

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik,  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Dieterich**

**Quantitative EEG-Auswertung mittels Kohärenz- und Power-Analyse bei fokalen Epilepsien**

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

**vorgelegt von  
Katharina Ernst  
aus Würzburg  
2020**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

<b>Berichterstatter:</b>	<b>Prof. Dr. med. Soheyl Noachtar</b>
<b>Mitberichterstatter:</b>	<b>Priv.Doz. Dr. med. Lorenz Jäger Priv.Doz. Dr. med. Stefan Kastenbauer</b>
<b>Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:</b>	
<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel</b>
<b>Tag der mündlichen Prüfung:</b>	<b>29.10.2020</b>

# Eidesstattliche Versicherung

Katharina Ernst

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Quantitative EEG-Auswertung mittels Kohärenz- und Power-Analyse bei fokalen Epilepsien

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 02.11.2020

---

Ort, Datum

Katharina Ernst

---

Unterschrift Doktorandin

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
1. Einleitung.....	11
1.1. Epilepsie.....	11
1.1.1. Fokale versus generalisierte Epilepsie.....	11
1.1.2. Pharmakoresistente Epilepsie.....	12
1.1.3. Epileptogenese.....	13
1.2. Prächirurgische Evaluation.....	15
1.2.1. Epileptogene Zone.....	15
1.2.2. Anamnese.....	18
1.2.3. EEG.....	18
1.2.4. Langzeit- Video-EEG-Monitoring.....	19
1.2.5. Invasives Langzeit- Video-EEG-Monitoring.....	20
1.2.6. Strukturelle Bildgebung.....	20
1.2.7. Funktionelle Bildgebung.....	21
1.2.8. Neuropsychologische Testung.....	22
1.2.9. Herausforderungen in der prächirurgischen Diagnostik.....	22
1.3. Quantitative EEG-Analyse.....	23
1.3.1. Zeit-Frequenz-Analyse.....	23
1.3.2. Leck-Effekt.....	25
1.3.3. Fensterung.....	27
1.3.4. Power Analyse.....	27
1.3.5. Kohärenzanalyse.....	29
2. Fragestellung.....	31
3. Methodik.....	32
3.1. Patientenkollektiv.....	32
3.2. EEG-Video-Monitoring.....	32
3.3. Daten-Vorverarbeitung.....	34
3.4. Kohärenzanalyse.....	35
3.5. Power-Analyse.....	36
3.6. Darstellung der Ergebnisse.....	36
3.7. Vergleich mit klinischen Daten.....	38
3.7.1. Postoperativer Outcome.....	38

3.8.	Statistische Analyse.....	39
3.8.1.	Arithmetisches Mittel.....	39
3.8.2.	Asymmetrie-Index.....	39
3.8.3.	Test auf Normalverteilung und Signifikanz .....	40
3.8.4.	Bivariate Korrelationsanalyse und Effektstärke .....	40
3.8.5.	Fisher Yates Test.....	41
4.	Ergebnisse .....	42
4.1.	Patientenkollektiv .....	42
4.2.	Kohärenz-Analyse.....	44
4.2.1.	Werte der Kohärenz .....	44
4.2.2.	Veränderungen der Kohärenz zwischen den einzelnen Gruppen.....	44
4.2.3.	Vergleich der Kohärenzen unterteilt in Hemisphären .....	45
4.2.4.	Veränderungen innerhalb einer Hemisphäre .....	47
4.2.5.	Veränderungen hin zur Mittellinie.....	48
4.2.6.	Schwankungen der Kohärenzen abhängig von der Länge der EEG-Abschnitte .....	51
4.2.7.	Einfluss eines Muskelartefaktes auf die Kohärenzanalyse.....	53
4.2.8.	Testung der Kohärenzanalyse bei bilateraler mesialer Epilepsie.....	54
4.3.	Power-Analyse.....	55
4.3.1.	Absolutwerte der Poweranalyse .....	55
4.3.2.	Überprüfung der Poweranalyse .....	55
4.3.3.	Absolute Veränderungen der Power bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.....	56
4.3.4.	Hemisphärenvergleich .....	56
4.3.5.	Regionale Unterschiede der Power.....	58
4.3.6.	Power-Veränderungen in den Regionen der Mittellinie.....	59
4.3.7.	Power-Veränderungen in der Epileptogenen Zone .....	60
4.3.8.	Schwankungen der Power abhängig von der Länge der EEG-Abschnitte .....	63
4.4.	Follow-up-Daten.....	64
4.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	66
5.	Diskussion.....	67
5.1.	Studiendaten .....	67
5.2.	Diskussion der Methodik.....	68
5.3.	Diskussion der Ergebnisse der Kohärenzanalyse .....	71
5.4.	Diskussion der Ergebnisse der Poweranalyse .....	75
5.5.	Gegenüberstellung Power- versus Kohärenzanalyse.....	78
6.	Zusammenfassung .....	79
7.	Summary .....	80

Literaturverzeichnis.....	81
Danksagung.....	92
Anhang .....	93
13.1.    Analyse-Skripte.....	93
13.1.1.  Preprocessing.....	93
13.1.2.  Power Analyse.....	94

## Abkürzungsverzeichnis

(c)MRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
DFT	Discrete Fourier Transformation
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EOG	Elektrookulographie
EZ	Epileptogene Zone
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose Positronen-Emission-Tomographie
FFT	Fast Fourier Transformation
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
MEG	Magnetoencephalographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie–Computertomographie
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy patients (= plötzlicher Tod von Epilepsiepatienten)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung einer pharmakoresistenten Epilepsie und ihrer Behandlungsmöglichkeiten .....	13
Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Zonen in der prächirurgischen Diagnostik.....	16
Abbildung 3: Überblick über die verwendeten Elektroden bei der invasiven EEG-Ableitung (17)....	20
Abbildung 4: Darstellung einer Sinuskurve mit Frequenz, Amplitude und Periode (84) .....	23
Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung einer Zeit-Frequenz-Analyse (85) .....	24
Abbildung 6: Formel für die Fourier Reihe (88).....	24
Abbildung 7: Leck-Effekt (88) .....	26
Abbildung 8: Berechnung des Powerspektrums .....	28
Abbildung 9: Kohärente und inkohärente Wellen (110).....	29
Abbildung 10: Topographische Übersicht über die Elektroden .....	32
Abbildung 11: Übersicht über die Regionen .....	33
Abbildung 12: Ausschnitt aus den Rohdaten der Kohärenzanalyse eines Patienten im Delta-Band.	35
Abbildung 13: Zusammenfassung der Rohdaten der Kohärenzanalyse nach Regionen.....	35
Abbildung 14: Ergebnisübersicht der Power .....	36
Abbildung 15: Kohärenzanalyse topographisch dargestellt für einen EEG-Abschnitt .....	37
Abbildung 16: Zusammenfassung der gemittelten Kohärenzanalyse eines Patienten.....	37
Abbildung 17: Beispiel des Asymmetrie Index für die Kohärenzanalyse .....	40
Abbildung 18: Verteilung der Kohärenzwerte des Theta-Bandes.....	44
Abbildung 19 Vergleich der absoluten Kohärenzwerte zwischen den drei Gruppen .....	45
Abbildung 20: Kohärenzwerte der rechten Hemisphäre für das Theta-Band.....	46
Abbildung 21: vereinfachte Darstellung.....	49
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen dem AI und der Häufigkeit nicht lateralierter Anfallsmusterbeginne/ Übergang in generalisiert tonisch-klonische Anfälle.....	50
Abbildung 23: Vergleich einer EEG-Kohärenzanalyse mit a) minutenlanger Dauer und b) 10 Sekunden Dauer .....	51
Abbildung 24: Standardabweichungen im Vergleich .....	52
Abbildung 25: Graphische Darstellung des Vergleichs der Standardabweichungen bei der Kohärenzanalyse .....	52
Abbildung 26: Muskelartefakt.....	53
Abbildung 27: Einfluss eines Muskelartefaktes auf die Kohärenzanalyse .....	53



Abbildung 28: Übersicht der Kohärenzanalyse bei bilateraler mesialer Epilepsie im Vergleich zu den Kontrollen.....	54
Abbildung 29: Power Spektrumsanalyse in den niedrigen Alpha-Frequenzen (7,5-10Hz) .....	55
Abbildung 30: Übersicht der Verteilung der Power (in $\mu V^2$ ) im Theta-Band nach Gruppen sortiert.	56
Abbildung 31: Vergleich der Power der erkrankten und gesunden Hemisphäre bei der Gruppe der kryptogenen Epilepsien.....	57
Abbildung 32: Power der "kranken" Hemisphäre.....	58
Abbildung 33: Übersicht über die Verteilung der Power nach Regionen .....	59
Abbildung 34: Powervergleich der temporalen Regionen .....	61
Abbildung 35: Multi- und Singleplot Darstellung der Power in den temporalen Regionen .....	62
Abbildung 36: Graphische Darstellung des Vergleichs der Standardabweichungen bei der Poweranalyse .....	63
Abbildung 37: Outcome nach Operation .....	65
Abbildung 38: Zusammenhang zwischen der Kohärenz, der Klinik und dem Postoperativen Outcome.....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prächirurgische Diagnostik .....	17
Tabelle 2: Übersicht über die Regionen .....	33
Tabelle 3: "Engel-Klassifikation" der postoperativen Anfallskontrolle (126).....	38
Tabelle 4: Übersicht der Power nach Regionen in $\mu V^2$ .....	58
Tabelle 5: Power-Veränderungen der EZ .....	60
Tabelle 6: Zusammenfassung der Kohärenzanalyse und der klinischen Daten .....	66

# 1. Einleitung

## 1.1. Epilepsie

Über 50 Millionen Menschen weltweit leiden an Epilepsie (1). Das Erscheinungsbild der Epilepsie ist charakterisiert durch wiederkehrende Anfälle auf Grund elektrischer Entladungen in einem Teil des Gehirns (2).

Die Diagnose Epilepsie kann gestellt werden, wenn eines der folgenden Kriterien der International League Against Epilepsy erfüllt ist:

- Zwei oder mehr unprovizierte epileptische Anfälle mit einem Zeitabstand von mindestens 24 Stunden
- Das Auftreten von einem unprovizierten Anfall und ein Rezidivrisiko über 60% in den nächsten 10 Jahren einen erneuten Anfall zu erleiden
- Ein Epilepsie-Syndrom vorliegt (3).

### 1.1.1. Fokale versus generalisierte Epilepsie

Hinter dem Krankheitsbegriff "Epilepsie" verbirgt sich ein großes Spektrum an Erkrankungen. Eine erste grobe Unterteilung erfolgt in generalisierte und fokale Epilepsien. Circa 40% der Epilepsiepatienten leiden an einer generalisierten Epilepsie (4). Hier werden die Anfälle durch ausgedehnte Areale in beiden Hemisphären hervorgerufen (5). Aus diesem Grund kommt es bei diesen Patienten häufig zu einer schnellen Ausbreitung des Anfallsmusters im EEG. Die klinische Symptomatik erscheint dadurch von Beginn an als generalisiert (6).

Bei fokalen Epilepsien ist der Anfallsursprung auf eine Hemisphäre beschränkt und ist bei allen Anfällen der treibende Generator (7).

Die exakte Wiedergabe des Ablaufs eines Anfalls ist enorm wichtig, da die Semiologie Hinweise auf den Anfallsursprung und die involvierte Hirnregion geben kann (8). Einige semiologische Merkmale, wie zum Beispiel eine Aura, treten nur bei fokalen Epilepsien auf, sodass bereits die Beschreibung eines Anfalls die Einteilung in fokal oder generalisiert ermöglicht (9). Ein fokal eingeleiteter Anfall kann im Verlauf sekundär generalisieren, das heißt, das Anfallsmuster breitet sich von einem bestimmten Punkt auf beide Hemisphären aus. Klinisch entwickelt sich dabei ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall (8).

Es gibt zahlreiche neurologische Erkrankungen als Auslöser fokaler Anfälle: fokale kortikale Dysplasien, Schlaganfälle, metabolische Erkrankungen, Tumore oder Kopfverletzungen mit narbigem Umbau des beschädigten Hirngewebes (1). Bei einigen Patienten jedoch bleibt die Ursache der Epilepsie mit den gängigen bildgebenden Methoden ungeklärt. Diese Untergruppe wird als „kryptogene“ oder, wenn die

MRT keine Pathologie zeigt, „MRT-negative“ Epilepsie bezeichnet und betrifft circa 40% aller Epilepsien, die im Erwachsenenalter beginnen (10).

### 1.1.2. Pharmakoresistente Epilepsie

Sowohl generalisierte als auch fokale Epilepsie können mit Antiepileptika medikamentös behandelt werden. 70% der Patienten mit fokaler Epilepsie erreichen durch Medikamente eine suffiziente Anfallskontrolle. Die restlichen 30% gelten als therapierefraktär bzw. pharmakoresistent (11). Dies ist dadurch definiert, dass ein Therapieversuch mit zwei oder mehr Antikonvulsiva (als Mono- oder Kombinationstherapie) trotz richtiger Indikationsstellung und Einnahme nicht zur Anfallsfreiheit führen (12). Dann liegt die Wahrscheinlichkeit mit einer medikamentösen Therapie Anfallsfreiheit zu erreichen unter 3% (13).

Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie sind häufig in ihrem Alltagsleben, ihrer Arbeit und im Sozialleben auf Grund der wiederkehrenden Anfälle und der Medikamentennebenwirkungen eingeschränkt (14). Das Risiko psychiatrischer Begleiterkrankungen, wie Depressionen, Angststörungen oder Psychosen ist ebenfalls erhöht (15). Auch die Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist durch Verletzungen im Rahmen der Anfälle oder bedingt durch SUDEP (= Sudden unexpected death in epilepsy patients) gesteigert (16). Zusätzlich verschlechtert wird die Prognose durch eine lange Erkrankungsdauer, viele und verschiedene Anfallsformen und psychosozialen Stress (17). Häufige Anfälle können auch zur Abnahme psychosozialer und neuropsychologischer Fähigkeiten führen (18).

Neben den physischen und psychischen Folgen für die Patienten spielen auch die finanziellen Aspekte eine Rolle:

2008 lagen die jährlichen Ausgaben zur medikamentösen Epilepsiebehandlung bei circa 1,3 Millionen Euro allein in Deutschland (19). Allein 80% davon entfallen auf Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie (20).

Für Patienten, die an einer pharmakoresistenten, fokalen Epilepsie leiden, gibt es in ausgewählten Fällen eine zusätzliche Behandlungsoption: eine epilepsiechirurgische Operation.

Studien konnten belegen, dass vor allem bei Patienten mit Temporallappenepilepsien die Temporallappen(teil)resektion einer medikamentösen Therapie deutlich überlegen ist (21,22). 60-70% aller Patienten mit Temporallappenepilepsie sind nach einer Operation anfallsfrei (23). Auf diese Weise kann die Lebensqualität und die Überlebenszeit signifikant verbessert werden (24). Daher sollte eine epilepsiechirurgische Operation frühzeitig erwogen werden (22).

Doch nicht nur die Resektibilität eines Fokus und das Risiko von Komplikationen spielen bei der Entscheidung hinsichtlich einer Operation eine Rolle. Auch die Motivation des Patienten, der Ausschluss einer progressiven Ursache, das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Anfälle sowie die Aussicht auf Besserung der Lebensqualität müssen in Betracht gezogen werden (17).

Bei Patienten, bei denen eine resektive Operation keine Behandlungsmöglichkeit darstellt, können Stimulationsverfahren wie der Vagus-Nerv-Stimulator oder die Tiefenhirnstimulation die Anfallsfrequenz um circa 40% senken (25,26).

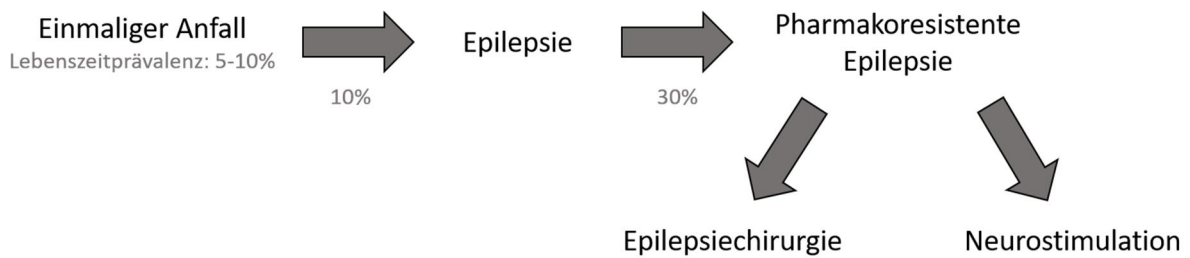


Abbildung 1: Entwicklung einer pharmakoresistenten Epilepsie und ihrer Behandlungsmöglichkeiten

### 1.1.3. Epileptogenese

Die Epileptogenese beschreibt die Entwicklung epileptischer Aktivität von Hirngewebe (27). Das theoretische Konzept besagt, dass es zunächst eine potentiell epileptogene Schädigung gibt, die im Laufe der Zeit zu epileptischen Anfällen führt. Gowers postulierte 1881 „seizures beget seizures“ (28).

Doch nicht jedes Epilepsiesyndrom ist progredient. Die Entwicklung hin zu einer Progredienz hängt zum einen von der Art der Epilepsie, der Frequenz, Dauer und Art der epileptischen Anfälle, von genetischen Faktoren sowie der Art und Lokalisation der initialen Schädigung ab (29,30). Dabei muss es sich bei der initialen Schädigung nicht nur um ein mechanisches Trauma handeln, auch genetische Faktoren und embryonale Entwicklungsstörungen können zum Absterben von Nervenzellen und Modifikation synaptischer Verbindungen beitragen (31). Durch beständige Veränderung dieser Synapsen entsteht ein „hyperexzitatorisches“ Netzwerk, die Epileptogene Zone (=EZ) (32). Eine fehlende Hemmung begünstigt zusätzlich die Erregungsausbreitung (33). Durch die Schädigung des Hirngewebes werden Zytokine, Chemokine, Protektine und weitere inflammatorische Mediatoren ausgeschüttet, die die Zellreparatur und Reorganisation in Gang setzen und so zum Aufbau eines neuen Netzwerkes beitragen (34,35).

Vor allem bei mesialen Temporallappenepilepsien konnte gezeigt werden, dass die Persistenz epileptischer Anfälle zu einer Neurodegeneration im Hippocampus und so zu einer Progredienz der Epilepsie führen kann (36). Auch entwickelt sich bei Patienten mit Temporallappenepilepsien im Laufe der Zeit auf der homonymen Region der kontralateralen Hemisphäre mittels funktioneller und morphologischer Aberrationen oft eine zweite EZ (37). Beides kann zur Entwicklung einer therapierefraktären Epilepsie beitragen. Daher ist es wichtig, dass gerade diese Patienten frühzeitig einer prächirurgischen Diagnostik zugeführt werden (37,38).

## 1.2. Prächirurgische Evaluation

### 1.2.1. Epileptogene Zone

Bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien ist die epilepsiechirurgische Operation eine Therapieoption, die immer in Erwägung gezogen werden sollte (22). Vor einem chirurgischen Eingriff unterlaufen die Patienten einer aufwendigen Prozedur zur Prüfung der Resektabilität. Diese prächirurgische Diagnostik umfasst standardmäßig eine ausführliche Anamnese, neuropsychologische Testungen, Langzeit-Video-EEG-Monitoring, MRT, SPECT und FDG-PET (39). Ziel der Untersuchungen ist es, die Epileptogene Zone zu bestimmen.

Die Epileptogene Zone (=EZ) ist als die Region des Kortex definiert, die für die Entstehung eines Anfalls essentiell ist (40). Anfallsfreiheit nach der Operation ist nur möglich, wenn die gesamte EZ korrekt identifiziert und entfernt wurde (40). Da die EZ ein theoretisches Konzept ist und nur aus der Zusammenschau verschiedener Untersuchungen abgeschätzt werden kann, kann bei einer Operation das Resektionsareal größer oder kleiner als die wahre EZ ausfallen. Bei zu großer Resektion besteht das Risiko neurologischer und neuropsychologischer Defizite, bei unvollständiger Resektion der EZ kommt es nicht zur Anfallsfreiheit (41).

Neben der EZ müssen vor einer Operation noch weitere, wichtige Regionen bestimmt werden:

Die Epileptogene Läsion ist der Bereich des Gehirns, der den Grund für die Anfälle darstellt, z.B. ein eingeb Blutetes Cavernom. Detektiert wird die Läsion mittels cMRT und histopathologischer Untersuchung. Außerdem muss ein EEG oder ein MEG durchgeführt werden, um zu verifizieren, dass die im cMRT sichtbare Läsion auch wirklich epileptogen ist (42).

Des Weiteren muss die "functional deficit zone" (=Zone des funktionellen Defizits) bestimmt werden. Dieses Areal zeigt auch interiktal (=zwischen zwei Anfällen) funktionelle Anomalitäten. Diese können zum einen entweder direkt durch die Läsion bedingt sein oder dadurch, dass sie Teil eines nicht funktionierenden Netzwerkes in der Nähe der Läsion sind (43). Zur Diagnostik eignet sich hier die Anamnese, die klinische Untersuchung, die neuropsychologische Testung, sowie EEG, MEG und PET.

Die symptomatische Zone wiederum ist das Kortexareal, das die ersten klinischen Symptome bei einem Anfall hervorruft. Dies kann vor allem durch das Video-EEG-Monitoring dokumentiert werden. In einigen Fällen kann die Lokalisation der symptomatischen Zone durch direkte Kortexstimulation mittels Tiefenelektroden bestätigt werden (40).

Die irritative Zone (= Region mit interiktalen Spikes) und die Anfallsursprungszone (= Region, in der die Anfälle entstehen) können am besten mittels EEG und MEG identifiziert werden.

Nicht beschädigt werden darf während einer Operation der Bereich des eloquenten Kortex. Dieses Areal ist mit einer kortikalen Funktion verknüpft. Eine Resektion in diesem Bereich würde zu einer bleibenden postoperativen Funktionsstörung führen (41).

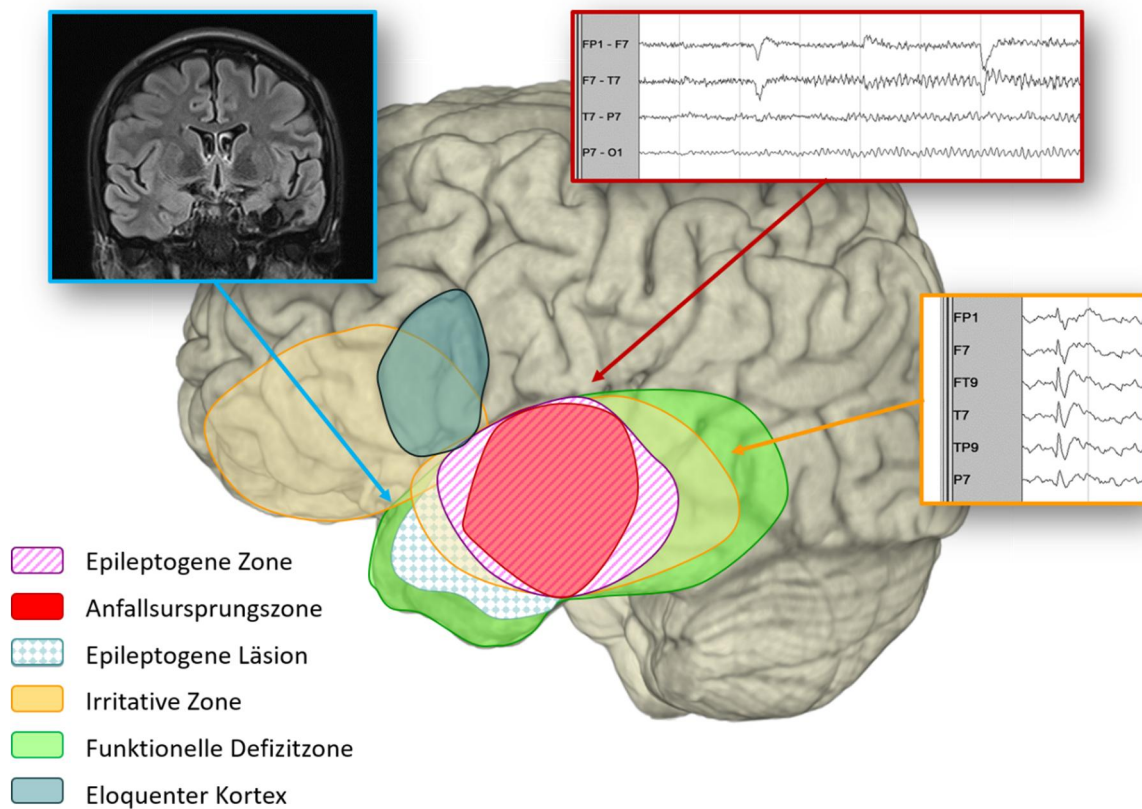


Abbildung 2: Schematische Darstellung der verschiedenen Zonen in der prächirurgischen Diagnostik



<b>Definition</b>		<b>Klinische Evaluation</b>
<b>Epileptogene Zone</b>	Kortexareal mit krankhaften Veränderungen, das Ursache und Ausgangspunkt epileptischer Anfällen ist	Postoperative Anfallsfreiheit
<b>Epileptogene Läsion</b>	Strukturelle Läsion die epileptischen Anfälle verursacht	MRT, CT, Histopathologie
<b>Zone des funktionellen Defizits</b>	Kortexareal, dass in der interiktalen Periode funktionelle Abnormalitäten zeigt	Anamnese, neurologische Untersuchung, neuropsychologische Testung, (EEG, MEG), PET
<b>Symptomogene Zone</b>	Kortexregion, die für die initiale Klinik zu Anfallsbeginn verantwortlich ist	Video-EEG-Monitoring, (direkte Kortexstimulation)
<b>Anfallsursprungszone</b>	Bereich des Gehirns, von dem ein epileptischer Anfall ausgeht	EEG, MEG, SPECT
<b>Irritative Zone</b>	Kortexareal, bei dem sich interiktale epilepsietypische Potentiale zeigen	EEG, MEG
<b>Eloquenten Kortex</b>	Abschnitte der Hirnrinde mit funktionell wichtigen Aufgaben	Direkte Kortexstimulation, evozierte Potentiale, fMRT, PET

Tabelle 1: Prächirurgische Diagnostik

### 1.2.2. Anamnese

Die Hauptfunktion der prächirurgischen Diagnostik ist der Informationsgewinn über die EZ und den eloquenten Kortex. Fragen nach der präiktalen Phase, den Anfallsbeginn, der iktalen und postiktalen Phase können Aufschluss über die Semiologie geben (44). Die Semiologie beschreibt die chronologische Abfolge der Anfallsformen und ist essentiell für die Klassifikation von Epilepsiesyndromen (8). Hier ist auch die Erhebung einer Fremdanamnese wichtig, da der Patient selbst oft keine klare Auskunft über die Evolution der Anfälle geben kann (45).

Zudem sollte die Situation, in welcher die Anfälle auftreten, genauer erfragt werden, ebenso mögliche Triggerfaktoren, Zungenbisse, Enuresis, Enkopresis, fehlende Kontaktfähigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Bei fokalen Anfällen ist der Bewusstseinsverlust ein Zeichen für die Ausbreitung der epileptischen Entladungen in thalamische oder limbische Strukturen vor allem der dominanten Hemisphäre (46).

Auch mögliche Ursachen der Epilepsie wie zum Beispiel Schädel-Hirn-Traumata, Meningitiden, Enzephalitiden, peri- oder postpartale Schädigungen, Fieberkrämpfe, mögliche Verwandtschaftsverhältnisse der Eltern, die Familienanamnese und die Medikamentenanamnese sind relevant (47).

### 1.2.3. EEG

Mittels des EEGs werden bioelektrische Potentialschwankungen des Gehirns registriert und mit hoher zeitlicher Auflösung dargestellt. Das abgeleitete Signal ergibt sich aus der Summe vieler verschiedener Feldpotentiale, hervorgerufen durch exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale von Neuronen im Kortex (48). In der EEG-Ableitung zeigen sich typische Rhythmen, deren Auftreten und Charakteristika von der Hirnregion und dem Wachheitsgrad abhängen. Sie entstehen durch das Zusammenspiel neuronaler kortikaler Aktivität und thalamischer Kerne (49). Standardmäßig werden die abgeleiteten Frequenzen in 5 Frequenzbänder (delta (0,5- 3Hz), theta (3,5-7,5 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13,5-30Hz) und gamma (30,5-70 Hz) unterteilt. So dominiert bei einem wachen, gesunden Patienten der occipitale Alpha-Grundrhythmus, während sich frontal Frequenzen im Beta-Band und temporal Frequenzen im Theta-Bereich ableiten lassen (49).

