elektron zwei hochenergetische Photonen entstehen lassen, die in entgegengesetzte Richtung ausgesandt werden. Die Datenaufnahme erfolgt über viele, ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren für diese Photonen. Dabei wird aufgezeichnet, in welchem zeitlichen Zusammenhang je zwei genau gegenüberliegenden Detektoren Photonen messen. Durch die Registrierung der zeitlichen und räumlichen Verteilung wird auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Gehirn und damit des Glukose-Metabolismus geschlossen und eine Serie von Schnittbildern erstellt.

Die epileptogenen Regionen stellen sich in Form eines Hypometabolismus dar. Das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes der Glukoseaufnahme benötigt Minuten, so dass die Untersuchung nur im interiktalen Intervall sinnvoll ist (Kuzniecky und Knowlton, 2002).

Der Grund für den genannten Hypometabolismus wird in der fokalen funktionellen Störung der zerebralen Aktivität des Gewebes vermutet, die genaue Ursache ist jedoch nicht geklärt (Knowlton, 2006). Die PET-Untersuchung weist eine relativ hohe räumliche Auflösung auf (bis zu 2-3 mm sind möglich) sowie ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis. Die Sensitivität wird mit 75-95 % bei Temporallappenepilepsie (Engel et al., 1982a; Engel et al., 1982b; Engel et al., 1982c., Theodore et al., 1983) und mit 60 % bei Extratemporallappenepilepsie angegeben (Duncan, 1997). Bei Kindern beträgt die Sensitivität 82-95 % (Lee et al., 2005, Sperli et al., 2006). Die Spezifität ist jedoch geringer und die Ausbreitung des Hypometabolismus ist meist ausgedehnter als die Zone, die durch intrakranielle EEG-Aufnahme gemessen wird, sowie am stärksten ausgeprägt an den Rändern der Zone des Anfallsursprungs (Juhasz et al., 2000, Kuzniecky und Knowlton, 2002). Des Weiteren muss ein Gebiet mit Hypometabolismus nicht zwangsläufig mit der Epilepsie im Zusammenhang stehen (Rosenow und Lüders, 2001). Da die PET auf der Verabreichung einer radioaktiven Substanz beruht, muss die Indikation wie bei allen mit ionisierender Strahlung arbeitenden bildgebenden Verfahren zurückhaltend gestellt werden.

1.3.4. Single-photon-emission computed tomography (SPECT)

Die SPECT-Untersuchung stellt eine Bildgebungsmethode für die Durchblutung des Gehirns dar, welche wiederum an die regionale metabolische Aktivität geknüpft ist. Während eines epileptischen Anfalls kommt es zu einer Steigerung des Stoffwechsels und Durchblutung der entsprechenden Region. Mit der SPECT ist die Möglichkeit gegeben, Veränderungen während eines Anfalls mit einem bildgebenden Verfahren darzustellen, es kann also iktal durchgeführt werden. Auch interiktal ist die Anwendung dieses Verfahrens möglich, die interiktal vorhandene Hypoperfusion hat jedoch einen wesentlich niedrigeren lokalisatorischen Wert als die Hyperperfusion während eines Anfalls (Devous et al., 1998). Ein Radiopharmakon muss innerhalb der ersten 20 Sekunden eines epileptischen Anfalls intravenös appliziert werden (Lee et al., 2006; Kuzniecky und Knowlton, 2002) und setzt sich zum Großteil bei der ersten Passage intravaskulär fest, so dass die Aufnahmen im Intervall aufgezeichnet werden können. Die verwendeten Radionuklide emittieren Gammastrahlung. Gamma-Kameras rotieren um den Kopf des Patienten und können so aus

unterschiedlichen Raumrichtungen diese Strahlung detektieren und auf die Verteilung im Gehirn schließen. Diese kommt anschließend in Form von Schnittbildern zur Darstellung. Es konnte gezeigt werden, dass eine Übereinstimmung des iktalen SPECT-Ergebnisses mit dem Areal der chirurgischen Resektion ein unabhängiger Prediktor der Anfallsfreiheit sowohl von Temporal- als auch Extratemporallappen- Epilepsie ist (Brinkmann 2000). Die korrekte Lokalisation der epileptogenen Zone gelingt bei Temporallappenepilepsien bei 90 %, bei extratemporalen nur in 68 % der Fälle (Newton et al., 1995). Die Sensitivität bei Kindern liegt bei 70-80 % (Lee et al., 2005, Sperli et al., 2006). Nachteile dieser Methode sind, neben hohen Kosten und der Entstehung ionisierender Strahlen, der personelle Aufwand, vor allem durch die notwendige frühzeitige Injektion des Radiopharmakons. Außerdem bleibt die Unsicherheit, ob eine gesteigerte Perfusion immer mit einer epileptischen Aktivität in Zusammenhang steht.

1.3.5. Fazit der prächirurgischen Diagnostik

Anhand der Limitationen der einzelnen Methoden wird deutlich, dass nur die Zusammenschau und die Kongruenz der verschiedenen Verfahren einen Hinweis auf die epileptogene Zone geben können. Wenn also alle oder ein Großteil der Untersuchungen kongruent für ein bestimmtes Hirnareal sind, kann entweder eine resektive Operation geplant werden oder es kann sich daraus zunächst eine lokalisatorische Hypothese ergeben, die dann mit invasiven Methoden, wie Elektrokortikographie, subduralen- oder Tiefenelektroden weiter überprüft wird.

Gerade bei Kindern ist aber die Schwelle zur Durchführung invasiver Techniken zur Lokalisation der epileptogenen Zone mit z.B. intrakraniellen Elektroden hoch. Da dies ebenso wie die resektive Epilepsiechirurgie selbst nur bei einer zuverlässigen Hypothese über den epileptogenen Bezirk durchgeführt wird und in der Erwachsenenepileptologie Erfolge in der prächirurgische Diagnostik mit der EEG-fMRT verzeichnet werden konnten (Béнар et al., 2006; Zijlmans et al., 2007), soll in dieser Studie die neue nicht-invasive Methode der EEG-fMRT in Kombination mit einer Quellenanalyse auch bei Kindern eingeführt werden.

1.4. EEG-fMRT und Quellenanalyse

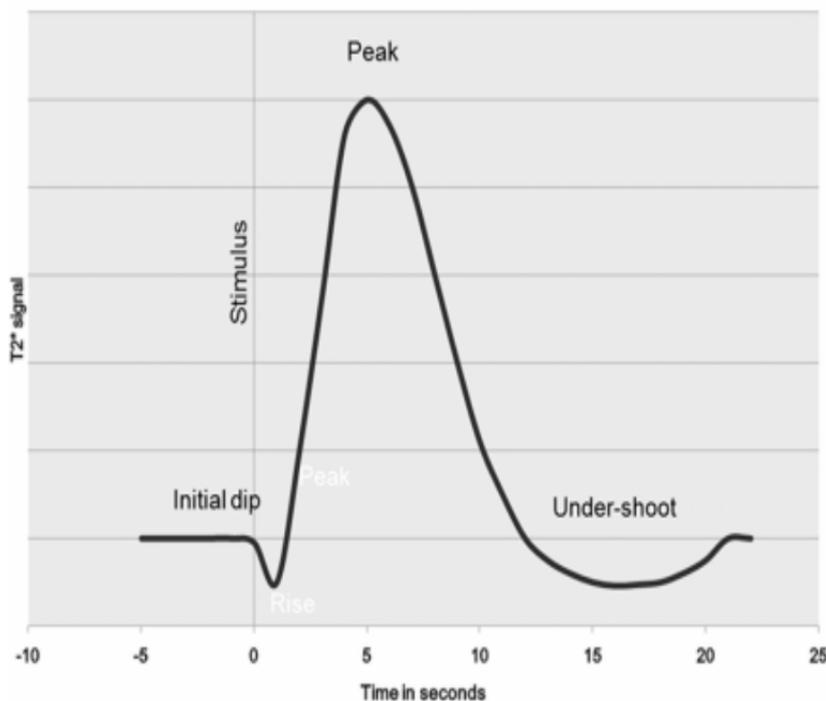
1.4.1. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die MRT nutzt die Fähigkeit von Protonen, sich im externen Magnetfeld des MRTs parallel oder antiparallel auszurichten. Dabei sind sie nicht komplett starr ausgerichtet, sondern präzedieren entlang der Magnetfeldlinien. Aus allen präzedierenden Protonen ergibt sich ein Summenvektor, dieser ist longitudinal zum externen Magnetfeld ausgerichtet. Dieser longitudinale magnetische Vektor kann aber nicht direkt gemessen werden. Deshalb werden elektromagnetische Wellen eingestrahlt, die dieselbe Frequenz haben, mit der die Protonen präzedieren, um damit die Protonen aus ihrer parallelen oder antiparallelen Ausrichtung auszulenken (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946). Dabei verringert sich zum einen die longitudinale Magnetisierung und zum anderen entsteht eine transversale Magnetisierung, da alle Protonen nun synchron präzedieren. Nach Einstrahlung einer elektromagnetischen Welle richten sich die Protonen wieder nach und nach ihrer ursprünglichen Ausrichtung entsprechend parallel und antiparallel aus, so dass die longitudinale wieder zu und die transversale Magnetisierung abnimmt. Die Zeitkonstante bis zur Einnahme der Ausgangssituation nennt man T1 und die Zeitkonstante bis zur Abnahme der transversalen Magnetisierung nennt man T2. Die Energie die beim Zurückkehren in den Ausgangszustand frei wird, kann als elektromagnetisches Signal räumlich erfasst werden. Durch den Einsatz von zusätzlichen Spulen mit ortsabhängigen Unterschieden im Magnetfeld (Gradientenfeldern) können die Signale einem bestimmten Entstehungsort zugeordnet werden (Lauterbur, 1973). Je nach der Wiederholungszeit der Einstrahlung der elektromagnetischen Wellen entstehen T1- oder T2-gewichtete Aufnahmen.

1.4.2. Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (f-MRT)

In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden aktive Hirnareale dargestellt, indem eine Veränderung der Oxygenierung des Hämoglobins detektiert wird. Bei der Aktivierung von Hirnarealen kommt es zur Depolarisierung von Neuronen. Die zum Erhalt und zur Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials benötigte Energie und der Sauerstoff wird durch eine Steigerung des Blutflusses bereitgestellt.

Der zeitliche Verlauf der Oxygenierung des Hämoglobins wird als hämodynamische Antwortfunktion (hemodynamic response function, hrf) beschrieben. Sie lässt sich mit der Graphik 1 darstellen. Nach einer Aktivierung von Neuronen („Stimulus“) sinkt zu Beginn die Menge des oxygenierten Hämoglobins durch den vermehrten Sauerstoffverbrauch der Zellen (Yacoub et al, 1998). Durch die nachfolgende Steigerung des Blutflusses und damit einer Steigerung des Sauerstoffangebotes, die größer ist als der Sauerstoffverbrauch, kommt es zu einem Überschuss an oxygeniertem Hämoglobin (Fox et al., 1998; Buxton et al., 1998) mit einem Spitzenwert (peak) bei sechs Sekunden. Innerhalb von weniger als einer halben



Graphik 1. Model der hämodynamischen Antwortfunktion (BOLD imaging, Radiopaedia, www.radiopaedia.org)

Minute normalisieren sich der Blutfluss und die Sauerstoffmenge, wobei kurzzeitig eine Verminderung des oxygenierten Hämoglobins auftritt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die arteriellen Gefäße wieder auf den Durchmesser im Ruhezustand verengt haben, während die venösen Gefäße noch dilatiert sind (Buxton et al. 1998, Mandeville et al., 1999a, 1999b, 2001).

Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden durch die MRT erfasst, wobei eine veränderte Oxygenierung eine veränderte Signalintensität nach sich zieht: Verschiedene Stoffe weisen in einem externen Magnetfeld eine unterschiedliche Magnetisierbarkeit auf und werden in diamagnetische (besitzen kein permanentes magnetisches Moment) und paramagnetische (besitzen ein permanentes magnetisches Moment) Substanzen eingeteilt. Nach Höfling et al. (1994) wird das Phänomen der Magnetisierbarkeit als Suszeptibilität bezeichnet. Die f-MRT nutzt neben den Unterschieden der Suszeptibilität von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (Ogawa et al., 1990 a, b; Ogawa et Lee, 1990) auch die Suszeptibilität der Hirnsubstanz: Vollständig oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch, weist eine negative Suszeptibilität auf und entspricht damit eher der Suszeptibilität des Hirngewebes. Dagegen führt das paramagnetische desoxygenierte Hämoglobin (positive Suszeptibilität) zu einer Störung der magnetischen Flussdichte in der Umgebung von Gefäßen mit sauerstoffarmem Blut (Klose et al., 1999). Dies zeigt sich durch eine Signalverminderung in T2*-gewichteten Bildern. Bei neuronaler Aktivität und damit vermehrter Oxygenierung kommt es dagegen zur Signalerhöhung. Diese Signalzunahme wird von Ogawa et al. (1990a) als „Blood Oxygenation Level Dependent Effect“ (BOLD-Effekt) beschrieben.

Es entsteht eine Signaldifferenz in bestimmten Hirnregionen zwischen der Aktivierungsphase und der Ruhephase. Diese Signaldifferenz ist sehr gering, so dass mit Hilfe von Messwiederholungen die Signaldifferenzen statistisch ermittelt und in Form von so genannten Clustern dargestellt werden.

Bei der Nutzung der f-MRT muss die Anfälligkeit für Bewegungen des Probanden bzw. Patienten während der Messung berücksichtigt werden. Jede Bewegung des Kopfes führt zu Bewegungsartefakten. Diesem Problem wird durch die Verwendung besonders schneller Sequenzen entgegengewirkt, indem viele Bilder vom gesamten

Gehirn während einer kurzen Zeitspanne gemacht werden. Dies geschieht durch die so genannte T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz. Die Vorteile dieser Sequenz liegen in ihrer hohen Sensitivität für Suszeptibilität, befriedigenden räumlichen Auflösung und in der schnellen Datenaufnahme. Daraus resultiert eine reduzierte Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte (Kwong, 1995).

1.4.3. Kombination aus EEG und fMRT

Die gleichzeitige Aufnahme von EEG und blood oxygenation level-dependent (BOLD) funktioneller MRT (EEG-fMRT) ist ein neues, nicht invasives Verfahren, welches die hämodynamischen Veränderungen im Gehirn aufzeigt, die mit interiktaler elektrischer Aktivität (interictal electric discharge, IED) assoziiert sind (Gotman et al., 2006, Laufs und Duncan, 2007). Zu den Zeitpunkten der IEDs können die hämodynamischen Veränderungen im gesamten Gehirn detektiert werden, die durch die oben erklärte Oxygenierungsveränderung und damit einhergehende Veränderung des T2*-Signal entstehen.

1.4.4. Quellenanalyse

Eine weitere nicht invasive Methode, um den Ursprung einer elektrischen Aktivität darzustellen, ist die EEG-Quellenanalyse. Das Prinzip der Quellenanalysen ist es, mit Hilfe einer gemittelten interiktalen elektrischen Aktivität im EEG auf den Ursprungsort im Gehirn zurückzuschließen. Diese mathematische Herausforderung wird als „inverses Problem“ bezeichnet. Das Problem kann dadurch charakterisiert werden, dass einer gleichen Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche unterschiedliche Quellen bioelektrischer Aktivität zugrunde liegen können. Um entsprechend passende Quellen auswählen zu können, muss man Annahmen über Potentialverteilungen machen und diese Annahmen bei der Lösung des „inversen Problems“ berücksichtigen. Am häufigsten wird versucht, das inverse Problem mit der so genannten Dipolanalyse zu lösen. Hierbei wird versucht, durch einen oder mehrere Dipole die elektrische Aktivität zu erklären. Nachteilig an dieser Methode ist, dass sie die Quelle als einen Punkt darstellt, physiologische und auch die epileptische Aktivitäten jedoch eher von ausgedehnten Hirnarealen ausgehen (Merlet

und Gotman, 1999). Um diesem Problem gerecht zu werden, wurde eine Methode entwickelt, die so genannte räumlich verteilte (=distributed) Quellen voraussetzt. Unterschiede liegen in der wesentlich höheren Anzahl der möglichen Quellen, denn jeder Voxel in der graue Substanz kann einen Quellpunkt darstellen (Grova et al., 2006); das Ergebnis wird als 3D Bild dargestellt, welches die Quellen für jeden einzelnen Zeitpunkt eines gemittelten IEDs errechnet.

In früheren Arbeiten hatte sich gezeigt, dass die Aktivität zum Zeitpunkt des Maximums des IED bereits Propagation beinhaltet und dass die genaueste Lokalisation des Ursprungs der elektrischen Aktivität durch den Zeitpunkt bei 50%igem Anstieg des IEDs erreicht wird (Scherg et al., 1999; Lantz et al., 2003a); daher verwendeten wir diese Zeitpunkte in unserer Analyse.

1.4.5. Stand der EEG-fMRT und der Quellenanalyse

Bei Erwachsenen mit symptomatischen und kryptogenen fokalen Epilepsien konnte mit der Methode EEG-fMRT bei 40-80 % eine signifikante Änderung des BOLD-Signals dargestellt werden (Al-Asmi et al., 2003; Salek-Haddadi et al., 2006; Liu et al., 2008): In der Mehrzahl der Fälle zeigten sich hämodynamische Veränderungen im Bereich der epileptogenen Zone. Das EEG-fMRT wurde mit Erfolg in die prächirurgische Diagnostik aufgenommen (Bénar et al., 2006; Zijlmans et al., 2007).

Bei Kindern ist der Nutzen der EEG-fMRT zur Identifizierung der epileptogenen Zone noch nicht ausreichend erforscht. Die bei Erwachsenen erhobenen Ergebnisse lassen sich nicht einfach auf Kinder übertragen, da die Einflüsse der Sedierung, die vor allem im Kleinkindesalter während der MRT-Aufnahme nötig ist, sowie des Alters und des Schlafes auf die hämodynamische Antwortfunktion noch nicht ausreichend untersucht wurden (Jacobs et al., 2008a; Moehring et al., 2008). Bei all den genannten Einschränkungen haben EEG-fMRT-Studien interessante Ergebnisse bei Kindern erzielt (Boor et al., 2003; Boor et al., 2007; De Tiège et al., 2007; Jacobs et al., 2007; Jacobs et al., 2008b; Leal et al., 2006; Leal et al., 2007; Lengler et al., 2007). Die Mehrzahl dieser Studien hat auch bei Kindern einen BOLD-Signal Anstieg gezeigt. Es wurde jedoch oft eine weit reichende Signaländerung, die den erwarteten Fokus überschreitet, gesehen. Eine Hypothese dafür beinhaltet, dass ausgedehnte BOLD-Signaländerungen mit der Ausbreitung der epileptischen Aktivität assoziiert

werden können, die bei Kindern ausgedehnter sind als bei Erwachsenen (Doose, 1998). Da die fMRT jedoch nur eine geringe zeitliche Auflösung erlaubt, kann keine Unterscheidung zwischen beginnender und ausgebreiteter Aktivität getroffen werden. Bei Erwachsenen wurde vermutet, dass eine Quellenanalyse, die sich auf räumlich verteilten Quellen stützt, erfolgreicher die ausgebreitete Aktivität darstellen kann als das Dipol-Model (s.o.; Bagshaw et al., 2006). Grova et al. (2008) konnten dies bestätigen, indem sie eine hohe Übereinstimmung mit einem Teil der EEG-fMRT Ergebnisse mit der Lokalisation der „distributed“ (verteilten) Quellen zeigten. Seek et al. (1998) fanden in einem Fall, dass Beginn und Ausbreitung mit verschiedenen Clustern der fMRT Aufnahme, die IEDs getriggert waren, übereinstimmten. Bei Kindern konnten Boor et al. (2007) eine gute Übereinstimmung zwischen BOLD-Signal-Veränderungen und Quellenanalyse bei Patienten demonstrieren, deren Epilepsiediagnose benigne fokale Epilepsie des Kindesalters mit zentro-temporalen Spikes (Rolando-Epilepsie) lautete.

Es bleibt jedoch zu untersuchen, ob bei therapieresistenten symptomatischen und kryptogenen Epilepsien, die häufiger einer chirurgischen Therapie zugeführt werden, ebenfalls eine gute Übereinstimmung von EEG-fMRT-Ergebnissen und EEG-Quellenanalysen vorhanden ist.

Sperli et al. (2006) verglichen bei 30 Kindern mit therapierefraktären fokalen Epilepsien das Ergebnis der Quellenanalyse mit dem Ergebnis einer anschließenden chirurgischen Therapie und zeigten, dass die Quellenanalyse anhand des Modells der räumlich verteilten Quellen in der Lage ist, bei 90 % der Kinder die epileptogene Zone richtig wiederzugeben.

