

Özden Özkan

Dr. med.

Quellenanalyse interiktaler epileptischer Aktivität in EEG und MEG zur Charakterisierung intrinsischer Epileptogenität fokaler kortikaler Dysplasien

Geboren am 14.09.1974

Reifeprüfung am 14.06.1994

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2002

Physikum am 08.09.1997 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und in der Türkei (Izmir und Antalya)

Staatsexamen am 20.11.2002 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Rating

Kortikale Malformationen sind eine häufige Ursache therapierefraktärer Epilepsien. Als Folge der besser werdenden bildgebenden Diagnostik nimmt der Anteil epilepsiechirurgisch behandelter Patienten mit solchen Malformationen stetig zu. Bei kortikalen Malformationen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Anlage-störungen mit verschiedenen funktionellen Eigenschaften. Bei der Identifizierung einer in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbaren Läsion stellt sich somit stets die Frage, ob diese denn wirklich für die Epilepsie verantwortlich ist. In einem aufwendigen Prozeß muß somit erst bewiesen werden, daß die Fehlbildung Ausgangspunkt der kortikalen Anfälle/ der Epilepsie ist.

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist wie das Oberflächen-EEG eine Methode zur nicht-invasiven Analyse und Lokalisierung kortikaler neuronaler Aktivität. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden EEG und MEG zur Analyse und Lokalisation epilepsietypischer Potentiale (ETP) bei Patienten mit fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) eingesetzt. Bisher wird im EEG über die Anfallserfassung und Detektion des iktalen Spike-Onsets die epileptogene Zone lokalisiert und in einzelnen Fällen einer epilepsiechirurgischen Operation zugeführt. Bei dieser Studie konnte gezeigt werden, daß durch die simultane Anwendung von

EEG und MEG die Auswertung interiktaler Spikes zur Lokalisation der epileptogenen Läsion geeignet ist.

Es wurden insgesamt 13 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie und der MRT-Diagnose einer FCD nach einem Standard-Untersuchungsprotokoll mittels 122-Kanal-MEG und 33-Kanal-EEG in Ruhe für 25 Minuten - 40 Minuten untersucht.

9 der Patienten (3,5 Jahre bis 15,9 Jahre) gingen in die weitere Auswertung ein. 4 Patienten wurden nach der Messung ausgeschlossen, da bei zweien keine ETP gefunden wurden, bei einem weiteren Patienten im gesamten Datensatz nur 2 ETP zur Darstellung kamen und bei einem Patienten aufgrund technischer Schwierigkeiten kein simultanes EEG aufgezeichnet wurde.

Bei 5 der 9 Patienten wurde ein epilepsiechirurgischer Eingriff am Neurozentrum Freiburg durchgeführt. Präoperativ war eine invasive Diagnostik mit subduralen Grid-Elektroden bei 2 dieser Patienten notwendig, bei einem wurde intraoperativ eine Elektrokortikographie abgeleitet.

Die interiktalen ETP wurden visuell identifiziert und die Anzahl der verschiedenen ETP-Typen bzgl. Lokalisation und Propagation erfaßt. Repräsentative ETP wurden als Grundlage für eine Mustersuche im Datensatz verwendet. Hierbei wurden weitere, annähernd gleiche ETP (räumlich-zeitliche Korrelation grösser 0,85) automatisch mit dem BESA-Programm identifiziert und markiert. Danach wurden alle ETP einer Einzelspikeanalyse zugeführt, wobei die Peak-Aktivität der einzelnen ETP durch je einen einzelnen Dipol modelliert wurde. In einem zweiten Analyse-schritt wurden die ETP dann gemittelt (Segmente +/-1000 ms) und, um den Spike-Onset hervorzuheben, mit einem Hoch-Pass-Filter (5Hz, Vorwärtscharakteristik) gefiltert. Unabhängig voneinander wurde eine multiple Quellenanalyse für Spike-Onset und Propagation, sowie eine Ein-Dipol-Lösung für den Spike-Peak alleine berechnet. Zunächst wurde die Komplexität der Aktivität der ETP mittels Hauptkomponentenanalyse (PCA) abgeschätzt. Bei einer Erklärung von mindestens 95% der Daten durch eine einzige Komponente wurde dann ein Ein-Dipol-Modell für das Segment von Onset bis zur Mitte der folgenden Slow-Wave berechnet. Bei 2 oder mehr PCA-Komponenten wurde ein multiples Quellenmodell verwendet. Die Dipol-/Quellenlokalisierung der ETP wurde mit dem T1-MRT des jeweiligen Patienten überlagert und mit der im T1- und T2-MRT identifizierten Läsion verglichen.

5 Patienten wurden epilepsiechirurgisch behandelt. Die Ergebnisse der invasiven Diagnostik, das postoperative MRT und der postoperative klinische Verlauf wurden für diese Patienten mit den Ergebnissen der EEG- und MEG-Quellenanalyse in Beziehung gesetzt. Bei weiteren

2 Patienten wurde ein epilepsiechirurgischer Eingriff empfohlen; die verbleibenden 2 Patienten können aufgrund der an eloquente Areale angrenzenden Läsion keinem operativen Eingriff zugeführt werden.

Insgesamt wurden 10 Spiketyphen bei 9 Patienten gefunden (1 Patient mit 2 Typen). Die Quellenanalyse der gemittelten Spikes zeigte sowohl für das MEG und als auch für das EEG in allen Fällen eine Quellenlokalisierung für Spike-Onset und Spike-Peak innerhalb der Läsion. Die Analyse der einzelnen Spikes gelang bei 128 von 284 ETP für das MEG (45%) und bei 170 für das EEG (60%). Die entsprechenden Dipole zur Modellierung der Peak-Aktivität lokalisierten für das MEG in 91% und für das EEG in 93,5% innerhalb der im MRT sichtbaren Läsion. Bei 3 von 5 operierten Patienten schloß das resezierte Areal den Onset-Bereich der gemittelten Spike-Aktivität im MEG und EEG ein. Diese Patienten wurden postoperativ anfallsfrei. Die beiden anderen Patienten mit Lokalisation einer Spike-Onset-Quelle außerhalb der entfernten Läsion wurden nicht anfallsfrei da die FCD in eloquenten Arealen lag und eine operative Exstirpation sich verbot, profitierten aber von dem Eingriff. Das Ergebnis einer im Oberflächen-EEG und MEG übereinstimmenden Quellenlokalisierung interiktaler Spike-Onset- und Spike-Peak-Aktivität innerhalb der im MRT sichtbaren Läsion unterstützt die Annahme einer intrinsischen Epileptogenität fokaler kortikaler Dysplasien. Die Kombination verschiedener Ableitemethoden (MEG und EEG) und verschiedener Analyseansätze (Ein-Dipol-Analyse einzelner Spikes und multiple Quellenanalyse gemittelter Spikes) erhöhte die Aussagekraft dieser beiden non-invasiven Analyseverfahren.