In der Epilepsiediagnostik können mithilfe des EEGs die Fragen

- Besteht eine Epilepsie?
- Welches Epilepsiesyndrom besteht?
- Wo ist die EZ lokalisiert?
- Wie gut ist die Therapie?

beantwortet werden (50).

Ambulant durchgeführte EEG-Untersuchungen zeigen bei 12-50% aller Epilepsiepatienten Normalbefunde (51). Die diagnostische Ausbeute kann durch Repetition, Schlafentzug und Photostimulation gesteigert werden (52). Mit diesen Hilfsmitteln kann oft bereits ein Epilepsiesyndrom klassifiziert, die Therapie optimiert und Aussagen über die Prognose getroffen werden (53). Ist mittels eines ambulant durchgeführten EEGs dies nicht möglich, so sollte ein Video-EEG-Monitoring über mehrere Tage durchgeführt werden (53).

Zur ungefähren Bestimmung der EZ ist ein Oberflächen-EEG am besten geeignet. Stimmen die Befunde des EEGs nicht mit den Ergebnissen der weiteren Diagnostik überein, oder konnte die EZ nicht lokalisiert werden, sollte eine invasive Diagnostik erfolgen (siehe Invasives Langzeit- Video-EEG-Monitoring) (39).

#### 1.2.4. Langzeit- Video-EEG-Monitoring

Durch die synchrone Aufzeichnung von Videodateien und EEG können epileptische Anfälle hinsichtlich ihrer Anfallsursprungszone und der Semiologie analysiert werden (48). Sie bildet den Goldstandard in der Epilepsiediagnostik, da bis zu 2/3 aller Anfälle nicht vom Patienten bemerkt werden (45). Auch können Anfallsformen detektiert werden, die bislang nicht berichtet wurden (54).

Das Video-EEG-Monitoring ist unersetzlich in der prächirurgischen Diagnostik, da bis zu einem Viertel aller therapierefraktären Epilepsien auf Fehldiagnosen beruhen (55). Vasovagale Synkopen, Herzrhythmusstörungen, Hypoglykämien und andere metabolische oder neurologische Erkrankungen können epileptischen Anfällen ähneln. Diese möglichen Differentialdiagnosen können auch mit Hilfe zusätzlich durchgeführter Untersuchungen, wie der Messung physiologischer Parameter wie Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung, sowie EKG, EEG oder EMG im stationären Aufenthalt besser diagnostiziert werden (47). Die häufigste Differentialdiagnose sind dissoziative Anfälle (= „psychogene Anfälle“) (56). Circa 20% aller Epilepsiepatienten leiden zusätzlich an nicht epileptogenen Anfällen (39), was zu einer initial falschen Einschätzung führen kann.

Bei pharmakoresistenten Epilepsien wird mittels Video-EEG-Monitoring ermittelt, ob eine epilepsiechirurgische Therapie in Frage kommt. Circa 20% aller mittels Video-EEG-Monitoring untersuchten Patienten eignen sich für eine Operation (54). Je nach Zentrum, Vorauswahl und Indikationsstellung kann der Anteil potentieller OP-Kandidaten auch deutlich höher sein und bei bis zu 80% liegen (57). Die Aufenthaltsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab: Bei fünf Anfällen gleicher Lateralisation liegt die Wahrscheinlichkeit, dass alle Anfälle von dieser Seite ausgehen bei 95%. Bei einem Anfall unterschiedlicher Lokalisation müssten zum Erreichen des gleichen Konfidenzniveaus elf weitere konkordante Anfälle aufgezeichnet werden (45).

### 1.2.5. Invasives Langzeit- Video-EEG-Monitoring

Bei vielen Patienten kann mithilfe nicht-invasiver Verfahren eine Entscheidung hinsichtlich einer operativen Therapie getroffen werden (43). Eine invasive Diagnostik ist erforderlich, wenn sich im Oberflächen-EEG die EZ nicht eindeutig eingrenzen ließ oder die Zusammenschau aus EEG, cMRT, SPECT und PET inkongruente Befunde erbrachte (58). Vor allem bei extratemporalen Epilepsien ist die Grenze der EZ oft nur schwer mittels Oberflächen-EEG zu definieren (59).

An möglicher invasiver Diagnostik stehen Tiefenelektroden, subdurale Streifen- oder Plattenelektroden, epidurale Elektroden sowie Foramen ovale Elektroden zur Verfügung (17). Die größten Vorteile bietet die invasive Diagnostik im Vergleich zu einem Oberflächen-EEG im besseren Signal-Rausch-Verhältnis, der besseren räumlichen Auflösung und der Erreichbarkeit tief liegender Strukturen (53).

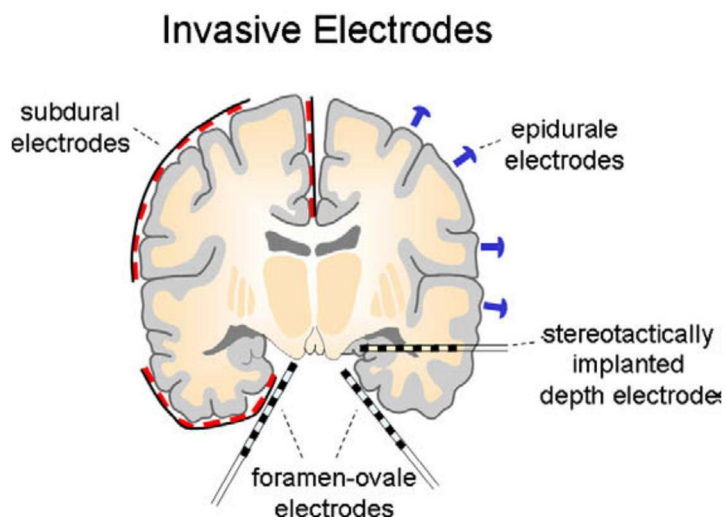


Abbildung 3: Überblick über die verwendeten Elektroden bei der invasiven EEG-Ableitung (17)

Zusätzlich können bei der invasiven Diagnostik mittels extraoperativer Kortexstimulation funktionelle Kortexareale identifiziert und die Resektionsgrenzen dementsprechend angepasst werden (60).

### 1.2.6. Strukturelle Bildgebung

Das MRT spielt, ähnlich wie das EEG, eine Hauptrolle in der präoperativen Diagnostik. Bei allen Epilepsiepatienten sollte im Rahmen der Diagnostik mindestens einmal eine MRT durchgeführt werden (61,62). Bei Patienten mit kryptogenen, fokalen Epilepsien sollte in regelmäßigen Abständen eine MRT erfolgen, um eventuell langsam progrediente, potentiell resektable Läsionen nicht zu übersehen (61). Durch nicht speziell geschulte Radiologen und/oder eine cMRT mit schlechter Qualität werden bis zu 60% der epileptogenen Läsionen initial nicht identifiziert (63). Deswegen wurde 2013 das cMRT nach

Epilepsieprotokoll mit den sechs essentiellen Sequenzen: FLAIR (coronar/axial), T2- gewichtet (coronar/axial), T1-gewichtet und Hämosiderin -sensitive Sequenzen mit dünner Schichtung (< 2mm) eingeführt (64).

FLAIR Sequenzen zeigen eventuell bestehende Hippocampusclerosen, kortikale Dysplasie, Entzündungen, Tumore und Gliosen am besten, T2 Sequenzen zeigen zystische Veränderungen und Hippocampusläsionen. Kortex-isointense Läsionen und Störungen der Grau-Weiß- Differenzierung können am besten im T1 gewichteten Bild dargestellt werden (65,66).

Zudem können mittels Diffusion Tensor Imaging, 3D-Rekonstruktionen oder Überlagerungen des cMRTs mit CT oder FDG-PET nützliche Informationen für die OP-Planung gewonnen werden (65).

Da nicht alle im cMRT gefundenen Anomalitäten eine Epilepsie verursachen, und nicht alle Anfälle immer von den identifizierten Läsionen ausgehen, ist ein Abgleich mit den gesammelten EEG-Daten, der neuropsychologischen Testung und der Bildgebung notwendig (62,67). Bei Konkordanz der Befunde ist die Wahrscheinlichkeit auf postoperative Anfallsfreiheit signifikant höher (67,68).

Das CT spielt in der Diagnostik einer Epilepsie außerhalb der Notfallmedizin eine untergeordnete Rolle. Nur 30% aller Läsionen bei fokalen Epilepsien können mittels CT diagnostiziert werden (65).

#### 1.2.7. Funktionelle Bildgebung

Wenn im cMRT kein Hinweis auf eine epileptogene Läsion zu sehen ist, oder die Befunde mit dem EEG nicht übereinstimmen, sollte ein FDG-PET durchgeführt werden (69).

Die funktionelle Defizitzone zeigt interiktal einen Glucose-Hypometabolismus. Vor allem für Temporallappenepilepsien ist die Sensitivität für die Darstellung eines regionalen Hypometabolismus mit 80% sehr hoch (70,71). Bei Frontallappenepilepsien hingegen, besonders bei kryptogenen Epilepsien, zeigen die Ergebnisse oft keine Abweichung zum Normkollektiv (72).

Zeigt sich im FDG-PET ein Hypometabolismus abseits der EZ oder ein bitemporaler Hypometabolismus, so ist dies ein negativ prädiktiver Faktor für das postoperative Outcome (73). Einige Studien zeigen, dass bei Patienten mit fokalem Hypometabolismus und unauffälligem cMRT die Chance auf Anfallsfreiheit denjenigen Patienten mit MR sichtbaren Läsionen entspricht (69,74).

Ein iktales SPECT kann zusätzlich durch Darstellung der Hyperperfusion der möglichen Anfallsursprungszone hilfreich sein. Wird ein Tracer unter 30 Sekunden nach Anfallsmusterbeginn injiziert, so wird mit einer Sensitivität von 87% die Anfallsursprungszone im SPECT korrekt dargestellt (75). Beeinflusst werden die Ergebnisse von dem Zeitpunkt der Injektion, der Ausbreitung des Anfallsmusters zum Zeitpunkt der Injektion und im Verlauf, von der Dauer des Anfalls und der Ätiologie der Epilepsie (65).

#### 1.2.8. Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testung dient zum einen zur Lokalisation oder Lateralisation der funktionellen Defizitzone, wenn präoperativ bereits Defizite bestehen. Zum anderen hilft die Untersuchung, das Risiko von postoperativen Einbußen kognitiver Funktionen einzuschätzen (76). Vor allem Kinder, die präoperativ durch die vielen Anfälle bereits kognitive Einbußen haben, zeigen postoperativ oft eine positive kognitive Entwicklung (41).

#### 1.2.9. Herausforderungen in der prächirurgischen Diagnostik

Trotz der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Methoden ist die bisherige prächirurgische Diagnostik bei manchen Patienten nicht ausreichend, um die EZ hinreichend zu definieren: In einigen Fällen ist im cMRT keine epileptogene Läsion sichtbar, das EEG zeigt sich zu Anfallsbeginn Artefakt überlagert und im FDG-PET kann kein eindeutiger oder ein bilateraler Hypometabolismus detektiert werden.

Hier könnten komplementäre, experimentelle Methoden, wie zum Beispiel die quantitative EEG-Analyse, die prächirurgische Diagnostik unterstützen.

### 1.3. Quantitative EEG-Analyse

Der EEG-Rhythmus ist definiert als eine Darstellung eines elektrischen Spannungsverlaufs über die Zeit durch Summation von Millionen exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale des Kortex (77).

In der Epilepsie-Diagnostik erfolgt die EEG-Auswertung primär visuell (78). So werden jedoch nicht alle Aspekte des EEG-Signals erfasst. Gerade geringfügige EEG-Veränderungen können übersehen und Hinweise über die räumliche Ausbreitung verpasst werden. In solchen Fällen helfen quantitative EEG-Analysemethoden (79).

Zur besseren Darstellung von Frequenz, Amplitude oder Konnektivität muss das aufgezeichnete EEG mittels mathematischer Prozeduren und Algorithmen in ein quantitatives EEG umgewandelt werden.

Dies war bereits seit den 1950iger Jahren möglich (80). Eine der am häufigsten hierfür verwendeten Methode ist die Zeit-Frequenz-Analyse. Sie umfasst viele Verfahrensweisen zur Evaluation und Quantifizierung von EEG mittels Analyse von Amplituden, Frequenzen und Phasenverhältnissen (81,82).

#### 1.3.1. Zeit-Frequenz-Analyse

Ein EEG Signal ist, graphisch dargestellt, eine Reihe von Sinuskurven verschiedener Frequenzen und Phasenwinkel (83). Eine Sinuskurve wiederum wird durch ihre Frequenz, Amplitude und Phase definiert.

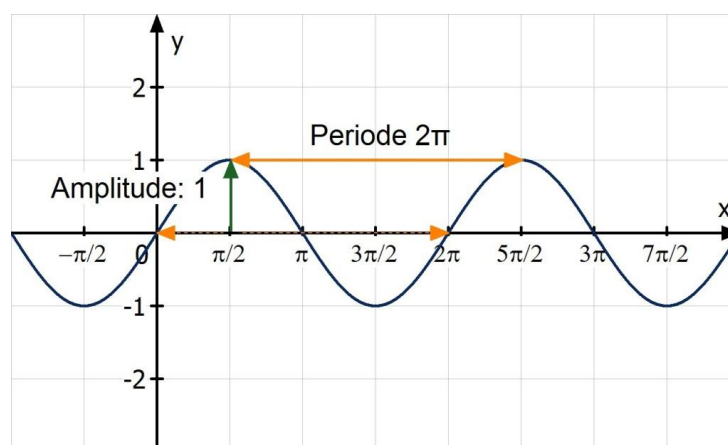


Abbildung 4: Darstellung einer Sinuskurve mit Frequenz, Amplitude und Periode (84)

- Periode = Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Minima oder Maxima
- Frequenz = Anzahl der Schwingungen pro Sekunde
- Amplitude = Maximalwert einer Schwingung während einer Periode
- Phase = aktuelle Position im Ablauf eines periodischen Vorgangs

Um die verschiedenen enthaltenen Frequenzkomponenten dieses zeitabhängigen Signals darzustellen, bedient man sich der Fouriertransformation.

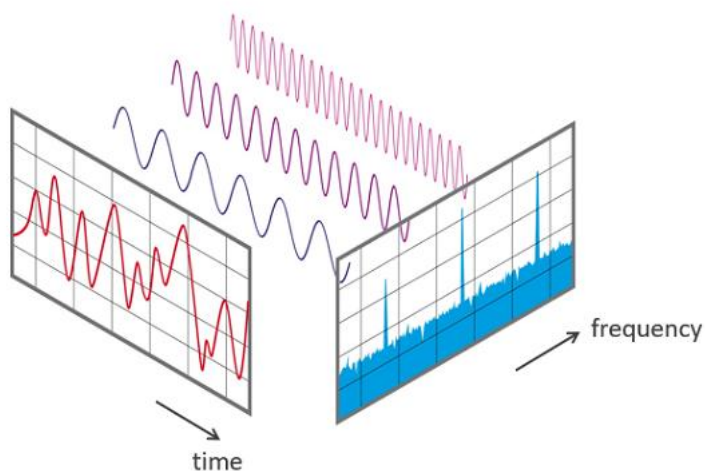


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung einer Zeit-Frequenz-Analyse (85)

Bei diskreten Signalen wird dabei die „Discrete Fourier Transformation“ (=DFT) angewendet, deren Algorithmus als „Fast-Fourier-Transformation“ (=FFT) bezeichnet wird (86). Die FFT zerlegt ein Zeitsignal in komplexe Exponentialfunktionen, um Informationen über deren Frequenzraum zu ermitteln (87).

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left( a_n \cos \frac{n\pi x}{L} + b_n \sin \frac{n\pi x}{L} \right)$$

Abbildung 6: Formel für die Fourier Reihe (88)



### 1.3.2. Leck-Effekt

Dabei gilt die Annahme, dass sich der zu analysierende Abschnitt unendlich lange periodisch wiederholt. Das berechnete Spektrum ergibt sich so durch ein unendliches Aneinanderreihen des Abschnittes.

Ist der Abschnitt dabei nicht ein ganzzahliges Vielfaches der Periode des Signals, können an den Rändern der Abschnitte Unstetigkeiten entstehen, wenn die Abschnitte mit unterschiedlichen Werten beginnen und enden. Das Resultat ist ein Sprung im Zeitsignal, „Leck-Effekt“ (= spektral leakage) genannt. Das berechnete Frequenzspektrum „verschmiert“ und wird zu breit (89).

Abbildung 7 veranschaulicht dies. In der jeweils oberen Abbildung ist das periodische Signal aufgezeichnet, darunter die dazugehörige diskrete Fourier-Transformation. Im weiß hinterlegten Bereich wird eine Signalabtastung mit dazugehöriger DFT dargestellt, die blaue Linie zeigt das kontinuierliche Spektrum für ein Signal endlicher Länge. Im grau hinterlegten Bereich wird das Signal periodisch weitergeführt, die grün gestrichelte Linie verdeutlicht die Fortführung des kontinuierlichen Spektrums.

In der Abbildung 7a) ist der Abschnitt ein ganzzahliges Vielfaches der Periode, sodass End- und Anfangspunkt identisch sind. Es tritt kein Leck-Effekt auf. Bei einer Frequenz von 3Hz wird dieses korrekt als Maximum in der Frequenzanalyse im unteren Bild angezeigt.

In der Abbildung 7b) ist die Frequenz bei 2,3 Hz, es liegt also kein ganzzahliges Vielfaches der Periodendauer vor. Dadurch kommt es zu einem Sprung zwischen dem Endpunkt des weißen Bereiches und dem Anfangspunkt im grauen Bereich. Das spektrale Maximum wird dadurch verzerrt und liegt bei 2Hz. Es weicht vom tatsächlichen Maximum mit 2,3 Hz ab, der Leck-Effekt tritt auf. Zusätzlich kommen weitere Frequenzmaxima links und rechts hinzu.

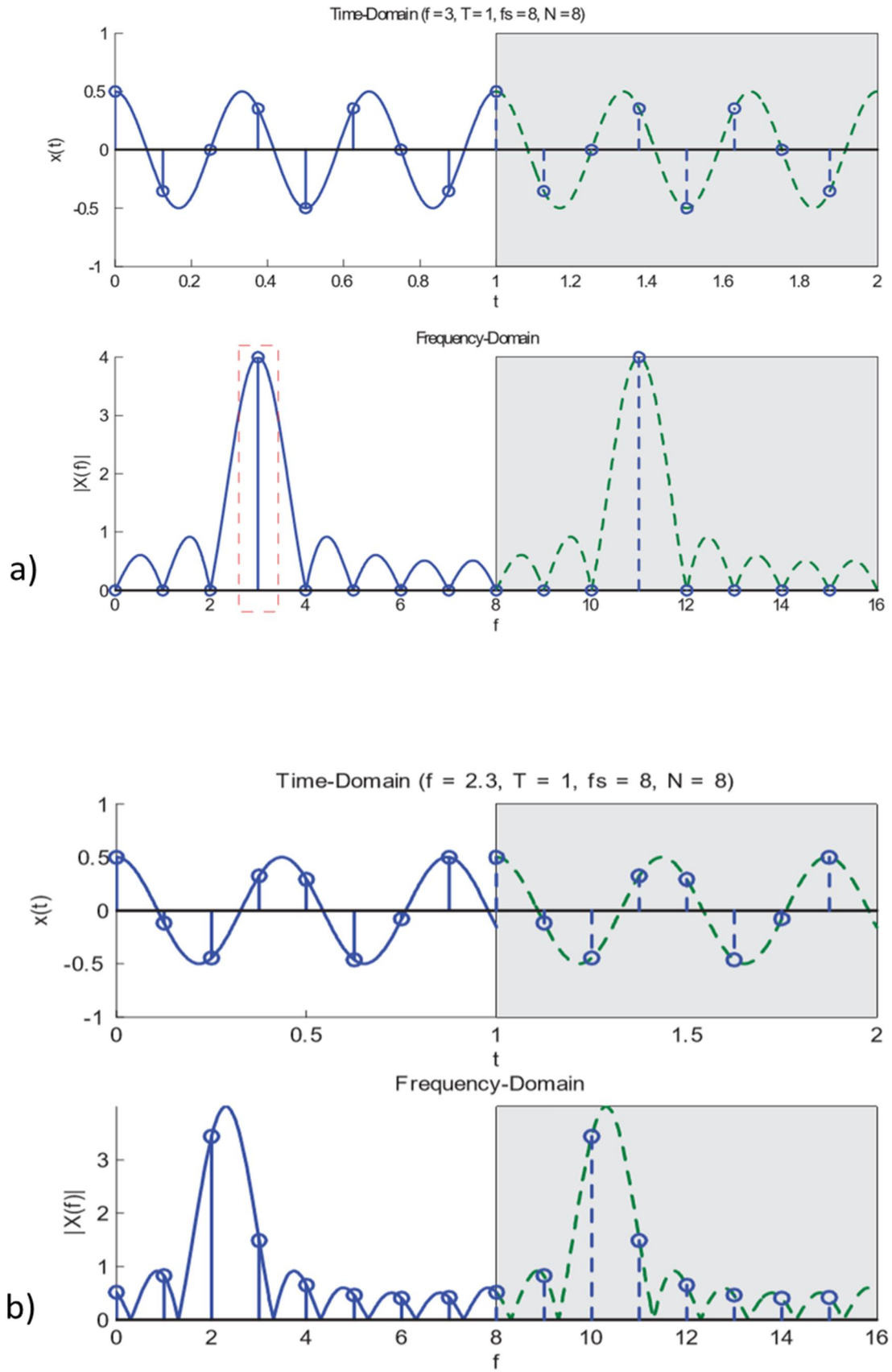


Abbildung 7: Leck-Effekt (88)

### 1.3.3. Fensterung

Um den Leck-Effekt zu minimieren, „fenstert“ man den Signalausschnitt, das heißt man dämpft mit einer Gewichtungsfunktion die Amplitude zu Beginn und zu Ende des Abschnittes auf Null. Dadurch können die Abschnitte ohne harten Sprung periodisch wiederholt werden. Jedoch beeinflusst die Fensterfunktion die maximal möglichen spektralen Fehler und die Frequenzselektivität (90).

Zur Analyse der EEG-Daten benutzen wir den Multitaper Spektralalgorithmus (91). Statt mit nur einem Bewertungsfenster werden hier mehrere orthogonale Fenster (sogenannte discrete prolate Slepian Sequences) für jeden Zeitbereich verwendet und anschließend für jeden fensterbewerteten Abschnitt die FFT durchgeführt (92). Die daraus resultierenden Frequenzspektren werden gemittelt. So entsteht ein ungewichtetes Multitaper Spektrum (93).

Die Vorteile dieser Methode liegen in der besseren Analyse höherer Frequenzen, sowie in der geringen Varianz des Spektralschätzers, der sämtliche Signale des zu analysierenden Abschnittes berücksichtigt (94).

### 1.3.4. Power Analyse

Das Powerspektrum oder auch Leistungsspektrum genannt, lässt sich aus der Fouriertransformation berechnen. Es ist das Absolutquadrat des Fourier-Koeffizienten ( $\mu V^2$ ) und gibt die Energieanteile der einzelnen Frequenzen an (95).

Alternativ kann die Power auch in Relation auf die Gesamtaktivität (%) angegeben werden. Bei einer bestimmten Frequenz zeigt die Amplitude des Powerspektrums deren Anteil an der Gesamtenergie des Systems an. So beschreibt z.B. die relative Alpha-Power den Anteil der im Alpha-Frequenzbereich gelegenen Power am Gesamtleistungsspektrum. Eine farbcodierte Darstellung ermöglicht eine visuelle Abschätzung der Frequenzverteilung des EEGs (96).

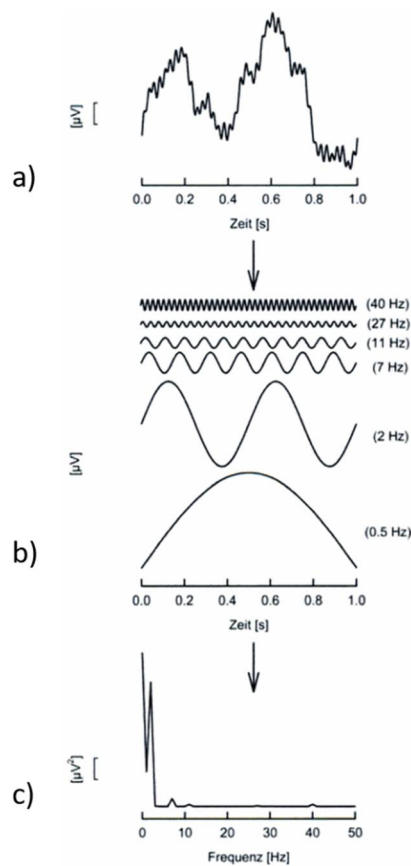


Abbildung 8: Berechnung des Powerspektrums

Analyse eines EEG-Segments a) bei einem anästhesierten Patienten. Nach Analyse der dem EEG-Segment zugrunde liegenden Sinuswellen b) wird im Leistungsspektrum c) die hohe Aktivität im langsamen Frequenzbereich (0,5 Hz und 2 Hz) deutlich. (96)

Synchrone Aktivierung benachbarter Neurone führen zu Veränderung der Power in diesem Bereich (97). Bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie ist die Power in den höheren Frequenzbändern verglichen mit neokortikalen Temporallappenepilepsien erhöht (98). Betrachtet man die Patienten mit mesialen Temporallappenepilepsien genauer, so zeigt sich, dass bei dem Vorliegen einer Sklerose die Gesamtpower und die Power im Betaband niedriger ist als bei Patienten ohne Sklerose (99).

Asymmetrien bestehen auch interhemisphärisch: In einer Studie von Drake aus dem Jahre 1987 mit 30 Patienten mit Frontal- oder Temporallappenepilepsie zeigte sich die Power des Frontallappens links deutlich niedriger als rechts, wenn die irritative Zone links lag. Dabei war das Verhältnis zwischen der Power der höheren und niedrigeren Frequenzen auf der Seite der EZ hin zu niedrigeren Frequenzen verschoben (100). Im Vergleich zum Normkollektiv ist die Power in allen Frequenzbändern in der Hemisphäre der EZ häufig erhöht (101). Im Bereich der irritativen Zone ist die Power im Betaband oft erhöht (102).

### 1.3.5. Kohärenzanalyse

Die Fouriertransformation bildet auch die Grundlage der Kohärenzanalyse (95,103). Dies ist ein Verfahren zur Darstellung des Grades der Synchronisierung der abgeleiteten EEG-Signale der verschiedenen Hirnregionen (104).

Abhängig ist die Kohärenz von strukturellen und funktionellen Verbindungen der untersuchten Kortextareale und gibt so Auskunft über die funktionelle Organisation des Gehirns (105,106).

Die Werte für die Kohärenz liegen in einem Bereich zwischen 0 und 1.

Physikalisch betrachtet sind zwei EEG-Signale kohärent, wenn die Phasenverschiebung zwischen zwei Signalen im zeitlichen Verlauf konstant bleibt. Sinkt die Kohärenz, zeigt dies einen inkonstanten Verlauf der Phasenverschiebung an (107). Man vermutet, dass die Kortextareale in diesem Frequenzbereich funktionell entkoppelt werden (108,109).

Am Beispiel von zwei Wellen, die durch die Zeit wandern, lässt sich dies gut nachvollziehen: Die Kohärenz zeigt dabei die Korrelation der Phasen der Wellen zu verschiedenen Punkten an. Hohe Kohärenz-Werte werden erreicht, wenn die Maxima und Minima der Wellen die gleiche Amplitude und Frequenz vorweisen und eine konstante Phasenverschiebung besteht.

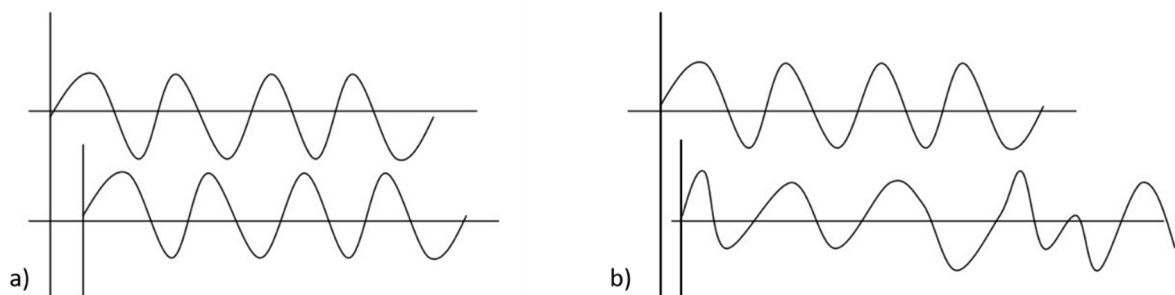


Abbildung 9: Kohärente und inkohärente Wellen (110)

Die Wellen in Abbildung 9 a) sind charakterisiert durch eine konstante Phasenverschiebung, Frequenz und Amplitude. Dadurch weisen sie eine hohe Kohärenz auf. Den Wellen in Abbildung 9 b) jedoch fehlen diese Charaktereigenschaften, hier ist die Kohärenz zwischen den beiden Wellen geringer.