1.5. Fragestellung der Arbeit

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob auch bei Kindern mit symptomatischen und kryptogenen Epilepsien wenigstens ein Cluster des EEG-fMRT-Ergebnisses mit der erwarteten epileptogenen Zone übereinstimmt und somit in der prächirurgischen Diagnostik verwendet werden kann. Da sich bei Kindern häufig ausgedehnte Aktivierungen der EEG-fMRT gezeigt hatte, wurde zusätzlich untersucht, ob mit Hilfe der Quellenanalyse diese Aktivierungen in Beginn und in sich ausbreitende

epileptische Aktivität differenziert werden können und somit das Netzwerk, wie es die EEG-fMRT bei Kindern darstellt, besser zu interpretieren ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Von 26 Kindern mit therapierefraktären symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsien, die an einem prächirurgischen Programm in der Klinik für Neuropädiatrie der Christian-Albrechts-Universität, Kiel teilnahmen, entsprachen vier Jungen und zwei Mädchen im Alter von 5,5 bis 14,5 Jahren den folgenden Kriterien und wurden in diese Studie eingeschlossen:

1. klarer epileptogener Fokus im Langzeit-Video-EEG,
2. Kongruenz von PET, iktalem SPECT und Langzeit-Video-EEG.

Die klinischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Alle Diagnosen wurden entsprechend den Empfehlungen der International League against Epilepsy (ILAE) erhoben. Die neurologische Untersuchung und strukturelle MRT-Aufnahmen (hoch auflösendes T1-, T2-, FLAIR-T2- und Diffusions-gewichtete Aufnahmen) wurden vor dem Einschluss in diese Studie durchgeführt. Patienten mit einer therapierefraktären Epilepsie, die an dem prächirurgischen Programm teilnahmen und einen klaren epileptogenen Fokus im Langzeit-Video-EEG Monitoring zeigten, wurden ein zweites Mal stationär einbestellt, um eine PET-, iktales SPECT- und EEG-fMRT-Aufnahme vorzunehmen.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die lokale Ethikkommission bewilligt. Die Eltern gaben zuvor ihr schriftliches Einverständnis.

Pat	Alter(Jahre)/ Geschlecht	ED	Epilepsie- typ	Anfallsformen	Läsion	AED ^a
1	14,5/m	6	TLE	komplex-fokalen (epigastrische Auren), hypermotorischen Anfällen	Multiple sub-/kortikale Dysplasien	OXC, LTG
2	12/w	6	FLE	komplex-fokalen und hypermotorischen Anfällen	keine Pathologie	TPM, VPA, OXC
3	5,5/m	2	TLE	komplex fokale Anfälle	FCD,T,r	OXC, VPA
4	13/m	5	TLE	komplex fokale Anfälle (auditorische Auren), rechtseitige Klioni	keine Pathologie	LTG, OXC
5	7/m	3,5	TLE	fokale E mit sek. generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	FCD, T, l	LEV
6	15,4/w	1,5	FLE	fokale E mit sek. tonisch-klonischen Anfällen, Myoklonien	FCD, F, l	PT, LTG, OXC

Tabelle 2. Klinische Daten der Patienten

Legende: Pat: Patient, ED: Erstdiagnose; TLE: Temporallappenepilepsie, FLE: Frontallappenepilepsie, FCD: fokale kortikale Dysplasie; F: frontal, T: temporal, l: links, r: rechts, E: Epilepsie

^aMedikation zum Zeitpunkt des EEG-fMRT, LEV: Levetiracetam; OXC: Oxcarbazepin; VPA: Valproat; TPM: Topiramate, LTG: Lamotrigin, PT: Phenytoin

2.2. Aufnahme und Auswertung von PET und iktalem SPECT

2.3.1. PET

[¹⁸F]Fluorid markierte Desoxyglukose ([¹⁸F]FDG) wird analog zu nicht markierter Glukose in die Zelle aufgenommen und akkumuliert dort. Daher ist [¹⁸F]FDG geeignet, die Stoffwechselaktivität im Gewebe darzustellen (näheres siehe 1.3.3.) Für die PET Aufnahme wurde gewichtsadaptiert 222-370 MBq [¹⁸F]-FDG intravenös appliziert, nachdem die Kinder sechs Stunden nüchtern waren. Vor der Injektion befanden sich die Patienten für 20 Minuten in einem entspannten oder schlafenden Zustand und der Blutzuckerspiegel wurde kontrolliert (BZ-Werte <120 mg/dl).

Alle Aufnahmen wurden 30 Minuten später in einem 3-D-Modus mit einem ECAT ART PET Scanner (CTI PET Systems, Knoxville, TN) durchgeführt. Die aufgezeichneten Daten wurden für Streuung korrigiert. Der Algorithmus der Rückprojektion (3DRP, Hann Filter, Kern-FWHM 7.3) ergab 47 Schichten, die je aus einer 128×128 Matrix mit einem Zoom-Faktor von 2 bestanden (Voxelgröße: 2,574 x 2,574x 3,375 mm³).

2.3.2. Iktale SPECT

Zu den Grundlagen der SPECT siehe Kapitel 1.3.4. Während der iktalen SPECT Aufnahme wurde kontinuierlich ein EEG aufgezeichnet und das Kind per Video überwacht. Ein Neuropädiater befand sich am Bett des Patienten, um innerhalb der ersten Sekunden des Anfalles Technetium-99m-Hexamethyl Propylen Amine-Oxime (99mTc-HMPAO) (Medi-Physics; Amersham Healthcare, Arlington Heights, IL, U.S.A.) zu injizieren. Durch nachträgliches Begutachten des Video-EEGs konnte bestätigt werden, dass keine Applikation später als 10 Sekunden nach Beginn des Anfalls durchgeführt wurde.

Die SPECT Aufnahmen wurden innerhalb von 60-120 Minuten nach der Injektion mit der Siemens Multi SPECT3 Kamera, die über drei Detektorköpfe verfügt (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland), mit einem niedrigenergetischen und hochauflösenden Kollimator aufgezeichnet.

Es wurden 120 Bilder aufgenommen, dabei erfolgte die Aufnahme der Einzelbilder mit einem Intervall von 60s unter der Verwendung einer 128×128 Matrix. Die transaxialen Bilder wurden mit einem Butterworthfilter rückprojiziert (cut-off 0,3/cm, 7. Ordnung, Zoomfaktor: 1,23) und zum Erstellen der sagittalen und koronaren Bilder rekonstruiert.

Die koronaren, sagittalen und transaxialen Aufnahmen wurden ausgewertet. Kriterium für die korrekte Lokalisation einer Hyperfusion war die signifikant ansteigende oder abfallende Intensität verglichen mit Regionen der kontralateralen Hemisphäre und entfernten Arealen beider Hemisphären.

2.3. EEG-fMRT und Quellenanalyse

2.3.1. Versuchsablauf

Das EEG wurde außerhalb des Scanners angelegt und die korrekte Aufzeichnung überprüft. Alle Kinder wurden für die Messung 30 Minuten vor Beginn mit 75mg/kg Chloralhydrat sediert. Um die EEG-Elektroden und Kabel zu sichern, Bewegung zu vermindern und den Komfort zu verbessern, wurden Schaumstoffkissen zur Polsterung des Kopfes des Patienten verwendet.

Ein Pädiater war während der gesamten Aufnahme anwesend und überwachte das EEG.

2.3.2. Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) im MRT

Das EEG wurde kontinuierlich während der fMRT-Aufnahme abgeleitet. Es wurden 30 Elektroden nach dem 10-20 System (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T7, T8, P7, P8, Fz, Cz, Pz, Oz zuzüglich FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10) mit der Referenzelektrode zwischen Fz und Cz genutzt. Zwei zusätzliche Elektroden wurden infraorbital des rechten Auges zur Kontrolle der vertikalen Augenbewegung (EOG-Elektrode- Elektrokulogramm) und links paravertebral zur Aufzeichnung des Elektrokardiogramms angebracht, um Augenbewegungen und Pulsartefakte zu berücksichtigen und anschließend korrigieren zu können. Die gesinterten Ag/AgCl- Ringelektroden waren in das so genannte "BrainCap" integriert (Falk-Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Germany), als Teil des MR-kompatiblen EEG Aufnahmesystems "BrainAmp-MR" (Brainproducts Co., Munich, Germany). Die Impedanz der Elektroden wurde unter 7 k Ω gehalten.

Die Signale wurden von einem Verstärker, welcher direkt hinter der Kopfspule platziert war, mit hohem Eingangswiderstand verstärkt. Ein Tiefpassfilter war auf 250Hz, ein Hochpassfilter auf eine Zeitkonstante von 10s eingestellt. Der Analog-Digital-Wandler hat 10 Bit Auflösung bei einem Messbereich von 16,38mV. Die Übertragung zum aufzeichnenden Computer außerhalb des MRT Raumes erfolgte über ein Glasfaserkabel. Das MRT (10MHz Abtastfrequenz) wurde mit dem EEG Verstärker synchronisiert (5kHz Abtastfrequenz). Während der Aufnahme wurde die Korrektur des Gradientenartefakts mit der RecView Software (Brainproducts Co., Munich, Germany) durchgeführt. Dies ermöglichte die visuelle Kontrolle der IEDs während der gesamten Aufnahme.

2.3.4. Datenaufnahme des funktionellen und des anatomischen MRTs

Die Grundlagen der Magnetresonanztomographie sind unter 1.4.2. erläutert. Für die anatomischen Aufnahmen verwendeten wir T1-gewichtete Aufnahmen, die u.a. den

Liquor dunkel darstellen. Zur funktionellen MRT Aufnahme setzen wir die so genannte EchoPlanarImaging (EPI)-Sequenz ein, bei der kein wiederholter 180° Impuls eingespielt wird und somit sehr schnelle Aufnahmen vorgenommen werden können.

Sowohl die BOLD-sensitiven als auch die hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahmen wurden mit einer Feldstärke von 3-Tesla in einem Philips Achieva Kernspintomographen (Philips, Best, Niederlande) und mit einer üblichen 8 Kanal SENSE Kopfspule aufgezeichnet. Die BOLD-sensitive T2*-gewichtete Gradient-Echo planar imaging (EPI) Sequenz wurde mit einer Repetitionszeit von 2250 ms, einer Echozeit von 45 ms, einer Bildmatrix von 64 x 64 und einem Flipwinkel von 90° aufgezeichnet. Jeder gewonnene Datensatz des Hirns (Volumen) bestand aus 30 Schichten mit einer Schichtdicke von 3.5 mm (field of view = 200 mm, siehe Tabelle 2). Während der 20minütigen Aufnahme wurden 545 Volumen aufgezeichnet. Die ersten fünf Bilder wurden verworfen, um eine stabile longitudinale Magnetisierung zu gewährleisten. Eine anatomische Aufnahme zur Überlagerung des Ergebnisses der Auswertung der funktionellen Bilder wurde mit einer T1-gewichteten drei dimensional MPR Sequenz registriert. (1 mm Schichtdicke bei 150 Schichten, 208 x 208 Bildmatrix, field of view = 208 mm, Echozeit 3.6 ms, Repetitionszeit 7.8 ms, Flipwinkel 80°, Anzahl der Messwiederholungen =2).

	TR	TE	Matrix	Flipwinkel	Schichten	Schichtdicke
MPR-Sequenz	7,8ms	3,6ms	208 x 208	80°	150	1mm
EPI-Sequenz (540 Volumen)	2250ms	45ms	64 x 64	90°	30	3,5mm

Tabelle 3. Parameter für die MRT/fMRT-Aufnahmen

2.3.5. Datenverarbeitung des EEG

2.3.5.1. Artefaktkorrektur und Markierung des EEG

Die aufgezeichneten EEG-Daten wurden mit Hilfe der Brain Vision Analyzer Software (Brainproducts Co., München, Deutschland) weiterverarbeitet. Da während der Messung im MRT eine elektromagnetische Störung des EEGs durch das statische und dynamische Magnetfeld auftrat, war es notwendig, die so entstandenen Gradientenartefakte im EEG mit der so genannten „averaged artefact subtraction“ (AAS)-Methode (Allen et al., 1998, Allen et al., 2000) zu beseitigen.

Anschließend erfolgte ein Downsampling auf 250 Hz und es wurde ein Hochpassfilter mit 1,6Hz sowie ein Tiefpassfilter mit 75Hz angewandt. Pulsartefakte wurden mit dem „multiple source correction“ (MSC) Algorithmus der Brain Electrical Source Analysis Software 5.2. (BESA, MEGIS Software Co., München, Deutschland) entfernt (Siniatchkin et al., 2007).

Die IEDs wurden in BESA mit der Methode von Bast et al. (2004) halbautomatisch markiert: Zunächst wurde manuell ein typischer IED markiert, der mit den IEDs übereinstimmt, die in Routine EEGs gesehen wurden. Es folgte die automatische Markierung über einen Algorithmus, der einen Musterabgleich mit diesem typischen IED durchführte. Anschließend wurden die detektierten IEDs manuell überprüft und unklare Markierungen aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die so ausgewählten IEDs wurden im Folgenden sowohl als Zeitreihe in der fMRT-Auswertung als auch für die EEG-Quellenanalyse verwendet.

2.3.5.2. Datenverarbeitung zur Quellenanalyse

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, verhinderte die Kombination aus AAS- und MSC-Methode eine Verzerrung der IEDs durch Artefakte (Siniatchkin et al., 2007), so dass das im MRT aufgezeichnete EEG auch für die Quellenanalyse verwendet werden konnten. Die markierten IEDs wurden mit einer Zeitspanne von +/- 500 ms um den peak gemittelt. Zur Vorverarbeitung wurde mit der „Spherical Model with Anatomical constraints (SMAC) Transformations“-Methode (Spinelli et al., 2000) ein Kopfmodell erzeugt, welches auf das individuelle strukturelle MRT sowie ein realistisches best fitting sphere-Modell (optimales angepasstes Kugelschalenmodell) basiert. Dieses Modell wird aus dem individuellen MRT-Bild erzeugt. Anschließend wurden die MRT-Aufnahmen mit SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in die graue und weiße Substanz segmentiert, um in der grauen Substanz mit regelmäßigen Abständen ein Voxelgitter festzulegen, welches 3,500 to 4,500 Lösungspunkte und damit mögliche Quellpunkte ergibt. Wieder mit der Software SMAC wurde ein „three-shell spherical lead field“ für diese Lösungspunkte und die 30 Oberflächenelektroden berechnet. Standardisierte sphärische Elektrodenkoordinaten wurden für alle Patienten entsprechend dem 10-20 System genutzt. Um das inverse Problem zu lösen,

verwendeten wir den Local autoregressive average (LAURA)-Algorithmus, der auf „distributed linear solution“ (verteilte lineare Lösung) basiert (Grave de Peralta Menendez et al., 2001; Grave de Peralta Menendez et al., 2004; Michel et al., 2004a (Review)). Die errechneten inversen Lösungen wurden auf die individuelle strukturelle MRT-Aufnahme überlagert und kamen mit der Software Cartool von Denis Brunet (<http://brainmapping.unige.ch/Cartool.htm>) zur Darstellung. Die Quellenverteilung wurde für die Zeitpunkte des 50%igen Anstiegs und für das Maximum des gemittelten IED betrachtet.

2.3.5. Datenauswertung der funktionellen MRT-Aufnahme

Um die Hirnareale darstellen zu können, deren MRT-Signale während der IEDs ansteigen, waren eine Reihe von Arbeitsschritten nötig. Diese entsprechen dem üblichen Vorgehen bei fMRT-Studien auch für andere Fragestellungen. Die Vorverarbeitung befasst sich zunächst mit Signaländerungen, die durch Artefakte bedingt sind.

Diese ergeben sich durch minimale Bewegungen, physiologische Bewegungen (Pulsschlag, Atmung, Schluckbewegungen etc.), regionale Bildartefakte aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden, Flussartefakte in der Nähe großer Gefäße und Systemrauschen aufgrund von thermischen Rauschens.

Die gewonnenen Daten wurden mit MRICro (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html) in das benötigte Analyze-Format konvertiert. Die Bearbeitung der funktionellen sowie der anatomischen Bilder erfolgte mit der SPM5-Software (Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) basierend auf dem Basisprogramm MATLAB, Version 7.1 (Math Works, Inc., USA). Hierbei handelt es sich um eine Software zur Auswertung mathematisch-statistischer Daten, welche weltweit von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Analyse von funktionellen bildgebenden Daten verwendet wird. Ebenfalls mit SPM5 erfolgten in späteren Arbeitsschritten die Anfertigung des statistischen Modells, die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse.

2.3.5.1. Vorverarbeitung

Segmentierung

In diesem Schritt wurde die anatomische MRT-Aufnahme in die graue und weiße Substanz sowie in die Liquorräume segmentiert. Diese Aufteilung ist für die weitere Analyse des EEG-fMRT nicht relevant.

Realignment

Trotz sedierter und durch Schaumstoffpolster fixierter Patienten kam es zu minimalen Bewegungen in den 3 Raumrichtungen und um die 3 möglichen Rotationsachsen. Bereits eine solche Bewegung macht die Zuordnung von Signaländerungen zu bestimmten Hirnregionen unmöglich. Deshalb wurden Unterschiede zwischen den 540 Volumen detektiert (siehe Abbildung 2) und alle Aufnahmen durch Drehung und Kippung dem ersten Bild angepasst, so dass die anatomischen Strukturen auf allen Volumen die gleiche Position einnehmen.

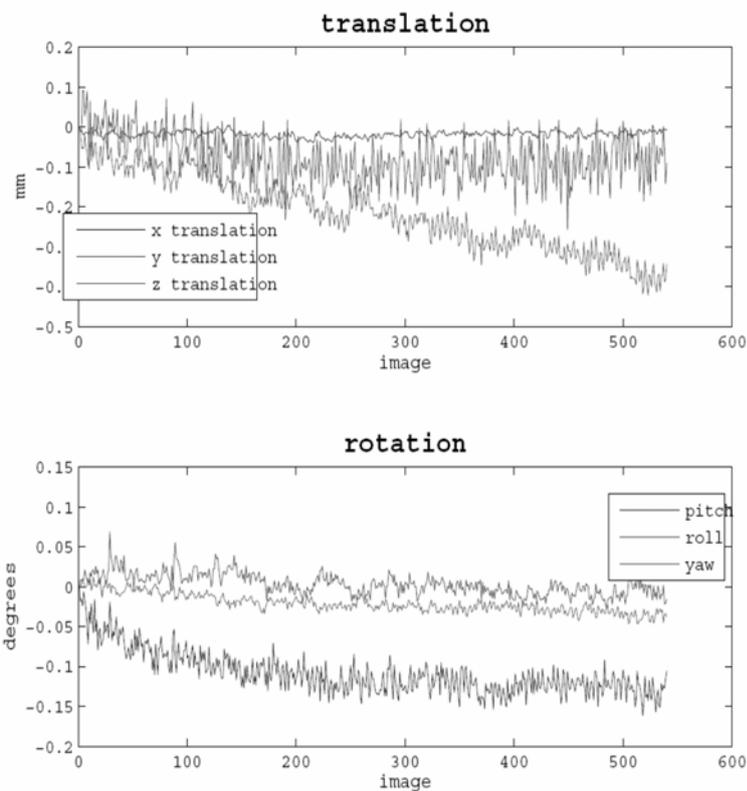


Abbildung 2. Beispielhafte Darstellung der Bewegungen eines Patienten

Coregistrierung

Um die Signaländerung den anatomischen Strukturen zuordnen zu können, musste in einem späteren Schritt das Ergebnis der statistischen Analyse auf die hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahmen überlagert werden. Damit dies möglich war, wurden im Schritt der Coregistrierung das anatomische Bild und die EPI-Bilder durch mathematische Verzerrung soweit angepasst, bis eine optimale Übereinstimmung erfolgte.

Glätten

In diesem Arbeitsschritt wurden die eigentlichen Signale herausgefiltert, die von statistischem Rauschen überlagert werden. Ein Hochpassfilter (128s) eliminierte niederfrequente Signale. Neben dieser zeitlichen Filterung wurde eine räumliche Filterung verwendet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Grundlage dafür ist, dass der Signalverlauf über die 540 Volumen einzelner aufgenommener Bildpunkte (Voxel) stark mit dem der benachbarten korreliert ist, während bei dem überlagerten statistischen Rauschen nur eine geringe Korrelation erwartet wird. Bei der räumlichen Filterung wurde deshalb der Signalintensitätswert eines Voxels durch den Mittelwert der umliegenden Voxel ersetzt. Dadurch löschte sich das unkorrelierte Rauschen gegenseitig aus (Klose et al. 1999). In dieser Studie wurden benachbarte Voxel mit einem isotropen Gauss'schen Kernel von 6mm einbezogen. Die räumliche Filterung hatte den visuellen Effekt einer Weichzeichnung.

2.3.5.2. Statistische Auswertung

Um die MRT-Signalunterschiede zwischen allen Aufnahmen, zu deren Zeitpunkten keine IEDs auftraten, und allen Aufnahmen, zu deren Zeitpunkten IEDs vorhanden waren, darzustellen, wurden im letzten Schritt die vorverarbeiteten Signale auf statistischen Parameterbildern („statistical parametric maps“, Aktivierungsbilder) abgebildet. Die Zeitreihe der markierten IEDs wurde mit einer Regressionsanalyse, in der jeder IED als einzelnes Ereignis aufgefasst wird, statisch ausgewertet. Jedes Ereignis produzierte eine stick function, die mit der canonischen hämodynamischen Antwortfunktion (peak bei 6 s, Undershoot: 16s, Kernlänge: 32s), wie in SPM5 implementiert, gefaltet wurde (siehe auch Erläuterung Abschnitt 1.4.2.). Daraus

ergab sich ein erwarteter zeitlicher Signalverlauf bei den Voxeln, die einer Aktivierung durch die IEDs unterliegen. Der erwartete Signalverlauf in Zusammenhang mit den IEDs wurde nun mit dem reellen Signalverlauf jedes einzelnen Voxels verglichen und übereinstimmende Areale dargestellt.

Statistisch wurde bei jedem Probanden ein einseitiger T-Test zum Nachweis der aktivierten Voxel durchgeführt. Zur Darstellung signifikanter Voxel-Unterschiede wurde $p < 0,05$ gewählt. SPM 5 bot mit der False Discovery Rate Methode (Genovese et al., 2002) die Möglichkeit durch multiple Vergleiche des gesamten Gehirns eine Korrektur der Voxel durchzuführen. Wenn multiple Tests angewendet werden, dann ist die False Discovery Rate der Anteil der falsch positiven Voxel an allen positiven Voxeln (Genovese et al., 2002). Diese Korrektur war notwendig, da bei mehreren tausend Voxeln damit zu rechnen ist, dass einige Bildpunkte falsch positiv sind.

Die Berechnung erfolgte für jeden Bildpunkt ohne regionale Eingrenzung. Eine Karte stellte die aktivierten Bildpunkte dar, indem die statistisch signifikanten Voxel farblich hervorgehoben werden.

2.3.5.3. Anatomische Lokalisation

Die hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahmen dienen der Zuordnung der errechneten Aktivierungsgebiete zu anatomischen Strukturen. Die individuellen statischen Parameterbilder wurden farbkodiert und die Karte der aktivierten Bildpunkte wird in SPM5 auf das individuelle coregistrierte T1-Bild überlagert. Voxel in gelb-rot kennzeichnen einen regionalen Anstieg des BOLD Signals.

3. Ergebnisse

Bei allen Patienten traten ausreichend IEDs während der MRT Aufnahme auf (siehe Tab. 2). Jeder gemittelte IED war soweit frei von Rauschen, dass er auch für die Quellenanalyse genutzt werden konnte.

Da alle Kinder für die Untersuchung sediert wurden, führte Bewegung nicht zu einer Beeinträchtigung der Analyse. Die Bewegungsausmaße lagen für die Patienten 1-3 und 6 während der gesamten Messung im korrigierbaren Bereich (Abbildung 3). Patient 4 und 5 erwachten zum Ende der Messung, so dass die letzten Volumen nicht in die Analyse einbezogen wurden (Abbildung 4).

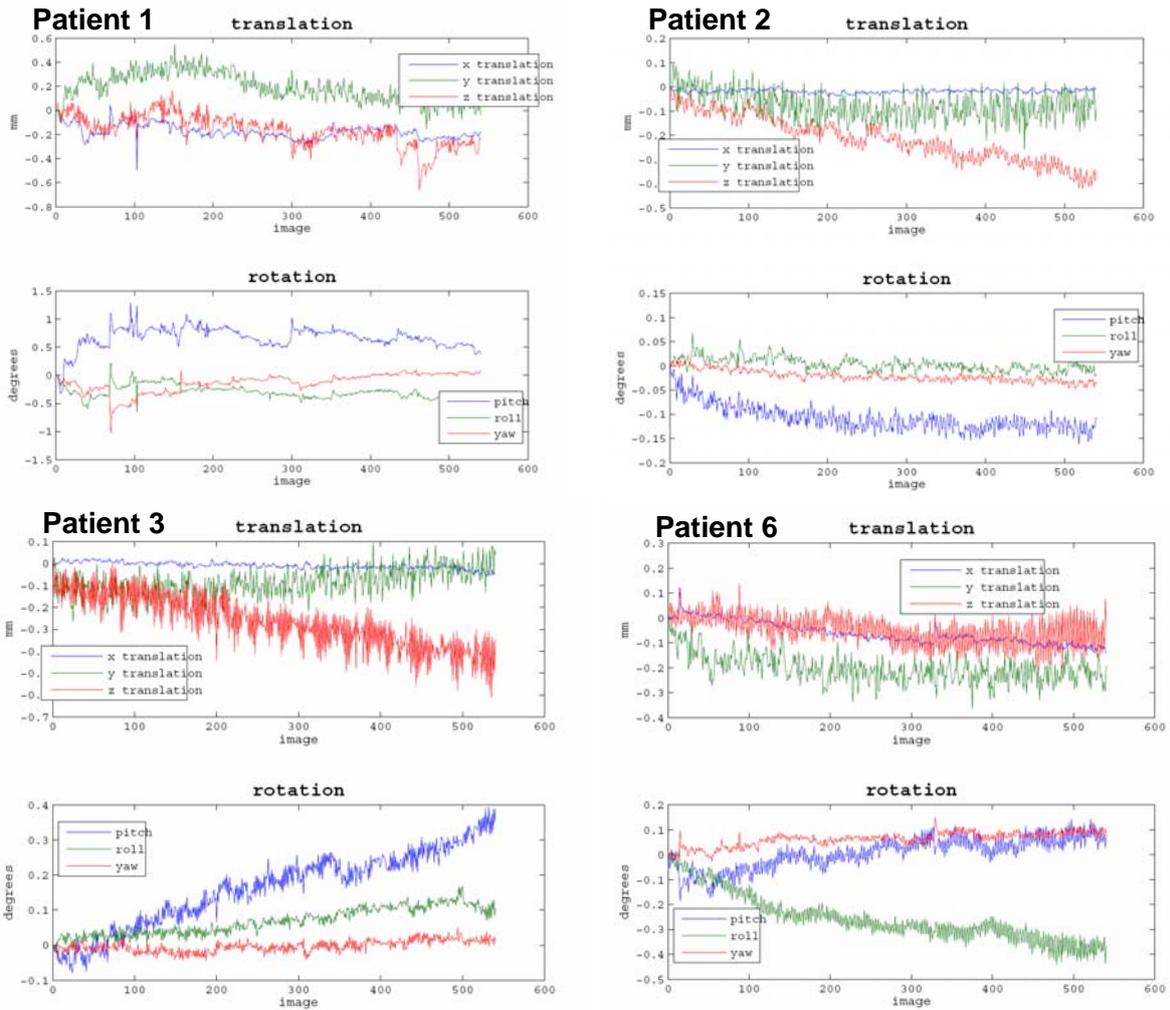


Abbildung 3. Bewegungen der Patienten 1,2,3 und 6 in den drei Raum- und Rotationsrichtungen zeitlich über die 540 Volumina

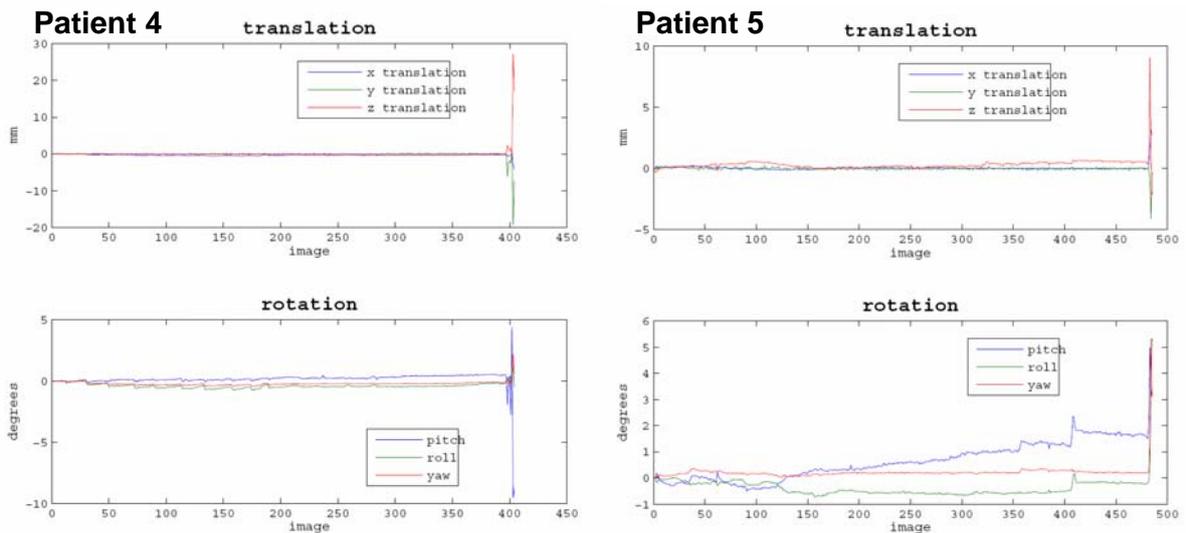


Abbildung 4. Bewegungen der Patienten 4,5 in den drei Raum- und Rotationsrichtungen zeitlich über die 540 Volumina

3.1. Ergebnisse des EEG-fMRT

Alle Patienten zeigten signifikante BOLD-Signal Änderungen ($p < 0,05$, korrigiert mit der False Discovery Rate Methode) und bei fünf von sechs Patienten (Ausnahme Pat. Nr. 4) war ein Cluster dieser Änderungen übereinstimmend mit der erwarteten epileptogenen Zone. Bei fünf der sechs Patienten (Ausnahme Pat. Nr. 1) stellte sich die BOLD-Signal Änderung ausgedehnter dar als der erwartete epileptogene Fokus.

3.2. Ergebnisse der Quellenanalyse

Bei allen sechs Patienten stimmten die Areale der initialen epileptischen Aktivität in der Quellenanalyse, d.h. zum Zeitpunkt bei 50% Anstieg des IEDs, mit denen der erwarteten epileptogenen Zone überein. Bei fünf der sechs Patienten, mit Ausnahme des Patienten Nr. 6, konnte die Ausbreitung der neuronalen Aktivität als eine Änderung der Quellenlokalisierung gesehen werden. Diese verlagerte Quelle lag bei allen Patienten in demselben Hirnlappen, in dem die Quelle auch zu Beginn der epileptischen Aktivität auftrat.

3.3. Kombination der EEG-fMRT mit der Quellenanalyse

Bei vier Patienten (Pat. Nr. 1, 2, 5 und 6) ergab sich sowohl zu Beginn als auch bei der Ausbreitung der IEDs eine Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis des EEG-fMRT und der Quellenanalyse. Mit der Quellenanalyse konnten die ausgedehnten Cluster im EEG-fMRT in Beginn- und Ausbreitungsareale differenziert werden. In den übrigen zwei Fällen stimmte wenigstens ein Cluster der signifikanten BOLD-Signal Änderung mit der Ausbreitung (Patienten 3 und 4) entsprechend der Quellenanalyse überein.

3.3. Ergebnisse der einzelnen Patienten

Alle erhobenen Befunde der Patienten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Pat	Iktales EEG	Langzeit-Video-EEG	PET/SPECT	Quellenanalyse Beginn/Ausbreitung	EEG-fMRT Beginn/Ausbreitung	erwarteter epileptogener Fokus	IED-Anzahl im EEG-fMRI
1	temporal rechts	(fronto-) temporal rechts	temporal rechts	temporal rechts /temporal rechts	temporal rechts /temporal rechts	temporal rechts	81
2	Frontal rechts/links	frontal rechts 80%, frontal links 20%	frontal rechts	frontal zentral /frontal lateral rechts	frontal zentral /frontal lateral rechts	frontal rechts	222
3	temporal rechts	temporal rechts	temporal rechts	frontaler /dorsaler Temporallappen	- / dorsaler Temporal-lappen	temporal rechts	325
4	temporal links	47% frontal links; 35% temporal links	temporal links	Temporallappen/ Hippokampus	- / Hippokampus	Frontotemporal links	167
5	Linke Hemisphäre	frontotemporal	temporal links	Hippokampus/ lateraler Temporallappen	Hippokampus / lateraler Temporal-lappen	temporal links	105
6	frontal links	frontal links	frontal links	frontal links/ frontal links	frontal links/frontal links	frontal links	223

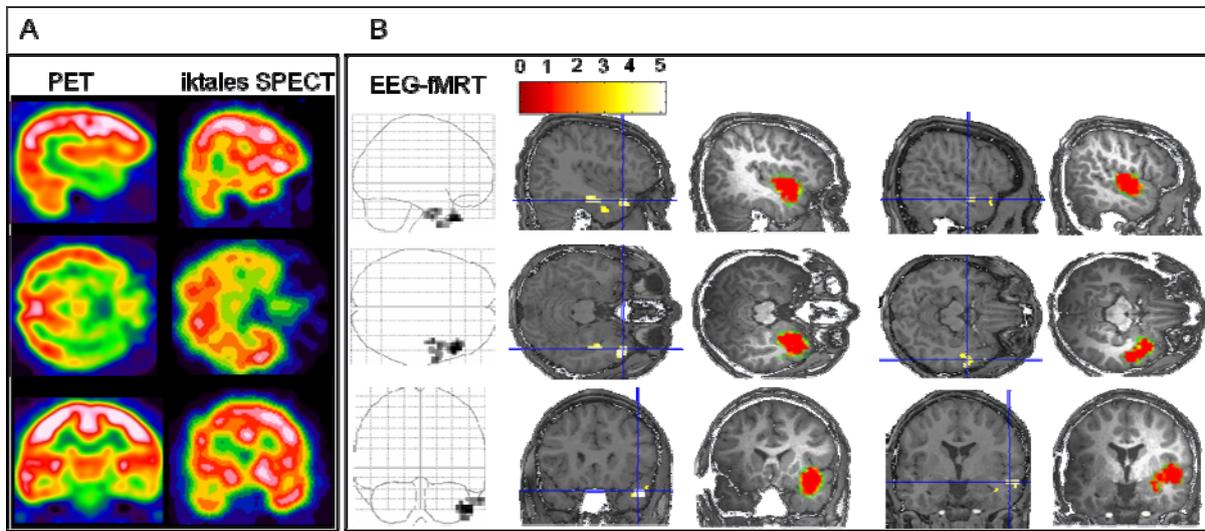
Tabelle 4. Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse von PET, iktalem SPECT, Quellenanalyse und EEG-fMRT der einzelnen Patienten sind in den Abbildungen Patient 1-6 dargestellt. Die Abbildung A zeigt jeweils die Ergebnisse der PET und iktalem SPECT Aufnahmen. Je ausgeprägter die rot-weiß Färbung, desto höher die Metabolisierungs- bzw. Perfusionsrate. Ein Hypometabolismus im Sinne der epileptogenen Zone ist dementsprechend im PET als grün-gelblicher im Vergleich zu kontralateralen Arealen zu sehen, während die Hyperperfusion im iktalem SPECT im Seitenvergleich rot-weißer dargestellt ist.

Die Abbildung B zeigt die Ergebnisse von der EEG-fMRT und der Quellenanalyse. Die erste Spalte stellt eine Überlagerung des EEG-fMRT-Ergebnisses auf ein „Glasgehirn“ dar. In den Spalten zwei und vier sind ausgewählte Bereiche des funktionellen MRT-Ergebnisses aufgeführt, in Spalte zwei das Cluster des EEG-fMRT, welches mit dem Beginn der epileptischen Aktivität laut Quellenanalyse

übereinstimmte und in Spalte vier das Cluster, welches im gleichen Gebiet, wie die Ausdehnung in der Quellenanalyse lag. (Ausnahme Patient 6: Vierte Spalte zeigt das Maximum der BOLD-Signal Änderung). Je gelb-weißer die Cluster zur Darstellung kommen, desto höher lag der T-Wert. Die Ergebnisse der Quellenanalyse sind in den Spalten drei und fünf abgebildet, wobei Spalte drei das Maximum zum Zeitpunkt des 50%igen Anstiegs des IEDs und Spalte fünf das Maximum zum Zeitpunkt des peaks zeigt.

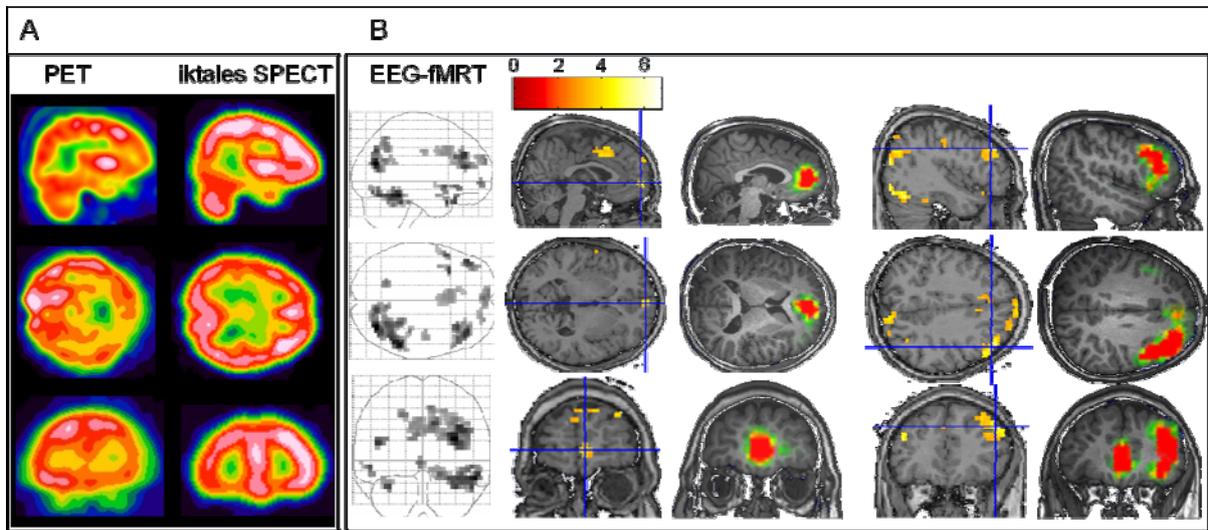
Patient 1



Patient 1 war ein 14,5 Jahre alter Jungen mit Temporallappenepilepsie rechts mit vor allem nächtlichen hypermotorischen Anfällen, die teils durch epigastrische Auren eingeleitet wurden. Zusätzlich bestand eine Verhaltensauffälligkeit.

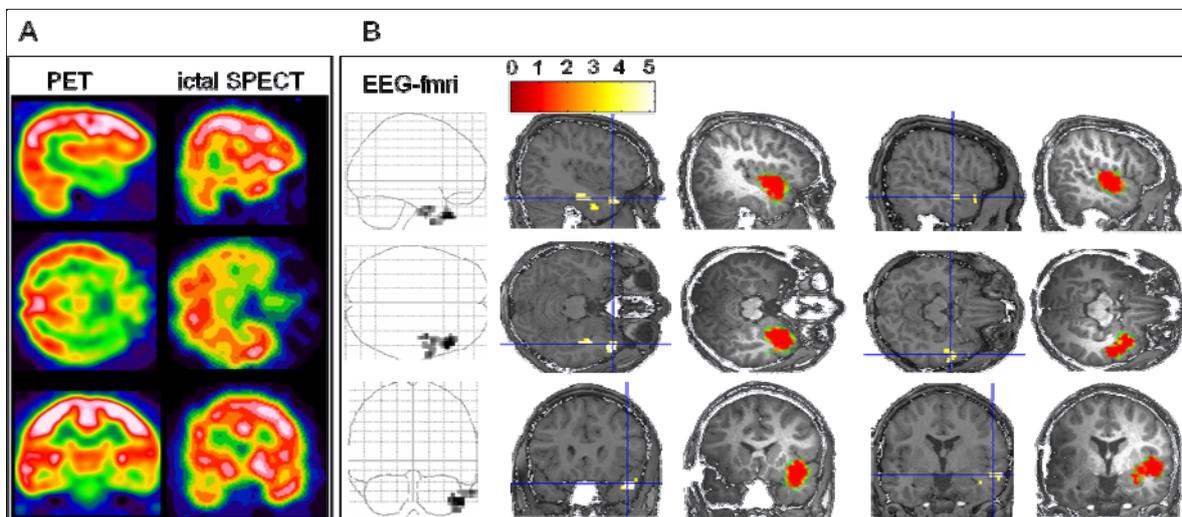
Die erwartete epileptogene Zone lag im rechten Temporallappen und wurde neben PET, iktalem SPECT und Video-EEG-Monitoring auch durch eine fokale kortikale Dysplasie beschrieben (siehe auch Tab.1). Nur bei diesem Patienten lag das Maximum der BOLD-Signal Veränderung in dem erwarteten Bereich. Durch die Quellenanalyse konnten die Areale im EEG-fMRI mit der initialen ($t=5,47$; $p = 0.000$) und der ausgebreiteten ($t = 4.76$; $p = 0.003$) interiktalen epileptischen Aktivität unterschieden werden. Die Quellenanalyse ergab beim peak des IEDs eine mehr dorsolaterale Quelle als zu Beginn der Aktivität.