Die computergestützte Analyse von EEG-Daten geht auf Brazier zurück (80). In den 1970igern bis 1990igern wurde die Kohärenzanalyse besonders dazu genutzt, um mehr über die abgeleiteten Rhythmen und Frequenzen zu erfahren, wie zum Beispiel den physiologischen  $\mu$ -Rhythmus der Zentralregion (111). Beaumont beobachtete, dass während dem Lösen von Aufgaben, die das räumliche Denken betreffen, die Kohärenz in der rechten Hemisphäre erhöht ist (112). Auch zeigen Frauen insgesamt eine höhere Kohärenz als Männer. Die Kohärenz wurde daher auch als Maß für kognitive Leistungsfähigkeit angesehen (113).

Die Kohärenzanalysen bei Epilepsiepatienten ergaben oft uneinheitliche und nicht reproduzierbare Ergebnisse: In einem Fallbericht beschreibt Towle eine erniedrigte interiktale Kohärenz bei einem Patienten mit Hemimegalezephalopathie links und eine iktale Zunahme der Kohärenz in der Anfallsursprungszone und umgebenden Regionen. Dieses Muster konnte er jedoch nicht auf andere Epilepsiepatienten übertragen (114). Er war jedoch in der Lage, mittels Auswertung der Kohärenzen zusammenhängende Regionen identifizieren und so das postoperative Outcome nach epilepsiechirurgischen Eingriffen verbessern (115). Gotman zeigte, dass in den ersten 10 Sekunden eines Anfalls die interhemisphärische Kohärenz signifikant erhöht ist. Dies könnte möglicherweise die Ausbreitung auf die Gegenseite mittels interhemisphärischer Verbindungen widerspiegeln (116). Die teils sehr unterschiedlichen Ergebnisse sind in einigen Fällen sicherlich auch der Methodik geschuldet: Bei vielen EEG-Studien wurden nur Abschnitte von wenigen Sekunden analysiert (117,118) und hatten nur eine limitierte Anzahl von Elektroden (119,120). Mit der Verwendung neuer Methoden und Techniken wie der Kombination von EEG mit fMRT, der Nutzung invasiven EEGs oder durch die „Graph Theory“ wurde die Kohärenzanalyse in den Hintergrund gedrängt (121,122).

## 2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, durch quantitative Analyse von interiktalem EEG zusätzliche Informationen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik zu gewinnen.

Nicht immer ist es mit den etablierten Verfahren möglich, die EZ zu bestimmen und so eine epilepsiechirurgische Operation erfolgreich durchzuführen. Deshalb formulierten wir die Fragestellung: Lässt sich mittels Kohärenz- und Poweranalyse die EZ besser definieren bzw. lateralisieren? Finden sich Hinweise, dass die EZ „funktionell entkoppelt“ von der restlichen Hemisphäre ist? Welche Auswirkungen hat dies auf die Anfallssemiologie und auf das postoperative Outcome?

Sind die beiden Methoden (Power- und Kohärenzanalyse) dabei als gleichwertig zu betrachten oder ist ein Verfahren dem anderen überlegen?

Des Weiteren prüfen wir, in wie weit einzelne Parameter, wie z.B. die Länge der gewählten EEG-Abschnitte die Auswertung beeinflussen.

### 3. Methodik

#### 3.1. Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 19 Patienten und 6 Kontrollpersonen, die zwischen den Jahren 2006 und 2015 in der Epilepsie-Intensiveinheit der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht wurden. Dabei wurden sie über mehrere Tage kontinuierlich mithilfe Langzeit-Video-EEG-Monitorings untersucht. Zusätzlich wurde zur Syndrombestimmung eine cMRT nach Epilepsieprotokoll und in einigen Fällen ein iktales SPECT sowie ein interiktales FDG-PET durchgeführt.

#### 3.2. EEG-Video-Monitoring

Alle Patienten und Kontrollen wurden in der Epilepsie-Intensiveinheit mehrere Tage mittels EEG und Video überwacht. Die EEG- Aufzeichnung erfolgte mittels Langzeitsystemen (XLTEK, London, Ontario, Kanada) um eine kontinuierliche EEG-Aufzeichnung zu gewährleisten.

Die Oberflächen-Elektroden wurden nach dem internationalen 10-20-System in Kombination mit dem 10-10-System am Kopf des Patienten angebracht (123) (siehe Abbildung 10).

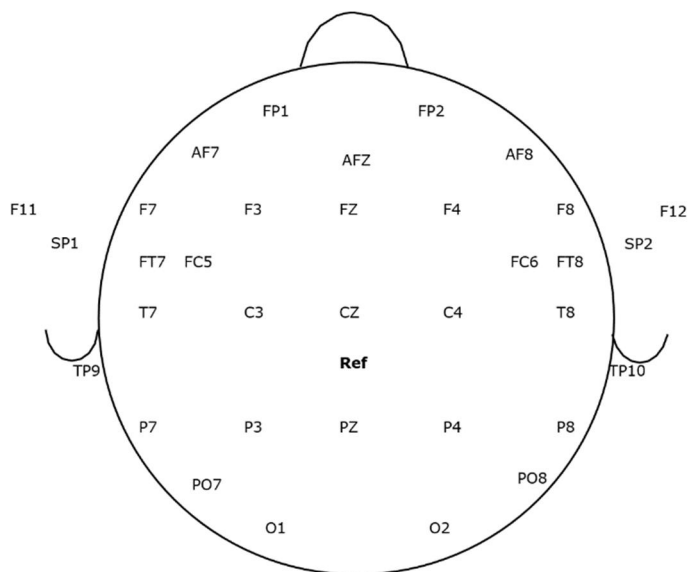


Abbildung 10: Topographische Übersicht über die Elektroden

Schematische Ansicht von oben

Die Abtastrate betrug 256Hz, die Elektroden-Impedanz belief sich auf unter 5 kOhm.

CPZ diente als Referenzelektrode.



Zur besseren Übersicht wurden 17 anatomische Regionen definiert, innerhalb derer das Signal mehrerer einzelner EEG-Elektroden gemittelt wurde (s. Abbildung 11).

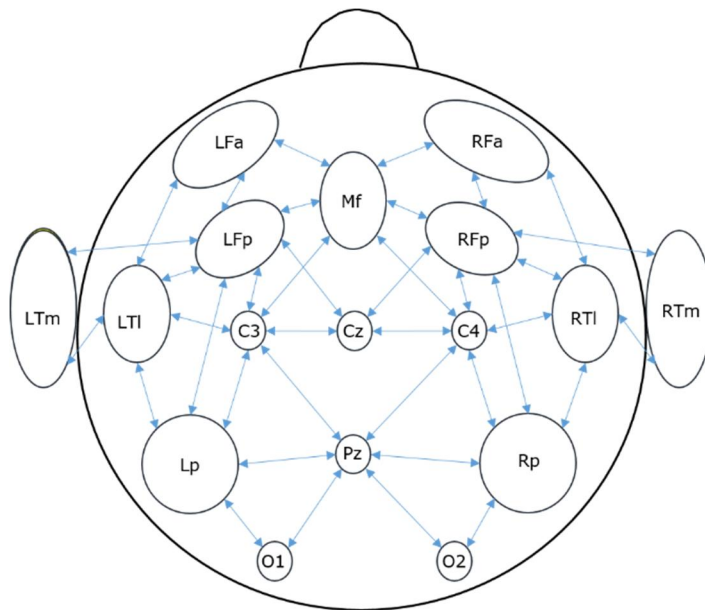


Abbildung 11: Übersicht über die Regionen

Abkürzungen	Regionen	Involvierte Elektroden
<b>RFa</b>	Rechts frontal anterior	FP2, AF8
<b>RFp</b>	Rechts frontal posterior	F4, FC6
<b>RTI</b>	Rechts temporal lateral	F8, FT8, T8
<b>RTm</b>	Rechts temporal mesial	F12, FT10, TP10
<b>Rp</b>	Rechts parietal	P4, P8, PO8
<b>LFa</b>	Links frontal anterior	FP1, AF7
<b>LFp</b>	Links frontal posterior	F3, FC5
<b>LTI</b>	Links temporal lateral	F7, FT7, T7
<b>LTm</b>	Links temporal mesial	F11, FT9, TP9
<b>Lp</b>	Links parietal	P3, P7, PO7
<b>Mf</b>	Frontal mittig	AFZ, FZ

Tabelle 2: Übersicht über die Regionen

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes wurden die Antikonvulsiva abgesetzt bzw. reduziert. Um den Einfluss der Medikamente auf das EEG möglichst gering zu halten, wurde das EEG erst ab dem zweiten Tag analysiert.

Von jedem Patienten wurden fünf EEG-Abschnitte analysiert. Die Selektionskriterien ergaben sich dabei wie folgt:

- Keine visuellen EEG-Artefakte
- Kein Schlaf-EEG, sondern Wach-EEG mit geringen Augenbewegungen
- Nur interiktales EEG ohne epilepsietypische Potentiale
- Der Abstand zu einem epileptischen Anfall betrug mindestens eine Stunde
- Das Intervall zwischen den Abschnitten betrug mindestens eine halbe Stunde

Anschließend wurden die EEG-Abschnitte in ein edf-Format konvertiert und auf eine Linux-Workstation zur weiteren Analyse exportiert.

### 3.3. Daten-Vorverarbeitung

Die exportierten Epochen wurden mittels der Fieldtrip toolbox (V2015, Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen 2011) für MatLAB (MATLAB and Statistics Toolbox Release 2009b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) bearbeitet.

Zunächst wurde ein Tief- (70 Hz) und Hochpassfilter (0,5 Hz), sowie ein Notch Filter (49-51 Hz) zur Vorverarbeitung verwendet. Anschließend wurden die Daten in fünf Frequenzbänder unterteilt:

- delta (0,5- 3 Hz)
- theta (3,5-7,5 Hz)
- alpha (8-13 Hz)
- beta (13,5-30 Hz)
- gamma (30,5-70 Hz)

Die Kohärenz- und Poweranalyse wurde mittels der Multitaper Frequenz Transformation (124) durchgeführt. Alle EEG-Abschnitte wurden mittels der discrete prolate spheroidal sequences (Slepian Sequences) gefenstert, bevor eine diskrete Fourier Transformation durchgeführt wurde (125). Die spektrale Glättung durch das Multitapering betrug +/- 5 Hz.

### 3.4. Kohärenzanalyse

Im Anschluss wurde die Kohärenz für jeden EEG-Abschnitt, für jedes mögliche Elektrodenpaar und für jede Frequenz in Schritten von 0,1 Hz bestimmt.

Patient: Nummer: E01	<b>DELTA BAND COHERENCE</b>			Frequencies					
	Average	Channelcombinations		0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
0.72364152	F7'	Fp1'	0.72654576	0.72655919	0.72623089	0.7261458	0.72584189	0.72574369	
0.03394402	T7'	Fp1'	0.02754134	0.02803592	0.03003992	0.03060138	0.03220952	0.03278439	
0.19628358	P7'	Fp1'	0.18665904	0.18800758	0.19036668	0.19208518	0.19437614	0.1955866	
0.30341764	O1'	Fp1'	0.2867601	0.2895375	0.29316927	0.29582409	0.29950009	0.30243214	
0.8545843	F3'	Fp1'	0.8574899	0.85754407	0.85739567	0.8573963	0.85736593	0.85725191	
0.26458455	C3'	Fp1'	0.26396434	0.26424455	0.26388916	0.26397874	0.26352057	0.26347356	
0.16019407	P3'	Fp1'	0.15001677	0.1515745	0.15417159	0.15590247	0.15839599	0.15970859	
0.19079169	FT9'	Fp1'	0.18332395	0.18393198	0.18665605	0.18732776	0.18913353	0.19016662	
0.89325212	Fz'	Fp1'	0.8958743	0.89574495	0.89564725	0.89541595	0.89532712	0.89522776	
0.31094623	Cz'	Fp1'	0.28411074	0.28650756	0.29076959	0.2948901	0.29927161	0.30422154	
0.98680011	Fp2'	Fp1'	0.9869982	0.98700291	0.98698956	0.98699391	0.98697564	0.98698365	
0.70097076	F8'	Fp1'	0.70443438	0.70465552	0.70450103	0.70442321	0.70402121	0.70413497	
0.05809774	T8'	Fp1'	0.06642788	0.0660494	0.06454807	0.06442412	0.06293728	0.06180796	
0.13543823	P8'	Fp1'	0.12265468	0.1245481	0.12687408	0.12765693	0.13019112	0.13245933	
0.28734921	O2'	Fp1'	0.26910824	0.27200195	0.27551925	0.27773753	0.28152523	0.28522441	
0.80213054	F4'	Fp1'	0.80479874	0.8051197	0.80531485	0.80536625	0.80514842	0.80536483	
0.23000546	C4'	Fp1'	0.23603734	0.23568508	0.23508035	0.23517235	0.23462858	0.2343603	
0.17395194	P4'	Fp1'	0.15858354	0.16105017	0.16361399	0.16503379	0.16815699	0.17145116	
0.07180912	FT10'	Fp1'	0.06275175	0.06313691	0.06500915	0.06528682	0.06686384	0.06872856	
0.97468207	AFz'	Fp1'	0.97507168	0.97510492	0.97512308	0.97508863	0.97510208	0.97515111	
0.28208383	Pz'	Fp1'	0.26047535	0.26359847	0.26760109	0.27051185	0.27461459	0.27856969	
0.96475186	AF7'	Fp1'	0.96504046	0.96503069	0.96502094	0.96501593	0.96503128	0.96505038	
0.94617781	AF8'	Fp1'	0.94693639	0.94692556	0.94690011	0.94685757	0.94677784	0.94679076	
0.28103674	FT7'	Fp1'	0.28570956	0.28566012	0.28454055	0.28447483	0.28332939	0.28326526	
0.28822747	FT8'	Fp1'	0.29494365	0.29527615	0.29428731	0.29425346	0.2933107	0.29284617	
0.33172465	F11'	Fp1'	0.32341394	0.32442449	0.32726409	0.3281484	0.33008823	0.33122138	
0.40696471	F12'	Fp1'	0.39791157	0.39891858	0.40119638	0.40170246	0.40352071	0.40606573	

Abbildung 12: Ausschnitt aus den Rohdaten der Kohärenzanalyse eines Patienten im Delta-Band

Aus diesen Rohdaten wurde ein Mittelwert für die Kohärenz zwischen den zuvor definierten Regionen und für jedes Frequenzband für alle fünf EEG-Abschnitte bestimmt. Dadurch reduzierte sich die Datenmenge von zunächst 2.145.150 Kohärenzwerten auf 153 Werte für jedes Frequenzband.

<b>COHERENCE DELTA BAND</b>																	
Regions	RFa	RFp	RTl	RTm	C4	Rp	O2	Mf	Cz	Pz	LFa	LFp	LTl	LTm	C3	Lp	O1
RFa	0.98	0.72	0.55	0.19	0.36	0.09	0.20	0.90	0.36	0.24	0.93	0.62	0.31	0.21	0.21	0.17	0.23
RFp		0.84	0.78	0.43	0.46	0.30	0.12	0.72	0.30	0.14	0.59	0.53	0.32	0.13	0.19	0.10	0.12
RTl			0.78	0.66	0.69	0.46	0.27	0.51	0.15	0.14	0.39	0.39	0.32	0.28	0.20	0.18	0.18
RTm				0.86	0.56	0.65	0.57	0.14	0.19	0.33	0.17	0.18	0.36	0.60	0.22	0.45	0.48
C4					1.00	0.58	0.29	0.40	0.15	0.13	0.22	0.26	0.22	0.20	0.09	0.08	0.08
Rp						0.81	0.78	0.08	0.35	0.54	0.12	0.11	0.27	0.49	0.13	0.47	0.57
O2							1.00	0.21	0.49	0.72	0.23	0.12	0.27	0.55	0.14	0.64	0.80
Mf								0.94	0.51	0.29	0.88	0.72	0.40	0.12	0.32	0.15	0.24
Cz									1.00	0.56	0.36	0.33	0.17	0.22	0.11	0.38	0.49
Pz										1.00	0.24	0.17	0.21	0.38	0.14	0.60	0.69
LFa											0.97	0.71	0.54	0.16	0.30	0.14	0.23
LFp												0.76	0.69	0.34	0.64	0.24	0.16
LTl													0.73	0.66	0.70	0.51	0.37
LTm														0.88	0.53	0.69	0.63
C3															1.00	0.59	0.36
Lp																0.87	0.83
O1																	1.00

Abbildung 13: Zusammenfassung der Rohdaten der Kohärenzanalyse nach Regionen

### 3.5. Power-Analyse

Die Power-Analyse wurde ähnlich der Kohärenzanalyse durchgeführt: Zunächst erfolgte wieder eine Analyse für jeden einzelnen EEG-Abschnitt und jede Elektrode. Aufgearbeitet wurde dies in Frequenzabschnitten von 0,1Hz. Diese Rohdaten wurden in gleicher Weise gemittelt und entsprechend der Regionen und Frequenzbänder zusammengefasst.

## RESULTS

### POWER

Channels	Frequency Bands					Regions	Frequency Bands				
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma		Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
'Fp1'	40.43	18.22	1.16	0.07	0.03	RFa	28.80	13.12	0.93	0.06	0.02
'F7'	6.13	3.27	0.58	0.05	0.02	RFp	2.65	1.56	0.39	0.05	0.02
'T7'	1.93	1.46	0.52	0.04	0.01	RTI	5.09	2.88	0.62	0.06	0.02
'P7'	1.74	1.31	0.48	0.04	0.00	RTm	3.75	2.36	0.65	0.06	0.01
'O1'	1.27	0.98	0.38	0.03	0.00	C4	0.53	0.41	0.18	0.03	0.01
'F3'	4.04	2.13	0.38	0.03	0.01	Rp	1.24	1.01	0.41	0.03	0.00
'C3'	0.75	0.57	0.21	0.02	0.01	O2	1.35	1.09	0.44	0.03	0.00
'P3'	0.65	0.51	0.19	0.01	0.00	Mf	6.18	3.08	0.41	0.03	0.00
'FT9'	2.79	1.92	0.60	0.05	0.01	Cz	0.38	0.29	0.09	0.01	0.00
'Fz'	2.78	1.54	0.31	0.03	0.00	Pz	0.21	0.16	0.05	0.00	0.00
'Cz'	0.38	0.29	0.09	0.01	0.00	LFa	36.06	16.34	1.10	0.06	0.02
'Fp2'	29.41	13.36	0.93	0.05	0.02	LFp	3.05	1.73	0.39	0.04	0.02
'F8'	9.32	4.72	0.68	0.06	0.02	LTI	3.48	2.12	0.54	0.05	0.01
'T8'	2.36	1.69	0.58	0.05	0.01	LTm	2.83	1.92	0.60	0.05	0.01
'P8'	1.67	1.33	0.52	0.03	0.00	C3	0.75	0.57	0.21	0.02	0.01
'O2'	1.35	1.09	0.44	0.03	0.00	Lp	1.28	0.99	0.37	0.03	0.00
'F4'	3.04	1.69	0.35	0.04	0.01	O1	1.27	0.98	0.38	0.03	0.00
'C4'	0.53	0.41	0.18	0.03	0.01						
'P4'	0.60	0.50	0.21	0.02	0.00						
'FT10'	3.80	2.40	0.66	0.06	0.01						
'AFz'	9.59	4.63	0.51	0.03	0.00						
'Pz'	0.21	0.16	0.05	0.00	0.00						
'AF7'	31.69	14.46	1.03	0.06	0.02						
'AF8'	28.18	12.88	0.94	0.07	0.03						
'FT7'	2.37	1.64	0.52	0.05	0.02						
'FT8'	3.59	2.24	0.61	0.06	0.02						
'F11'	3.64	2.29	0.62	0.05	0.01						
'F12'	5.18	2.99	0.69	0.07	0.01						
'TP9'	2.05	1.56	0.57	0.06	0.01						
'TP10'	2.25	1.69	0.60	0.05	0.01						
'P11'	2.30	1.75	0.68	0.10	0.01						
'P12'	2.41	1.76	0.61	0.07	0.01						
'P07'	1.45	1.14	0.44	0.03	0.00						
'P08'	1.46	1.20	0.50	0.03	0.00						
'FC5'	2.06	1.34	0.40	0.05	0.04						
'FC6'	2.26	1.44	0.43	0.06	0.03						

Abbildung 14: Ergebnisübersicht der Power

### 3.6. Darstellung der Ergebnisse

Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wurde zum einen eine konditionale Formatierung mit Abstufung der Werte durch unterschiedliche Farbverläufe (Hintergrund: orange = Maximum, blau= Minimum) angewendet.

Zum anderen wurden die Ergebnisse der Kohärenzanalyse für jedes einzelne Frequenzband topographisch dargestellt (siehe Abbildung 15) und im Anschluss eine Abbildung pro Patient mit der Zusammenfassung der Ergebnisse der Kohärenzanalyse (siehe Abbildung 16) erstellt.



### 3.7. Vergleich mit klinischen Daten

Die Ergebnisse der quantitativen EEG-Analyse wurden mit den klinischen Daten der Patienten und der prächirurgischen Diagnostik verglichen. Für jeden Patienten wurde die EZ nach Zusammenschau aller erhobenen klinischen Daten definiert.

Zudem wurde die Häufigkeit der sekundären Generalisation der epileptischen Anfälle der Patienten und die Häufigkeit der EEG-Anfallsmuster mit nicht lateralisiertem Beginn berechnet.

#### 3.7.1. Postoperativer Outcome

Zur Bewertung des postoperativen Outcomes wurde die Engel-Klassifikation benutzt:

<b>Klassifikation der postoperativen Anfallskontrolle gemäß der „Engel-Klassifikation“</b>	
<b>Klasse I: frei von behindernden Anfällen</b>	
<b>IA</b>	komplett anfallsfrei
<b>IB</b>	ausschließlich nicht-behindernde, einfach fokale Anfälle
<b>IC</b>	einige behindernde postoperative Anfälle, jedoch in den letzten 2 Jahren keine behindernden Anfälle
<b>ID</b>	ausschließlich generalisierte Anfälle bei Absetzen der antiepileptischen Therapie
<b>Klasse II: seltene behindernde Anfälle („nahezu anfallsfrei“)</b>	
<b>IIA</b>	anfänglich anfallsfrei, aber nunmehr seltene Anfälle
<b>IIB</b>	seltene behindernde Anfälle
<b>IIC</b>	mehr als seltene behindernde Anfälle postoperativ, jedoch in den letzten 2 Jahren seltene Anfälle
<b>IID</b>	ausschließlich nächtliche Anfälle
<b>Klasse III: lohnenswerte Verbesserung</b>	
<b>IIIA</b>	lohnenswerte Anfallsreduktion
<b>IIIB</b>	längere anfallsfreie Intervalle für mehr als die Hälfte der mindestens 2-jährigen Follow-up-Periode
<b>Klasse IV: keine lohnenswerte Verbesserung</b>	
<b>IVA</b>	signifikante Anfallsreduktion
<b>IVB</b>	keine wesentliche Änderung
<b>IVC</b>	Verschlechterung der Anfälle

Tabelle 3: „Engel-Klassifikation“ der postoperativen Anfallskontrolle (126)

### 3.8. Statistische Analyse

#### 3.8.1. Arithmetisches Mittel

Zur Berechnung des durchschnittlichen Alters des Patienten, der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer im Video-EEG-Monitoring, der Länge der EEG-Episoden, der Anzahl der Anfälle, der Länge der Erkrankungsdauer bis zur Untersuchung wurde das arithmetische Mittel und die Standardabweichung verwendet.

Ebenfalls mit dem arithmetischen Mittel wurden die Mittelwerte der einzelnen Kohärenz- und Powerwerte für die einzelnen Frequenzbänder der einzelnen Epochen, der Zusammenfassung der Epochen zu einer Gesamtheit und die Zusammenfassung des Asymmetrie-Index berechnet.

#### 3.8.2. Asymmetrie-Index

Da es keinen etablierten Referenzbereich für die absoluten Werte von Kohärenzen oder Power für EEG-Daten gibt, definierten wir einen Asymmetrie-Index, um die Ergebnisse der rechten mit denen der linken Hemisphäre vergleichen zu können.

$$AI = \frac{C_R - C_L}{\text{Average}(C_R, C_L)} \times 100\%$$

AI = Asymmetrie-Index  
 $C_R$  = Kohärenz zweier Regionen der rechten Hemisphäre  
 $C_L$  = Kohärenz der entsprechenden Regionen der linken Hemisphäre

Negative AI-Werte implizieren eine höhere Kohärenz/Power zwischen Regionen der linken Hemisphäre als zwischen den entsprechenden Regionen der rechten Hemisphäre.

Alle AI-Werte größer +10% oder kleiner -10% wurden als signifikant bewertet. Dieser Richtwert ergab nach Auswertung der Variabilität von AI-Werten der Kontrollen.

Zusätzlich wurde auch hier eine konditionale Formatierung mit Abstufung der Werte durch unterschiedliche Schriftfarben (grau = zwischen -10 und 10, schwarz= kleiner – 10 oder größer 10) verwendet.

Asymmetry Index

Frequency Bands

	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
RL Fp – Fa	-0.41	-0.48	-0.80	1.88	-9.46
RL Fp – Mf	0.08	-0.95	-6.20	0.50	-4.31
RL Fp – T1	<b>11.99</b>	6.35	-1.55	-0.64	-9.58
RL Fp – Tm	<b>27.92</b>	9.92	-3.05	2.64	<b>-10.71</b>
RL Fp – P	<b>26.91</b>	8.95	<b>-17.07</b>	0.09	<b>11.23</b>
RL Fp – Cz	<b>-13.47</b>	4.58	-6.00	1.02	-9.76
RL Fp – C4/C3	<b>14.73</b>	5.82	<b>-15.59</b>	-8.71	8.86
RL Fa – Mf	1.56	1.91	3.10	1.92	-6.63
C4/C3 – Mf	<b>20.58</b>	<b>8.22</b>	<b>-38.47</b>	<b>-40.03</b>	<b>-80.18</b>
C4/C3 – Cz	<b>16.78</b>	<b>23.21</b>	<b>-72.88</b>	<b>-70.23</b>	<b>-98.04</b>
C4/C3 – RL T1	1.27	-5.10	<b>-19.34</b>	<b>-38.86</b>	<b>12.94</b>
C4/C3 – Pz	<b>-24.47</b>	<b>-24.19</b>	-4.79	<b>-19.92</b>	<b>-26.60</b>
C4/C3 – RL P	2.99	-2.34	-3.95	-7.95	-4.32
RL T1 – Fa	<b>-10.37</b>	-5.73	-2.13	0.87	-5.25
RL T1 – Tm	-4.21	-4.17	-1.34	2.19	-1.65
RL T1 – P	<b>-11.76</b>	<b>-11.38</b>	<b>-14.25</b>	<b>-10.33</b>	-7.79
RL P – Pz	-2.40	-2.50	2.82	1.65	<b>14.60</b>
RL P – O2/O1	4.25	0.82	-2.56	-0.56	<b>10.47</b>
Pz – O2/O1	5.21	1.57	0.10	0.67	1.39

Abbildung 17: Beispiel des Asymmetrie Index für die Kohärenzanalyse

### 3.8.3. Test auf Normalverteilung und Signifikanz

Zur Prüfung, ob Normalverteilung vorliegt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test und zur Veranschaulichung der Q-Q-Plotttest verwendet. Es ergaben sich bei der Power- und der Kohärenzanalyse jeweils eine Normalverteilung.

Auf Grund der Normalverteilung wurde zur Berechnung der Signifikanz sowohl bei der Power- als auch der Kohärenzanalyse der unabhängige T-Test herangezogen. Zuvor wurde die Homogenität der Varianz mittels des Levene-Tests geprüft.

Der T-Test kann nur eingesetzt werden, wenn die Variablen intervall- bzw. verhältnisskaliert sind und weist eine höhere Teststärke als nichtparametrische Tests, wie zum Beispiel der Mann-Whitney-U-Test auf. Als signifikant wurden diejenigen Tests erachtet, deren p-Wert  $< 0,05$  lag.

### 3.8.4. Bivariate Korrelationsanalyse und Effektstärke

Zur Ermittlung des Zusammenhangs „Asymmetrie der Kohärenz“ und „Anfälle mit nicht lateralisiertem Anfallsmusterbeginn bzw. schneller Übergang in einen GTKA“ wurde die Korrelation nach Bravais-Pearson berechnet.

Der Korrelationskoeffizient  $r$  von Bravais-Pearson stellt ein Maß für die Effektstärke da. Wir orientierten uns an der Einteilung von Cohen zur Bestimmung des Effektes des beobachteten Zusammenhangs.



$r = .10$  entspricht einem schwachen Effekt

$r = .30$  entspricht einem mittleren Effekt

$r = .50$  entspricht einem starken Effekt

#### 3.8.5. Fisher Yates Test

Der Vergleich des postoperativen Outcomes mit den Kohärenzwerten hin zur Mittellinie und den klinischen Daten wurde auf Grund der geringen Fallzahl mit dem Fisher-Yates-Test durchgeführt. Auch exakter Test nach Fisher genannt, ist er ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit. Er wurde ursprünglich für 2x2 Kontingenztafeln entwickelt und liefert so selbst für Stichproben mit  $N < 20$  verlässliche Werte (127).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden 19 Patienten mit fokaler Epilepsie. Darunter waren sieben Frauen und zwölf Männer. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 34 Jahre (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 33,84 Jahre; Standardabweichung: SD = 14,53 Jahre).

Das Patientenkollektiv repräsentiert zwei Gruppen: 10 Patienten mit nichtläsioneller fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie (=kryptogene Epilepsie) und 9 Patienten mit im MRT sichtbaren Läsionen mit einem Durchmesser kleiner als 2 cm. Darunter befanden sich

- 3 fokale kortikale Dysplasien
- 1 Hamartom
- 1 Grau-Weiß-Differenzierungsstörung
- 1 Kavernom
- 1 Porencephale Zyste
- 1 kortikale Läsion
- 1 Oligodendrogliom

Es wurden 13 Patienten mit Frontallappenepilepsie (7 rechts und 6 links), sowie 3 Patienten mit fokaler Epilepsie frontozentral (2 rechts und 1 links) eingeschlossen. Zwei der Patienten hatten eine Temporallappenepilepsie, einer eine bilaterale parietooccipitale Epilepsie.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht, in welcher Region sich die EZ befindet.

Die Kontrollgruppe bildete sich aus 6 Patienten, bei denen im Video-EEG-Monitoring eine Epilepsie ausgeschlossen werden konnte

- 4 Patienten mit einer dissoziativen Störung
- 1 Patient mit Parasomnie
- 1 Patient mit konvulsiver Synkope

Hier betrug der Altersdurchschnitt 34 Jahre (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 33,83 Jahre; Standardabweichung: SD = 14,81 Jahre), zwei waren Frauen und vier Männern.

Der stationäre Aufenthalt der Patienten betrug im Schnitt 10 Tage (exakter Wert: 9,84 Tage), die Aufenthaltsdauer der Kontrollen war 8 Tage (exakter Wert: 7,67 Tage).

Es wurden im Schnitt 15 Anfälle (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 14,61 Anfälle; Standardabweichung: SD = 14,84 Anfälle) pro Patienten aufgezeichnet. Ausgenommen in dieser Rechnung ist ein Patient, der in seinem stationären Aufenthalt über tausend wenige Sekunden dauernde, epileptische Anfälle hatte, hier ist die genaue Zahl nicht dokumentiert.

Die mittlere Erkrankungsdauer bis zur Untersuchung im Video-EEG-Monitoring betrug 15,44 Jahre (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 15;44 Jahre; Standardabweichung: SD = 13,01 Jahre).

- Patienten mit einer erhöhten Asymmetrie der Kohärenz zur Mittellinie zeigten im Durchschnitt eine längere Erkrankungsdauer (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 20;33 Jahre; Standardabweichung: SD = 15,77 Jahre)
- 10 Jahre (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 10,40 Jahre; Standardabweichung: SD = 9,02 Jahre) betrug die Erkrankungsdauer bei den Patienten mit erniedrigter bzw. symmetrischer Kohärenz zur Mittellinie

Die Länge der analysierten EEG-Abschnitte betrug zwischen drei bis zehn Minuten (Mittelwert:  $\bar{X}$ = 7:23 Minuten, Standardabweichung SD= 2:09 Minuten).

Da sowohl bei der Power- als auch bei der Kohärenzanalyse die höheren Frequenzbänder eine hohe Variabilität zeigten, und dort der Einfluss von Artefakten am höchsten war (s. unten), beschränkten wir einige unsere weiteren Analysen auf die tiefen Frequenzbänder (delta und theta).

Des Weiteren wurde die Hemisphäre, in der die EZ lag, als die „kranke Hemisphäre“ definiert. Im Gegensatz dazu diente die Hemisphäre, in der die EZ nicht lokalisiert war, als „gesunde Hemisphäre“ zum Vergleich.

## 4.2. Kohärenz-Analyse

### 4.2.1. Werte der Kohärenz

Die gemessenen Kohärenzwerte lagen in einem Bereich zwischen 0,13 und 1 (Mittelwert:  $\bar{X}=0,57$ , Standardabweichung:  $SD = 0,21$ ) für das Delta- und Thetaband.

Abbildung 18 zeigt schematisch die Verteilung der Kohärenzwerte des Theta-Bandes.

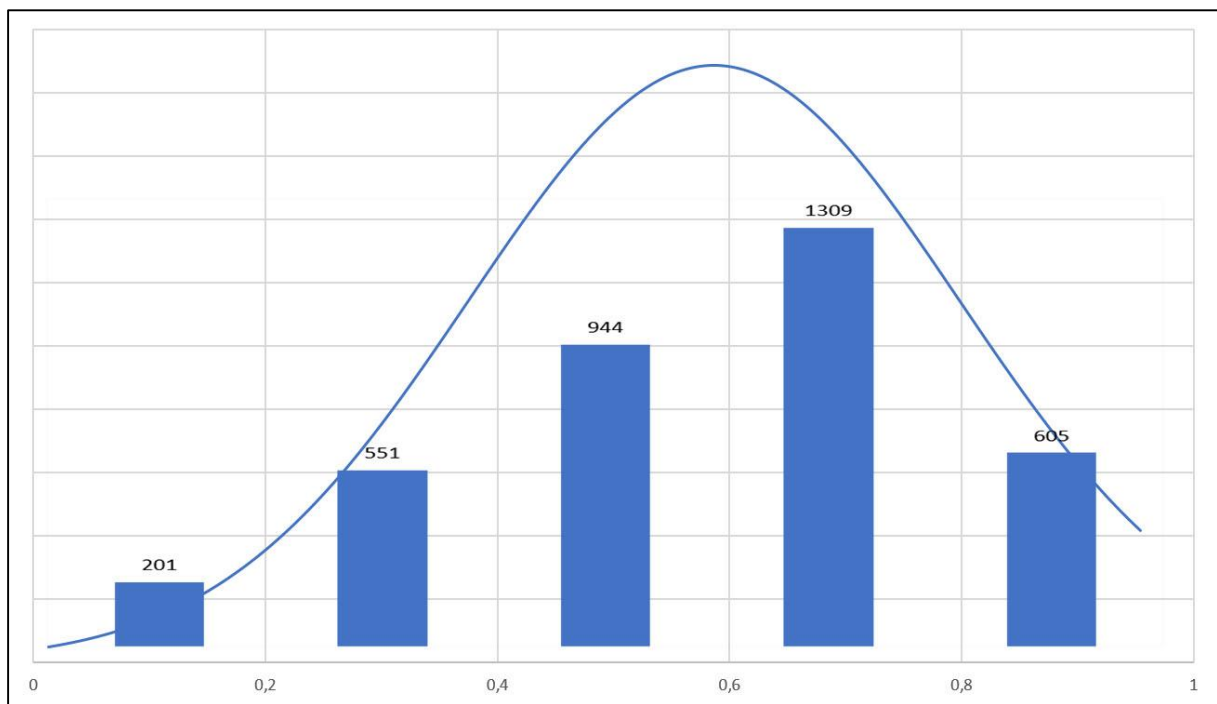


Abbildung 18: Verteilung der Kohärenzwerte des Theta-Bandes

### 4.2.2. Veränderungen der Kohärenz zwischen den einzelnen Gruppen

Die Patienten mit kryptogener Epilepsie zeigten unter Einbeziehung sämtlicher Regionen der rechten und linken Hemisphäre sowie zur Mittellinie hin im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöhte Kohärenzwerte (Mittelwert:  $\bar{X}(\text{kryptogen})=0,59$ , Standardabweichung:  $SD = 0,21$ ; Mittelwert:  $\bar{X}(\text{Kontrollen})=0,56$ , Standardabweichung:  $SD = 0,22$ ,  $p = 8,65 \times 10^{-08}$ ).

Die Patienten mit läsioneller Epilepsie zeigten hingegen in der Gesamtschau signifikant erniedrigte Kohärenzwerte (Mittelwert:  $\bar{X}(\text{läsionell}) = 0,55$ , Standardabweichung:  $SD = 0,22$ ,  $p = 0,01$ ) (s. Abbildung 19).

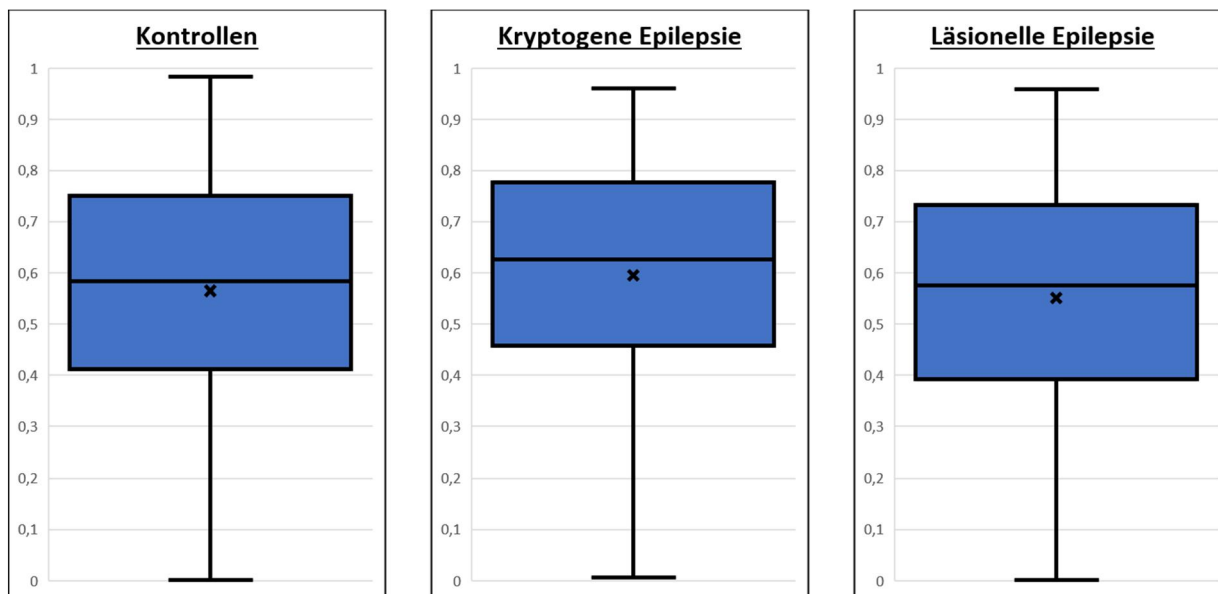
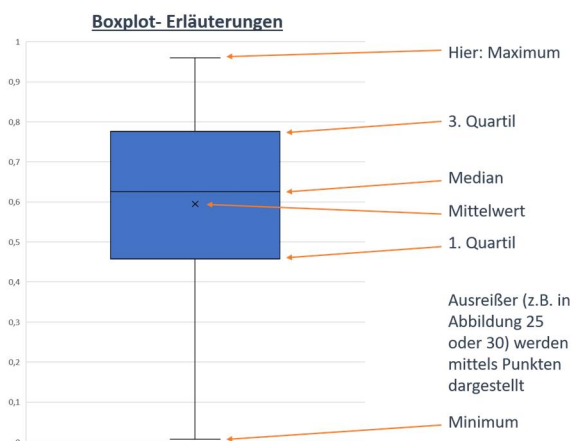


Abbildung 19 Vergleich der absoluten Kohärenzwerte zwischen den drei Gruppen



#### 4.2.3. Vergleich der Kohärenzen unterteilt in Hemisphären

Vergleicht man die Kohärenzwerte zwischen allen Regionen der linken Hemisphäre mit denen der rechten Hemisphäre, so zeigt sich weder bei den Patienten ( $p(\text{läsionell}) = 0,09$  bzw.  $p(\text{kryptogen}) = 0,44$ ) noch bei den Kontrollen ( $p(\text{Kontrollen}) = 0,34$ ) ein signifikanter Seitenunterschied.

Abbildung 20 spiegelt die regionale Verteilung der Kohärenzen im Bereich der Theta-Frequenzen der rechten Hemisphäre zwischen den einzelnen vordefinierten Regionen wider.

Die höchsten Kohärenzwerte im Thetaband bestanden zwischen der rechts frontal anterioren Region (RFa) und der mittleren Frontalregion (Mf). Besonders niedrige Kohärenzwerte fielen dagegen bei den Verbindungen zwischen der rechten Zentralregion (C4) und der zentralen Parietalregion (Pz) auf.



Der Vergleich der absoluten Kohärenzwerte der kranken Hemisphäre mit denen der gesunden Hemisphäre wies bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie einen signifikanten Unterschied auf ( $p(\text{läsionell}) = 0,02$ ). Hier zeigte sich die Kohärenz der erkrankten Hemisphäre insgesamt erhöht (Mittelwert  $\bar{X}(\text{„krank“}) = 0,56$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}(\text{„gesund“}) = 0,54$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$ ).

Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie war kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p(\text{kryptogen}) = 0,39$ ) (Mittelwert  $\bar{X}(\text{„krank“}) = 0,60$ ; Standardabweichung  $SD = 0,21$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}(\text{„gesund“}) = 0,59$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$ ).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Untersuchung der Kohärenz der „kranken“ Hemisphäre bei Patienten mit sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bzw. nicht lateralisiertem Anfallsmusterbeginn im Vergleich zu Patienten ohne sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, weder bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie ( $p(\text{läsionell}) = 0,29$ ; Mittelwert  $\bar{X}(\text{„mit GTKA“}) = 0,54$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}(\text{„ohne GTKA“}) = 0,55$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$ ) noch bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie ( $p(\text{kryptogen}) = 0,38$ ; Mittelwert  $\bar{X}(\text{„mit GTKA“}) = 0,60$ ; Standardabweichung  $SD = 0,22$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}(\text{„ohne GTKA“}) = 0,59$ ; Standardabweichung  $SD = 0,21$ ).

#### 4.2.4. Veränderungen innerhalb einer Hemisphäre

Regionale Kohärenzveränderungen ( $AI > 10\%$ ) innerhalb einer Hemisphäre wurden bei 14 der 18 Patienten beobachtet (78%). Davon waren 8 Veränderungen (57%) signifikant gegenüber den Kontrollen.

Für die Regionen der EZ fand sich keine konstante Kohärenzveränderung:

- 28% der Patienten zeigten eine erhöhte Kohärenz
- 28% der Patienten zeigten eine erniedrigte Kohärenz
- 44% zeigten keine signifikanten ( $AI > 10\%$ ) Kohärenzänderungen innerhalb der EZ

Auch gab es keinen konsistenten Abfall oder Zunahme der Kohärenz zwischen der EZ und den umliegenden Regionen ( $AI < 10\%$ ).

## 4.2.5. Veränderungen hin zur Mittellinie

Die Veränderungen der Kohärenz hin zur Mittellinie lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

- 7 Patienten hatten eine erhöhte Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie ( $AI > 10\%$ )
  - 6 der 7 Patienten zeigten eine erniedrigte Kohärenz innerhalb der Hemisphäre, in der sich auch die EZ befindet
  - Bei allen 7 Patienten fielen klinische Zeichen einer schnellen Anfallspropagation auf, wie
    - ein nicht lateralisiertes Anfallsmuster zu Beginn (57%)
    - eine klinische Evolution hin zu einem sekundär generalisierten Anfall innerhalb von 5 Sekunden (43%)
  
- 11 Patienten boten entweder eine reduzierte (36%) ( $AI < -10\%$ ) oder eine symmetrische (64%) ( $-10\% < AI < 10\%$ ) Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie
  - 4 Patienten zeigten eine verringerte Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie
    - 3 der 4 Patienten (75%) zeigten eine erhöhte Kohärenz innerhalb der betroffenen Hemisphäre
  - 7 Patienten waren ohne signifikante Kohärenzänderungen zwischen der EZ und der Mittellinie
    - 3 Patienten zeigten eine erhöhte Kohärenz innerhalb der betroffenen Hemisphäre
    - 3 Patienten zeigten keine signifikanten Kohärenzänderungen innerhalb der betroffenen Hemisphäre
  
  - 10 der 11 Patienten (91%) hatten einen klar lateralisierten Anfallsmusterbeginn im EEG und insgesamt unter 6% Evolution der Anfälle in einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall



Vereinfacht lassen sich die zwei Muster von Kohärenzveränderungen in folgender schematischer Abbildung darstellen:

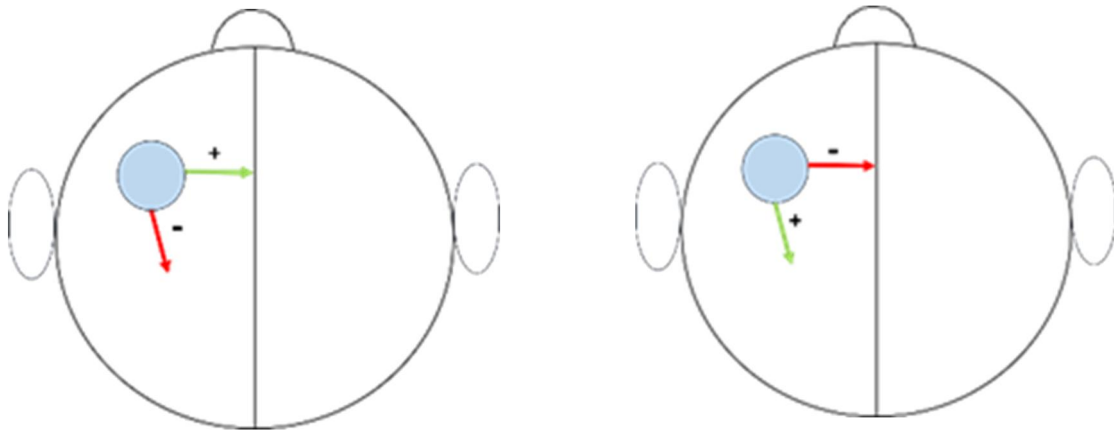


Abbildung 21: vereinfachte Darstellung

*Ist die Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie erhöht (s. linkes Bild, grüner Pfeil = erhöhte Kohärenz, roter Pfeil = erniedrigte Kohärenz), ist sie in den überwiegenden Fällen in der ipsilateralen Hemisphäre erniedrigt und vice versa*

Patienten mit einer erhöhten Kohärenz hin zur Mittellinie zeigten mehr GTKAs bzw. Anfälle mit nicht lateralisiertem Beginn als Patienten mit symmetrischer Veränderung oder erniedrigter Kohärenz hin zur Mittellinie ( $p=0,03$ ).

In Abbildung 22 ist der Zusammenhang zwischen dem Grad der Asymmetrie zwischen der betroffenen Hemisphäre und der Mittellinie und der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle bzw. nicht lateralisierten Anfallsmuster zu Beginn dargestellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient liegt bei 0,86. Bezogen auf die Effektstärke nach Cohen, liegt hier ein starker Effekt vor.

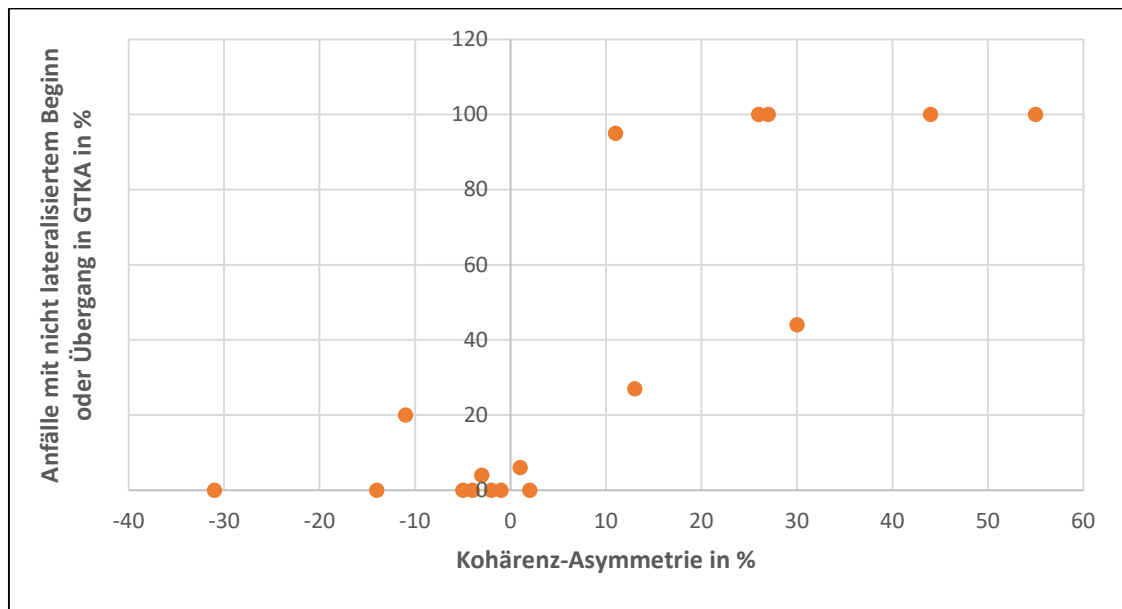


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen dem AI und der Häufigkeit nicht lateralisierten Anfallsmusterbeginne/ Übergang in generalisiert tonisch-klonische Anfälle

4.2.6. Schwankungen der Kohärenzen abhängig von der Länge der EEG-Abschnitte

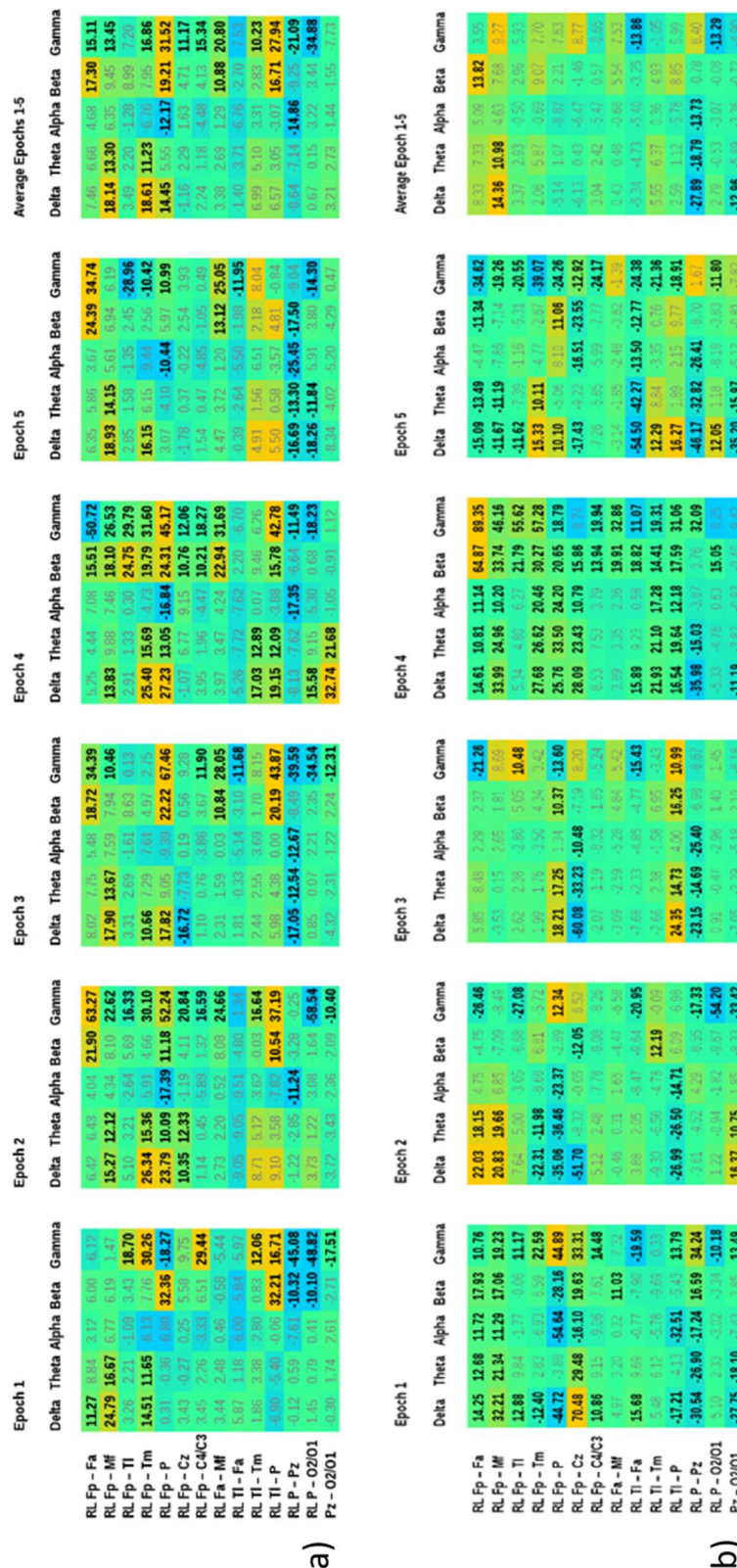


Abbildung 23: Vergleich einer EEG-Kohärenzanalyse mit a) minutenlanger Dauer und b) 10 Sekunden Dauer

Abbildung 23,Abbildung 24und Abbildung 25 beschreiben die Differenzen, die durch die Länge eines analysierten EEG- Abschnittes entstehen. In Abbildung 23b) sind jeweils die ersten 10 Sekunden der in Abbildung 23a) dargestellten Abschnitte analysiert worden. Es zeigt sich eine deutlich erhöhte Variabilität der Kohärenzwerte zwischen den einzelnen Epochen. Wenn man den Durchschnitt der kurzen Abschnitte betrachtet, so finden sich gemittelt kaum signifikante Änderungen des Als in den einzelnen Frequenzbändern. Die in den langen Abschnitten aufgezeichneten, signifikanten Kohärenzänderungen zwischen der rechts frontal posterioren Region und der rechts parietalen bzw. zentralen Region wären durch alleinige Analyse der ersten 10 Sekunden der EEG- Abschnitte nicht ermittelt worden. Die Kohärenzen wichen dabei (über alle Frequenzbänder gemittelt) signifikant voneinander ab ( $p=0,02$ ), für die niedrigen Frequenzbänder (delta und theta) war dies Unterschied noch ausgeprägter ( $p= 0,008$ ). Die Standardabweichungen der kurzen EEG-Abschnitte waren signifikant höher als die der langen Abschnitte ( $p= 0,01$ ).