Patient 2



Patient zwei war ein 12 jähriges Mädchen mit kryptogener fokaler Epilepsie mit komplex-fokalen Anfällen und hypermotorischen Anfällen. Zusätzlich lag eine neuropsychologische Störung der Aufmerksamkeit, der Aktivität und der auditiven Merk- und Lernfähigkeit sowie eine Entwicklungsverzögerung und Dyskalkulie vor. Der epileptogene Fokus wurde bei dieser Patientin frontal rechts erwartet. Die Ausbreitung der interiktalen epileptischen Aktivität konnte sowohl im fMRT als auch in der Quellenanalyse nachvollzogen werden. Sie verlagerte sich innerhalb der rechten Hemisphäre von mediofrontal ($t = 4.58$; $p = 0.001$) nach laterofrontal ($t = 5,73$; $p = 0.000$).

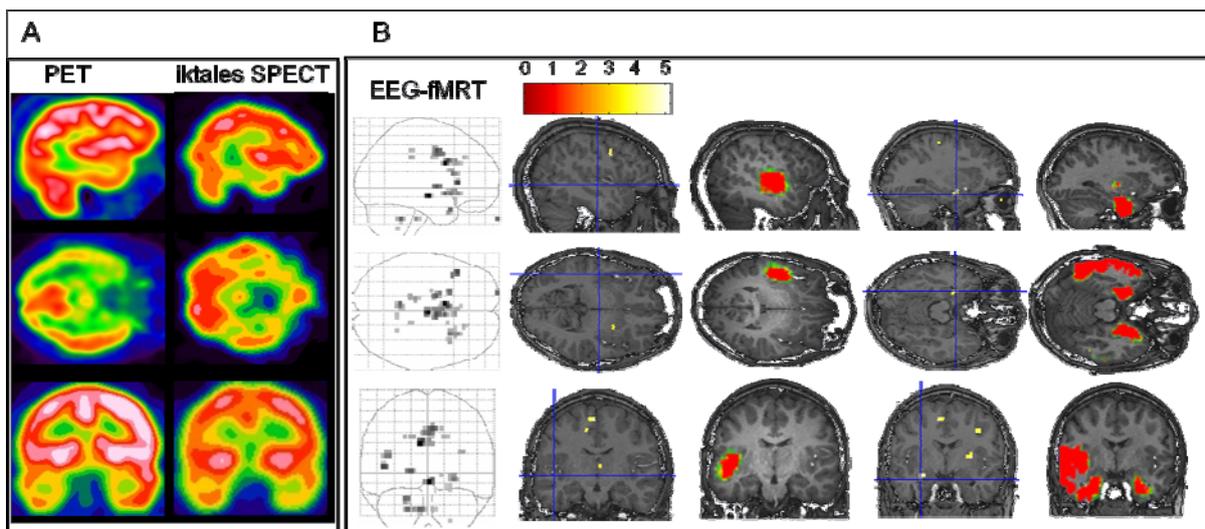
Patient 3



Bei Patient 3 handelte es sich um einen 5,5 Jahre alten Jungen mit symptomatischer Temporallappenepilepsie rechts mit komplex fokalen Anfällen sowie leichter Intelligenzminderung mit deutlicher Verhaltensstörung und leichter motorischer Entwicklungsverzögerung.

Die erwartete epileptogene Zone inklusive der fokalen kortikalen Dyplasie im rechten Temporallappen konnte bei diesem Patienten mit der Quelle, die den Beginn der interiktalen epileptischen Aktivität zeigte, in Einklang gebracht werden. Die Quellenanalyse zeigte eine Ausbreitung in dorsalere Abschnitte. Während das Areal des Beginns der Aktivität nicht im funktionellen MRT zu finden war, zeigte sich ein Cluster übereinstimmend mit der Ausbreitung ($t = 4.29$; $p = 0.005$). Weitere Cluster waren vorhanden, die auch kontralateral homologe Areale mit einbezogen.

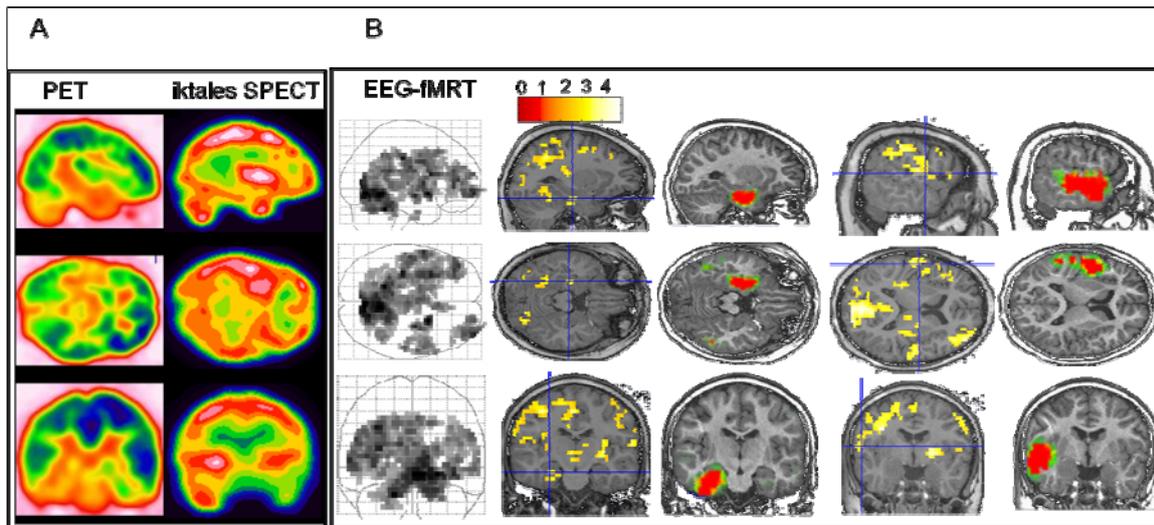
Patient 4



Patient 4 war ein 7 Jahre alter Junge, der an einer kryptogenen fokalen Epilepsie mit auditorischen Auren und komplex fokalen Anfällen sowie rechtsseitigen Kloni litt.

Die zu erwartende epileptogene Zone befand sich im linken Temporallappen. Die Quellenanalyse lokalisierte die initiale epileptische Aktivität in den linken lateralen Temporallappen und propagierte in beide Hippocampi. Die BOLD-Signal Veränderungen stimmten mit der Ausbreitung in den linken Hippocampus überein ($t = 4.38$; $p = 0.011$).

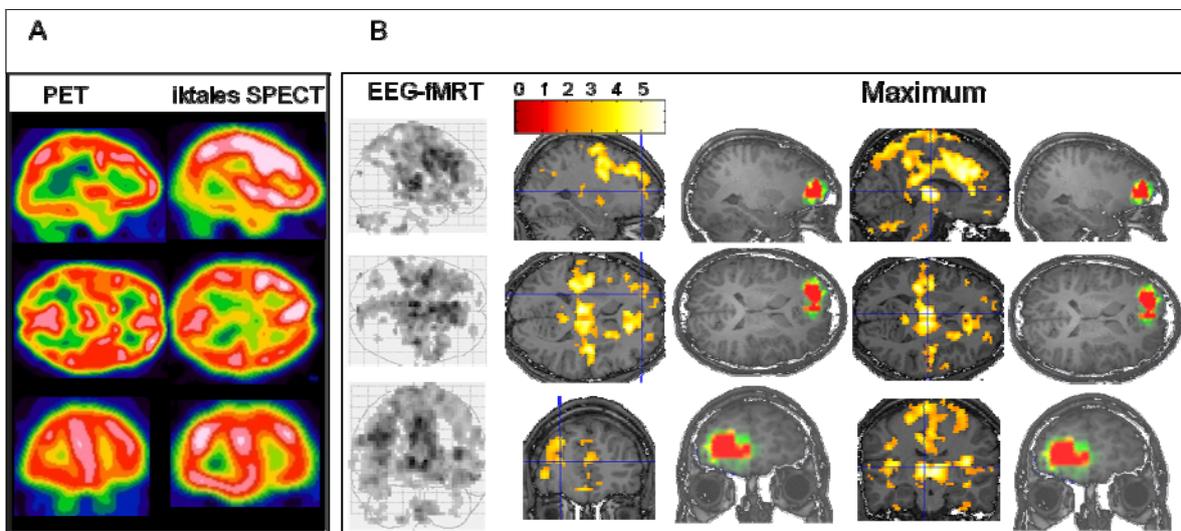
Patient 5



Patient 5 war ein 7 Jahre alter Junge mit symptomatischer fokaler Temporallappen-Epilepsie mit sekundär generalisierten tonischen und klonischen Anfällen sowie einer Lernstörung mit verminderter Aufmerksamkeit und Konzentration.

Die erwartete epileptogene Zone befand sich ebenso wie die fokale kortikale Dysplasie in dem linken Temporallappen. Die Quellenanalyse ergab einen Beginn der interiktalen epileptischen Aktivität in dem linken Hippocampus und eine Ausbreitung in den linken lateralen Temporallappen. Zwei Cluster mit signifikanter BOLD-Signal Änderung stimmten sowohl mit der initialen ($t = 3.39$; $p = 0.015$) als auch mit der ausgebreiteten Aktivität ($t=2.98$; $p = 0.027$) überein.

Patient 6



Bei Patient 6 handelte es sich um ein 15,4 Jahre altes Mädchen mit symptomatischer fokaler Epilepsie mit sekundär generalisierten tonisch-klonischen rechts betonten Anfällen sowie Myoklonien mit geistiger Behinderung und diskreter Hemiparese recht.

Die erwartete epileptogene Zone lag zusammen mit einer ausgedehnten kortikalen Dysplasie im linken Frontalkortex. Die Quellenanalyse wies keinen Unterschied zwischen dem Zeitpunkt des 50%igen Anstiegs und der Spitze des IED auf. Die funktionelle MRT zeigte neben einem Anstieg des BOLD-Signals am Rand der kortikalen Dysplasie ($t = 3.21$; $p = 0.010$) weitere Cluster im Sinne eines ausgedehnten Netzwerkes. Das Maximum der Signaländerung befand sich im Thalamus.

4. Diskussion

Mit dieser Studie sollte untersucht werden, ob die EEG-fMRT in Kombination mit einer Quellenanalyse eingesetzt werden kann, um in der pädiatrischen prächirurgischen Diagnostik die epileptische Zone näher einzugrenzen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die von den IEDs abhängigen BOLD-Signal-Änderungen bei fünf von sechs Patienten mit dem erwarteten epileptogenen Fokus übereinstimmten. Dieser war definiert durch übereinstimmende Ergebnisse von ictalem EEG, PET, ictaler SPECT und, wenn vorhanden, der fokalen kortikalen Dysplasie. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Quellenanalyse, die auf dem Modell der räumlich verteilten Quellen basiert, hilft, ausgedehnte Aktivierungen zu differenzieren und zu interpretieren.

Der Goldstandard zur Bestimmung der epileptogenen Zone ist die Anfallsfreiheit nach einer epilepsiechirurgischen Intervention, insbesondere Resektion (Rosenow und Lüders, 2001). Bis November 2008 wurde keiner der untersuchten Patienten operiert. Der operierte Bereich ist meist größer als die epileptogene Zone selbst: Nach einer Operation mit anschließender Anfallsfreiheit kann zwar gesagt werden, dass die epileptogene Zone in diesem Areal lag, welche genaue Ausdehnung sie aber eingenommen hat, ist nicht eindeutig.

Der Wert von PET und ictaler SPECT zur Lokalisation der epileptogenen Zone wurde wiederholt beschrieben (Juhász et al., 2003; Lawson et al., 2000; Lee et al., 2005; Kaminska et al., 2003., Kaiboriboon et al., 2002; Ollenberger et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Kongruenz von MRT, PET und ictaler SPECT Kindern mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie durch einer chirurgischen Intervention zu 94 % zu anfallsfrei wurden; dies traf auch bei 92 % der Kinder zu, bei denen nur PET und ictaler SPECT kongruent waren (Kurian et al., 2007). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie angenommen, dass die Kongruenz zwischen ictalem EEG, PET, ictaler SPECT und eventuell vorhandener Läsion neue bildgebende Verfahren, wie EEG-fMRI und EEG-Quellenanalyse, validieren konnte.

In vorherigen Studien validierten die Autoren, die BOLD-Signal Veränderungen bei Kindern unterschiedlich: in einem Fall durch Vergleiche mit intrakraniellen Elektroden, in zwei Fällen mit dem Ergebnis der SPECT und in 16 Fällen mit der Läsion und dem Spike-Feld (DeTiége et al., 2007, Jacobs et al., 2007), bei 8 Patienten mit dem Ergebnis der Quellenanalyse und bei 7 Patienten mit dem erwarteten Fokus (entsprechend des bekannten Syndroms) (Boor et al., 2003, Boor et al., 2007; Leal et al., 2006; Leal et al., 2007; Lengler et al., 2007). In den meisten Fällen stimmte zumindest ein Cluster signifikanter BOLD-Signal-Änderungen mit dem erwarteten Fokus der epileptischen Aktivität oder der erwarteten epileptogenen Zone überein. Jedoch zeigten sich in allen vorausgegangenen Studien bei Kindern zusätzliche Areale im Gehirn mit hämodynamischen Änderungen.

Mithilfe einer umfassenden Validierung - Kongruenz von ictalem EEG, PET, ictaler SPECT und Läsion - konnte diese Studie zeigen, dass bei den meisten Patienten ein Areal mit hämodynamischer Änderung kongruent zur erwarteten epileptogenen Zone war. Zusätzlich zeigten sich aber auch hier ausgedehntere hämodynamische Antworten in anderen Gehirnteilen. Der Grund für diese weit gestreute Signaländerung ist noch nicht genau verstanden.

Diese Signaländerungen könnten das Ergebnis einer zu niedrigen Schwellensetzung bei der Korrektur für multiple Vergleiche sein (Chumbley und Friston 2009). Das Setzen der geeigneten Schwelle ist ein kritischer Punkt bei funktionellen bildgebenden Verfahren. Eine zu konservative Schwelle kann falsch negative Ergebnisse erbringen, eine zu niedrige Schwelle kann dagegen Areale rein zufällig als aktiviert darstellen (Lengler et al., 2007, Zijlmans et al., 2007).

Außerdem ist das Modell für die fMRT-Statistik wahrscheinlich suboptimal, da nur ein kleiner Teil der IEDs allein durch Betrachten des Oberflächen EEGs detektiert wird (Nayak et al., 2004, Liston et al., 2006) oder da die Erkennung der IEDs durch die Artefakt-Korrektur (z.B. von MRT- und Puls-Artefakten) limitiert ist (Siniatchkin et al., 2007).

Zusätzlich sind die Kinder in dieser Studie in Sedierung untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass Chloralhydrat eine Änderung der IED-Häufigkeit und ein verändertes EEG-Spektrum bedingen kann (Sisson and Siegel, 1989; Thoresen et al., 1997).

Eine weitere, physiologische Erklärung für eine ausgedehnte Aktivierung basiert auf der Annahme, dass von der epileptogenen Zone entfernte BOLD-Signaländerungen koaktivierte Gehirnareale anzeigen, die jedoch nicht mit synchronen EEG-Entladungen einhergehen, wie sie im Oberflächen-EEG gesehen werden könnten (Federico et al., 2005; Kobayashi et al., 2006). Die ausgedehnten Signaländerungen könnten einem neuronalen Netzwerk entsprechen.

Es zeigt sich, dass die Interpretation des EEG-fMRTs in der pädiatrischen prächirurgischen Diagnostik nicht aus sich selbst heraus erfolgen kann, sondern dass mindestens eine weitere Methode benötigt wird, um die ausgedehnten Cluster zu deuten. Die fMRT ist charakterisiert durch eine geringe zeitliche Auflösung und erlaubt keine Differenzierung zwischen Beginn und Ausbreitung der interiktalen epileptischen Aktivität. Man kann die Hypothese erheben, dass einige Cluster im fMRT-Ergebnis im Rahmen des neuronalen Netzwerkes mit der initialen epileptischen Aktivität und andere aktivierte Hirnareale mit der ausgebreiteten Aktivität einhergehen. Die EEG-Quellenanalyse ist eine Methode, die zwischen der beginnenden und der ausgebreiteten Aktivität differenzieren kann (Michel et al., 2004b, Lantz et al., 2003a). Man kann EEG-fMRT und Quellenanalyse als komplementär zueinander auffassen, wenn man bedenkt, dass ersteres über eine hohe räumliche, letzteres über eine hohe zeitliche Auflösung verfügt. Die Verwendung der Dipol-gestützten Quellenanalyse ergab dabei gegensätzliche Ergebnisse. Auf der einen Seite konnten Boor et al., (2007) eine gute Übereinstimmung zwischen Dipol-Quellen und Clustern mit signifikanten BOLD-Signaländerungen bei 4 Kindern mit benigner Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes zeigen. Auf der anderen Seite war die Lokalisation der Dipol-Quellen im Durchschnitt 3,3 cm von den Voxeln mit signifikanten BOLD-Signaländerungen bei 17 Erwachsenen entfernt (Bagshaw et al., 2006). Bei diesen Patienten stimmen die Gebiete mit epileptischer Aktivität, erfasst durch intrakranielle EEG-Aufnahmen, besser mit den Clustern des EEG-fMRT überein als mit dem Ergebnis der Dipol-Quellenanalyse (Béнар et al., 2006). Weil IEDs bei den benignen Epilepsien mit zentrotemporalem Spike einfacher zu lokalisieren sind und einen klaren Weg der Ausbreitung beinhalten, scheint die Dipol-Quellenanalyse für die benignen Epilepsien geeignet. Die Untersuchung der IEDs bei kryptogenen oder symptomatischen therapierefraktären Epilepsien scheint dagegen schwieriger (Bast et al., 2005,

Patarraia et al., 2008). Eine Quellenanalyse, die auf das Modell der räumlich verteilten Quellen basiert, ist für kryptogene oder symptomatische Epilepsieformen von Vorteil. Während Dipol-Quellen nur das Zentrum der IED Erzeugung messen und somit bei räumlich ausgedehnten Quellen nicht exakt sein können, werden räumlich verteilte Quellen genauer gesetzt (Kobayashi et al., 2005). Tatsächlich konnten Grava et al. (2008) zeigen, dass zumindest Teile der BOLD-Signaländerungen eine hohe Übereinstimmung mit den räumlich verteilten Quellen bei den meisten erwachsenen Patienten mit kryptogener und symptomatischer Epilepsie haben. In unserer Studie lokalisierte die Quellenanalyse die jeweilige Quelle der beginnenden epileptischen Aktivität in allen Fällen in die erwarteten epileptogenen Zonen und zeigten - mit Ausnahme eines Falles - die Ausbreitung der Aktivität. In vier Fällen kam es zu einer guten Übereinstimmung zwischen hämodynamischen Änderungen und der Quellen-Lokalisation, sowohl zum Zeitpunkt des Beginns als auch dem der Ausbreitung, in zwei Fällen zur Ausbreitung.