	<u>für die 10 Sekunden Abschnitte</u>				<u>für die minutenlangen Abschnitte</u>			
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Delta	Theta	Alpha	Beta
	RL Fp – Fa	14,29	12,17	6,71	30,55	2,35	1,70	1,60
RL Fp – Mf	20,88	15,71	7,75	17,60	4,23	2,51	1,37	4,90
RL Fp – TI	9,19	6,37	3,86	11,51	0,93	0,77	1,06	9,12
RL Fp – Tm	20,22	14,08	11,98	12,46	6,93	4,43	1,81	6,87
RL Fp – P	32,38	26,38	30,79	18,93	12,16	7,37	4,70	10,58
RL Fp – Cz	55,13	25,86	11,71	18,56	9,95	7,61	4,24	3,86
RL Fp – C4/C3	7,55	6,18	5,30	9,96	1,36	0,87	0,98	4,40
RL Fa – Mf	3,83	2,76	3,17	10,26	0,88	0,89	1,70	8,51
RL TI – Fa	29,15	21,58	5,76	12,67	5,87	4,50	1,81	3,12
RL TI – Tm	12,26	10,08	9,59	9,72	6,23	4,55	2,35	3,80
RL TI – P	23,04	18,16	17,85	9,27	9,32	6,35	3,24	10,40
RL P – Pz	15,96	11,15	13,52	11,00	8,12	6,03	6,87	5,30
RL P – O2/O1	6,39	2,70	3,22	9,32	12,15	7,51	2,54	4,06
Pz – O2/O1	20,07	11,67	3,74	4,66	16,75	10,83	2,81	2,44

Abbildung 24: Standardabweichungen im Vergleich

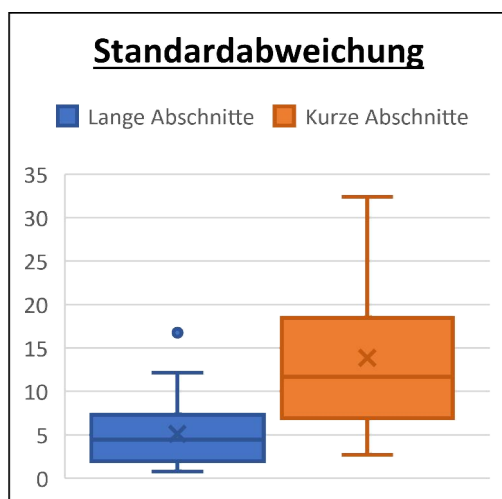


Abbildung 25: Graphische Darstellung des Vergleichs der Standardabweichungen bei der Kohärenzanalyse

## 4.2.7. Einfluss eines Muskelartefaktes auf die Kohärenzanalyse

Zur Klärung, in wie weit ein Muskelartefakt von wenigen Sekunden die Kohärenz eines minutenlanges EEG-Abschnitts verändert, analysierten wir einen EEG-Abschnitt einmal mit Artefakt (8:40 Minuten), einmal ohne Artefakt (verkürzt auf 8:36 Minuten). Das Artefakt war von circa 2 Sekunden Dauer und sah wie folgt aus:

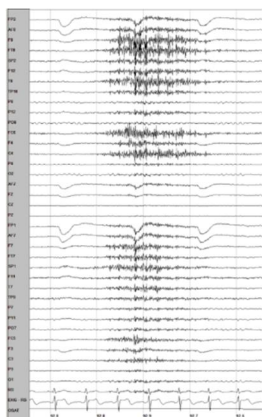


Abbildung 26: Muskelartefakt

**Coherence Asymmetry Index**

	Frequency Bands						Frequency Bands				
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma		Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
a) RL Fp – Fa	9.64	5.20	-0.14	-2.09	-20.97	RL Fp – Fa	9.02	5.34	0.67	1.82	5.27
RL Fp – Mf	6.46	4.17	-0.97	-1.88	8.75	RL Fp – Mf	5.56	4.01	-0.50	0.74	7.65
RL Fp – TI	2.26	-1.29	-3.63	-13.33	45.15	RL Fp – TI	3.21	0.22	-1.76	-4.07	-1.17
RL Fp – Tm	1.17	-2.54	-2.89	3.26	31.22	RL Fp – Tm	1.24	-1.89	-1.93	8.08	16.20
RL Fp – P	-4.51	-28.47	-42.04	4.42	-5.93	RL Fp – P	-2.17	-27.14	-41.82	8.13	1.32
RL Fp – Cz	18.30	9.29	-3.60	-3.39	44.15	RL Fp – Cz	16.69	9.00	-3.10	-1.03	20.23
RL Fp – C4/C3	3.78	1.72	-0.37	8.15	61.04	RL Fp – C4/C3	5.02	2.74	0.59	16.67	47.00
RL Fa – Mf	10.53	7.14	-0.08	-4.23	-2.16	RL Fa – Mf	9.68	6.76	-0.05	-3.55	2.13
C4/C3 – Mf	26.45	14.52	-3.21	5.68	8.77	C4/C3 – Mf	24.96	14.00	-3.06	9.35	-2.05
C4/C3 – Cz	46.78	21.37	-11.78	7.12	19.12	C4/C3 – Cz	42.78	20.24	-11.39	7.24	-24.22
C4/C3 – RL TI	7.06	0.87	-2.58	-12.66	44.82	C4/C3 – RL TI	10.72	4.72	0.48	10.42	-12.85
C4/C3 – Pz	148.4	30.69	-13.16	-11.55	79.96	C4/C3 – Pz	159.91	33.47	-12.44	6.46	-19.82
C4/C3 – RL P	-14.49	-28.16	-32.32	-4.29	20.40	C4/C3 – RL P	-12.63	-26.51	-31.13	2.92	11.09
RL TI – Fa	7.11	2.28	-3.11	-7.04	-34.08	RL TI – Fa	5.88	2.20	-2.39	-3.55	-29.23
RL TI – Tm	6.65	3.96	1.15	4.06	8.31	RL TI – Tm	7.11	4.39	1.55	5.16	0.02
RL TI – P	-0.89	-16.35	-30.18	-6.00	-16.48	RL TI – P	1.44	-15.04	-29.78	-2.29	-9.07
RL P – Pz	-5.62	6.45	16.64	-4.62	-12.46	RL P – Pz	-6.70	6.20	17.12	-4.22	0.08
RL P – O2/O1	-7.00	-5.11	-4.60	-7.37	-9.05	RL P – O2/O1	-6.78	-4.98	-4.43	-7.14	1.83
Pz – O2/O1	0.33	8.20	14.16	4.06	6.34	Pz – O2/O1	-0.56	7.96	14.30	4.05	6.02
b) Pz – O2/O1											

Abbildung 27: Einfluss eines Muskelartefaktes auf die Kohärenzanalyse

a) ohne Artefakt b) mit Artefakt

Es zeigte sich nur im Bereich des Gamma- und des Beta-Bandes eine signifikante Änderung der Kohärenz bzw. des AI ( $p(\beta) = 0,01$  bzw.  $p(\gamma) = 0,048$ ). In den restlichen Bändern (Delta, Theta und Alpha) waren die Änderungen nicht signifikant ( $p(\delta) = 0,48$ ,  $p(\theta) = 0,45$  und  $p(\alpha) = 0,44$ ).

#### 4.2.8. Testung der Kohärenzanalyse bei bilateraler mesialer Epilepsie

Zusätzlich analysierten wir einen Patienten mit fokaler Epilepsie bilateral parieto-occipital mesial. Während des Langzeit-Video-EEG-Monitorings konnten 21 Anfälle mit mesial parieto-occipitalen Anfallsursprung rechts und links aufgezeichnet werden. Nachdem in beiden Hemisphären eine EZ liegt, zeigte der Asymmetrie-Index keinen signifikanten Kohärenzunterschied zwischen der linken und rechten Hemisphäre. Betrachtet man aber die absoluten Kohärenzwerte, so zeigten sich in den betreffenden Regionen signifikante höhere Kohärenzen als bei den Kontrollen sowohl in der rechten als auch in der linken Hemisphäre (s. Abbildung 28). Die P-Werte betragen rechts:  $p(Rp-O2) = 0,04$ ,  $p(Rp-Pz) = 0,000075$ ,  $p(Pz-O2) = 0,01$  und links:  $p(Lp-O1) = 0,01$ ,  $p(Lp-Pz) = 0,00001$  und  $p(Pz-O1) = 0,02$ . So konnten wir unsere Hypothese, dass sich bei Patienten mit nicht lateralisierten Anfallsmusterbeginn oder schneller Generalisierung einer erhöhten Kohärenz zur Mittellinie zeigt, auch ohne Asymmetrie-Index überprüfen.

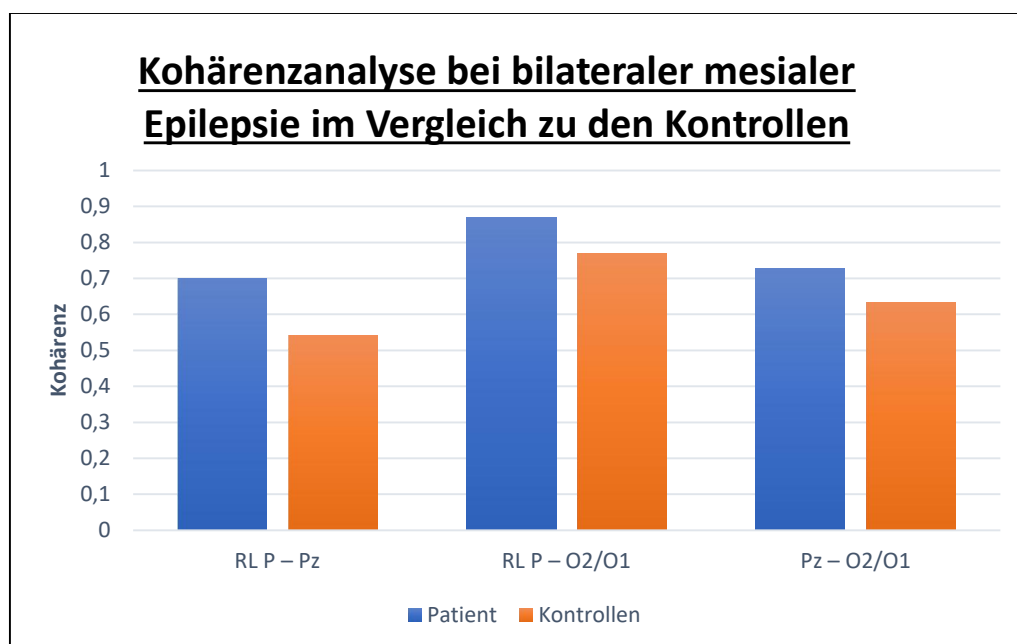


Abbildung 28: Übersicht der Kohärenzanalyse bei bilateraler mesialer Epilepsie im Vergleich zu den Kontrollen

### 4.3. Power-Analyse

#### 4.3.1. Absolutwerte der Poweranalyse

Die gemessenen Power-Werte lagen zwischen 0,001 und 39,06  $\mu\text{V}^2$ . Der Mittelwert für die Theta- und Deltafrequenzen lag bei  $\bar{X} = 2,54 \mu\text{V}^2$  (Standardabweichung:  $\text{SD} = 3,11 \mu\text{V}^2$ ).

#### 4.3.2. Überprüfung der Poweranalyse

Die Korrektheit der Wiedergabe der einzelnen Rhythmen überprüften wir durch die Analyse des Powerspektrums des niedrigen Alpha-Bandes (7,5- 10Hz). Dies ist die Frequenz des Grundrhythmus, der physiologisch in den occipitalen Elektroden dominiert. Die Abbildung 14 zeigt, dass dies mit einem Maximum der Power in den occipitalen Elektroden exakt wiedergegeben wurde.

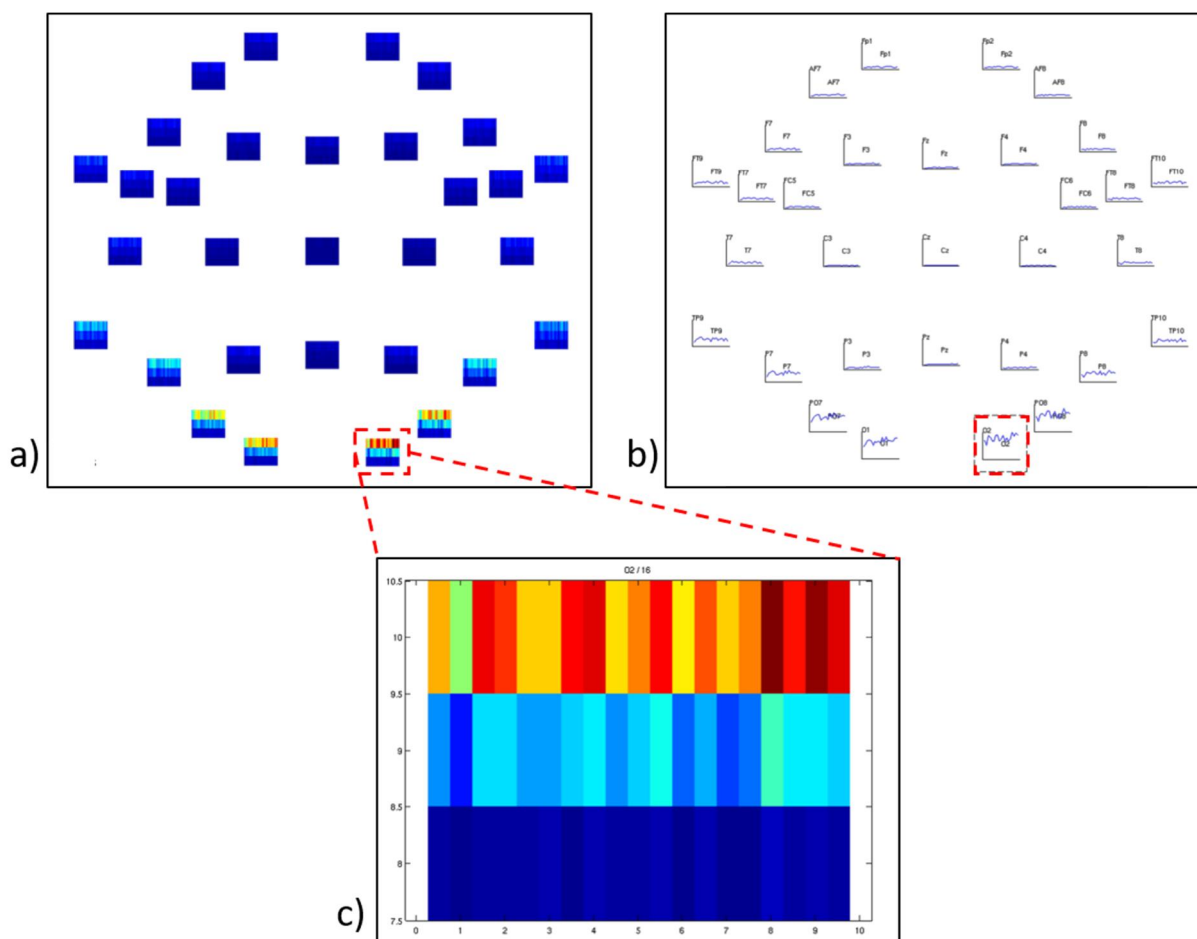


Abbildung 29: Power Spektrumsanalyse in den niedrigen Alpha-Frequenzen (7,5-10Hz)

Darstellung der absoluten Power in allen Elektroden in der Multiplot-Analyse von Fieldtrip. Es zeigt sich ein occipitales Maximum. c) detaillierte Darstellung des Elektrodenkanals O2.



#### 4.3.3. Absolute Veränderungen der Power bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen

Die Patienten mit der kryptogenen Epilepsie zeigten eine signifikant erhöhte absolute Power ( $p=0,02$ ) im Vergleich zu den Kontrollen. Auch bei alleiniger Betrachtung der Delta- und Theta- Frequenzbänder bestätigte sich dies ( $p=0,0001$ ).

Bei den Patienten mit der läsionellen Epilepsie fiel unterdessen kein signifikanter Unterschied, weder über allen Bändern ( $p=0,46$ ) auf, noch nur über die unteren beiden Frequenzbänder Delta und Theta ( $p=0,43$ ) betrachtet.

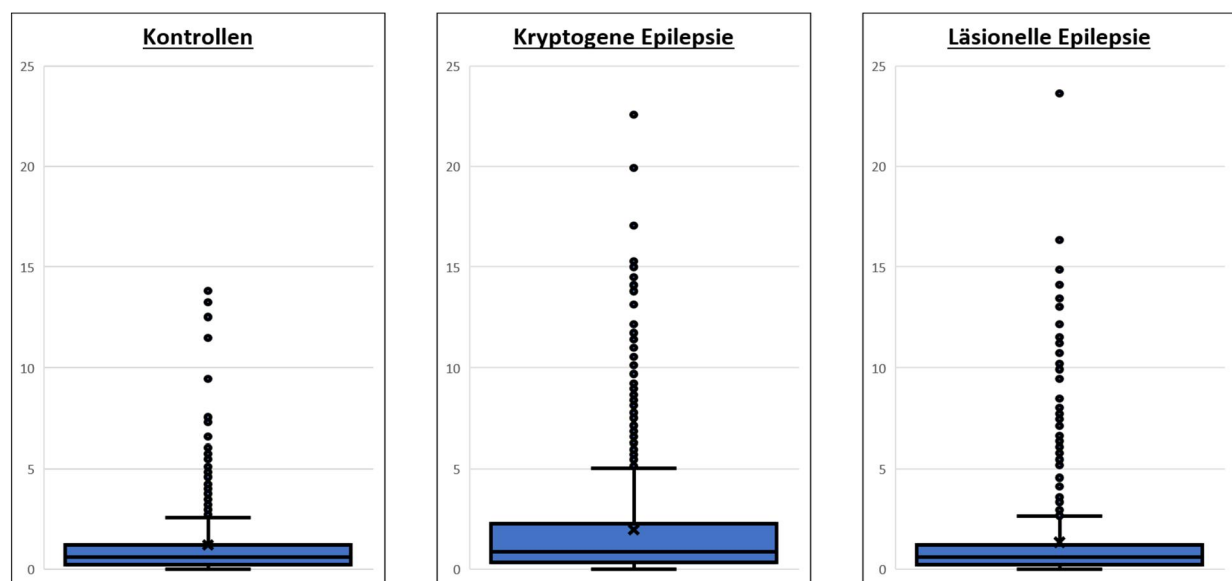


Abbildung 30: Übersicht der Verteilung der Power (in  $\mu V^2$ ) im Theta-Band nach Gruppen sortiert

#### 4.3.4. Hemisphärenvergleich

Zwischen der rechten und linken Hemisphäre konnte für die Power kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, weder für die Kontrollen ( $p=0,24$ ) noch für die Patienten mit läsioneller ( $p=0,40$ ) oder kryptogener Epilepsie ( $p=0,16$ ).

Der Vergleich der absoluten Powerwerte der kranken Hemisphäre mit denen der gesunden Hemisphäre wies jedoch einen signifikanten Unterschied bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie auf ( $p=0,02$ ). Hier war die Power der erkrankten Hemisphäre insgesamt erhöht (Mittelwert  $\bar{X}$ („krank“) =  $3,64 \mu V^2$ ; Standardabweichung  $SD=5,51 \mu V^2$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}$ („gesund“) =  $3,24 \mu V^2$ ; Standardabweichung  $SD=4,86 \mu V^2$ ). Bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie war kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $p=0,43$ ).



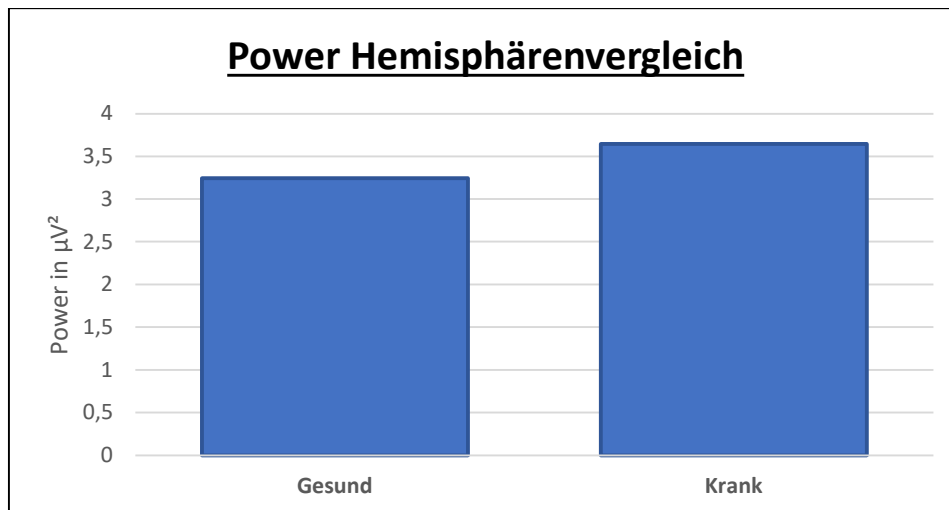


Abbildung 31: Vergleich der Power der erkrankten und gesunden Hemisphäre bei der Gruppe der kryptogenen Epilepsien

Vergleicht man die Power der kranken Hemisphäre derjenigen Patienten, die zu einer sekundären Generalisierung neigen, mit der Power der kranken Hemisphäre der Patienten mit rein fokalen Anfällen, so ist die Power signifikant erhöht ( $p = 0,0008$ ; Mittelwert  $\bar{X}$ („krank“ plus GTKA) =  $3,27 \mu V^2$ ; Standardabweichung  $SD = 5,60 \mu V^2$  gegenüber Mittelwert  $\bar{X}$ („krank“ ohne GTKA) =  $2,67 \mu V^2$ ; Standardabweichung  $SD = 4,43 \mu V^2$ ). Aufgeteilt in die einzelnen Gruppen, läsionelle und kryptogene Epilepsien, ergibt sich folgendes Bild:

- Sowohl bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie als auch bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Power-Werten der kranken Hemisphäre der Patienten mit GTKA und denen der Patienten ohne GTKA
  - Läsionell:  $p = 0,0004$ 
    - Mit GTKA:
      - Mittelwert:  $\bar{X} = 1,81 \mu V^2$ ; Standardabweichung:  $SD = 3,13 \mu V^2$
    - Ohne GTKA:
      - Mittelwert:  $\bar{X} = 2,57 \mu V^2$ ; Standardabweichung:  $SD = 5,03 \mu V^2$
  - Kryptogen:  $p = 9,64 \times 10^{-12}$ 
    - Mit GTKA:
      - Mittelwert:  $\bar{X} = 4,73 \mu V^2$ ; Standardabweichung:  $SD = 6,97 \mu V^2$
    - Ohne GTKA:
      - Mittelwert:  $\bar{X} = 2,78 \mu V^2$ ; Standardabweichung:  $SD = 3,74 \mu V^2$

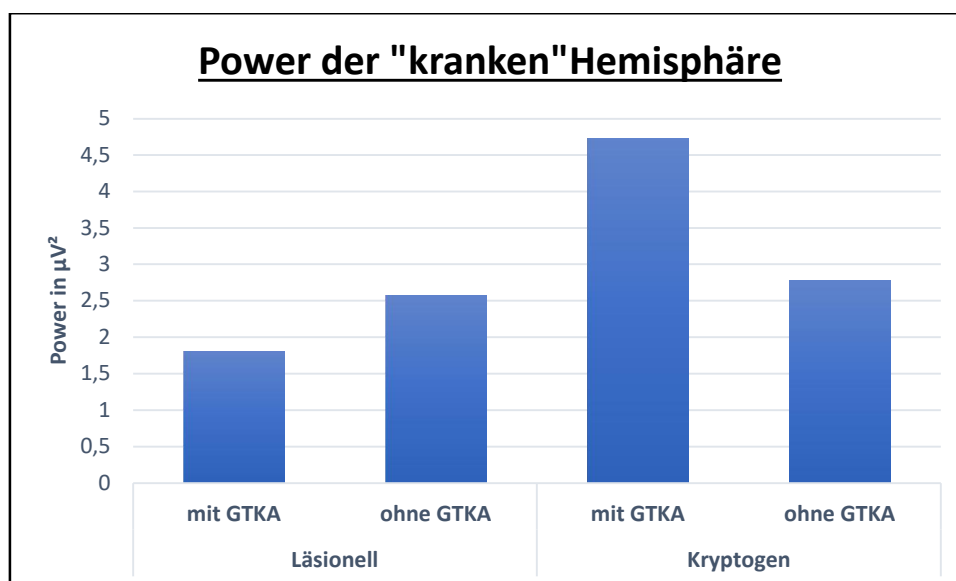


Abbildung 32: Power der "kranken" Hemisphäre

#### 4.3.5. Regionale Unterschiede der Power

Bei allen Patienten und Kontrollen zeigte sich folgendes Schema:

Die höchste Power wiesen die frontalen Regionen auf (RFa, RFp, LFa, LFp, Mf), gefolgt von den temporalen Regionen (LTI, LTm, RTI, RTm) auf. Die Werte der Power in den zentralen, parietalen und occipitalen Regionen lagen dagegen fast ausschließlich unter  $1\mu\text{V}^2$ .

#### Übersicht Power geordnet nach Regionen für Delta und Theta-Frequenzbereich

Regionen	Frontal	Temporal	Zentral	Parietal	Occipital
	RFa, LFa, Mf, RFp, LFp	RTI, RTm, LTI, LTm	C3, C4, Cz	Rp, Lp, Pz	O1, O2
<b>Kontrolle</b>	4,18	1,96	0,20	0,29	0,51
<b>Patienten</b>	5,02	2,65	0,36	0,56	0,93
• Läsionell	4,65	1,77	0,21	0,39	0,59
• Kryptogen	5,35	3,44	0,49	0,72	1,24

Tabelle 4: Übersicht der Power nach Regionen in  $\mu\text{V}^2$

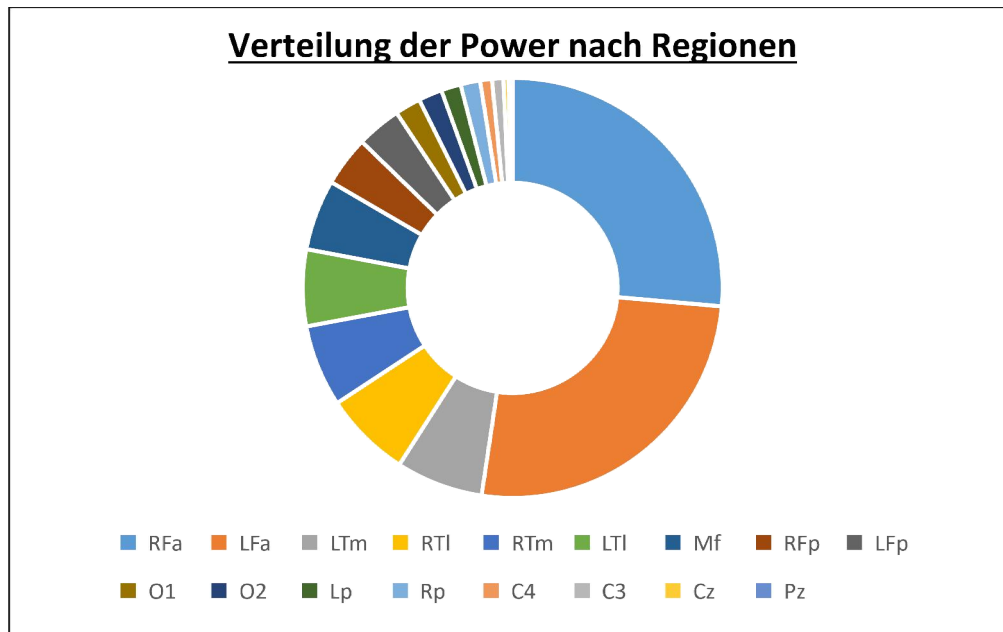


Abbildung 33: Übersicht über die Verteilung der Power nach Regionen

#### 4.3.6. Power-Veränderungen in den Regionen der Mittellinie

Berechnet man die Power der Regionen der Mittellinie (AFz,Fz,Cz und Pz) der Patientengruppen im Vergleich zu den Kontrollen, so zeigt sich nur bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie eine signifikante Powererhöhung ( $p$  (kryptogen) = 0,0001; Mittelwert  $\bar{X}$ (kryptogen) = 1,41  $\mu V^2$ ; Standardabweichung SD= 1,94  $\mu V^2$ ; ; Mittelwert  $\bar{X}$ (Kontrollen) = 0,86  $\mu V^2$ ; Standardabweichung SD= 1,18  $\mu V^2$ ;  $p$ (läsionell) = 0,15 Mittelwert  $\bar{X}$ (läsionell) = 0,99  $\mu V^2$ ; Standardabweichung SD= 1,56  $\mu V^2$ ). Die Power der Patienten mit kryptogener Epilepsie ist allerdings insgesamt signifikant erhöht (s. 4.3.3).

Betrachtet man die Power der Mittellinienregionen derjenigen Patienten, die klinisch einen schnellen Übergang in eine sekundäre Generalisation bzw. nicht lateralisiertem Anfallsmusterbeginn zeigten im Vergleich zu denjenigen Patienten mit rein fokalen, lateralisierbaren Anfällen, so ergibt sich:

- Läsionell:  $p = 0,002$ 
  - Mit GTKA:
    - Mittelwert:  $\bar{X} = 0,73 \mu V^2$ ; Standardabweichung: SD = 1,05  $\mu V^2$
  - Ohne GTKA:
    - Mittelwert:  $\bar{X} = 1,21 \mu V^2$ ; Standardabweichung: SD = 1,84  $\mu V^2$
- Kryptogen:  $p = 0,11$ 
  - Mit GTKA:
    - Mittelwert:  $\bar{X} = 1,68 \mu V^2$ ; Standardabweichung: SD = 2,08  $\mu V^2$
  - Ohne GTKA:

- Mittelwert:  $\bar{X} = 1,42 \mu V^2$ ; Standardabweichung:  $SD = 1,95 \mu V^2$

#### 4.3.7. Power-Veränderungen in der Epileptogenen Zone

Betrachtet man nur die EZ, so wiesen nur die Temporallappenepilepsiepatienten eine signifikante Erhöhung der Power im Vergleich zu den Kontrollen in der EZ auf ( $p = 0,04$  bzw.  $p = 0,02$ ).

Patienten	Epileptogene Zone	p-Wert
	<b>rechts</b>	
5	frontal	0,08
10	frontal	0,47
6	frontal	0,18
8	frontal	0,30
17	frontal	0,28
7	frontal	0,36
2	frontal	0,35
3	frontozentral	0,41
4	frontozentral	0,49
1	temporal	<b>0,02</b>
	<b>links</b>	
9	frontal	0,15
11	frontal	0,27
12	frontal	0,34
15	frontal	0,21
18	frontal	0,44
14	frontal	0,21
13	frontozentral	0,34
16	temporal	<b>0,04</b>
	<b>bilateral</b>	
19	parieto-occipital	0,12

Tabelle 5: Power-Veränderungen der EZ

In Abbildung 34 wird der signifikante Unterschied zwischen den temporalen EZ und den entsprechenden Regionen der Kontrollen visualisiert. Abbildung 34a) zeigt die Darstellung der Power der Frequenzbänder Delta und Theta für die links temporalen Regionen (LTm, LTI) im Vergleich zwischen einer Patientin mit Temporallappenepilepsie links und den Kontrollen. In Abbildung 34b) wird die erhöhte Power in den rechts temporalen Regionen (RTm, RTI) einer Patientin mit Temporallappenepilepsie rechts ersichtlich.

**Vergleich der temporalen Regionen zwischen den Patienten mit Temporallappenepilepsie und den Kontrollen**

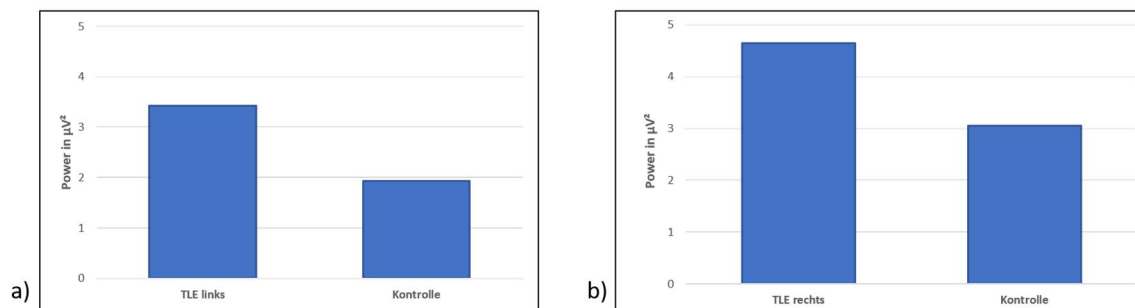


Abbildung 34: Powervergleich der temporalen Regionen

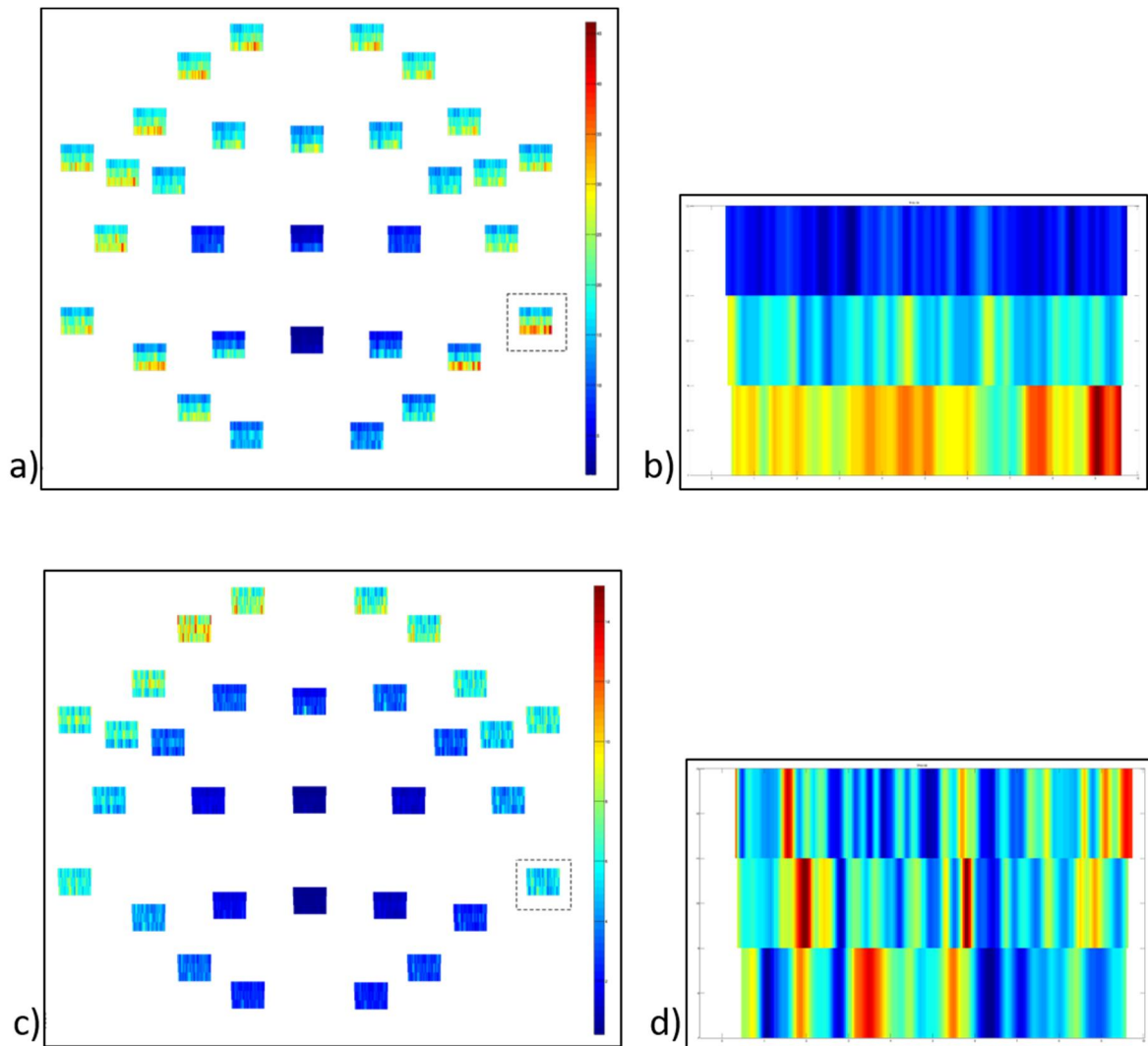


Abbildung 35: Multi- und Singleplot Darstellung der Power in den temporalen Regionen

Abbildung 35 zeigt den gleichen Sachverhalt in der Multi- und Singleplot- Darstellung von Fieldtrip. Abbildung 35a) visualisiert die Poweranalyse bei einer Patientin mit Temporallappenepilepsie rechts. In Abbildung 35b) wird die Power der Elektrode TP10 in der Single-Plot-Analyse dargestellt. Hier zeigt sich ein deutliches Maximum (Farbeskala: rot-gelb) in den unteren Frequenzen, im Vergleich zu Abbildung 35d), dass die Single-Plot Darstellung der Power derselben Elektrode einer Kontrolle darstellt. Hier zeigt sich ein inhomogenes Bild ohne eindeutiges Maximum.

## 4.3.8. Schwankungen der Power abhängig von der Länge der EEG-Abschnitte

Auch für die Power- Analyse führten wir einen Vergleich eines EEG-Abschnittes mit mehreren Minuten Länge und einmal mit nur 10 Sekunden durch. Es handelte sich dabei um den gleichen Abschnitt wie in 4.2.6.

Es zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zum einen der insgesamten Power ( $p=0,002$ ), sowie der Standardabweichungen ( $p= 0,008$ ).

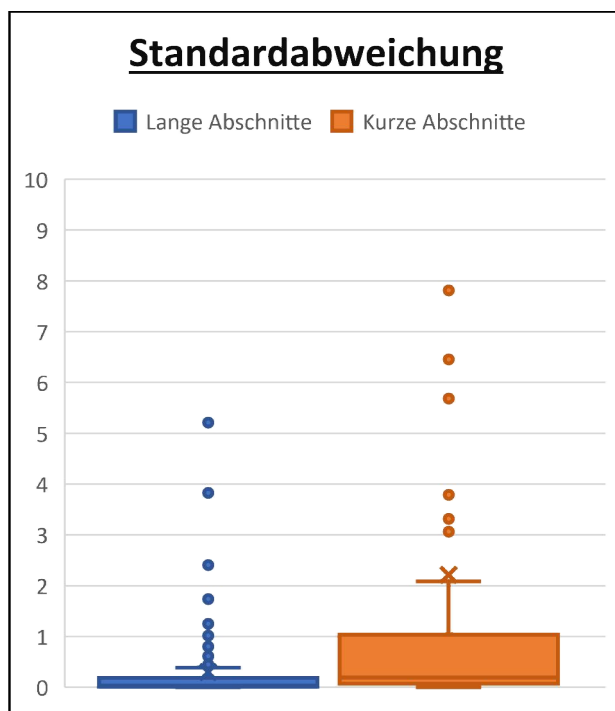


Abbildung 36: Graphische Darstellung des Vergleichs der Standardabweichungen bei der Poweranalyse

#### 4.4. Follow-up-Daten

Von den untersuchten Patienten unterzogen sich bislang 10 Patienten einer epilepsiechirurgischen Resektion. Die Erkrankungsdauer bis zur Operation betrug 16 Jahre (Mittelwert:  $\bar{X}$  = 15,70 Jahre; Standardabweichung: SD = 14,62). Die Dauer zwischen Oberflächen-Video-EEG-Monitoring und Operation belief sich im Schnitt auf 11 Monate (Mittelwert:  $\bar{X}$  = 10,67 Monate; Standardabweichung: SD = 6,80 Monate).

Die Follow-Up- Daten wurden für die ersten zwei Jahre nach der Operation ausgewertet.

- 70% der Patienten waren nach der Operation Anfallsfrei (Engel IA)
- 30% waren nicht anfallsfrei, zeigten jedoch eine deutliche Reduktion der Anfälle
  - 1 Patient: Engel IB
  - 1 Patient: Engel IIB
  - 1 Patient: Engel IID

Hinsichtlich der Ätiologie wurden sechs Patienten aus der Gruppe der läsionellen Epilepsien operiert. Bei 83% konnte das Ziel der Anfallsfreiheit erreicht werden. Zusätzlich fand eine Resektion bei vier Patienten mit kryptogener Epilepsie statt. Hier war die Hälfte im zwei Jahres Follow-Up anfallsfrei. Es ergibt sich keine Signifikanz hinsichtlich der Ätiologie der Epilepsie mittels dem Fisher-Yates-Test ( $p=0,5$ ).

Unterteilt man die Gruppen nach der Dauer der Epilepsie (< 10 Jahre vs. > 10 Jahre), so ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Outcome ( $p= 0,2$ ). Allerdings deutet sich eine Tendenz an, dass Patienten, die eine längere Erkrankungsdauer aufwiesen, auch postoperativ seltener anfallsfrei wurden.

Auch bei Analyse der Patienten mit GTKAs im Gegensatz zu denjenigen mit rein fokalen Anfällen zeigt sich zwar eine Tendenz hin zu einem schlechteren postoperativen Ergebnis bei Patienten mit sekundärer Generalisation, jedoch noch kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,17$ ). Eine erhöhte oder erniedrigte Power innerhalb der Hemisphäre, in der die EZ liegt, ist ebenfalls kein signifikantes Merkmal ( $p= 0,17$ ), eben so wenig eine erhöhte oder erniedrigte Kohärenz innerhalb der Epileptogenen Zone ( $p= 0,3$ ) oder innerhalb der Hemisphäre ( $p=1,0$ ).

Betrachtet man die klinischen Follow-Up-Daten in Hinblick auf die Asymmetrie, so ergibt sich folgende Unterteilung:

- 6 der 10 Patienten zeigten eine erniedrigte bzw. symmetrische Kohärenz zur Mittellinie
  - 100% davon waren in der Zwei-Jahres-Follow-Up-Periode anfallsfrei
- 4 der 10 operierten Patienten wiesen eine erhöhte Kohärenz zwischen der epileptogenen Zone und der Mittellinie auf



- 1 Patient davon war anfallsfrei im Zweijahreszeitraum (25%)
- 3 Patienten waren nicht anfallsfrei im Follow-Up

Dadurch ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,03$ ) in den beiden Gruppen bezüglich des Outcomes.

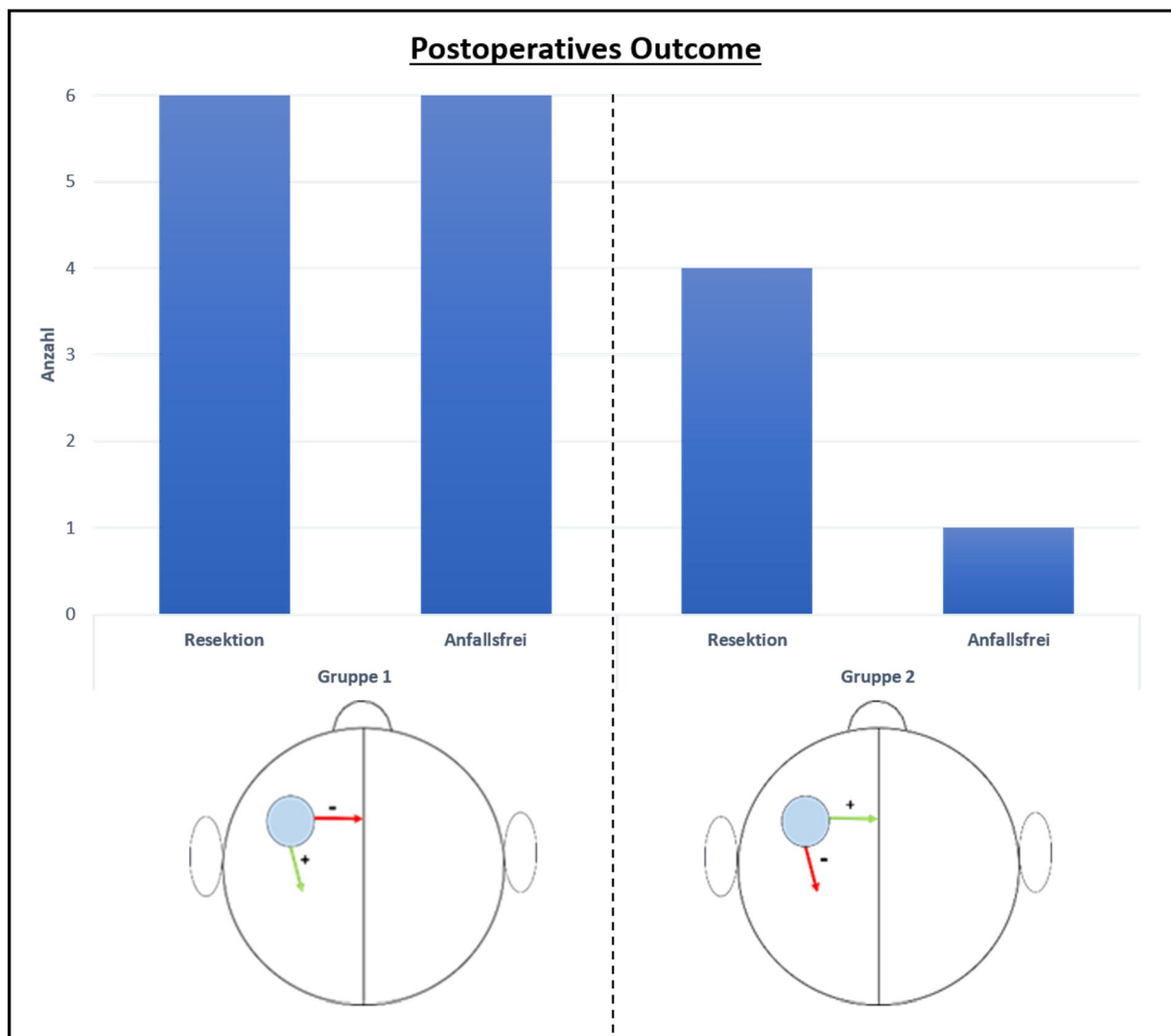


Abbildung 37: Outcome nach Operation

- Gruppe 1: Patienten mit erniedrigter/symmetrischer Kohärenz zur Mittellinie
- Gruppe 2: Patienten mit erhöhter Kohärenz zur Mittellinie

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

<u>Patienten</u>	<u>Läsion</u>	<u>Seite</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Erkrankungs- dauer</u> in Jahren	<u>Kohärenz zwischen der EZ</u>		<u>Frequenz der sekundären Generalisation/ nicht lateralisierter Anfallmusterbeginn</u>		<u>Follow up:</u>		
					<u>und der ipsilateralen Hemisphäre</u>	<u>und der Mittellinie</u> %	<u>Generalisation/ nicht lateralisierter Anfallmusterbeginn</u>	%	<u>Operation</u>	<u>anfallsfrei nach Operation</u>	
1	nein	rechts	temporal	19	+	+	44	ja	100	ja	nein
2	ja	rechts	frontal	43	∅	+	13	ja	27	ja	nein
3	nein	rechts	frontocentral	29	-	+	55	ja	100	ja	nein
4	nein	rechts	frontocentral	5	-	+	26	ja	100	nein	nein
5	nein	rechts	frontal	6	-	+	11,00	ja	95	nein	nein
6	ja	rechts	frontal	38	-	+	27	ja	100	ja	ja
7	ja	rechts	frontal	31	-	+	30,00	ja	44	nein	nein
8	ja	rechts	frontal	3	-	-	-68	ja	43	ja	ja
9	nein	links	frontal	25	∅	∅	2	nein	0	nein	nein
10	nein	rechts	frontal	1	∅	∅	1	nein	6	nein	nein
11	nein	links	frontal	6	+	∅	-2	nein	0	ja	ja
12	nein	links	frontal	24	+	∅	-3	nein	4	nein	nein
13	ja	links	frontal	9	-	∅	-5	nein	0	ja	ja
14	ja	links	frontocentral	13	∅	∅	-11	nein	0	ja	ja
15	ja	links	frontal	15	+	∅	-1	nein	0	ja	ja
16	nein	links	temporal	10	+	-	-14	nein	0	nein	nein
17	ja	rechts	frontal	1	+	-	-4	nein	0	nein	nein
18	ja	links	frontal	0	+	-	-31	nein	0	ja	ja
19	nein	bilateral	parietooccipital	9	+	nicht messbar, da bilateral		ja	100	nein	nein

Tabelle 6: Zusammenfassung der Kohärenzanalyse und der klinischen Daten

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden EEG-Kohärenz- und Poweranalysen im Rahmen der epilepsiechirurgischen Diagnostik durchgeführt. Mit jetzt hochauflösendem, digitalen EEG wurde eine komplementäre Methode zur quantitativen Untersuchung interiktaler EEGs etabliert. Eine Erhöhung der Kohärenz zwischen der EZ (= Epileptogenen Zone) und der Mittellinie war assoziiert mit einer schnellen klinischen Anfallspropagation bzw. nicht lateralisiertem Anfallsmusterbeginn. Die Chance auf eine postoperative Anfallsfreiheit ist in diesem Fall mit 25% deutlich verringert gegenüber der Gruppe mit der erniedrigten oder symmetrischen Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie (Anfallsfreiheit 100%).

Solche Informationen aus dem interiktalen EEG zu gewinnen hat einen wesentlichen Vorteil: Auch ohne das Aufzeichnen von epileptischen Anfällen kann eine Aussage über eine sekundäre Generalisation getroffen werden. In circa 5% der Fälle treten bei Epilepsie-Patienten während eines siebentägigen Monitorings keine Anfälle auf (128). Dann muss die Untersuchung entweder wiederholt oder die Dauer des Aufenthaltes verlängert werden, was die Belastung und die Kosten deutlich erhöht (129). In anderen Fällen werden zwar Anfälle aufgezeichnet, jedoch ist die EEG-Auswertung eingeschränkt, da zum Beispiel Bewegungsartefakte zu Anfallsbeginn den genauen Anfallsursprung verschleiern können. Prinzipiell ist die hier entwickelte Analyse auch bei ambulant durchgeführten EEGs möglich.

### 5.1. Studiendaten

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation und der Kontrollgruppe betrug 34 Jahre. Damit entspricht es dem üblichen Zeitpunkt eines EEG-Video-Monitorings (130).

Die mittlere Erkrankungsdauer bis zur Untersuchung betrug 15 Jahre; bei denjenigen Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt wurde, betrug die Erkrankungsdauer bis zur Operation im Schnitt 16 Jahre und deckt sich damit mit dem internationalen Vergleich von 20 Jahren bis zur Operation (38).

Bei Untersuchungen mittels Langzeit-Video-EEG-Monitoring liegt die Geschlechterverteilung bei 1:1 (130). In unserer Studie überwog leicht der Männeranteil (16:9).

Der Anteil an Patienten mit Temporallappenepilepsie betrug in unserer Studienpopulation 11%. Er wurde absichtlich im Vergleich zu anderen Studien gering gehalten, da die Temporallappenepilepsie im Gegensatz zu anderen fokalen Epilepsien bereits häufig Hauptbestandteil klinischer und experimenteller Studien ist (131). Zudem zeigen sich bei der Temporallappenepilepsie häufig konkordante

Untersuchungsbefunde in der prächirurgischen Diagnostik, so dass hier oft keine Notwendigkeit komplementärer Verfahren besteht.

## 5.2. Diskussion der Methodik

Mittels der hier entwickelten quantitativen EEG-Analyse lässt sich interiktales EEG nach Vorauswahl der zu analysierenden Daten automatisch untersuchen. Dadurch ist es möglich, die Methodik in den klinischen Alltag zu integrieren.

Studien, die sich mit Kohärenzanalysen im Oberflächen-EEG befassten, waren in den 1980iger und 1990iger Jahren weit verbreitet (120,132). Jedoch konnten in diesen früheren Studien keine stabilen Vorhersagen hinsichtlich Veränderungen der Konnektivität sowohl im Anfall, zu Anfallsbeginn oder interiktal getroffen werden. Mit der Entwicklung neuer Methoden wie MRT, fMRT, DTI, MEG und invasiver Diagnostik mittels Tiefen- oder Subduralelektroden ergaben sich neue Möglichkeiten, die EZ besser zu identifizieren und die Propagation eines Anfalls genauer nachzuvollziehen (122,133). Jedoch sind diese Methoden teilweise sehr zeit- und kostenaufwändig und stehen so nur wenigen Zentren zur Verfügung (134). Daher starteten wir einen neuen Versuch, mit, im Vergleich zu den Analysemethoden der 1990iger Jahren, besseren Grundvoraussetzungen, stabile Ergebnisse aus der quantitativen EEG-Analyse von interiktalem Oberflächen-EEG zu bekommen:

Ein wichtiger Faktor hierfür war die Einbeziehung von mehr EEG-Kanälen: Frühere Studien führten Unterteilungen primär in frontal, temporal, zentral, parietal und occipital mit 8-12 EEG-Kanälen durch. Eine detaillierte Untersuchung kleinerer Regionen war so nicht möglich und eine Abgrenzung hin zur Umgebung schwierig (119). In unserer Studie wurden insgesamt 34 EEG-Kanäle zur Analyse herangezogen und zu 17 anatomischen Regionen zusammengefasst.

Gleich zu Beginn wurden EEG-Datensätze mit zu häufigen oder zu starken Muskel- oder Augenbewegungsartefakten aussortiert. Da hier die Möglichkeit bestand, aus mehreren Tagen 24h-EEG-Aufzeichnungen auszuwählen, wurden bei allen Studienteilnehmern EEG-Abschnitte mit minimalen Muskelartefakten und mit nur 20% Augenbewegungsartefakten analysiert. Durch Augenbewegungen wird vor allem das Powerspektrum der niedrigen Frequenzen beeinflusst, da die Amplitude der Augenbewegungsartefakte höher als die der neuronalen Signale ist. Muskelartefakte hingegen verzerren die EEG-Signale im oberen Frequenzbereich (135).

Diese Tatsache konnten wir in Versuch 4.2.7 reproduzieren: Bei der Analyse eines EEG-Abschnittes einmal mit und einmal ohne Muskelartefakt wurde nur die Kohärenz der hohen Frequenzbänder (beta und gamma) signifikant beeinflusst. Die Kernaussage der Kohärenzanalyse, insbesondere für die niedrigen Frequenzbänder, blieb jedoch gleich.

Zwar sind so durch die von uns gewählte Methode einzelne Artefakte in die Analyse miteingeschlossen, ihr Effekt wird jedoch durch die Mittelwertbildung der ausreichend langen EEG-Abschnitte minimiert.

Auf die Elimination von Artefakten mittels Artefakterkennungs-Software haben wir bewusst verzichtet, da die bisher auf dem Markt zur Verfügung stehenden Artefakterkennungs-Programme sehr unterschiedliche Erfolgsergebnisse mit einer Sensitivität von ungefähr 80% bei unklarer Spezifität zeigen (136,137). Unklar ist auch, in wie fern sich die Konnektivität eines EEGs verändert, wenn Bewegungsartefakte aktiv herausgeschnitten werden.

Der Schwerpunkt unserer Analysen stützte sich auf die tiefen Frequenzen (delta und theta), da die höheren Frequenzbänder eine erhöhte Variabilität im Oberflächen-EEG aufweisen (138). Auch Hinkley konnte 2012 zeigen, dass die Kohärenz im Gamma-Band nur eine geringe Stabilität im Oberflächen-EEG zeigt (139). Auf Grund fehlender Muskelartefakte und einer höheren Samplingrate eignet sich zur Analyse von Frequenzen  $> 25\text{Hz}$  intrakranielles EEG besser (140). Um das Risiko einer Verzerrung unserer Ergebnisse durch die anfälligen hohen Frequenzen zu minimieren, klammerten wir diese in einigen der Berechnungen aus.

Mehr Stabilität versuchten wir auch durch die Verwendung längerer EEG-Abschnitte mit einer Dauer von mehreren Minuten zu erreichen. Neben der Minimierung des Einflusses von Artefakten sollten sich so nur diejenigen Veränderungen darstellen, die sich über einen längeren Zeitraum konstant zeigten. Unser Experiment mit der Analyse von 10 Sekunden EEG versus 8 Minuten EEG (s. 4.2.6) zeigt, dass in sehr kurzen EEG-Abschnitten wesentliche Kohärenzveränderungen nicht zuverlässig erfasst werden bzw. durch minimale Artefakte erheblich verändert werden. Da sich viele der früheren Studien jedoch nur auf die Analyse von 10-30 Sekunden Abschnitten stützen, ist hier eine kritische Hinterfragung notwendig (117,118).

Es gibt keine etablierten Referenzwerte für die EEG-Kohärenz. Benignus definierte 1969 alle Kohärenzwerte  $> 0,22$  als signifikant (141). Gotman übernahm dies, obwohl der Wert willkürlich gewählt wurde und sich nicht auf Studien stützte (116). Mittels unserer verbesserten Aufzeichnungsmethode waren jedoch nur 6% unserer Kohärenzwerte für das Theta-Band unter 0,2, so dass wir uns gegen die

Verwendung dieses Schwellenwertes entschieden. Wir nutzten daher als Vergleich zum einen die Kontrollgruppe, zum anderen bestimmten wir einen Asymmetrie Index. Dabei setzten wir die entsprechenden Regionen der rechten und linken Hemisphäre ins Verhältnis zu einander. Die Hemisphäre, in der nicht die EZ lag, wurde als „gesunde Kontrolle“ gewertet. Dabei ist anzumerken, dass auch die Hemisphäre, in der nicht die EZ liegt, auf Grund der Epilepsie Veränderungen der Kohärenz aufweisen können. Diese sind jedoch in der Regel geringer ausgeprägt als in der unmittelbaren Umgebung zur EZ, so dass sich trotzdem eine Asymmetrie darstellt.

Wesentlicher Bestandteil der quantitativen EEG-Forschung ist die Veränderung der Kohärenz oder Power bei Anfallsbeginn oder im Verlauf des Anfalls (116,140). Wegen der begleitenden Semiologie mit motorischen Entäußerungen, lässt sich die Einbeziehung von Muskel- und Bewegungsartefakten in die Auswertung nicht vermeiden, was zu falschen Ergebnissen führen kann. Mit interiktalem EEG dagegen wurden nur wenige Studien durchgeführt (142).