Die immer noch unzureichende Übereinstimmung zwischen den fMRT Analysen und Quellenanalysen könnte durch verschiedene Einschränkungen entstanden sein. Erstens nutzten wir zur Quellenanalyse der ausgebreiteten Aktivität den Peak des IEDs. Es wurde in dieser Studie nicht die späte Propagation nach diesem Peak untersucht, da diese häufig multidirektional ist und die Quellenanalyse so weniger genau sein kann (Lantz et al., 2003a; Ebersole and Hawes-Ebersole, 2007). Auch wenn in früheren Arbeiten gezeigt wurde, dass die genaueste Lokalisation des Ursprungs der elektrischen Aktivität durch den Zeitpunkt bei 50%igem Anstieg des IEDs erreicht wird und dass die Aktivität zum Zeitpunkt des Maximums des IED bereits Propagation beinhaltet (Scherg et al., 1999; Lantz et al., 2003a), hält die epileptische Aktivität länger als bis zum Zeitpunkt des IED-Peaks an. Deshalb kann vermutet werden, dass die ausgedehnten BOLD-Antworten auch auf eine späte Propagation nach dem Peak oder sogar der langsamen Welle nach dem IED zugeordnet werden könnte. Zweitens kann die relativ geringe Zahl an Oberflächen-Elektroden ein weiteres Hindernis sein. Lantz et al. (2003b) demonstrierten, dass bei einer Erhöhung der Elektrodenzahl von 31 auf 63 ein signifikanter Anstieg der Präzision der Lokalisation mit verteilten Quellen zustande kam. Michel et al. (2004a) vermutete, dass mindestens 60 Elektroden benötigt werden, um das elektrische Feld an der Oberfläche richtig abzubilden. Deshalb könnte die Verwendung von nur 30 Oberflächenelektroden in der vorliegenden Studie zu schlechteren Ergebnissen

führen und eine unzureichende Übereinstimmung zwischen fMRT- und Quellenanalyse- Ergebnissen erklären. Des Weiteren wurde in dieser Studie ein best-fitting spheres model als Annäherung an das reale Kopfvolumen verwendet. Auch „boundary“ und „finite“ Elemente-Modelle können und werden verwendet. Diese berücksichtigen das inhomogene Leitungsvermögen der verschiedenen Gehirnanteile, um das elektrische Feld für die inversen Lösungen des EEGs zu berechnen (Ding et al., 2007). Erstere Modelle sind auch dadurch limitiert, dass die einzelnen Gewebeanteile geschlossen und elektrisch homogen sein müssen, was nicht der Realität entspricht. Die Verwendung des „Finite Elemente“ Modells ist durch die große Anzahl an Elementen begrenzt, die benötigt werden, um alle Details der Gewebestruktur darzustellen und um den Lösungsraum für die elektrische Quellenanalyse adäquat wiederzugeben. Damit kann der Bedarf an Rechenkapazität inklusive Speicherplatz sehr groß werden (Neilson et al., 2005). Somit kann das einfachere best-fitting spheres Modell von Vorteil sein. In dieser Studie verwendeten wir das rechnerisch schnelle „Spherical Model with Anatomical constraints“ (SMAC), welches erfolgreich in verschiedenen klinischen und experimentellen Arbeiten eingesetzt wurde (Michel et al., 2004b; Phillips et al., 2005; Sperli et al., 2006). Ohne einen direkten Vergleich der verschiedenen Methoden kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die nur begrenzte Übereinstimmung des Ergebnisses des fMRT mit dem der Quellenanalyse auf die Verwendung des best-fitting spheres Models zurückzuführen ist.

Trotz dieser Einschränkungen, konnte die vorliegende Studie zeigen, dass die EEG Quellenanalyse basierend auf dem Modell der räumlich verteilten Quellen helfen kann, die Gehirnareale mit hämodynamischen Antworten zu differenzieren, ob sie zu der Zone des Beginns der epileptischen Aktivität oder ihrer Ausbreitung gehören. Demzufolge kann die Quellenanalyse verwendet werden, um die Ergebnisse der EEG-fMRT-Untersuchungen im Kindesalter bei Patienten mit therapierefraktären kryptogenen und symptomatischen Epilepsien zu validieren und zu interpretieren.

4.1. Ausblick

Die Studie zeigte, dass bei Kindern mit symptomatischer und kryptogener Epilepsie die Methoden EEG-fMRT und Quellenanalyse einen weiteren Aufschluss über die beteiligten Areale im Gehirn bei interiktaler Aktivität erbringen und in der Zusammenschau mit anderen Verfahren lokalisatorischen Wert in der prächirurgischen Diagnostik haben.

In weiteren Studien sollte dies bei einer größeren Anzahl von Patienten mit ähnlich umfassender Hypothese über die epileptogene Zone wiederholt werden. Außerdem kann ein Vergleich der aktivierten Areale mit den OP-Gebieten bei anschließender Anfallsfreiheit als Goldstandard erfolgen.

Die Methodiken der verschiedenen Verfahren sollten in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht und verbessert werden. Die Bereinigung der Artefakte, die während der EEG-fMRT Aufzeichnung durch das Magnetfeld im EEG auftreten, kann verbessert werden, um weitere IEDs zu detektieren und um anschließend genauere Modelle zu erstellen.

Auch auf dem Gebiet der Quellenanalyse sollten weitere Arbeiten folgen: Es gibt verschiedene Methoden, die auf verteilte Quellen basieren, diese können in klinischen Studie verglichen werden, insbesondere sollte der Nutzen einer größeren Anzahl von EEG-Kanälen und individuellen Kopfmodellen untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Kinder mit einer Epilepsie, die nicht auf Medikamente ansprechen, können durch einen operativen Eingriff geheilt werden. In der prächirurgischen Diagnostik dieser Kinder ist es notwendig die epileptogene Zone eindeutig zu bestimmen: dazu bedarf es Hypothesen. Verschiedene Verfahren (Elektroenzephalographie, Magnetresonanztomographie, Positron-Emissions-Tomographie, Single-Photon-Emissionscomputertomographie) werden aktuell angewandt. Doch keine der genannten Methoden kann die epileptogene Zone mit der erforderlichen Sicherheit eingrenzen, jede hat Limitationen, so dass es auf die Zusammenschau der Verfahren ankommt.

Deshalb wurde in dieser Studie erstmalig bei Kindern mit symptomatischen und kryptogenen fokalen Epilepsien die Kombination aus der simultanen Ableitung von Elektroenzephalographie und der Aufzeichnung von funktioneller Magnetresonanztomographie in Kombination mit einer Quellenanalyse untersucht.

Die Kombination von Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie ist eine nicht invasive Methode, die hämodynamische Veränderungen im gesamten Gehirn während interiktaler epileptischer Aktivität detektieren kann. Dabei werden bei 540 Magnetresonanz-Aufnahmen mit schnellen Sequenzen die Unterschiede dargestellt, die einerseits zwischen den Aufnahmen bestehen, bei denen eine interiktale epileptische Aktivität im Elektroenzephalogramm zu sehen war und andererseits zwischen den Aufnahmen, bei denen dies nicht der Fall war.

In früheren Studien bei Kindern mit verschiedenen Epilepsieformen zeigte sich jedoch, dass die Ergebnisse selten lokalisiert, sondern meist ausgedehnt zur Darstellung kamen. Daher untersuchten wir, ob eine Kombination mit einer Quellenanalyse, die auf verteilten Quellen basiert, diese ausgedehnten Aktivierungsareale zeitlich differenzieren kann.

Wir wählten von 26 Patienten, die an einem epilepsiechirurgischen Programm teilnahmen, sechs Patienten aus, die einen klaren erwarteten epileptogenen Fokus durch Übereinstimmung von Positron-Emissions-Tomographie, iktaler Single-Photon-Emissionscomputertomographie und Video-Elektroenzephalographie zeigten. Bei allen Patienten fanden wir eine signifikante Signaländerung in der

Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie sowie eine Übereinstimmung mit der erwarteten epileptogenen Zone bei fünf Patienten. Bei fünf Patienten sahen wir zusätzlich ausgedehnte Aktivierungsareale. Die Quellenanalyse zeigte, dass der Beginn der interiktalen epileptischen Aktivität bei allen Patienten in der erwarteten epileptogenen Zone lag und bei fünf Patienten eine Verlagerung in nahe Gehirnregionen erfolgte. Diese Ausbreitungen der Quellen korrespondierten mit Arealen der Signaländerungen im funktionellen MRT.

Die Kombination von Elektroenzephalographie und funktioneller Magnetresonanztomographie ist eine Methode, die signifikante Aktivierungen im Bereich der epileptogenen Zone zeigen kann, jedoch sind diese Aktivierungen meist darüber hinaus ausgebreitet, so dass es zusätzlicher Methoden bedarf, diese ausgedehnten Bereiche zu erklären. Die Quellenanalyse, die auf verteilte Quellen basiert, ist in der Lage, die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie durch die hohe zeitliche Auflösung zu interpretieren und für die prächirurgische Diagnostik zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

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

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

Allen, P.J., Josephs, O., Turner, R., 2000. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage* 12, 230–239.

Bagshaw, A.P., Kobayashi, E., Dubeau, F., Pike, G.B., Gotman, J., 2006. Correspondence between EEG–fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage* 30, 417–425.

Bast, T., Oezkan, O., Rona, S., Stippich, C., Seitz, A., Rupp, A., Fauser, S., Zentner, J., Rating, D., Scherg, M., 2004. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 45, 621–631.

Bast, T., Ramantani, G., Boppel, T., Metzke, T., Ozkan, O., Stippich, C., Seitz, A., Rupp, A., Rating, D., Scherg, M., 2005. Source analysis of interictal spikes in polymicrogyria: loss of relevant cortical fissures requires simultaneous EEG to avoid MEG misinterpretation. *NeuroImage* 25, 1232–1241.

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., Shinnar, S., Levy, S.R., Testa, F.M., 1999. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 40(4), 445–452.

Berg, A.T., Kelly, M.M., 2006. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 47(2):431–436.

Bloch, F., Hansen, W., Packard, M., 1946. The nuclear induction experiment. *Phys. Rev.* 70, 474–485

Boor, S., Vucurevic, G., Pfeleiderer, C., Stoeter, P., Kutschke, G., Boor, R., 2003. EEG-related functional MRI in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 44, 688–692.

Boor, R., Jacobs, J., Hinzmann, A., Bauermann, T., Scherg, M., Boor, S., Vucurevic, G., Pfeleiderer, C., Kutschke, G., Stoeter, P., 2007. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign Rolandic epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 118, 901–909.

Bourgeois, M., Di Rocco, F., Sainte-Rose, C., 2006. Lesionectomy in the pediatric age. *Childs Nerv. Syst.* 22, 931–935.

Brinkmann, B.H., O'Brien, T.J., Webster, D.B., Mullan, B.P., Robins, P.D., Robb, R.A., 2000. Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPECT. *Nucl. Med. Commun.*, 21(6), 545–551.

Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magn. Res. Med.*, 39, 855-864.

Cascino, G.D., 2008. When drugs and surgery don't work. *Epilepsia* 49 Suppl 9:79-84

Chumbley, J.R., Friston, K.J., 2009. False discovery rate revisited: FDR and topological inference using Gaussian random fields. *NeuroImage* 44 (1), 62–70.

Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy, 1997. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 38(11),1255-1256

De Tiège, X., Laufs, H., Boyd, S.G., Harkness, W., Allen, P.J., Clark, C.A., Connelly, A., Cross, J.H., 2007. EEG–fMRI in children with pharmaco-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 48 (2), 385–389.

Devous, M.D. Sr., Thisted, R.A., Morgan, G.F., Leroy, R.F., Rowe, C.C., 1998. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 39(2),285-293.

Ding, L., Worrell, G.A., Lagerlund, T.D., He, B., 2007. Ictal source analysis: localization and imaging of causal interactions in humans. *NeuroImage* 34 (2), 575–586.

Doose, H., 1998. *Epilepsien im Kindes-und Jugendalter*, 11th ed. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg.

Duncan, J.S., 1997. Imaging and epilepsy. *Brain*, 120(2), 339–377

Ebersole, J.S., Hawes-Ebersole, S., 2007. Clinical application of dipole models in the localization of epileptiform activity. *J. Clin. Neurophysiol.* 24 (2), 120–129.

Engel, J. Jr., International League Against Epilepsy (ILAE), 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42 (6), 796–803.

Engel, J. Jr., Brown, W.J., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Crandall, P.H., 1982a. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol.* 12(6), 518-528.

Engel, J. Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Crandall, P.H., 1982b. Comparative localization of epileptic foci in partial epilepsy by PCT and EEG. *Ann Neurol.* 12(6), 529-537

Engel, J. Jr., Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., 1982c. Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol.* 12(6):510-517

Federico, P., Archer, J.S., Abbott, D.F., Jackson, G.D., 2005. Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges: an EEG–fMRI study at 3 T. *Neurology* 64 (7), 1125–1130.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. Jr., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League

Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4), 470-472.

Forsgren, L., Bucht, G., Eriksson, S., Bergmark, L., 1996. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 37(3), 224-229.

Fox P., Raichle M., Mintun M., Dence C (1998) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241: 462-464.

Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.P., Poline, J.B., Frith, C., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.

Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols, T., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15(4), 870-878.

Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C.E., Helmstaedter, C., 2005. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 128, 2822–2829.

Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Dubeau, F., 2006. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *J. Magn. Reson. Imaging* 23, 906–920.

Grave de Peralta Menendez, R., Gonzalez Andino, S., Lantz, G., Michel, C.M., Landis, T., 2001. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr.* 14 (2), 131–137.

Grave de Peralta Menendez, R., Murray, M.M., Michel, C.M., Martuzzi, R., Gonzalez Andino, S.L., 2004. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *NeuroImage* 21 (2), 527–539.

Grova, C., Daunizeau, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Lina, J.M., Dubeau, F., Gotman, J., 2008. Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG–fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage* 39 (2), 755–774.

Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J.M., Bénar, C.G., Benali, H., Gotman, J., 2006. Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *Neuroimage*. 29(3), 734-753.

Höfling, O., Mirow, B., Becker, G., 1994. Physik Lehrbuch für Unterricht und Selbststudium. Ferd. Dümmlers Verlag.

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

Jacobs, J., Hawco, C., Kobayashi, E., Boor, R., LeVan, P., Stephani, U., Siniatchkin, U., Gotman, J., 2008a. Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy. *NeuroImage* 40, 601–614.

Jacobs, J., Rohr, A., Moeller, F., Boor, R., Kobayashi, E., LeVan Meng, P., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M., 2008b. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using EEG–fMRI. *Epilepsia* 49, 816–825.

Juhász, C., Chugani, D.C., Muzik, O., Shah, A., Asano, E., Mangner, T.J., Chakraborty, P.K., Sood, S., Chugani, H.T., 2003. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 60 (6), 960–968.

Juhász, C., Chugani, D.C., Muzik, O., Watson, C., Shah, J., Shah, A., Chugani, H.T., 2000. Is epileptogenic cortex truly hypometabolic on interictal positron emission tomography? *Ann Neurol.* 48(1), 88-96.

Kaiboriboon, K., Lowe, V.J., Chantarujikapong, S.I., Hogan, R.E., 2002. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia* 43 (4), 408–414.

Kaminska, A., Chiron, C., Ville, D., Dellatolas, G., Hollo, A., Cieuta, C., Jalin, C., Delalande, O., Fohlen, M., Vera, P., Soufflet, C., Dulac, O., 2003. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. *Brain* 126, 248–260.

Klose U., Erb M., Raddi A., Grodd W. (1999): Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie, Neue Untersuchungsmethoden mit innovativer Technologie. *Electromedica*; 67 (1):27- 36.

Knowlton, R.C., 2006. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav.* 8(1):91-101.

Kobayashi, K., Yoshinaga, H., Ohtsuka, Y., Gotman, J., 2005. Dipole modeling of epileptic spikes can be accurate or misleading. *Epilepsia* 46 (3), 397–408.

Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Aghakhani, Y., Andermann, F., Dubeau, F., Gotman, J., 2006. Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia* 47 (2), 343–354.

Kurian, M., Spinelli, L., Delavelle, J., Willi, J.P., Velazquez, M., Chaves, V., Habre, W., Meagher-Villemure, K., Roulet, E., Villeneuve, J.G., Seeck, M., 2007. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord.* 9 (1), 20–31.

Kuzniecky, R.I., Knowlton, R.C., 2002. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol.* 22(3), 279-288.

Kwong, K., 1995. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. *Magn. Reson. Q.* 11, 1-20.

Lantz, G., Spinelli, L., Seeck, M., de Peralta Menendez, R.G., Sottas, C.C., Michel, C.M., 2003a. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J. Clin. Neurophysiol.* 20 (5), 311–319.

Lantz, G., Grave de Peralta, R., Spinelli, L., Seeck, M., Michel, C.M., 2003b. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin. Neurophysiol.* 114, 63–69.

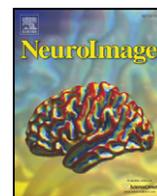
Laufs, H., Duncan, J.S., 2007. Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Curr. Opin. Neurol.* 20 (4), 417–423.

Lauterbur, P., 1973. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242,190-191.

- Lawson, J.A., O'Brien, T.J., Bleasel, A.F., Haindl, W., Vogrin, S., Cook, M.J., Bye, A.M., 2000. Evaluation of SPECT in the assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. *Neurology* 55, 1391–1393.
- Leal, A., Dias, A., Vieira, J.P., Secca, M., Jordão, C., 2006. The BOLD effect of interictal spike activity in childhood occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 47 (9), 1536–1542.
- Leal, A.J., Nunes, S., Martins, A., Secca, M.F., Jordão, C., 2007. Brain mapping of epileptic activity in a case of idiopathic occipital lobe epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). *Epilepsia* 48 (6), 1179–1183.
- Lee, J.J., Kang, W.J., Lee, D.S., Lee, J.S., Hwang, H., Kim, K.J., Hwang, Y.S., Chung, J.K., Lee, M.C., 2005. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure* 14, 213–220.
- Lee, S.K., Lee, S.Y., Yun, C.H., Lee, H.Y., Lee, J.S., Lee, D.S., 2006. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. *Neuroradiology*. 48, 678–684.
- Lengler, U., Kafadar, I., Neubauer, B.A., Krakow, K., 2007. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG–functional MRI study. *Epilepsy Res.* 75 (1), 29–38.
- Liston, A.D., Lund, T.E., Salek-Haddadi, A., Hamandi, K., Friston, K.J., Lemieux, L., 2006. Modelling cardiac signal as a confound in EEG–fMRI and its application in focal epilepsy studies. *NeuroImage* 30 (3), 827–834.
- Liu, S., An, N., Yang, H., Yang, M., Hou, Z., Liu, L., Liu, Y., 2007. Pediatric intractable epilepsy syndromes: reason for early surgical intervention. *Brain Dev.* 29 (2), 69–78.
- Liu, Y., Yang, T., Yang, X., Liu, I., Liao, W., Lui, S., Huang, X., Chen, H., Gong, Q., Zhou, D., 2008. EEG–fMRI study of the interictal epileptic activity in patients with partial epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 268, 117–123.
- Mandeville, J.B., Marota, J.J.A., Ayata, C., Moskowitz, M.A., Weisskoff, R.M., Rosen, B.R., 1999a. MRI measurement of the temporal evolution of relative CMRO₂ during rat forepaw stimulation. *Magn. Res. Med.*, 42, 944–951.
- Mandeville, J.B., Marota, J.J.A., Ayata, C., Zaharchuk, G., Moskowitz, M.A., Rosen, B.R., Weisskoff, R.M., 1999b. Evidence of a Cerebrovascular Postarteriole Windkessel With Delayed Compliance. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 19, 679–689.
- Mandeville, J.B., Jenkins, B.G., Kosofsky, B.E., Moskowitz, M.A., Rosen, B.R., Marota, J.J.A., 2001. Regional sensitivity and coupling of BOLD and CBV changes during stimulation of rat brain. *Magn. Res. Med.*, 45, 443–447.
- Merlet, I., Gotman, J., 1999. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology* 110, 1013–1028
- Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R., 2004a. EEG source imaging. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2195–2222.