Kohärenzanalysen, bei denen die Kohärenz hin zur Mittellinie berücksichtigt wird, gibt es bislang nicht. Typischerweise wurde die Kohärenz innerhalb einer Hemisphäre, oder zwischen den entsprechenden Hirnregionen der rechten und linken Hemisphäre direkt gemessen (117).

Resümierend kann festgehalten werden, dass mittels Modifizierung einer alten Methode und Hinzufügen von neuen Aspekten sich robuste und klinisch relevante Ergebnisse herauskristallisierten.

### 5.3. Diskussion der Ergebnisse der Kohärenzanalyse

Durch unsere EEG-Kohärenzanalyse wurde eine komplementäre Methode im Rahmen der prächirurgischen Evaluation etabliert. Zum einen lassen sich mit ihr allein aus dem interiktalen EEG Aussagen darüber treffen, ob ein Patient zur schnellen Generalisierung von fokal eingeleiteten Anfällen neigt, oder ob Anfälle mit nicht lateralisiertem Beginn auftreten. Zum anderen gibt sie Hinweise auf die Chance auf Anfallsfreiheit nach einer epilepsiechirurgischen Resektion.

Ist die Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie erhöht, so zeigen diese Patienten Anfälle mit nicht lateralisiertem Anfalsmusterbeginn oder eine schnelle sekundäre Generalisation ( $p=0,03$ ). Verglichen mit denjenigen Patienten, die eine erniedrigte Kohärenz hin zur Mittellinie oder keine Veränderung der Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie aufweisen, ist auch der postoperative Outcome im 2 Jahres-Follow-Up signifikant schlechter mit nur 25% vs. 100% Anfallsfreiheit.

Vereinfacht lässt es sich in folgender Abbildung darstellen:



Abbildung 38: Zusammenhang zwischen der Kohärenz, der Klinik und dem Postoperativen Outcome

Die Gründe für das schlechtere Outcome können zum einen darin liegen, dass eine erhöhte Kohärenz der EZ hin zur Mittellinie ein ausgedehnteres epileptogenes Netzwerk widerspiegelt. Dadurch ist es schwieriger, die gesamte EZ während der Operation zu identifizieren und zu resektieren. Die verbliebenen Anteile des epileptogenen Netzwerkes können so weiter epileptische Anfälle generieren.

Eine FDG-PET Studie konnte zeigen, dass, wenn es neben dem Glucosehypometabolismus der EZ noch weitere hypometabole Areale gab, die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit signifikant reduziert war (73). Auch hier wurden die Ergebnisse so gedeutet, dass die zusätzlichen Areale mit verminderter Glucoseaufnahme als Teil eines ausgedehnteren epileptogenen Netzwerk angesehen werden können.

Ein solch ausgedehntes epileptogenes Netzwerk hat sich oft bei Patienten ausgebildet, deren Erkrankung schon lange besteht. Zwar konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied im Outcome bei Patienten, die unter 10 Jahren und Patienten, die über 10 Jahre an Epilepsie leiden ( $p=0,2$ ),

festgestellt werden, jedoch zeigt sich eine Tendenz hinsichtlich eines schlechteren Outcomes bei längerer Erkrankungsdauer. Dies bestätigt sich auch in einer groß angelegten Studie von Blümcke mit 9523 Patienten (38).

Zugleich kann eine erhöhte Kohärenz hin zur Mittellinie auch ein Zeichen für eine fehlende Inhibition der Anfallspropagation durch das umliegende Gewebe sein.

Die anatomisch orientierte Mittelung einzelner Elektrodenkanäle in Regionen ermöglichte eine stabilere Untersuchung regionaler Kohärenzveränderungen als frühere Kohärenzanalysen. Regionale Kohärenzveränderungen zeigten sich bei 78% der Patienten, davon waren 57% statistisch signifikant im Vergleich zu den Kontrollen. In der EZ konnte keine konstante Kohärenzveränderung nachgewiesen werden: Es zeigten sich sowohl erhöhte (28%), erniedrigte (28%) oder nicht signifikant veränderte (44%) Werte. Auch fand sich keine systematische Differenz (bezüglich erhöhter bzw. erniedrigter Kohärenz) zwischen der EZ und den umliegenden Regionen. Ältere Studien, zum Beispiel die Studie von Bullock, kamen bei der Untersuchung von 11 Patienten zu einem ähnlich variablen Ergebnis (143).

Bei einer kombinierten fMRT-MEG Studie mit 61 Patienten mit läsioneller, fokaler Epilepsie zeigte sich in 39% eine erhöhte, in 38% eine erniedrigte und in 23% keine Konnektivitätserhöhung innerhalb der EZ (134). Zudem wurde hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativer Anfallsfreiheit und erhöhter Konnektivität im Bereich der EZ festgestellt. Dies konnten wir in unserer Studie nicht nachvollziehen, allerdings war unsere Fallzahl mit nur zwei operierten Patienten mit erhöhter Kohärenz innerhalb der Epileptogenen Zone zu klein, um hierzu eine zuverlässige Aussage zu treffen. Beide Patienten waren postoperativ anfallsfrei.

Neuere Studien mit invasiver Diagnostik konnten wiederum eine erhöhte interiktale EEG-Synchronität innerhalb der EZ nachweisen (122,144,145). Invasive Diagnostik mit intrakraniell implantierten Elektroden ist hier auf Grund der Artefaktfreiheit und besseren räumlichen Auflösung der EEG-Signale dem Oberflächen-EEG überlegen, jedoch ist die invasive Diagnostik bedingt durch den hohen Aufwand ein Verfahren, das nur in spezialisierten Zentren verfügbar ist.

Außerdem können Studien mit invasivem EEG jeweils nur einen Teil des Gehirns abdecken. Dementsprechend wurde häufig nur der Bereich der EZ abgebildet:

Schevon untersuchte 2007 9 Patienten mittels subdural implantierter Gitterelektroden. Als Analyseverfahren wurde die „Mean Phase Coherence“ herangezogen. Hierbei zeigten sich Cluster lokaler „Hypersynchronität“ im interiktalen EEG, die für jeden Patienten individuell und ohne Restriktion durch natürliche Grenzen wie Sulci oder Fissuren waren. Postoperativ zeigte sich Anfallsfreiheit bei denjenigen



Patienten, in denen alle Hypersynchronitäts-Cluster vollständig reseziert wurden. Folglich wurde die EZ als ein Netzwerk lokaler Hypersynchronitäten bezeichnet. Eine Relation zwischen diesen Clustern, der EZ und der zugrunde liegenden Pathologie konnte nicht gezeigt werden (145).

Die Analyse von 59 Patienten mit Fokaler Kortikaler Dysplasie WHO Grad I/II oder mit hirneigenen Tumoren mittels stereotaktisch implantierter Tiefenelektroden ergab eine erhöhte interiktale Synchronität im Bereich der EZ mit Auswirkung auf diejenige Zone, in der sich der Anfall ausbreitet. Im Bereich der restlichen nicht in das Anfallsgeschehen involvierten Elektrodenkontakte zeigte sich keine erhöhte Synchronität (146). Analog hierzu ist unserer Beobachtung, dass eine erhöhte Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie ein Prädiktor für die Ausbreitung zur kontralateralen Hemisphäre ist. Die intrahemisphärische Kohärenz hingegen bietet keine zuverlässigen Hinweise auf eine Anfallspropagation: In beiden Patientengruppen stellte sich kein Kohärenzunterschied zwischen denjenigen mit bzw. ohne sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen dar ( $p(\text{läsionell}) = 0,29$  bzw.  $p(\text{kryptogen}) = 0,38$ ).

Unterschiede zwischen der rechten und linken Hemisphäre konnten weder bei den Kontrollen noch in der Patientengruppe aufgezeigt werden. Es bildete sich ein frontales Maximum der Kohärenzwerte ab. Zum gleichen Resultat gelangte 1984 Bohdanecky, der dies als eine erhöhte frontale neuronale Kommunikation wertete (147).

Bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie war die Kohärenz insgesamt erniedrigt, bei denjenigen mit kryptogener Epilepsie jedoch erhöht. Möglicherweise lässt sich dies dadurch erklären, dass die von uns gewählten Läsionen mit einem Durchmesser unter zwei Zentimetern auf Grund der geringen Größe sehr fokal sind. Die Kohärenz zwischen zwei unterschiedlichen Arealen (gesundes Gewebe und Läsion) wird „gestört“, da diese „nicht im Takt“ agieren. Bei den kryptogenen Epilepsien wiederum ist die Pathologie diffuser, was zu größeren Netzwerken führt. Größere Netzwerke bedeuten auch eine größere Synchronität benachbarter Regionen oder beider Hemisphären, die Neurone sind vermehrt „im Takt“.

Englot konnte in seiner oben erwähnten Studie ähnliche Ergebnisse aufzeigen: Die absoluten Kohärenzwerte waren bei den untersuchten Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie signifikant niedriger als die der gesunden Kontrollgruppe (134).

Bei 82% der Patienten mit Temporallappenepilepsie zeigte sich in einer Studie von Mormann eine erhöhte Kohärenz im Bereich der erkrankten Hemisphäre. Als Grund der erhöhten Kohärenz wurde eine pathologisch erhöhte Synchronität in der epileptogenen Zone und Umgebung angeführt (144). Bei

unseren Patienten mit Temporallappenepilepsie konnten wir diese Ergebnisse nicht nachvollziehen: Die Kohärenzen der kranken Hemisphäre im Gegensatz zur gesunden Hemisphäre zeigten einmal eine Tendenz zu höheren Werten ( $p=0,05$ ), einmal zu niedrigeren Werten ( $p=0,11$ ), ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Bei den restlichen Patienten mit kryptogener Epilepsie wichen die Resultate der Kohärenzanalyse ebenfalls nicht signifikant ab. Im Gegensatz dazu ergab sich bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie eine signifikante Erhöhung der Kohärenz innerhalb der erkrankten Hemisphäre ( $p=0,02$ ).

Auch Towle fand 1998 in einer EEG-Kohärenzstudie eine erhöhte Kohärenz über Läsionen (Die Größe wird in dem Artikel leider nicht wiedergegeben.) (115). Mittels MEG konnte Guggisberg wiederum eine reduzierte Konnektivität in denjenigen Hemisphären aufzeigen, die durch einen Tumor in Mitleidenschaft gezogen wurden. Dies könnte durch die Pathologie der Erkrankung und des invasiven Wachstums der Tumore bedingt sein (148). Dass die Ätiologie der Epilepsie wesentlich für die funktionelle Konnektivität ist, konnte auch Engel in seiner Studie bestätigen. Weitere Einflussfaktoren seien die Hirnregion, in der die EZ liegt, sowie die Dauer der Epilepsie und die Anzahl der Anfälle mit Kontaktverlust (134,149).

Betrachtet man alle Ergebnisse der Kohärenzanalyse, so lässt sich folgern, dass es auch mit optimierter Methodik nicht möglich ist, anhand der Kohärenz die EZ zuverlässig zu lokalisieren und sicher von der Umgebung abzugrenzen. Dennoch ist die Kohärenzanalyse ein Zugewinn zur prächirurgischen Diagnostik, da sie auch aus dem interiktalen EEG relevante Informationen filtern kann. So zeigt sich bei erhöhter Kohärenz der EZ zur Mittellinie eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit generalisiert tonisch-klonischer Anfälle bzw. eines nicht lateralisierten Beginns. Die erhöhte Kohärenz ist möglicherweise auch ein Prädiktor für eine schlechtere postoperative Prognose.

#### 5.4. Diskussion der Ergebnisse der Poweranalyse

Die Power-Analyse ist eine einfache Methode zur Quantifizierung von EEG-Daten. Früher wurde sie vor allem zur Messung der Narkosetiefe oder zum Überprüfen der Wirksamkeit psychiatrischer Medikamente eingesetzt (150,151).

Im Bereich der Epilepsie wurden vor allem in den 1990iger Jahren damit EEG-Daten analysiert, ohne jedoch Ergebnisse zu erzielen, die bei der Lokalisation der EZ oder der Behandlung der Epilepsie weiterhelfen konnten.

Die Perfusion und der Metabolismus innerhalb der EZ sind interiktal herabgesetzt. Dieses Prinzip macht man sich beim interiktalen FDG-PET zu Nutze (siehe 1.2.7.) Bereits 1976 konnte Ingvar zeigen, dass die zerebrale Sauerstoffaufnahme mit der vorherrschenden EEG- Frequenz korreliert. Bei Vorliegen von niedrigen EEG-Frequenzen ist die Sauerstoffaufnahme signifikant reduziert im Vergleich zu den hohen Frequenzen (152).

Dementsprechend war unsere initiale Hypothese, dass sich die Power in der EZ interiktal verändert. Jedoch konnten nur bei den Patienten mit Temporallappenepilepsien eine signifikante Powererhöhung für die Frequenzen des Delta- und Thetabandes nachgewiesen werden ( $p= 0,02$  bzw.  $p= 0,04$ ). Frühere Studien bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie kamen zu gleichen Ergebnissen (135,153). Bei allen 9 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie mit Hippocampussclerose zeigte sich bei Quraan eine Erhöhung der absoluten Power über dem betroffenen Temporallappen gemittelt über allen Frequenzbändern (135). Vergleicht man diese Daten jedoch mit Studien mit invasiver Diagnostik (Gitter- und Tiefenelektroden), so kamen diese zu einem abweichenden Resultat: Patienten mit Hippocampussclerose zeigten eine erniedrigte Power im Vergleich zu Patienten mit Temporallappenepilepsie ohne Hippocampussclerose. Die durch die invasive Diagnostik mögliche sehr hohe räumliche Differenzierung zeigte hier im Bereich der Sclerose eine erniedrigter Power, am ehesten bedingt durch den Verlust von Nervenzellen (98,99).

Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie zeigte sich eine erhöhte Power im Delta- und Thetafrequenzband derjenigen Hemisphäre, in der die EZ lag. Dies steht im Einklang mit der Studie von Drake aus dem Jahre 1996, der bei 30 Patienten mit kryptogener Epilepsie ebenfalls eine Zunahme der Power in den Delta- und Theta-Frequenzbändern der „kranken“ Hemisphäre beschrieb (100). Auch bei einer Studie von Pellegrino mit 15 Patienten mit kryptogener Temporallappenepilepsie stellte sich der gleiche Effekt dar. Wie bei unserer Analyse zeigte sich in dieser Studie zudem eine insgesamt erhöhte Power, sowohl im Schlaf- als auch im Wachzustand. Seine Erklärung hierfür war eine interiktale

Zunahme der Verlangsamung im Bereich der EZ durch die epileptische Aktivität (154). Die erhöhte Power könnte darüber hinaus Ausdruck der, durch die Epilepsie bedingten, anormalen Erhöhung der Hirnaktivität und -Synchronität sein (155). In einer chinesischen Studie zu 15 Patienten mit Temporallappenepilepsie rechts fand sich ebenfalls eine insgesamt erhöhte Power über allen Frequenzbändern und Hirnlappen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (156).

Einige Studien führten diesen Effekt auf die Antikonvulsiva, insbesondere Valproat, Carbamazepin und Phenytoin zurück (157,158). Doch sowohl in der oben genannten Studie von Pellegrino als auch in unserer Studie wurden die Medikamente vor der EEG-Aufzeichnung abgesetzt, um eine dadurch entstehende Beeinflussung zu minimieren bzw. zu vermeiden.

Eine Studie, die sich mit der unmittelbar präiktalen und iktalen Power bei Patienten mit Temporallappenepilepsie beschäftigte, kam zu dem Ergebnis, dass bei denjenigen Anfällen, die in generalisiert tonisch-klonische Anfälle übergehen, sich iktal auch Powererhöhungen außerhalb der EZ (hier meist des lateralen Temporallappens oder ipsilateral frontal) nachweisen ließen (159). Naftulin folgerte daraus, dass an der Entstehung von sekundär generalisierten Anfällen auch anatomisch entfernte Hirnregionen beteiligt sind. Studien mit invasiver Diagnostik konnten demonstrieren, dass eine fokale Epilepsie die Gehirnaktivität nicht nur in unmittelbarer Umgebung der EZ, sondern auch in entfernteren Regionen beider Hemisphären beeinflusst (160). Passend dazu zeigte sich bei uns die Power der „kranken“ Hemisphäre bei Patienten mit sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bzw. nicht lateralisiertem Anfallsmusterbeginn signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ) im Gegensatz zu denjenigen Patienten, bei denen nur fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisation aufgezeichnet wurden. Dieses Resultat könnte ein Hinweis auf ein größeres epileptogenes Netzwerk bei Patienten mit sekundärer Generalisation sein. Gleichzeitig deutet es auch auf eine schwächere Inhibition durch das umliegende Gewebe hin.

Möglich sei es laut Naftulin aber auch, dass die iktale Powererhöhung bei generalisierten Anfällen Zeichen einer bereits beginnenden Propagation sei, die sich bei visueller Auswertung des Oberflächen-EEGs noch nicht nachweisen lasse (159). Gegen letzteres spricht, dass wir bereits interiktal Unterschiede in der Power sehen konnten, die anders als in seiner Studie, über eine Stunde vor dem nächsten Anfall aufgetreten sind.

Größere Studien, die sich mit Epilepsien mit extratemporal gelegener EZ beschäftigen, gibt es wenige. Pan konnte keine signifikante Änderung der Power bei 14 Patienten mit neokortikalen Epilepsien finden. Er verglich diese mit 12 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, bei denen sich eine erhöhte Power nachweisen ließ (98).

1999 untersuchte Miyauchi 128 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie: Es zeigte sich ähnlich wie in unserer Studie eine insgesamt erhöhte absolute Power der Epilepsiepatienten im Vergleich zu 30 gesunden Kontrollen (161). Aus dem Paper geht jedoch nicht hervor, in welchem Hirnlappen die EZ lag.

Bekanntermaßen lassen sich im Bereich größerer Läsionen EEG-Veränderungen im Sinne einer kontinuierlichen Verlangsamung detektieren (138). Jackel untersuchte 1989 12 Patienten direkt nach bzw. eine Woche nach ischämischem cerebralen Insult. Hier zeigte sich in 83% eine Erhöhung der Power in den niedrigen Frequenzbändern im Bereich der Läsion (162). Negativ anzuführen ist, dass die Größe der Infarkte nicht dokumentiert wurde.

Dass sich in unserer Studie bei den läsionellen Epilepsien keine konstanten Power-Veränderungen über der Läsion darstellten, liegt an der gezielten Selektion von Patienten mit Läsionen von geringem Durchmesser (< 2cm). Diese Grenze wählten wir, da wir nicht den Effekt der Läsion, sondern den spezifischen Effekt der Epilepsie auf die Power- bzw. Kohärenzanalyse messen wollten.

Der größte Anteil an der Gesamtpower fiel in unserer Studie auf das Delta-Band, gefolgt vom Theta-Band. Unterschiede zwischen der rechten und der linken Hemisphäre fanden sich weder bei unseren Patienten noch bei unserer Kontrollgruppe. Zu denselben Ergebnissen kamen bereits frühere Studien (98,163). Betrachtet man die einzelnen Regionen, so zeigt sich bei uns frontal die höchste Power. Dies lässt sich auch in anderen Studien nachvollziehen (100).

Festzuhalten ist, dass auch mit verbesserter Methodik die Power-Analyse keinen Zugewinn bei der Detektion der EZ darstellt.

### 5.5. Gegenüberstellung Power- versus Kohärenzanalyse

Vergleicht man die Ergebnisse der Power mit denjenigen der Kohärenzanalyse, so lassen sich wenige konkordante Ergebnisse finden:

In beiden Analysen ließ sich kein Unterschied zwischen der rechten und der linken Hemisphäre ausmachen. Das Maximum der Werte lag bei beiden Analysemethoden frontal.

Die Power und Kohärenz waren insgesamt bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie erhöht. Bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie zeigte sich ein anderes Bild: Die Kohärenz war signifikant reduziert, bei der Poweranalyse ergab sich kein Unterschied.

In der Gegenüberstellung der kranken versus gesunden Hemisphäre konnte eine signifikante Erhöhung der Kohärenz bei den Patienten mit läsioneller Epilepsie und der Power bei Patienten mit kryptogener Epilepsie festgestellt werden, jedoch nicht für die jeweils andere Gruppe.

Bei der Poweranalyse präsentierte sich eine insgesamt erhöhte Power bei Patienten mit GTKAs. In der Subgruppenanalyse läsionell versus kryptogen wurde eine Verminderung der Power bei den läsionellen und eine deutliche Zunahme der Power bei den kryptogenen Epilepsien sichtbar.

Das wichtigste Ergebnis der Kohärenzanalyse, dass, bei erhöhter Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie, sich klinisch signifikant häufiger GTKAs bzw. nicht lateralisierte Anfallsmusterbeginne darstellten, ließ sich mittels der Poweranalyse nicht nachvollziehen:

Bei den kryptogenen Epilepsien war die Power im Bereich der Mittellinie im Vergleich zu den Kontrollen erhöht, bei allerdings insgesamt erhöhter Power. Betrachtet man die Patienten mit GTKAs, so zeigte sich die Power der Regionen der Mittellinie nur bei denjenigen Patienten signifikant erniedrigt, die der Untergruppe läsionelle Epilepsie angehörten.

Diese unterschiedlichen Resultate hängen von der gewählten Analysemethode ab. Während die Power die Energieanteile der einzelnen Frequenzen an der Gesamtenergie der Neurone misst, ist die Kohärenz ein Maß für die Synchronität von Neuronen. Diese kann zum einen bei gesunden Probanden in funktionell zusammengehörigen Regionen erhöht sein, eine Steigerung der Synchronität zeigt sich zum anderen aber auch, wenn pathologische Netzwerke, wie z.B. das epileptogene Netzwerk, sich diffus ausbreiten und so die neuronale Aktivität auch von anatomisch entfernten Regionen mit der Aktivität der EZ koppeln.

Wie in dieser Studie ersichtlich wird, lassen sich diese Netzwerke durch die Poweranalyse schlechter identifizieren und charakterisieren als mit Kohärenzanalysen.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, in wie weit quantitative EEG-Analysen des interiktalen EEGs im Rahmen der epilepsiechirurgischen Diagnostik zur Lateralisierung der Epileptogenen Zone (=EZ) und klinischer Anfallssemiologie beitragen können. Hierfür wurde interiktales Oberflächen-EEG von 19 Patienten mit fokaler Epilepsie und von 6 Kontrollpersonen, welches im Rahmen von Langzeit-Video-EEG-Monitoring aufgezeichnet wurde, quantitativ, unter Zuhilfenahme von Matlab und Fieldtrip Software, analysiert. Die jeweils minutenlangen EEG-Datensätze der einzelnen Elektrodenkanäle wurden dazu in vordefinierte, sich an der Anatomie orientierenden Regionen zusammengeslossen und in 5 Frequenzbänder (delta, theta, alpha, beta und gamma) unterteilt. Unter der Verwendung der Fast-Fourier-Transformation wurden die Zeit-kodierten EEG-Signale in Frequenz-kodierte Signale umgewandelt und anschließend mittels Power- und Kohärenzanalyse untersucht.

Diejenigen Patienten, die eine erhöhte Kohärenz zwischen der EZ und der Mittellinie aufwiesen, zeigten klinische Zeichen einer schnellen Anfallspropagation wie einen bilateralen Anfallsmusterbeginn im EEG oder eine schnelle sekundäre Generalisation der Anfälle ( $p=0,03$ ). Der Grad der Asymmetrie der Kohärenz korrelierte dabei mit der Häufigkeit der sekundären Generalisation. Bei diesen Patienten stellte sich auch eine erhöhte interiktale Power über der Hemisphäre, in der die EZ lag ( $p<0,01$ ) dar.

Im Gegensatz dazu wiesen 91% der Patienten mit erniedrigter oder nicht signifikant veränderter Kohärenz der EZ hin zur Mittellinie einen streng lateralisierten Anfallsmusterbeginn und fokale Anfälle ohne Tendenz zur sekundären Generalisation auf.

Auch auf das postoperative Outcome hatte die Kohärenz zwischen Epileptogener Zone und Mittellinie Einfluss: 6 der 10 bislang operierten Patienten zeigten eine erniedrigte/symmetrische Kohärenz. 100% davon war nach der Operation anfallsfrei (Engel- Klassifikation IA). Von 4 Patienten mit erhöhter Kohärenz hin zur Mittellinie wurde nur ein Patient postoperativ anfallsfrei ( $p=0,03$ ).

Die EZ mittels Power- oder Kohärenzanalyse zu identifizieren, zu lateralisieren und von der Umgebung abzugrenzen gelang jedoch nicht. Signifikante Veränderungen der Power im Bereich der EZ konnten nur für die Patienten mit Temporallappenepilepsie nachgewiesen werden. Die Spezifität ist auf Grund der geringen Anzahl an Patienten jedoch noch unklar.

Dennoch liefert die von uns entwickelte Methode allein auf der Basis des interiktalen EEGs, das heißt unabhängig von eventuell aufgezeichneten epileptischen Anfällen, wichtige Hinweise auf die klinische Evolution potentieller Anfälle und zur Prognose einer epilepsiechirurgischen Therapie. Diese Information ist hilfreich für die Selektion geeigneter Kandidaten für epilepsiechirurgische Eingriffe.

## 7. Summary

The present study investigated the extent to which quantitative EEG analyses of interictal EEG can contribute to the lateralization of the Epileptogenic Zone (=EZ) and to clinical seizure semiology in epilepsy surgery.

For this purpose, interictal surface EEG of 19 patients with focal epilepsy and of 6 control subjects recorded during long-term video EEG monitoring were analysed quantitatively using Matlab and Fieldtrip software. The minute-long EEG data sets of the individual electrode channels were combined into predefined anatomy-oriented regions and divided into 5 frequency bands (delta, theta, alpha, beta and gamma). Using the Fast Fourier Transform, the time-encoded EEG signals were converted into frequency-encoded signals and then analysed by power and coherence analysis.

Those patients with increased coherence between EZ and midline showed clinical signs of fast seizure propagation, such as a non-lateralised seizure pattern in the EEG or rapid secondary generalization of seizures ( $p=0.03$ ). The degree of asymmetry of coherence correlated with the frequency of secondary generalization. In these patients there was also an increased interictal power above the hemisphere in which the EZ was located ( $p<0.01$ ).

In contrast, 91% of patients with decreased or non-significant changes in EZ coherence towards the midline had a strictly lateralized onset of seizure pattern and focal seizures with no tendency to secondary generalization.

The postoperative outcome was influenced by the coherence between the EZ and the midline as well: 6 of the 10 patients operated so far showed a decreased/symmetrical coherence. 100% of them were free of seizures after surgery (Engel classification IA). From the other 4 patients with an increased coherence towards the midline, only one patient was seizure-free postoperatively ( $p=0.03$ ).

However, it was not possible to identify, lateralize and differentiate the EZ by power or coherence analysis. Significant changes in power in the EZ could only be detected in patients with temporal lobe epilepsy. However, the specificity remains unclear due to the small number of patients.

Nevertheless, our method is solely based on interictal EEG and is therefore independent of any recorded epileptic seizures and still provides important information on the clinical evolution of potential seizures and on the prognosis of epilepsy surgical therapy. This information is helpful for the selection of suitable candidates for epilepsy surgery.



## Literaturverzeichnis

1. WHO. WHO | Epilepsy Fact sheet [Internet]. WHO. 2017 [cited 2018 Aug 10]. Available from: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/%0A](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/%0A)
2. Jackson JH. On the Anatomical & Physiological Localisation of Movements in the brain. *The Lancet* [Internet]. 1873 Feb 15 [cited 2017 Sep 24];101(2581):232–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602633859>
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 1991;32(4):429–45.
5. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Generalized epilepsies: a review. *Cleveland Clinic quarterly*. 1984;
6. Lueders H, Bustamante L, Zablow L, Krinsky A, Goldensohn ES. Quantitative studies of spike foci induced by minimal concentrations of penicillin. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1980;
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
8. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2009;15(1):2–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.029>
9. Noachtar S. Epilepsy: Seizure semiology. In: *Rivista di Neuroradiologia*. 2004.
10. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–7.
11. Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: Challenges and solutions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12:2605–16.
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 51, *Epilepsia*. 2010. p. 1069–77.
13. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: Response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology*. 2006;13(3):277–82.
14. Lu B, Elliott JO. Beyond seizures and medications: Normal activity limitations, social support, and mental health in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):25–8.
15. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Annals of Neurology*. 2012;72(2):184–91.
16. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *The Lancet Neurology*. 2008;7(11):1021–31.
17. Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: A critical review. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2009;15(1):66–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.028>
18. Borggräfe I, Tacke M. Das EEG bei Kindern mit Epilepsie. *Neurophysiologie-Labor*. 2015;37(3):187–97.
19. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten 2002-2008. Fachserie. 2010;12(7.2):36–41.

20. Cramer JA, Wang ZJ, Chang E, Powers A, Copher R, Cherepanov D, et al. Healthcare utilization and costs in children with stable and uncontrolled epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2014;32:135–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.046>
21. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized , Controlled Trial of Surgery. *N Engl J Med*. 2001;311–8.
22. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;307(9):922–30.
23. McIntosh A, Wilson S, Berkovic S. Seizure outcome after temporal lobectomy: Current research practice and findings. *Epilepsia*. 2001;
24. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(2):395–404.
25. Benbadis S, Helmers S, Hirsch L, Sirven J, Vale FL, Wheless J. Yes, neurostimulation has a role in the management of epilepsy. *Neurology*. 2014;83(1):845–50.
26. So NK, Cole AJ, Tandon N, Slater JD, Smith MC. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: The skeptical view. *Neurology*. 2014.
27. Pitkänen A, Engel J. Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014;11:231–41.
28. Gowers WR. *Epilepsy and other Chronic Convulsive Diseases, Their Causes, Symptoms and Treatment*. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1881;
29. Loescher W, Brandt C. Prevention or Modification of Epileptogenesis after Brain Insults : Experimental Approaches and Translational Research. *Pharmacological Reviews*. 2010;62(4):668–700.
30. Engel J, Wilson C, Bragin A. Advances in Understanding the Process of Epileptogenesis Based on Patient Material: What Can the Patient Tell Us? *Epilepsia*. 2003;
31. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy and Behavior*. 2014;37:59–70.
32. Bragin A, Wilson CL, Engel J. Chronic Epileptogenesis Requires Development of a Network of Pathologically Interconnected Neuron Clusters: A Hypothesis. *Epilepsia* [Internet]. 2000;41(s6):S144–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01573.x>
33. Acharya JN. Recent advances in epileptogenesis. *Current Science*. 2002;82(6):679–88.
34. Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(1):1–12.
35. Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017.
36. Engel J. Neurobiology of Disease Epileptogenesis , traumatic brain injury , and biomarkers. *Neurobiology of Disease* [Internet]. 2018;(April):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.04.002>
37. Shinnar S, Hauser WA. Do occasional brief seizures cause detectable clinical consequences? In: *Progress in Brain Research*. 2002.

38. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017;377(17):1648–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703784>
39. Iwasaki M, Jin K, Nakasato N, Tominaga T. Non-invasive Evaluation for Epilepsy Surgery. *Neurologia medico-chirurgica* [Internet]. 2016;56(10):632–40. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/advpub/0/advpub\\_ra.2016-0186/\\_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627857%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5066084](https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/advpub/0/advpub_ra.2016-0186/_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627857%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5066084)
40. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* [Internet]. 2001;124(Pt 9):1683–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522572>
41. Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Developmental Outcome After Epilepsy Surgery in Infancy. *Pediatrics*. 2007;119(5):930–5.
42. Siegel AM. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy. *Neurosurgical Review*. 2004;27(1):1–18.
43. Winkler PA, Herzog C, Henkel A, Arnold S, Werhahn K, Yousry TA, et al. Nichtinvasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. *Der Nervenarzt*. 1999;70:1088–93.
44. Jan MMS, Girvin JP. Seizure Semiology : Value in Identifying Seizure Origin. *Canadian journal of neurological science*. 2018;35(1):22–30.
45. Blum D. Prevalence of bilateral partial seizure foci and implications for electroencephalographic telemetry monitoring and epilepsy surgery. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994;
46. Lee KH, Meador KJ, Park YD, King DW, Murro a M, Pillai JJ, et al. Pathophysiology of altered consciousness during seizures: Subtraction SPECT study. *Neurology*. 2002;59(6):841–6.
47. Shih JJ, Fountain NB, Herman ST, Bagic A, Lado F, Arnold S, et al. Indications and methodology for video-electroencephalographic studies in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2018;59(1):27–36.
48. Rémi J, Noachtar S. Bedeutung des EEG in der epilepsiediagnostik. *Nervenarzt*. 2012;83(2):172–80.
49. Noachtar S, Rémi J. *Elektroenzephalographie*. 1. Auflage. Kohlhammer Verlag; 2018. 1–23 p.
50. Engel J. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1984;1(2):109–42.
51. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *The Lancet*. 1984;323(8381):837–9.
52. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of Multiple EEGs in Supporting the Diagnosis of Epilepsy: An Operational Curve. *Epilepsia*. 1987;
53. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2009;15(1):22–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.035>
54. Nordli DR. Usefulness of video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2006;47(SUPPL. 1):26–30.
55. Kwan P. Defining drug-resistant epilepsy. *Neurology Asia*. 2011;16(SUPPL. 1):67–9.
56. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2009;15(1):15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.024>

57. Gilliam FG, Albertson B. Identifying epilepsy surgery candidates in the outpatient clinic. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 2011;20(2):156–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.022>
58. Noachtar S. Subdural electrodes in focal cortical dysplasia. *Epileptic Disorders*. 2003;5(SUPPL. 2):91–4.
59. Engel J. Surgery for Seizures. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1996;334(10):647–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603073341008>
60. Wyllie E, Lüders H, Morris III H, Lesser R, Dinner D, Rothner A, et al. Subdural Electrodes in the Evaluation for Epilepsy Surgery in Children and Adults. *Neuropediatrics* [Internet]. 1988;19(02):80–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1052406>
61. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas VE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology , 2005 – 2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–85.
62. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Theodore WH. Epilepsy Imaging Study Guideline Criteria: Commentary on Diagnostic Testing Study Guidelines & Practice Parameters. *Epilepsia*. 2011;52(9):1750–6.
63. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* [Internet]. 2002;73(6):643–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1757366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438463%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1757366>
64. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*. 2013;54(11):1977–87.
65. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of Epilepsy. Vol. 136, *Handbook of Clinical Neurology*. 2016. 985–1014 p.
66. Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Kubota BY, Bergo FPG, Guerreiro CAM, et al. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. *PLoS ONE*. 2014;9(1).
67. Engel J. When is imaging enough ? *Epileptic Disorders*. 1999;1(4):8–10.
68. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2010;89(2–3):310–8.
69. Carne RP, O’Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ, Murphy MA, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: A distinct surgically remediable syndrome. *Brain*. 2004;127(10):2276–85.
70. Won HJ, Chang K-H, Cheon J-E, Kim HD, Lee DS, Han MH, et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 1999;20(4):593–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30429014>
71. Theodore WH, Newmark ME, Sato S, Brooks R, Patronas N, de la Paz R, et al. {18F}fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures.

- Annals of Neurology [Internet]. 14(4):429–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410140406>
72. Kim YK, Dong ;, Lee S, Sang ;, Lee K, Chun ;, et al. 8 F-FDG PET in Localization of Frontal Lobe Epilepsy: Comparison of Visual and SPM Analysis. *J Nucl Med*. 2002;43:1167–74.
  73. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, et al. Relationship between preoperative hypometabolism and surgical outcome in neocortical epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53(8):1333–40.
  74. Gok B, Jallo G, Hayeri R, Wahl R, Aygun N. The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*. 2013;55(5):541–50.
  75. Desai A, Bekelis K, Thadani VM, Roberts DW, Jobst BC, Duhaime AC, et al. Interictal PET and ictal subtraction SPECT: Sensitivity in the detection of seizure foci in patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(2):341–50.
  76. Taube J, Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychologische Diagnostik bei Epilepsie: Fortschritte und aktuelle Entwicklungen. *Zeitschrift für Epileptologie*. 2018;31(1):22–7.
  77. Tooley MA, Grant LJ, Davies AR. A microprocessor based instrument for the spectral analysis of the EEG in anaesthesia. *Clin Phys Physiol Meas* [Internet]. 1984;5(4):303-11 ST-A microprocessor based instrument for. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6549276](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6549276) LA - eng%5Cn[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6549276](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6549276)
  78. Harner R. Automatic EEG Spike Detection. *Clinical EEG and Neuroscience* [Internet]. 2009;40(4):262–70. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/155005940904000408>
  79. Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008;34(5):907–26.
  80. Brazier MAB, Casby JU. Crosscorrelation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [Internet]. 1952;4(2):201–11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469452900102>
  81. Tumor B, Sharanreddy M, Kulkarni PK. Review of Significant Research on EEG based Automated Detection of Epilepsy. 2011;2(8):1–9.
  82. Binder DK, Haut SR. Toward new paradigms of seizure detection. *Epilepsy Behav*. 2012;29(6):997–1003.
  83. Muthuswamy J, Thakor N V. Spectral analysis methods for neurological signals. *Journal of Neuroscience Methods*. 1998;83(1):1–14.
  84. Degen S. Trigonometrische Funktionen Zeichnen [Internet]. [cited 2019 Nov 29]. Available from: <http://mathemio.de/trigonometrische-funktionen-zeichnen/>
  85. Schwizer P. Fast Fourier Transformation [Internet]. [cited 2018 Oct 7]. Available from: <https://www.nti-audio.com/de/service/wissen/fast-fourier-transformation-fft>
  86. Cooley JW, Tukey JW. An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series.

- Source: Mathematics of Computation. 1965;
87. Lighthill MJ. Introduction to Fourier Analysis and Generalised Functions [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1958 [cited 2018 Oct 7]. Available from: <http://ebooks.cambridge.org/ref/id/CBO9781139171427>
  88. Kopetz H. Discrete Fourier Transformation [Internet]. [cited 2018 Oct 27]. Available from: <https://ti.tuwien.ac.at/cps/teaching/courses/dspv/files/DFT-FFT.pdf>
  89. Bochner S (Salomon), Chandrasekharan K (Komaravolu). Fourier transforms, [Internet]. Princeton Univ. Press; 1949 [cited 2018 Oct 7]. 219 p. Available from: <https://press.princeton.edu/titles/3119.html#.W7pLMo3Hhgo.mendeley>
  90. Saini J, Dutta M. An extensive review on development of EEG-based computer-aided diagnosis systems for epilepsy detection. Network: Computation in Neural Systems [Internet]. 2017 Jan 2 [cited 2018 Oct 8];28(1):1–27. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0954898X.2017.1325527>
  91. Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. Proceedings of the IEEE [Internet]. 1982;70(9):1055–96. Available from: [http://ieeexplore.ieee.org/xpl/login.jsp?tp=&arnumber=1456701&url=http%3A%2F%2Fieeexplore.ieee.org%2Fxppls%2Fabs\\_all.jsp%3Farnumber%3D1456701](http://ieeexplore.ieee.org/xpl/login.jsp?tp=&arnumber=1456701&url=http%3A%2F%2Fieeexplore.ieee.org%2Fxppls%2Fabs_all.jsp%3Farnumber%3D1456701)
  92. Lees J, Park J. Multiple-taper Spectral-analysis - A Stand-alone C-subroutine. Computers and Geosciences. 1995;
  93. van Vugt MK, Sederberg PB, Kahana MJ. Comparison of spectral analysis methods for characterizing brain oscillations. Journal of Neuroscience Methods. 2007;162(1–2):49–63.
  94. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. Computational Intelligence and Neuroscience. 2011;2011.
  95. Bruns A. Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: Are they really different approaches? Journal of Neuroscience Methods. 2004;137(2):321–32.
  96. Wilhelm W, Beese U. Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis ; mit 32 Tabellen [Internet]. Deutscher Ärzte-Verlag; 2006. Available from: <https://books.google.de/books?id=46L-JzK8sWOC>
  97. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes. Nat Rev Neurosci. 2016;13(6):407–20.
  98. Pan JW, Zaveri HP, Spencer DD, Hetherington HP, Spencer SS. Intracranial EEG power and metabolism in human epilepsy. Epilepsy Research. 2009;87(1):18–24.
  99. Zaveri HP, Duckrow RB, De Lanerolle NC, Spencer SS. Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. Epilepsia. 2001;42(6):725–30.
  100. Drake ME, Padamadan H, Newell SA. Interictal quantitative EEG in epilepsy. Seizure. 1998;7(1):39–42.
  101. Harner RN, Jackel RA, Mawhinney-Hee MR, Sussmann NM. Computed EEG topography in epilepsy. Revue neurologique. 1987;143(5):457–61.
  102. Harner RN, Riggio S. Interictal EEG topography of frontal lobe epilepsy. Advances in neurology. 1992;
  103. Rosenberg JR, Amjad a. M, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the

- identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 1989;53(1):1–31.
104. Thatcher RW, Biver CJ, North DM. EEG and Brain Connectivity: A Tutorial . Bio-MedicalCom [Internet]. 2004;110. Available from: <http://bio-medical.com/media/support/dynbi.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/0E63543D-6BA4-430C-B16D-E8BE67294CCE>
  105. Busk J, Galbraith GC. EEG correlates of visual-motor practice in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1975;38(4):415–22.
  106. Cooper, R., Osselton, J. W., & Shaw JC. EEG technology. EEG technology. 2014;
  107. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, et al. EEG coherency I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1997;103(5):499–515.
  108. Weiss S. EEG-Kohärenz und Sprachverarbeitung. Die funktionelle Verkopplung von Gehirnregionen während der Verarbeitung unterschiedlicher Nomina. In: Rickheit G, editor. *Studien zur Klinischen Linguistik: Modelle, Methoden, Intervention* [Internet]. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 1997. p. 125–46. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-322-90938-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-322-90938-1_6)
  109. Rappelsberger P, Petsche H. Probability mapping: Power and coherence analyses of cognitive processes. *Brain Topography*. 1988;
  110. Johns F. Two Slit Interference.
  111. Storm Van Leeuwen W, Wieneke G, Spoelstra P, Versteeg H. Lack of bilateral coherence of mu rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1978;44(2):140–6.
  112. Beaumont, J. G. Mayes, A.R. , Rugg M. Asymmetry in EEG alpha coherence and power: effects of task and sex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1978;45(1975):393–401.
  113. Tucker DM, Dawson SL, Roth DL, Penland JG. Regional changes in EEG power and coherence during cognition: Intensive study of two individuals. *Behavioral Neuroscience*. 1985;99(3):564–77.
  114. Towle VL, Carder RK, Khorasani L, Lindberg D. Electrographic coherence patterns. [Internet]. Vol. 16, *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1999. p. 528–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600021>
  115. Towle VL, Syed I, Berger C, Grzesczuk R, Milton J, Erickson RK, et al. Identification of the sensory/motor area and pathologic regions using ECoG coherence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;106(1):30–9.
  116. Gotman J. Interhemispheric interactions in seizures of focal onset: data from human intracranial recordings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1987;67(2):120–33.
  117. Thatcher R, Krause P, Hrybyk M. Cortico-Cortical Associations and EEG Coherence: A Two-Compartmental Model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* [Internet]. 1986;64(2):123–43. Available from: [http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=00134694&issue=v64i0002&article=123\\_caec\\_atm](http://journals.ohiolink.edu/ejc/article.cgi?issn=00134694&issue=v64i0002&article=123_caec_atm)

118. Tucker DM, Roth DL, Bair TB. Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1986;63(3):242–50.
119. Corsi-Cabrera M, Angel Guevara M, Ramos-Loyo J. Patterns of covariant power and coherent EEG activity during rest in young adults. *The International journal of neuroscience*. 2008;118(6):821–37.
120. Florian G, Andrew C, Pfurtscheller G. Do changes in coherence always reflect changes in functional coupling? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;106(1):87–91.
121. Cosandier-Rimélé D, Merlet I, Badier JM, Chauvel P, Wendling F. The neuronal sources of EEG: Modeling of simultaneous scalp and intracerebral recordings in epilepsy. *NeuroImage*. 2008;42(1):135–46.
122. Bartolomei F, Bettus G, Stam CJ, Guye M. Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: A graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:2345–53.
123. Klem G, Luders H, Jasper H, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1958;
124. Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proceedings of the IEEE*. 1982;70:1055–96.
125. Mitra PP, Pesaran B. Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophysical journal* [Internet]. 1999;76(2):691–708. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1300074&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929474>
126. Engel J. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 1993;2:609–21.
127. Fisher RA. On the Interpretation of  $\chi^2$  from Contingency Tables, and the Calculation of P. *Journal of the Royal Statistical Society* [Internet]. 1922;85(1):87. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2340521?origin=crossref>
128. Eisenman LN, Attarian H, Fessler AJ, Vahle VJ, Gilliam F. Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia*. 2005;
129. Cascino GD. Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 2002.
130. Villanueva V, Gutiérrez A, García M, Beltrán A, Palau J, Conde R, et al. Usefulness of Video-EEG monitoring in patients with drug-resistant epilepsy. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 2011;26:6–12.
131. Muirheartaigh JO, Richardson MP. Special issue : Review Epilepsy and the frontal lobes. *CORTEX* [Internet]. 2011;48(2):144–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>
132. Shaw C. Correlation and coherence analysis a selective tutorial review of the eeg. *International Journal of Psychophysiology* [Internet]. 1984;1(3):255–66. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6542910](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6542910)
133. Andrzejak RG, David O, Gnatkovsky V, Wendling F, Bartolomei F, Francione S, et al. Localization of Epileptogenic Zone on Pre-surgical Intracranial EEG Recordings: Toward a Validation of Quantitative Signal Analysis Approaches. *Brain Topography*. 2014;28(6):832–7.



134. Englot DJ, Hinkley LB, Kort NS, Imber BS, Mizuiri D, Honma SM, et al. Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*. 2015;138(8):2249–62.
135. Quraan MA, McCormick C, Cohn M, Valiante TA, McAndrews P. Altered Resting State Brain Dynamics in Temporal Lobe Epilepsy Can Be Observed in Spectral Power, Functional Connectivity and Graph Theory Metrics. *PLoS ONE*. 2013;8(7).
136. Delorme A, Sejnowski T, Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*. 2007;34(4):1443–9.
137. Hussein R, Palangi H, Ward RK, Wang ZJ. Optimized deep neural network architecture for robust detection of epileptic seizures using EEG signals. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(1):25–37.
138. Niedermeyer E. The normal EEG of the waking adult. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. 1999. p. 149–73.
139. Hinkley LBN, Marco EJ, Findlay AM, Honma S, Jeremy RJ, Strominger Z, et al. The Role of Corpus Callosum Development in Functional Connectivity and Cognitive Processing. *PLoS ONE*. 2012;7(8).
140. Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Frontiers in systems neuroscience*. 2010;4(November):154.
141. Benignus V. Estimation of the coherence spectrum and its confidence interval using the fast Fourier transform. *Audio and Electroacoustics, IEEE Transactions on [Internet]*. 1969;17(2):145–50. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/search/freesrabstract.jsp?arnumber=1162046%5Cnpapers2://publication/uuid/2D03DB0D-A729-4FA7-9699-C75954B892E4>
142. Bettus G, Ranjeva JP, Wendling F, Bénar CG, Confort-Gouny S, Régis J, et al. Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS ONE*. 2011;6(5).
143. Bullock TH, Spencer SS, Duckrow RB. EEG coherence has structure in the millimeter domain: subdural and hippocampal recordings from epileptic patients. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1995;95:161–77.
144. Mormann F, Lehnertz K, David P, E. Elger C. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2000;144(3):358–69.
145. Schevon C a., Cappell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, et al. Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage [Internet]*. 2007;35(1):140–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.009>
146. Lagarde S, Roehri N, Lambert I, Mcgonigal A, Carron R, Scavarda D, et al. Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies. *Brain*. 2018;141(10):1–15.
147. Bohdanecky Z, Lansky P, Radil T. EEG coherence in frontal and occipital region of the brain. *Physiologia Bohemoslovaca*. 1984;33(2):189–94.
148. Guggisberg AG, Honma SM, Findlay AM. Mapping Functional Connectivity in Patients with Brain Lesions. *Annals of Neurology*. 2008;63(2):193–203.
149. Engel AK, Gerloff C, Hilgetag CC, Nolte G. Intrinsic Coupling Modes: Multiscale Interactions in

- Ongoing Brain Activity. *Neuron* [Internet]. 2013;80(4):867–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.038>
150. Wolter S, Friedel C, Böhler K, Hartmann U, Kox WJ, Hensel M. Presence of 14 Hz spindle oscillations in the human EEG during deep anesthesia. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(1):157–68.
  151. Ulrich G, Gaebel W, Pietzcker A, Müller-Oerlinghausen B, Stieglitz RD. Prediction of neuroleptic on-drug response in schizophrenic in-patients by EEG. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*. 1988;237(3):144–55.
  152. Ingvar DH, Sjölund B, Ardö A. Correlation between dominant EEG frequency, cerebral oxygen uptake and blood flow. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1976;41(3):268–76.
  153. Tuunainen A, Nousiainen U, Pilke A, Mervaala E, Partanen J, Riekkinen P. Spectral EEG During Short-Term Discontinuation of Antiepileptic Medication in Partial Epilepsy. *Epilepsia*. 1995;
  154. Pellegrino G, Tombini M, Curcio G, Campana C, Di Pino G, Assenza G, et al. Slow Activity in Focal Epilepsy During Sleep and Wakefulness. *Clinical EEG and neuroscience* [Internet]. 2016;48(3):200–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287223> <http://dx.doi.org/10.1177/1550059416652055>
  155. Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, et al. Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRI and DTI. *Human Brain Mapping*. 2011;32(6):883–95.
  156. Yu H, Cai L, Wu X, Song Z, Wang J, Xia Z. Investigation of phase synchronization of interictal EEG in right temporal lobe epilepsy. *Physica A* [Internet]. 2018;492:931–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.11.023>
  157. Duncan JS. Antiepileptic Drugs and the Electroencephalogram. *Epilepsia*. 1987;28:259–66.
  158. Zaveri HP, Pincus SM, Goncharova II, Novotny EJ, Duckrow RB, Spencer DD, et al. Background intracranial EEG spectral changes with anti-epileptic drug taper. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121:311–7.
  159. Naftulin JS, Ahmed OJ, Piantoni G, Eichenlaub JB, Martinet LE, Kramer MA, et al. Ictal and preictal power changes outside of the seizure focus correlate with seizure generalization. *Epilepsia*. 2018;59(7):1398–409.
  160. Fahoum F, Zelman R, Tyvaert L, Dubeau F, Gotman J. Epileptic Discharges Affect the Default Mode Network - fMRI and Intracerebral EEG Evidence. *PLoS ONE*. 2013;8(6).
  161. Miyauchi T, Endo K, Yamaguchi T, Hagimoto H. Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. *Epilepsia*. 1991;
  162. Jackel RA. Computed EEG Topography in Acute Stroke. *Neurophysiologie Clinique*. 1989;19(3):185–97.
  163. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008;131(7):1818–30.
  164. Ramos-Perdigués S, Baillés E, Mané A, Carreño M, Donaire A, Rumia J, et al. A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. *Epilepsia*. 2016;57(10):1680–90.
  165. Hebbink J, Meijer H, Huiskamp G, van Gils S, Leijten F. Phenomenological network models:

- Lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2017;58(10):e147–51.
166. Engel J. The current place of epilepsy surgery. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2017;30:1–6. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00019052-900000000-99164>

## Danksagung

Nach einer intensiven Arbeitsperiode von über zwei Jahren ist es endlich an der Zeit, meiner Dissertation den letzten Schliff mit dieser Dankesnote zu geben. Es war eine Zeit des intensiven Lernens für mich, sowohl auf beruflicher als auch auf persönlicher Ebene. Deshalb möchte ich diejenigen Menschen erwähnen, die mir in diesem Zeitraum besonders geholfen haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Noachtar für die kontinuierliche Unterstützung meiner Studie und der damit verbundenen Forschung, sowie für das in mich gesetzte Vertrauen herzlich bedanken. Ich fühle mich geehrt, von seinem immensen Wissen profitieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank schulde ich an Herrn Dr. Dr. med. Vollmar: Seine Führung hat mir während der Zeit der Recherche und Erstellung dieser Arbeit eine wichtige Orientierungshilfe geboten.

Auch den anderen Mitgliedern unserer Forschungsgruppe bin ich zu Dank verpflichtet, besonders Frau Dr. med. Hartl. Ihre aufschlussreichen Kommentare geben mir stets Anreiz geben, meine Forschung zu erweitern.

Mein herzlicher Dank gilt auch den MTAs der Epilepsie Intensiveinheit. Ihre präzise Arbeit während der EEG-Aufnahme gab mir die Möglichkeit, sehr saubere und nahezu artefaktfreie EEGs zu analysieren.

Einen ganz besonderen Dank verdient meine Familie: Ihre unendliche Unterstützung war und ist für mich von unschätzbarem Wert.

## Anhang

### 13.1. Analyse-Skripte

Anbei eine Auswahl der von uns entwickelten Matlab- Skripte zur Analyse der EEG- Daten:

#### 13.1.1. Preprocessing

```

cfg = [];
cfg.dataset = 'xy_E03_modified.edf'
cfg.channel = {'Fp1' 'F7' 'T7' 'P7' 'O1' 'F3' 'C3' 'P3' 'FT9' 'Fz' 'Cz' 'Fp2' 'F8' 'T8' 'P8' 'O2' 'F4' 'C4' 'P4' 'FT10'
'AFz' 'Pz' 'AF7' 'AF8' 'FT7' 'FT8' 'F11' 'F12' 'TP9' 'TP10' 'P11' 'P12' 'PO7' 'PO8' 'FC5' 'FC6'}

    %cfg.padding    = 10    ??                %%length to which the trials are padded for filtering
    (default = 0)

cfg.hpfilter = 'yes'
cfg.hpfreq   = 0.5;
cfg.lpfiler  = 'yes'
cfg.lpfreq   = 70;
cfg.bsfilter = 'yes';
cfg.bsfreq   = [49 51]; %50Hz /49-51
cfg.continuous = 'yes';
cfg.trialfun   = 'ft_trialfun_general';
cfg.trialdef.triallength = 10;           % duration of trials in seconds
cfg.trialdef.ntrials   = inf;           % i.e. the complete file (number of trials)
cfg = ft_definetrial(cfg);               % this creates 1-second data segments
data_continuous = ft_preprocessing(cfg)
save data_continuous data_continuous

%for plotting use:
cfg = [];
cfg.viewmode = 'vertical'
ft_databrowser(cfg, data_continuous)

```

## 13.1.2. Power Analyse

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%Delta%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%cfg      = [];

cfg.output    = 'pow';

cfg.method    = 'mtmfft';          %analyses an entire spectrum for the entire data length, implements
multitaper frequency transf.

cfg.foilim    = [0.5 3];          %frequency band of interest

cfg.tapsmofrq = 5;                % number, the amount of spectral smoothing through multi-tapering

cfg.taper     = 'dpss';           %'dpss','hanning' or many others (default = 'dpss')

cfg.keeptrials = 'no';            %return individual trials ('yes') or average ('no')

cfg.channelcmb = {'all' 'all'};   %selection of channel pairs

freq_delta_pa = ft_freqanalysis(cfg, data_continuous);

save freq_delta_pa freq_delta_pa

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%Theta%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%cfg      = [];

cfg.output    = 'pow';

cfg.method    = 'mtmfft';          cfg.foilim    = [3.5 7.5];          cfg.tapsmofrq = 5;
      cfg.taper    = 'dpss';          cfg.keeptrials = 'no';          cfg.channelcmb = {'all' 'all'};

freq_theta_pa = ft_freqanalysis(cfg, data_continuous);

save freq_theta_pa freq_theta_pa

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%Alpha%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%cfg      = [];

cfg.output    = 'pow';

cfg.method    = 'mtmfft';          cfg.foilim    = [8 13.5];          cfg.tapsmofrq = 5;
      cfg.taper    = 'dpss';          cfg.keeptrials = 'no';

cfg.channelcmb = {'all' 'all'};

freq_alpha_pa = ft_freqanalysis(cfg, data_continuous);

save freq_alpha_pa freq_alpha_pa

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%Beta%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%cfg = [];

cfg.output = 'pow';

cfg.method = 'mtmfft';          cfg.foilim = [14 30];          cfg.tapsmofrq = 5;
cfg.taper = 'dpss';            cfg.keeptrials = 'no';          cfg.channelcmb = {'all' 'all'};

freq_beta_pa = ft_freqanalysis(cfg, data_continuous);

save freq_beta_pa freq_beta_pa

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%Gamma%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%cfg = [];

cfg.output = 'pow';

cfg.method = 'mtmfft';          cfg.foilim = [30.5 70];          cfg.tapsmofrq = 5;
cfg.taper = 'dpss';            cfg.keeptrials = 'no';

cfg.channelcmb = {'all' 'all'};

freq_gamma_pa = ft_freqanalysis(cfg, data_continuous);

save freq_gamma_pa freq_gamma_pa

```