- Michel, C.M., Lantz, G., Spinelli, L., De Peralta, R.G., Landis, T., Seeck, M., 2004b. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J. Clin. Neurophysiol.* 21 (2), 71–83.
- Moehring, J., Moeller, F., Jacobs, J., Wolff, S., Boor, R., Jansen, O., Stephani, U., Siniatchkin, M., 2008. Non-REM sleep influences results of fMRI studies in epilepsy. *Neurosci. Lett.* 43, 1–66.
- Nayak, D., Valentín, A., Alarcón, G., García Seoane, J.J., Brunnhuber, F., Juler, J., Polkey, C.E., Binnie, C.D., 2004. Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. *Clin. Neurophysiol.* 115 (6), 1423–1435.
- Neilson, L.A., Kovalyov, M., Koles, Z.J., 2005. A computationally efficient method for accurately solving the EEG forward problem in a finely discretized head model. *Clin. Neurophysiol.* 116 (10), 2302–2314.
- Newton, M.R., Berkovic, S.F., Austin, M.C., Rowe, C.C., McKay, W.J., Bladin, P.F., 1995. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 59(1), 26-30
- Ollenberger, G.P., Byrne, A.J., Berlangieri, S.U., Rowe, C.C., Pathmaraj, K., Reutens, D.C., Berkovic, S.F., Scheffer, I.E., Scott, A.M., 2005. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging* 32, 1311–1316.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.K., Tank, D.W., 1990a. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 87, 9868-9872.
- Ogawa, S., Lee, T., Nayak, A., Glynn, P., 1990b. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68-78.
- Ogawa, S., Lee, T., 1990. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 16, 9-18.
- Patariaia, E., Feucht, M., Lindinger, G., Aull-Watschinger, S., Baumgartner, C., 2008. Combined electroencephalography and magnetoencephalography of interictal spikes in benign rolandic epilepsy of childhood. *Clin. Neurophysiol.* 119 (3), 635–641.
- Phillips, C., Mattout, J., Rugg, M.D., Maquet, P., Friston, K.J., 2005. An empirical Bayesian solution to the source reconstruction problem in EEG. *NeuroImage* 24 (4), 997–1011.
- Purcell, E., Torrey, H., Pound, R., 1946. Resonance absorption by nuclear moments in a solid. *Phys. Rev.* 69, 37-38.
- Rosenow, F., Lüders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124 (Pt 9), 1683–1700.
- Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhemke, M., Liston, A., Friston, K., Duncan, J.S., Fish, D.R., Lemieux, L., 2006. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG–fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 1088 (1), 148–166.
- Scherg, M., Bast, T., Berg, P., 1999. Multiple source analysis of interictal spikes: goals, requirements, and clinical value. *J. Clin. Neurophysiol.* 16 (3), 214–224.

- Schmidt, D., 2009. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav.* 15(1), 56-65
- Schuele, S.U., Lüders, H.O., 2008. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* 7(6), 514-524.
- Seeck, M., Lazeyras, F., Michel, C.M., Blanke, O., Gericke, C.A., Ives, J., Delavelle, J., Golay, X., Haenggeli, C.A., de Tribolet, N., Landis, T., 1998. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106 (6), 508–512.
- Siniatchkin, M., Moeller, F., Jacobs, J., Stephani, U., Boor, R., Wolff, S., Jansen, O., Siebner, H., Scherg, M., 2007. Spatial filters and automated spike detection based on brain topographies improve sensitivity of EEG–fMRI studies in focal epilepsy. *NeuroImage* 37 (3), 834–843.
- Sisson, D.F., Siegel, J., 1989. Chloral hydrate anesthesia: EEG power spectrum analysis and effects on VEPs in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 11 (1), 51–56.
- Sperli, F., Spinelli, L., Seeck, M., Kurian, M., Michel, C.M., Lantz, G., 2006. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 47 (6), 981–990.
- Spinelli, L., Andino, S.G., Lantz, G., Seeck, M., Michel, C.M., 2000. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr.* 13 (2), 115–125.
- Téllez-Zenteno, J.F., Dhar, R., Wiebe, S., 2005. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 128(Pt 5):1188-98.
- Theodore, W.H., Newmark, M.E., Sato, S., Brooks, R., Patronas, N., De La Paz, R., DiChiro, G., Kessler, R.M., Margolin, R., Manning, R.G., 1983. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Ann Neurol.* 14(4),429-437.
- Thoresen, M., Henriksen, O., Wannag, E., Laegreid, L., 1997. Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 102 (2), 152–157.
- Yacoub, E., Huu, T., Ugurbil, K. & Hu, X., 1998. Further evaluation of the initial negative response in functional magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41, 436-441.
- Zijlmans, M., Huiskamp, G., Hersevoort, M., Seppenwoolde, J.H., van Huffelen, A.C., Leijten, F.S., 2007. EEG–fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain*130 (Pt 9), 2343–2353.



Combination of EEG–fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmacoresistant focal epilepsies

Kristina Groening^a, Verena Brodbeck^b, Friederike Moeller^a, Stephan Wolff^c, Andreas van Baalen^a, Christoph M. Michel^b, Olav Jansen^c, Rainer Boor^{a,d}, Gert Wiegand^a, Ulrich Stephani^{a,d}, Michael Siniatchkin^{a,*}

^a Neuropaediatric Department, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany

^b Functional Brain Mapping Laboratory, Neurology Clinic, University Hospital and University of Geneva, Switzerland

^c Institute of Neuroradiology, University Medical Centre Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

^d Northern German Epilepsy Centre for Children and Adolescents, Raisdorf, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 December 2008

Revised 12 February 2009

Accepted 15 February 2009

Available online 2 March 2009

Keywords:

EEG–fMRI

EEG source analysis

Children

Focal epilepsy

ABSTRACT

Simultaneous recording of EEG and functional MRI (EEG–fMRI) is a promising tool that may be applied in patients with epilepsy to investigate haemodynamic changes associated with interictal epileptiform discharges (IED). As the yield of the EEG–fMRI technique in children with epilepsy is still unclear, the aim of this study was to evaluate whether the combination of EEG–fMRI and EEG source analysis could improve localization of epileptogenic foci in children. Six children with an unambiguous focus localization were selected based on the criterion of the consistency of ictal EEG, PET and ictal SPECT. IEDs were taken as time series for fMRI analysis and as averaged sweeps for the EEG source analysis based on the distributed linear local autoregressive average (LAURA) solution. In four patients, the brain area with haemodynamic changes corresponded to the epileptogenic zone. However, additional distant regions with haemodynamic response were observed. Source analysis located the source of the initial epileptic activity in all cases in the presumed epileptogenic zone and revealed propagation in five cases. In three cases there was a good correspondence between haemodynamic changes and source localization at both the beginning and the propagation of IED. In the remaining three cases, at least one area of haemodynamic changes corresponded to either the beginning or the propagation. In most children analysed, EEG–fMRI revealed extended haemodynamic response, which were difficult to interpret without an appropriate reference, i.e. a priori hypothesis about epileptogenic zone. EEG source analysis may help to differentiate brain areas with haemodynamic response.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Pre-surgical evaluation of pharmacoresistant focal epilepsies requires unambiguous focus identification by means of a comprehensive diagnostic workup using a number of neuroimaging techniques (Kurian et al., 2007). Simultaneous recording of EEG and blood oxygenation level-dependent (BOLD) functional MRI (EEG–fMRI) is a new, non-invasive imaging tool that allows evaluation of haemodynamic changes in the brain related to interictal epileptiform discharges (IED) (Gotman et al., 2006; Laufs and Duncan, 2007). Significant IED-associated BOLD signal changes have been found in 40–80% of adults suffering from lesional and cryptogenic focal epilepsies (Al-Asmi et al., 2003; Salek-Haddadi et al., 2006; Liu et al., 2008). In the majority of cases, these haemodynamic changes have been concordant with the presumed epileptogenic zone. It has

been suggested that EEG–fMRI represents a useful method which could be included in the presurgical workup for some patients with focal epilepsies (Béнар et al., 2006; Zijlmans et al., 2007).

In children, the threshold to perform invasive investigations is often higher and early surgical treatment is beneficially (Liu et al., 2007; Gleissner et al., 2005; Bourgeois et al., 2006). EEG–fMRI is of particular interest as a non-invasive technique of functional neuroimaging in paediatric epileptology. However, the findings in adults are not directly transferable to children, since the influence of often necessary sedation, age and sleep on the haemodynamic response function (HRF) to IEDs must be taken into account, but has not yet been sufficiently studied (Jacobs et al., 2008a; Moehring et al., 2008). In spite of limitations, EEG–fMRI studies in children have revealed promising results (Boor et al., 2003; Boor et al., 2007; De Tiège et al., 2007; Jacobs et al., 2007; Jacobs et al., 2008b; Leal et al., 2006; Leal et al., 2007; Lengler et al., 2007). On the one hand, most of these studies have shown a significant increase in BOLD signal corresponding to the region of IED localization or the lesion. On the other hand, these studies have demonstrated a weakness of the EEG–fMRI

* Corresponding author. Neuropaediatric Department, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schwanenweg 20, D-24105 Kiel, Germany.

E-mail address: m.siniatchkin@pedneuro.uni-kiel.de (M. Siniatchkin).

technique which often reveals an unexplainable widespread BOLD response exceeding the expected focus. One may hypothesize that the extended BOLD response may be associated with propagation of epileptic activity which is indeed more widespread in children than in adults (Doose, 1998). However, low temporal resolution of fMRI does not allow separation between areas of the initial and the propagated epileptic activity in the revealed IED-associated network. Combination of EEG–fMRI with other imaging techniques, such as PET, SPECT and EEG source analysis, may be advantageous to increase the validity of EEG–fMRI results.

In adults, it has been suggested that the EEG source analysis based on the model of distributed sources is more successful in studying propagated epileptic activity than the dipole model (Bagshaw et al., 2006). This was confirmed by Grova et al. (2008) who demonstrated a high concordance of at least part of the EEG–fMRI results with localization of distributed sources in most patients. Seeck et al. (1998) were able to show in one case the concordance of initial and propagated distributed sources with different clusters in IEDs related/triggered fMRI. In children, Boor et al. (2007) have shown a high correspondence between BOLD signal changes and source localization in patients with benign epilepsy with centro-temporal spikes. It remains to be investigated, however, whether or not pharmacoresistant lesional and cryptogenic epilepsies – the more frequent candidates for epilepsy surgery – also reveal a good correspondence of EEG–fMRI results and EEG source localization. Considering the results of Sperli et al. (2006), who demonstrated that the EEG source analysis based on the distributed source model is able to localize the epileptogenic region correctly in 90% of children with pharmacoresistant focal epilepsy, we hypothesize that the source analysis is able to separate areas of the initial from the propagated epileptic activity within the network revealed by EEG–fMRI in children with lesional and cryptogenic epilepsies. Additionally, we suggest that at least one part of the EEG–fMRI results should correspond to the epileptogenic zone as defined by the good concordance between results of PET studies, ictal SPECT recordings and video-EEG monitoring.

Materials and methods

Subjects

Of 26 children who underwent a presurgical epilepsy programme in the Department of Neuropediatrics at the University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel from November 2005 to June 2008, four boys and two girls with symptomatic and cryptogenic focal epilepsies, aged from 5.5 to 14.5 (mean age: 8.8 ± 2.6 years) at the time of recording, fitted the following inclusion criteria: (1) clear epileptogenic focus in long-term video-EEG; (2) consistency of PET, ictal SPECT and long-term video-EEG as determined by visual inspection. Clinical and demographic characteristics of the group are shown in Table 1. All diagnoses were made according to recommendations of the International League against Epilepsy (Engel and International League Against Epilepsy (ILAE), 2001). The neurological

examination and structural MRI (high-resolution T1-, T2-, FLAIR-T2 and diffusion-weighted imaging) were performed before inclusion in the study. Only patients who presented with therapy-refractory epilepsy and had a clear epileptogenic zone as revealed by long-term video-EEG monitoring were invited for a second admission and investigated with PET, ictal SPECT and EEG–fMRI. For EEG–fMRI recordings, all children were sedated 30 min before MRI scanning (oral chloral hydrate 75 mg/kg), and the data acquisition was started when the children were asleep. A paediatrician was present throughout the examination.

The study was performed according to the declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. The parents had given their written informed consent.

Recordings and Analysis of PET and Ictal SPECT

PET

18F-FDG of 150–300 MBq (adjusted to body weight) was injected intravenously after at least 6 h of fasting. Patients were in a quiet room in a resting state or sleep for 30 min. and blood-sugar surveillance was performed before injection. All data sets were acquired 30 min. after injection in 3D on an Accel PET scanner (CTI PET Systems, Knoxville, TN) upgraded to use collimated Ge-68, single-photon point sources for TX-scanning. Acquired sinogram data were pre-corrected for scatter using the latest numerical implementation of the single-scatter simulation algorithm supplied with the ECAT 7.4 software (provided by the scanner manufacturer). The back-projection algorithm (3DRP) used routinely for reconstruction of clinical brain studies in our division was used (Hann filter, Kernel FWHM 7.3) resulting in 47 slices which consisted of 128×128 matrices with a zoom factor of two (voxel size, $2.574 \times 2.574 \times 3.375$ mm³).

Ictal SPECT

Ictal SPECT studies were performed during continuous scalp EEG and video-monitoring. A neuropaediatrician seated at the bedside of the patient injected [^{99m}Tc]-labelled ECD (NeuroLite, CisBio, IBA-Group, Berlin, Germany) within the first seconds of a seizure. There was no injection-delay of more than 10 s. This was verified by reviewing the video-EEG recording; scans were excluded if the injection ensued after the electroencephalographic seizure pattern had stopped. SPECT images were obtained within 60–120 min. after injection on a triple-head Siemens Multi SPECT3 camera (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) with a low energy, high-resolution collimator.

120 images were acquired using the step and shoot method at an interval of 60 s with a 128×128 matrix. Transaxial images were reconstructed using filtered back-projection with a Butterworth filter (cut-off 0.3, order: 7, zoom factor: 1.23) and realigned to make sagittal and coronal images.

Two experienced nuclear physicians interpreted the PET and ictal SPECT images. Coronal, sagittal, and transaxial images were reviewed. The criterion for correct localization was the significantly increased or decreased intensity as compared to corresponding

Table 1
Patients' clinical data.

Nr	Age (years)	Sex	Type of epilepsy	Lesion	AED ^a	Ictal EEG	Interictal EEG	PET/SPECT	No. of spikes during fMRI	No. of spikes in routine EEG
1	14.5	m	TLE	Multiple subcortical/cortical dysplasia	OXC, LTG	Temporal right	Temporal right	Temporal right	81	120
2	12	f	FLE	Normal	TPM, VPA, OXC	Frontal right/left	Frontal right	Frontal right	222	193
3	5.5	m	TLE	FCD: temporal right	OXC, VPA	Temporal right	Temporal right	Temporal right	325	375
4	13	m	TLE	Normal	LTG, OXC	Temporal left	Frontotemporal left	Temporal left	167	182
5	7	m	TLE	FCD: temporal left	LEV	Left hemisphere	Frontotemporal left	Temporal left	105	128
6	15.4	f	FLE	FCD: frontal left	PT, LTG, OXC	Frontal left	Frontal left	Frontal left	223	137

Abbreviation: TLE: temporal lobe epilepsy, FLE: frontal lobe epilepsy, FCD: focal cortical dysplasia.

^a AED: antiepileptic drug; LEV: levetiracetam; OXC: oxcarbazepine; VPA: valproate; TPM: topiramate, LTG: lamotrigine, PT: phenytoin.

regions in the contralateral hemisphere and remote regions of both hemispheres.

EEG–fMRI recordings

The EEG was continuously recorded inside the MRI scanner from 30 scalp sites (10–20 system plus FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10) with a reference located between Fz and Cz. Sintered Ag/AgCl ring electrodes were attached using the “BrainCap” (Falk-Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Germany) which is part of the MR-compatible EEG recording system “BrainAmp-MR” (Brainproducts Co., Munich, Germany). Electrode impedance was kept below 7 k Ω . Two additional electrodes were placed on the infraorbital ridge of the right eye for recordings of the vertical EOG and on the left perivertebral part of the lower back for electrocardiographic monitoring of heartbeat artefacts. Data were transmitted from a high-input impedance amplifier (250 Hz low-pass filter, 10 s time constant, 16-bit resolution, dynamic range 16·38 mV) which was placed directly behind the head coil inside the scanner room and connected to a computer located outside the scanner room via an optic fiber cable. The scanner (10-MHz sampling rate) was synchronized with the EEG amplifier (5-kHz sampling rate). Online correction of gradient artefacts based on the averaged artefact subtraction (AAS) algorithm was performed using RecView software (Brainproducts Co., Munich, Germany). This enabled visual inspection of IED throughout the entire recording time. Foam pads were used to help secure the EEG leads, minimize motion and improve patient comfort.

BOLD-sensitive MRI was performed with a 3-Tesla MR scanner (Philips Achieva, Philips, Best, The Netherlands) and a standard, 8-channel SENSE head coil. A single-shot, T2*-weighted, gradient-echo planar imaging sequence was used (TR = 2250 ms, TE = 45 ms, 30 slices, 64×64 matrix, slice thickness = 3.5 mm, FOV = 200 mm, flip angle = 90°). 540 brain volumes were acquired during the 20-min fMRI session. The first five images were discarded to ensure steady-state longitudinal magnetization. An anatomical MRI for superimposition with functional images was acquired using a T1-weighted, three-dimensional MPR sequence (1 mm slice thickness, 208×208 matrix, 150 slices, FOV = 208 mm, TE = 3.6 ms, TR = 7.8 ms, flip angle = 8°, NSA = 2).

EEG processing

Gradient artefacts, which resulted from electromagnetic distortion of the EEG through static and dynamic magnetic field during MR data acquisition, were removed offline using the averaged artefact subtraction (AAS) method as implemented in the BrainVision Analyser 1.05 software (Brainproducts Co., Munich, Germany) (Allen et al., 1998, Allen et al., 2000). After artefact correction, the data were down-sampled to 250 Hz and were then filtered at 1.6–75 Hz. Ballistocardiogram artefacts were reduced by means of the multiple-source correction (MSC) algorithm as implemented in Brain Electrical Source Analysis software BESA 5.2 (MEGIS Software Co., Munich, Germany) (Siniatchkin et al., 2007). IEDs were identified semi-automatically in BESA using the method of Bast et al. (2004): The EEG was inspected to identify typical spikes showing similar morphology and topography to those marked on the EEG acquired outside the scanner (routine EEGs from the Northern German Epilepsy Centre). A pattern-matching algorithm combined with visual inspection was then used to identify all segments similar to these typical spikes. The quality of IED detection was proven independently by two experienced neurophysiologists, and consensus was reached by comparing and discussing the results of these independent spike identifications. The selected events were then used for fMRI analysis as time series and for the EEG source localization as an average spike. In order to prove whether sedation (chloral hydrate) influenced IED

frequency, randomly selected 20 min segments from routine EEGs of each patient (spontaneous sleep) were analysed using the same IED detection procedure. We observed a reduction of IED frequency under chloral hydrate compared with EEGs during spontaneous sleep in 4 patients (see Table 1). However, this difference was not significant (mean no. of IED during fMRI: 187 ± 89 vs. mean no. of IED in routine EEG: 189 ± 95; $t(5) = -0.096$, $p = 0.927$).

EEG source analysis

As demonstrated previously, the above described combination of both AAS and MSC artefact subtraction methods keeps frequently occurring IEDs from being distorted following artefact correction (Siniatchkin et al., 2007). Therefore, the EEGs obtained inside the scanner may be and were used for the EEG source localization. The IEDs were aligned to the global field power (GFP) peak and an epoch of ±500 ms around this peak was averaged across spikes. For the localization of the electrical activity in the brain we used the LAURA (Local autoregressive average) algorithm, a distributed linear solution which uses biophysical laws as constraints (Grave de Peralta Menendez et al., 2001; Grave de Peralta Menendez et al., 2004; see Michel et al., 2004a for review). The Spherical Model with Anatomical constraints (SMAC) transformation method (Spinelli et al., 2000) was applied which transforms the individual MRI to a best-fitting sphere. The MRI was then segmented into grey and white matter, and 3500 to 4500 solution points were defined in regular distances within the grey matter. A three-shell spherical lead field was calculated for this set of solution points and the 30 scalp electrodes. Standard spherical electrode coordinates were used for all subjects according to the 10/10 system. The analysis was performed using the Cartool software by Denis Brunet (<http://brainmapping.unige.ch/Cartool.htm>). Source distributions of the average spikes were calculated for the time points of 50% rising phase, for the spike maximum, and, if present, for the afterwaves at the peak of the GFP. It has been shown that the activity at the peak of the spike often already includes propagation and that the most precise localization is achieved when localizing the time point at 50% of the rising phase of the spike (Scherg et al., 1999; Lantz et al., 2003).

MRI processing

Individual MRI data sets were analysed using SPM5 software (Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). All volumes were realigned to the first volume and smoothed using an isotropic Gaussian kernel of 6 mm and high-pass filtered at a cut-off of 128s. The pre-processed fMRI time series were statistically analysed at an individual level using simple regression analysis in which each IED was treated as a single event. Each event was used to produce a stick function that was convolved with a canonical haemodynamic response function (peak at 6 s relative to onset, delay of undershoot = 16 s, length of kernel = 32 s) as implemented in SPM5 (Friston et al., 1995). In each individual, one-tailed *T*-tests were applied to test for regional increases or decreases in the BOLD signal that were temporally linked to IEDs. At the voxel level, the significance level was set at $p < 0.05$ after correction for multiple comparisons across the whole brain using the false-discovery rate method as implemented in SPM5 (Friston et al., 1995). Individual statistical parametric *t*-maps were color-coded and superimposed onto the individual co-registered T1-weighted images. Voxels coded in yellow-red correspond to regional increases in the BOLD signal.

Results

All results of fMRI analyses are summarized in Fig. 1. In 5 of the 6 patients, the significant BOLD signal changes were more widespread

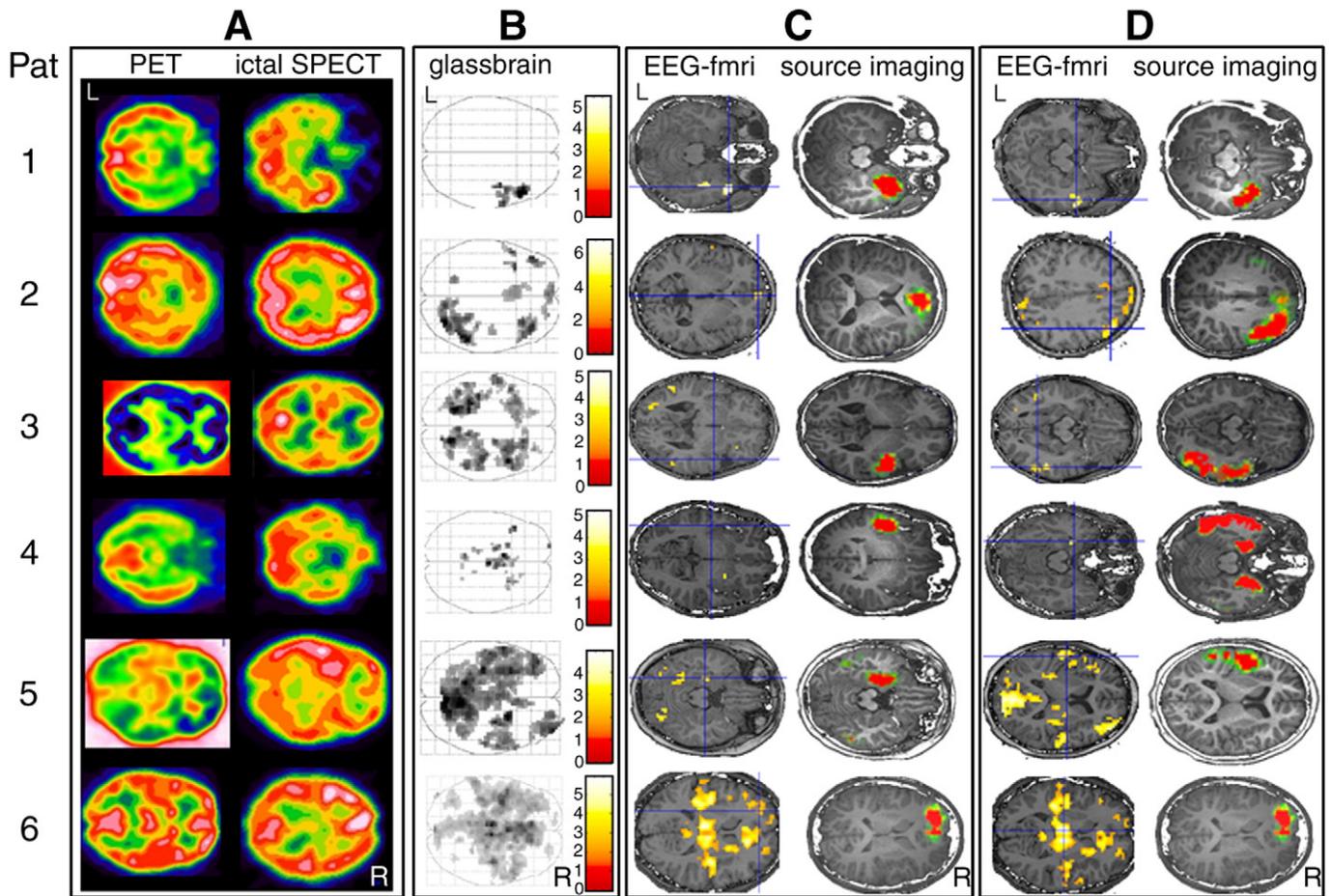


Fig. 1. (A) illustrates epileptogenic zones as represented by PET and ictal SPECT which correspond to the interictal EEG focus and ictal EEG activity in all patients and with the lesion in four patients with symptomatic epilepsy. From now on we will refer to the presumed epileptogenic zone only which shows a high reliability as summarized in Table 1. (B) demonstrates the increased BOLD signal in each patient as projected onto the glass-brain. The left column of (C) illustrates the results of fMRI analysis superimposed on the co-registered, high-resolution image with the cross-hair in the same area as the source at 50% rising phase (right column of [C]). The left column of (D) demonstrates the area of propagation according to the source at spike peak (right column of [D]). In Patient 6, the cross-hair is located at the maximum of signal change.

than the known focal epileptic activity (with exception of case no. 1). In each case, one cluster was consistent with or closely related to the presumed epileptogenic zone. Patients 1 and 6 showed a significant decrease in BOLD signal which could not be brought in line with a priori knowledge. Patients 2–5 did not demonstrate any BOLD signal decreases. Therefore, the negative BOLD signal changes were excluded from the further analysis and discussion.

In all patients, source analysis revealed the same area of the initial epileptic activity (at 50% rising phase of IEDs) as did the presumed epileptogenic zone. In all but one patient (case no. 1) the propagation of the neuronal activity was detected as a change in source localization. The propagated source was always located in the same lobe as the source of the initial epileptic activity.

In three patients, (cases no. 1, 2 and 5) there was good correspondence between EEG–fMRI and source localization at both the beginning and during the propagation of IEDs. In the remaining three cases, at least one cluster of positive BOLD signal changes corresponded to either the beginning (case no. 6) or to the propagation (cases no. 3 and 4) as revealed by the EEG source analysis.

Only in patient no. 1 did the area with the maximum BOLD signal change (higher t -value) match the epileptogenic zone, including the focal cortical dysplasia in the right temporal lobe and the areas of the initial ($t = 5.47$; $p = 0.000$) and propagated ($t = 4.76$; $p = 0.003$) interictal epileptic activity as shown by the source analysis. In patient no. 2, the propagation of the interictal epileptic activity from the medial frontal ($t = 4.58$; $p = 0.001$) to the lateral frontal ($t = 5$,

73 ; $p = 0.000$) areas of the right hemisphere was well shown by both fMRI and EEG source analyses. In patient no. 3, the focal cortical dysplasia in the right temporal lobe and the presumed epileptogenic zone were consistent with the source representing the beginning of the interictal epileptic activity. The activity propagated to a more dorsal area. Functional MRI did not reveal BOLD signal changes concordant with the beginning but did show a cluster corresponding to the source of propagated epileptic activity ($t = 4.29$; $p = 0.005$). More distant clusters were found and included contralateral homologous areas. In patient no. 4, the presumed epileptogenic zone was localized in the left temporal lobe. The source analysis demonstrated that the initial epileptic activity was located in the left lateral temporal lobe and propagated to both hippocampi. BOLD signal changes corresponded only to the propagation into the left hippocampus ($t = 4.38$; $p = 0.011$). In patient no. 5, the epileptogenic zone including focal cortical dysplasia was localized in the left temporal lobe. Source analysis suggested that the interictal epileptic activity began in the left hippocampus and propagated to the left lateral temporal lobe. Two clusters with positive BOLD signal changes corresponded to both the initial ($t = 3.39$; $p = 0.015$) and the propagated epileptic activity ($t = 2.98$; $p = 0.027$). Patient no. 6, presented with the epileptogenic zone in the left frontal cortex including an extensive cortical dysplasia. The source analysis did not differ in 50% rising phase and spike peak. Functional MRI revealed an increased BOLD signal at the edge of the cortical dysplasia ($t = 3.21$; $p = 0.010$) and more widespread clusters.

Discussion

In this study, IED-associated BOLD signal changes corresponded to the presumed epileptogenic zone. The epileptogenic zone was determined based on the correspondence between ictal EEG recordings, PET, ictal SPECT, and the location of the lesion in symptomatic cases. The outcome of epilepsy surgery reveals the best validation for the appropriate localization of the epileptogenic zone (Rosenow and Lüders, 2001). Unfortunately, none of the investigated patients underwent surgery to date (November 2008). However, the yield of PET and ictal SPECT for localization of the epileptogenic zone in paediatric focal epilepsy has been reported repeatedly (Juhász et al., 2003; Lawson et al., 2000; Lee et al., 2005; Kaminska et al., 2003., Kaiboriboon et al., 2002; Ollenberger et al., 2005). Concordance of MRI, PET and ictal SPECT was associated with seizure freedom after surgery (outcome Engel's class I) in 94% of children with pharmacoresistant focal epilepsy and in 92% of children when PET and ictal SPECT were concordant (Kurian et al., 2007). Therefore, the concordance between ictal EEG, PET, ictal SPECT and lesion as taken in this study may be used to validate other neuroimaging techniques such as EEG–fMRI and EEG source analysis.

Authors who recorded EEG and functional MRI simultaneously in children have validated BOLD signal changes by comparing EEG–fMRI results with intracranial EEG recording in one case, with SPECT in two cases, with lesion or spike field in 16 cases (De Tiège et al., 2007; Jacobs et al., 2007), with results of EEG source analysis in 8 children and with the presumed focus according to a known syndrome-specific localization in 7 patients (Boor et al., 2003, Boor et al., 2007; Leal et al., 2006; Leal et al., 2007; Lengler et al., 2007). In most cases, at least one cluster with significant IED-associated BOLD signal changes corresponded to the presumed focus of epileptic activity or even the epileptogenic zone. In all previous studies, however, patients presented with additional brain areas with haemodynamic changes demonstrating an extended network underlying IED. Using the most comprehensive validation with ictal EEG, PET and ictal SPECT, this study demonstrated that at least one brain area with haemodynamic changes corresponded to the epileptogenic zone in most patients. However, additional, distant regions with haemodynamic response were observed. BOLD responses exceeding the epileptogenic zone represent a limitation of the EEG–fMRI technique. This and other studies have shown that EEG–fMRI cannot be used as a stand-alone method in the presurgical evaluation and needs other neuroimaging methods to improve interpretation of EEG–fMRI results. The reason for the extended BOLD signal change associated with IED is not understood yet. The extended BOLD response may result from setting the threshold too low in order to correct for multiple comparisons, since fMRI statistics are performed for each particular voxel in many thousand voxels of the brain (Chumbley and Friston 2009). The setting of an appropriate threshold is a critical point of functional neuroimaging techniques (Van Paesschen et al., 2007). A threshold which is too conservative (i.e. too high) may hide voxels which are associated with haemodynamic changes related to IEDs; a threshold which is too low on the other hand may reveal activated brain areas which appear simply by chance (Lengler et al., 2007; Zijlmans et al., 2007). Moreover, it seems likely that in most cases the researchers use a suboptimal model for fMRI statistics, because only a small proportion of IEDs may be detected by inspection of the scalp EEG alone (Nayak et al., 2004; Liston et al., 2006) or because the detection of IEDs is limited after correction of scanner or pulse artefacts (Siniatchkin et al., 2007). Additionally, the children in this study were investigated in a non-representative state of the brain, i.e. under sedation. It has been demonstrated previously that chloral hydrate may cause a change in spike frequency and may alter stimulus processing by modifying EEG spectrum (Sisson and Siegel, 1989; Thoresen et al., 1997). Another explanation is based on the assumption that distant BOLD signal changes represent coactivated brain areas which do not generate

synchronous EEG discharges as seen on scalp EEG (Federico et al., 2005; Kobayashi et al., 2006). And finally, fMRI is characterized by a low temporal resolution and does not allow separation of the beginning from propagation of interictal epileptic activity. One may hypothesize that some brain areas with haemodynamic changes are associated with the initial epileptic activity and other activated brain regions may be attributed to IED propagation.

EEG source analysis is a powerful tool which may help to differentiate between the initial and the propagated epileptic activity (Michel et al., 2004b, Lantz et al., 2003a). In this way, the EEG–fMRI technique and EEG source analysis may complement one another. However, neuroimaging studies which used both EEG–fMRI and EEG source analysis revealed contradictory results. On the one hand, Boor et al. (2007) have shown a good correspondence between dipole sources and clusters with significant BOLD responses in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. The present study has shown that the source analysis is able to explain different brain areas with haemodynamic changes as associated with the initial interictal epileptic activity (50% of the rising phase of the interictal spike) and with the IED propagation (peak of the epileptic spike). On the other hand, the localization of the dipole source was on average 3.3 cm away from voxels with a significant BOLD signal change in adults with cryptogenic and symptomatic epilepsies (Bagshaw et al., 2006). It has been demonstrated that in these patients clusters with haemodynamic changes matched better with the area of epileptic activity as revealed by intracranial EEG recordings than localization of dipole sources (Bénar et al., 2006). Because IEDs in Rolandic type of benign epilepsies are characterized by a more simple localization and clear way of propagation compared with IEDs in cryptogenic and symptomatic pharmacoresistant epilepsies (Bast et al., 2005; Pataria et al., 2008), the source analysis based on the dipole model seems to be more advantageous for benign epilepsies. One may hypothesize that source analysis based on the model of distributed sources may be more beneficial for cryptogenic and symptomatic epilepsies. Distributed sources may achieve more concordant localization because dipole sources can only model the centre of the IED generation and can be misleading in the presence of spatially extended sources (Kobayashi et al., 2005). Indeed, Grova et al. (2008) were able to demonstrate that at least a part of BOLD signal changes were highly concordant with distributed sources in most patients with cryptogenic and symptomatic epilepsies. In the present study, source analysis located the source of the initial epileptic activity in all cases in the presumed epileptogenic zone and revealed propagation in most cases. In three cases there was a good correspondence between haemodynamic changes and source localization at both the beginning and during the propagation of IED. In the remaining three cases, at least one area of haemodynamic changes corresponded to either the beginning of or to the propagation of IED. The insufficient correspondence between results of fMRI analysis and EEG source analysis may be related to several limitations of the study. Firstly, EEG source analysis was performed at 50% rising phase of IED and the peak in this study. The decision do not involve activity occurring after the peak was based on the consideration that the late propagation is often multidirectional and the source modeling may be less accurate (Lantz et al., 2003a; Ebersole and Hawes-Ebersole, 2007). However, propagation of epileptic activity lasts longer than the peak of IED. One may hypothesize that parts of the extended BOLD response may be attributed to the further propagation of IED or even to the slow wave after the spike. A relatively limited number of scalp electrodes represent another limitation on this study. Indeed, Lantz et al. (2003b) demonstrated a significant increase of the localization precision from 31 to 63 electrodes using a distributed source reconstruction. Michel et al. (2004a) suggested that at least 60 if not more electrodes are needed to correctly sample the scalp electric field that is submitted to the source localization procedure. Therefore, use of 30 scalp sites in this study may lead to limited performance of the source imaging and contribute to an

insufficient correspondence between fMRI results and EEG sources. And finally, the authors used best-fitting spheres model to approximate the head volume conductor when performing the distributed source imaging and not the realistic geometry head model. Indeed, boundary or even finite element models taking the conductivity inhomogeneity of different brain compartments and the realistic geometry of the head into consideration when calculating the lead field for the EEG inverse solution, have been increasingly and successfully applied in the last time (Ding et al., 2007). However, the utility of boundary-element head models is limited by the constraint that tissue compartments must be closed and electrically homogeneous what is not the case. The applicability of finite element models is restricted by a very large number of elements needed to incorporate the detailed tissue structure and to adequately resolve the solution space for electrical source analysis. Because of this, the solution of the forward electrographic problem can be very demanding in terms of computational cycles and memory (Neilson et al., 2005). Therefore, much simpler best-fitting spheres models may be advantageous. The fast analytical Spherical Model with Anatomical constraints (SMAC), which was applied in this study, has been successfully used in different clinical and experimental studies in the past (Michel et al., 2004b; Phillips et al., 2005; Sperli et al., 2006). However, without a direct comparison of the SMAC method and different realistic geometry head models, the limited performance of the source imaging based on the best-fitting spheres model and a subsequent insufficient correspondence between fMRI results and EEG sources cannot be excluded.

Despite of limitation, the study demonstrated that the EEG source analysis based on the model of distributed sources may help to differentiate brain areas with haemodynamic responses which either belong to the zone of the initial epileptic activity or to regions of propagation. Thus, EEG source analysis may be used for validation and interpretation of results of EEG–fMRI studies in children with pharmacoresistant cryptogenic and symptomatic epilepsies.

Acknowledgments

The Cartool software has been programmed by D. Brunet, from the Functional Brain Mapping Laboratory, Geneva, Switzerland, and is supported by the Center for Biomedical Imaging (CIBM) of Geneva and Lausanne. C.M. and L.S. are supported by the Swiss National Science Foundation No. 32-111783.

References

- Al-Asmi, A., Bénar, C.G., Gross, D.W., Khani, Y.A., Andermann, F., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J., 2003. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG–fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 44, 1328–1339.
- Allen, P.J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D.R., Lemieux, L., 1998. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *NeuroImage* 8, 229–239.
- Allen, P.J., Josephs, O., Turner, R., 2000. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage* 12, 230–239.
- Bagshaw, A.P., Kobayashi, E., Dubeau, F., Pike, G.B., Gotman, J., 2006. Correspondence between EEG–fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage* 30, 417–425.
- Bast, T., Oezkan, O., Rona, S., Stippich, C., Seitz, A., Rupp, A., Fauser, S., Zentner, J., Rating, D., Scherg, M., 2004. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 45, 621–631.
- Bast, T., Ramantani, G., Boppel, T., Metzke, T., Ozkan, O., Stippich, C., Seitz, A., Rupp, A., Rating, D., Scherg, M., 2005. Source analysis of interictal spikes in polymicrogyria: loss of relevant cortical fissures requires simultaneous EEG to avoid MEG misinterpretation. *NeuroImage* 25, 1232–1241.
- 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.
- Boor, S., Vucurevic, G., Pfeleiderer, C., Stoeter, P., Kutschke, G., Boor, R., 2003. EEG-related functional MRI in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 44, 688–692.
- Boor, R., Jacobs, J., Hinzmann, A., Bauermann, T., Scherg, M., Boor, S., Vucurevic, G., Pfeleiderer, C., Kutschke, G., Stoeter, P., 2007. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign Rolandic epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 118, 901–909.
- Bourgeois, M., Di Rocco, F., Sainte-Rose, C., 2006. Lesionectomy in the pediatric age. *Childs Nerv. Syst.* 22, 931–935.
- Chumbley, J.R., Friston, K.J., 2009. False discovery rate revisited: FDR and topological inference using Gaussian random fields. *NeuroImage* 44 (1), 62–70.
- De Tiege, X., Laufs, H., Boyd, S.G., Harkness, W., Allen, P.J., Clark, C.A., Connelly, A., Cross, J.H., 2007. EEG–fMRI in children with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsia* 48 (2), 385–389.
- Ding, L., Worrell, G.A., Lagerlund, T.D., He, B., 2007. Ictal source analysis: localization and imaging of causal interactions in humans. *NeuroImage* 34 (2), 575–586.
- Doose, H., 1998. *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*, 11th ed. Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg.
- Ebersole, J.S., Hawes-Ebersole, S., 2007. Clinical application of dipole models in the localization of epileptiform activity. *J. Clin. Neurophysiol.* 24 (2), 120–129.
- Engel Jr, J., International League Against Epilepsy (ILAE), 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42 (6), 796–803.
- Federico, P., Archer, J.S., Abbott, D.F., Jackson, G.D., 2005. Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges: an EEG–fMRI study at 3 T. *Neurology* 64 (7), 1125–1130.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.P., Poline, J.B., Frith, C., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C.E., Helmstaedter, C., 2005. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 128, 2822–2829.
- Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Dubeau, F., 2006. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research. *J. Magn. Reson. Imaging* 23, 906–920.
- Grave de Peralta Menendez, R., Gonzalez Andino, S., Lantz, G., Michel, C.M., Landis, T., 2001. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr.* 14 (2), 131–137.
- Grave de Peralta Menendez, R., Murray, M.M., Michel, C.M., Martuzzi, R., Gonzalez Andino, S.L., 2004. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *NeuroImage* 21 (2), 527–539.
- Grova, C., Daunizeau, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Lina, J.M., Dubeau, F., Gotman, J., 2008. Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG–fMRI studies of epileptic spikes. *NeuroImage* 39 (2), 755–774.
- Jacobs, J., Kobayashi, E., Boor, R., Muhle, H., Stephan, W., Hawco, C., Dubeau, F., Jansen, O., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M., 2007. Hemodynamic responses to interictal epileptiform discharges in children with symptomatic epilepsy. *Epilepsia* 48, 2068–2078.
- Jacobs, J., Hawco, C., Kobayashi, E., Boor, R., LeVan, P., Stephani, U., Siniatchkin, U., Gotman, J., 2008a. Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy. *NeuroImage* 40, 601–614.
- Jacobs, J., Rohr, A., Moeller, F., Boor, R., Kobayashi, E., LeVan Meng, P., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M., 2008b. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using EEG–fMRI. *Epilepsia* 49, 816–825.
- Juhász, C., Chugani, D.C., Muzik, O., Shah, A., Asano, E., Mangner, T.J., Chakraborty, P.K., Sood, S., Chugani, H.T., 2003. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 60 (6), 960–968.
- Kaiboriboon, K., Lowe, V.J., Chantarujikapong, S.I., Hogan, R.E., 2002. The usefulness of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in single- and dual-headed SPECT cameras in partial epilepsy. *Epilepsia* 43 (4), 408–414.
- Kaminska, A., Chiron, C., Ville, D., Dellatolas, G., Hollo, A., Cieuta, C., Jalin, C., Delalande, O., Fohlen, M., Vera, P., Soufflet, C., Dulac, O., 2003. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. *Brain* 126, 248–260.
- Kobayashi, K., Yoshinaga, H., Ohtsuka, Y., Gotman, J., 2005. Dipole modeling of epileptic spikes can be accurate or misleading. *Epilepsia* 46 (3), 397–408.
- Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Aghakhani, Y., Andermann, F., Dubeau, F., Gotman, J., 2006. Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia* 47 (2), 343–354.
- Kurian, M., Spinelli, L., Delavelle, J., Willi, J.P., Velazquez, M., Chaves, V., Habre, W., Meagher-Villemure, K., Roulet, E., Villeneuve, J.G., Seeck, M., 2007. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord.* 9 (1), 20–31.
- Lantz, G., Spinelli, L., Seeck, M., de Peralta Menendez, R.G., Sottas, C.C., Michel, C.M., 2003a. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J. Clin. Neurophysiol.* 20 (5), 311–319.
- Lantz, G., Grave de Peralta, R., Spinelli, L., Seeck, M., Michel, C.M., 2003b. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin. Neurophysiol.* 114, 63–69.
- Laufs, H., Duncan, J.S., 2007. Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Curr. Opin. Neurol.* 20 (4), 417–423.
- Lawson, J.A., O'Brien, T.J., Bleasel, A.F., Haindl, W., Vogrin, S., Cook, M.J., Bye, A.M., 2000. Evaluation of SPECT in the assessment and treatment of intractable childhood epilepsy. *Neurology* 55, 1391–1393.
- Leal, A., Dias, A., Vieira, J.P., Secca, M., Jordão, C., 2006. The BOLD effect of interictal spike activity in childhood occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 47 (9), 1536–1542.
- Leal, A.J., Nunes, S., Martins, A., Secca, M.F., Jordão, C., 2007. Brain mapping of epileptic activity in a case of idiopathic occipital lobe epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). *Epilepsia* 48 (6), 1179–1183.

- Lee, J.J., Kang, W.J., Lee, D.S., Lee, J.S., Hwang, H., Kim, K.J., Hwang, Y.S., Chung, J.K., Lee, M.C., 2005. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. *Seizure* 14, 213–220.
- Lengler, U., Kafadar, I., Neubauer, B.A., Krakow, K., 2007. fMRI correlates of interictal epileptic activity in patients with idiopathic benign focal epilepsy of childhood. A simultaneous EEG–functional MRI study. *Epilepsy Res.* 75 (1), 29–38.
- Liston, A.D., Lund, T.E., Salek-Haddadi, A., Hamandi, K., Friston, K.J., Lemieux, L., 2006. Modelling cardiac signal as a confound in EEG–fMRI and its application in focal epilepsy studies. *NeuroImage* 30 (3), 827–834.
- Liu, S., An, N., Yang, H., Yang, M., Hou, Z., Liu, L., Liu, Y., 2007. Pediatric intractable epilepsy syndromes: reason for early surgical intervention. *Brain Dev.* 29 (2), 69–78.
- Liu, Y., Yang, T., Yang, X., Liu, L., Liao, W., Lui, S., Huang, X., Chen, H., Gong, Q., Zhou, D., 2008. EEG–fMRI study of the interictal epileptic activity in patients with partial epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 268, 117–123.
- Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R., 2004a. EEG source imaging. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2195–2222.
- Michel, C.M., Lantz, G., Spinelli, L., De Peralta, R.G., Landis, T., Seeck, M., 2004b. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J. Clin. Neurophysiol.* 21 (2), 71–83.
- Moehring, J., Moeller, F., Jacobs, J., Wolff, S., Boor, R., Jansen, O., Stephani, U., Siniatchkin, M., 2008. Non-REM sleep influences results of fMRI studies in epilepsy. *Neurosci. Lett.* 43, 1–66.
- Nayak, D., Valentín, A., Alarcón, G., García Seoane, J.J., Brunnhuber, F., Juler, J., Polkey, C.E., Binnie, C.D., 2004. Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. *Clin. Neurophysiol.* 115 (6), 1423–1435.
- Neilson, L.A., Kovalyov, M., Koles, Z.J., 2005. A computationally efficient method for accurately solving the EEG forward problem in a finely discretized head model. *Clin. Neurophysiol.* 116 (10), 2302–2314.
- Ollenberger, G.P., Byrne, A.J., Berlangieri, S.U., Rowe, C.C., Pathmaraj, K., Reutens, D.C., Berkovic, S.F., Scheffer, I.E., Scott, A.M., 2005. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of children with refractory epilepsy. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging* 32, 1311–1316.
- Patariaia, E., Feucht, M., Lindinger, G., Aull-Watschinger, S., Baumgartner, C., 2008. Combined electroencephalography and magnetoencephalography of interictal spikes in benign rolandic epilepsy of childhood. *Clin. Neurophysiol.* 119 (3), 635–641.
- Phillips, C., Mattout, J., Rugg, M.D., Maquet, P., Friston, K.J., 2005. An empirical Bayesian solution to the source reconstruction problem in EEG. *NeuroImage* 24 (4), 997–1011.
- Rosenow, F., Lüders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124 (Pt 9), 1683–1700.
- Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhemke, M., Liston, A., Friston, K., Duncan, J.S., Fish, D.R., Lemieux, L., 2006. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG–fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 1088 (1), 148–166.
- Scherg, M., Bast, T., Berg, P., 1999. Multiple source analysis of interictal spikes: goals, requirements, and clinical value. *J. Clin. Neurophysiol.* 16 (3), 214–224.
- Seeck, M., Lazeyras, F., Michel, C.M., Blanke, O., Gericke, C.A., Ives, J., Delavelle, J., Golay, X., Haenggeli, C.A., de Tribolet, N., Landis, T., 1998. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106 (6), 508–512.
- Siniatchkin, M., Moeller, F., Jacobs, J., Stephani, U., Boor, R., Wolff, S., Jansen, O., Siebner, H., Scherg, M., 2007. Spatial filters and automated spike detection based on brain topographies improve sensitivity of EEG–fMRI studies in focal epilepsy. *NeuroImage* 37 (3), 834–843.
- Sisson, D.F., Siegel, J., 1989. Chloral hydrate anesthesia: EEG power spectrum analysis and effects on VEPs in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 11 (1), 51–56.
- Sperli, F., Spinelli, L., Seeck, M., Kurian, M., Michel, C.M., Lantz, G., 2006. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 47 (6), 981–990.
- Spinelli, L., Andino, S.G., Lantz, G., Seeck, M., Michel, C.M., 2000. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr.* 13 (2), 115–125.
- Thoresen, M., Henriksen, O., Wannag, E., Laegreid, L., 1997. Does a sedative dose of chloral hydrate modify the EEG of children with epilepsy? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 102 (2), 152–157.
- Van Paesschen, W., Dupont, P., Sunaert, S., Goffin, K., Van Laere, K., 2007. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 20 (2), 194–202.
- Zijlmans, M., Huiskamp, G., Hersevoort, M., Seppenwoolde, J.H., van Huffelen, A.C., Leijten, F.S., 2007. EEG–fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain* 130 (Pt 9), 2343–2353.

8th European Congress on Epileptology, Berlin

Multimodal diagnostic procedure (EEG-fMRI, PET and ictal SPECT) in children with focal epilepsy

Kristina Groening¹, Rainer Boor^{1,2}, Friederike Moeller¹, Gert Wiegand¹, Axel Rohr³, Stephan Wolff³, Olav Jansen³, Ulrich Stephani^{1,2}, Michael Siniatchkin¹

¹ Hospital of Paediatric Neurology, Christian-Albrechts University, Kiel, Germany

² Northern German Epilepsy Centre for Children and Adolescents, Raisdorf, Germany

³ Department of Neuroradiology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany



Purpose

Pre-surgical evaluation of pharmacoresistent focal epilepsies requires an unambiguous focus identification by a comprehensive diagnostic workup with a number of neuroimaging techniques. Simultaneous recordings of EEG and functional MRI allow to characterize neuronal networks associated with interictal epileptiform discharges which might be useful for presurgical evaluation (Zijlmans et al. 2007).

However, the significance and validity of EEG-fMRI technique in the diagnostic workup of paediatric focal epilepsies are insufficiently studied.

We recorded continuous EEG and functional MRI in 12 children and compared the results of fMRI analysis with results of PET and ictal SPECT.



Patients and Methods



Patients

12 children (10,75 ± 5,58 years old, 9 boys) – 7 with symptomatic and 5 with cryptogenic focal epilepsy – were recruited from the Northern German Epilepsy Centre, Germany. The presumed epileptogenic focus of each patient was concordant with ictal SPECT and/or PET. All patients were sedated for MR session with chloral hydrate 50 mg/kg.

EEG

BrainVision MR compatible amplifier (Brain Products Co., Germany), 32 EEG channels according to the 10-10 system, surface Ag/AgCl electrodes, impedance < 5 kOhm, 5000 Hz sampling rate.

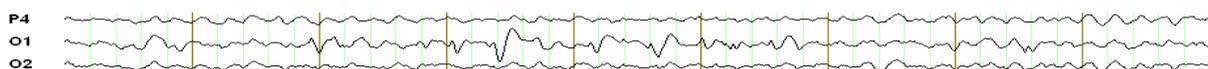
Averaged artefact subtraction method was used to reduce gradient and ECG artefacts (Allen et al., 1998; 2000). Epileptiform discharges were selected for MR time series using semi-automated spike detection algorithms as implemented in BESA software (Brain Electrical Source Analysis, MRGIS Co., Germany).

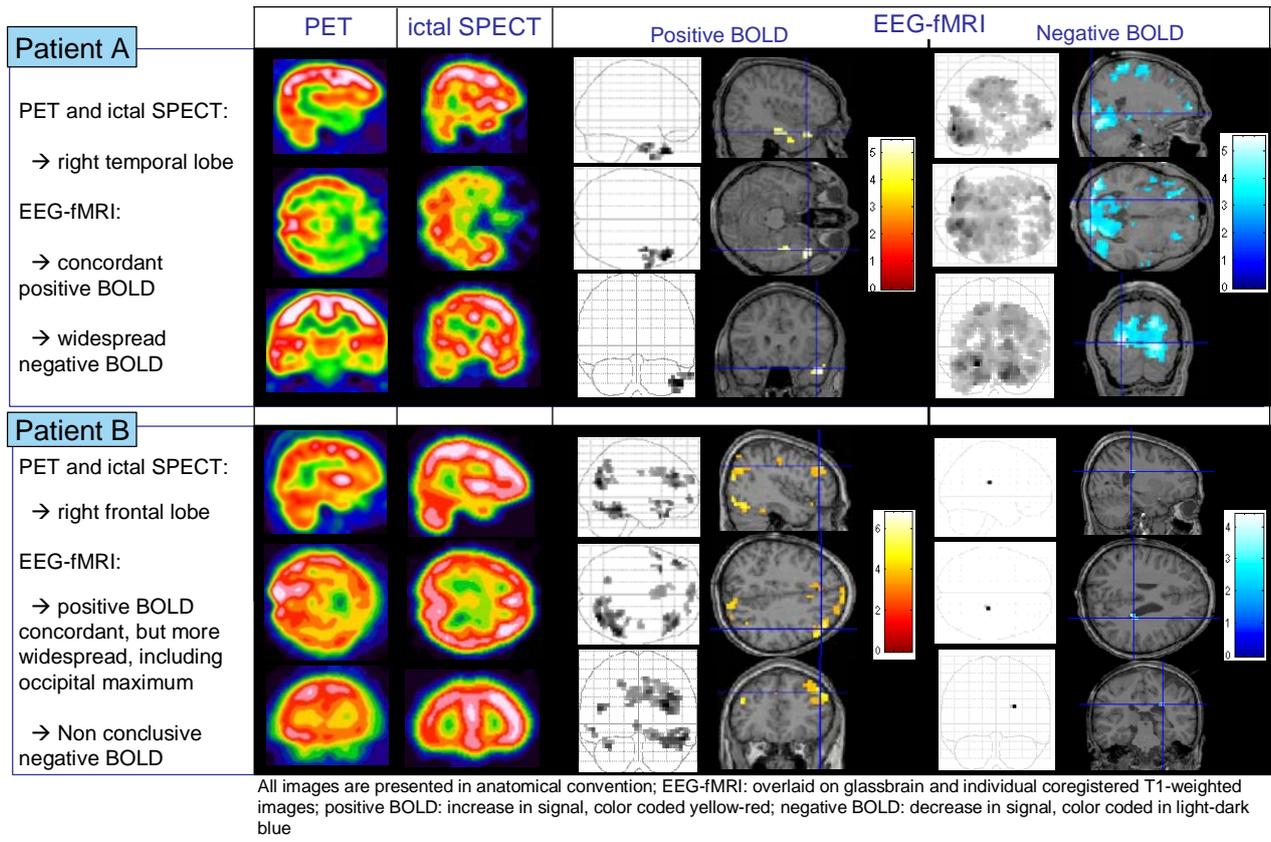


fMRI

Philips Achieva 3-T scanner, SENSE head coil, EPI-T2* sequences, 540 frames, TR=2250 ms, TE=45 ms, 64 x 64 matrix, FOV=200 mm, 30 slices, flip angle 90°. Anatomical: T1 MPR sequence (1 mm slice thickness, 208 x 208 matrix, 150 slices, FOV=208 mm, TE=3.6 ms, TR=7.8 ms, flip angle = 80, NSA=2)

MRI data sets were analyzed using SPM-5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). All volumes were realigned and smoothed with 6 mm kernel. Time series of spikes were convolved with a canonical HRF and used in the regression analysis. T-tests were applied to test for regional increases or decreases in the BOLD signal (false discovery rate corrected, $p < 0.05$). Individual statistical parametric t-maps were superimposed into the individual coregistered T1-weighted images.





Results

In all patients a significant BOLD response ($p < 0.05$, false discovery rate corrected) was observed. In three patients the global maximum of the BOLD response was concordant with the presumed focus.

In six patients the areas of increased BOLD signal were consistent with results of ictal SPECT and PET, in three patients with either ictal SPECT or PET.

Of these nine only in patient A the BOLD response did not extend to other brain areas, whereas in 8 patients it was more distributed than areas of PET hypometabolism and SPECT hyperperfusion.

One patient showed concordance with ictal SPECT and decreased BOLD signal.

In five patients a decreased BOLD response was found in distant brain areas.

Patient	Epilepsy ^A	Positive BOLD signal		Negative BOLD signal	
		Concordance	Extended signal	Concordance	Extended signal
A	TLE, sympt.	+	-	-	+
B	FLE, krypt.	+	+	-	-
C	TLE, sympt.	+	+	-	-
D	TLE, krypt.	+	+	-	-
E	TLE, sympt.	-	+	-	-
F	TLE, krypt.	+	+	-	+
G	FLE, sympt.	+	+	-	-
H	OLE, krypt.	+	+	-	-
I	TLE, sympt.	-	-	+	+
J	PLE, krypt.	+	+	-	-
K	mFE, sympt.	+	+	-	+
L	TLE, sympt.	-	+	-	+

^ATLE: temporal lobe epilepsy, FLE: frontal lobe epilepsy, PLE: parietal lobe epilepsy, OLE: occipital lobe epilepsy, mFE: multifocal epilepsy; sympt: symptomatic, krypt: kryptogenic

Conclusion

EEG-fMRI is a promising tool to characterize epileptogenic regions/ networks in focal epilepsy. In most children, at least one part of the identified neuronal network was localized in areas of interictal hypometabolism and/or ictal hyperperfusion. The distributed BOLD responses outline a weakness of the EEG-fMRI technique which is the inability to differentiate between generation and propagation of epileptic activity and further investigations have to be done to explain the distributed individual networks.

References

Zijlmans et al. Brain 2007;130,2343-2353; Allen et al. NeuroImage 1998;8,229-239; Allen et al. NeuroImage 2000;12,230-239

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Siniatchkin. Ich bedanke mich natürlich für die Vergabe des interessanten Themas, aber auch dafür, dass ich durch ihn über die Doktorarbeit hinaus einen Einblick in die „Wissenschaftswelt“ erhalten habe. Insbesondere beim Erlernen der neuen Methoden hat er mir alle Türen geöffnet und daneben viel Unterstützung bei bürokratischen und inhaltlichen Hürden bei Veröffentlichung und Dissertation gegeben. Seine Ratschläge und Betreuung habe ich immer sehr geschätzt.

Professor Stephani danke ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchführen zu können, für den freundlichen Druck und für die ins Detail gehenden Korrekturen.

Dr. med. Gert Wiegand danke ich für die Bereitstellung der Patientendaten und für die Diskussion der Fälle.

Bei Dipl. phys. Stephan Wolff bedanke ich mich für die Unterstützung bei der MRT-Aufzeichnung und bei technischen Fragen.

Ich möchte Frau Dr. med. Friederike Möller danken, die immer ein offenes Ohr für Bedenken, Fragen und benötigte Hintergrundinformation hatte und mir zu jeder Zeit ihre Hilfe anbot. Spezielle Unterstützung gab sie bei dieser Arbeit beim Markieren der EEGs.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Marina Koch für ihre Hilfe beim Markieren der EEGs.

Herrn Dr. Andreas Galka danke ich für die Hintergrundinformationen bezüglich der verschiedenen Quellenanalysen.

Bianca Kröher danke ich für Korrekturvorschläge und für ihr offenes Ohr.

Auch wenn es für die Fertigstellung der Dissertation nicht immer förderlich war, danke ich meiner Familie und meinen Freunden für gelungene Ablenkung.

Lebenslauf**Kristina Gröning**

geboren am 01.03.1984 in Kiel

Schulausbildung

1990 – 2003 Grundschule und Gymnasium in Kiel
Abschluss: Abitur mit der Note 1,8

Hochschulausbildung

10/2003 - 05/2010 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-
Universität zu Kiel (Gesamtnote: 1,66)

08/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note 1,0

05/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note 2,0

Forschung

06/2007 - 12/2008 Studentische Hilfskraft, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH Kiel

09. - 10.10.2007 SPM 2007: 11. Kurs zur funktionellen Bildgebung, Hamburg

04 - 09/2008 Doktorandenstipendium, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH Kiel

- Aufenthalt im Functional Brain Mapping Laboratory, Neurology Clinic, University Hospital and University of Geneva, Switzerland zum Erlernen des Programms zur Quellenanalyse
- Aufenthalt im Department of Clinical and Experimental Epilepsy, Institute of Neurology, University College of London, UK zum Erlernen eines Programms zur Independent Component Analysis der fMRT-Daten

Seit 04/2008 Dissertation in der Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH Kiel

21. - 25.09.2008 8th European Congress on Epileptology, Berlin, Vorstellung des Posters "Multimodal diagnostic procedure (EEG-fMRI, PET and ictal SPECT) in children with focal epilepsy"

07/2009 Veröffentlichung "Combination of EEG-fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmacoresistant focal epilepsies", K. Gröning et al. / NeuroImage 46 (2009) 827–833

09/2010 Veröffentlichung „Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep.“, Siniatchkin, Gröning et al. / Brain 133 (2010) 2798-813

05 - 07/2010 Studentische Hilfskraft, Klinik für Neuropädiatrie, UK-SH Kiel

Kiel, 05.10.2010