

Aus der

Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie

**Funktionelle Netzwerkanalysen bei Patienten mit
STX1B-Mutation - Eine MEG-Studie**

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

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

vorgelegt von

Wagner, Erika

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Rieß

Tag der Disputation: 23.11.2023

Meinem Vater gewidmet
George Wagner

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Epilepsie	7
1.2. Der Fieberkrampf	8
1.3. Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen Plus (GEFS+)	9
1.4. Mutation des STX1B	10
1.5. Endophänotypen	12
1.6. Die funktionelle Netzwerkanalyse	13
1.7. Der Einsatz der Magnetenzehalographie (MEG) in der Netzwerkanalyse	14
2. Zielsetzung der Arbeit	17
3. Methoden	18
3.1. Probandenkollektiv	18
3.2. MRT - Aquisition der individuellen Anatomie. Erstellung des individuellen Kopfmodells	21
3.3. Ablauf der MEG-Untersuchung	24
3.4. Verarbeitung der Daten	24
3.4.1. Vorbereitung der MEG-Daten und Artefaktkorrektur	24
3.4.2. Analyse der MEG-Daten	25
3.4.3. Statistische Analyse	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Datensatz der Studienteilnehmer	27
4.2. Analyse der Konnektivität	27
4.3. Analyse der Power	30
5. Diskussion	32
6. Zusammenfassung und Ausblick	45
7. Literaturverzeichnis	47
8. Anhang	52
8.1. Tabelle 1: Patientenübersicht	52
8.2. Tabelle 2: Gruppenunterschiede der Konnektivität auf Vertexebe	54
8.3. Tabelle 3: Gruppenunterschiede der Power auf Vertexebe	56
8.4. Patienten- und Probandeninformation	58
9. Erklärung zum Eigenanteil	67
10. Danksagung	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss einer STX1B-LOF-Mutation auf die Exozytose.....	11
Abbildung 2: HD-EEG und MEG im Vergleich.....	16
Abbildung 3: Stammbaum Familie 1	19
Abbildung 4: Stammbaum Familie 2	19
Abbildung 5: Stammbaum Familie 3	20
Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung der Smoothwm-Funktion	22
Abbildung 7: Darstellung des dreidimensionalen Gehirnmodells in Vertices	23
Abbildung 8: Gruppenunterschiede der Konnektivität auf Vertexebene	29
Abbildung 9: Unkorrigierte Gruppenunterschiede der Power auf Vertexebene	31

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
DICS	Dynamic Imaging of Coherent Sources
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPSS	Discrete Prolate Spheroidal Sequence
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektroenzephalographie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fT	Femtotesla
FWE(R)	Family-Wise Error (Rate)
GABA	Gamma Amino-Buttersäure
GABRG2	Gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit gamma2
GEFS+	Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus
GGE	Genetisch generalisierte Epilepsie
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
HD-EEG	High-Density-EEG
Hz	Hertz
ICA	Independent component analysis
ID	Identifikationsnummer
ImCoh	Imaginary part of Coherency
LOF	Loss of Function
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomograph
PALM	Permutation Analysis of Linear Models
SCN1A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
SCN1B	Sodium voltage-gated channel beta subunit 1
SCN2A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2

SCN9A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 9
SD	Standardabweichung
SNARE	SNAP Receptor (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor)
SNP	Single nucleotide polymorphisms
SQUIDS	Superconducting quantum interference devices
STX1B	Syntaxin 1B
STX1BInDel	Insertion- und Deletionsmutation des STX1B
SUMA	Surface Mapping
T	Tesla
T1	MRT-Aufnahmetechnik in T1-Wichtung
TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
TLE	Temporallappenepilepsie
α	Alpha
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta
θ	Theta

1. Einleitung

1.1. Epilepsie

Unter Epilepsie fasst man eine heterogene Erkrankung des zentralen Nervensystems zusammen, der die anfallsartig auftretende, synchronisierte elektrische Entladung und/oder die fehlende Hemmung von Neuronen gemeinsam ist. Epilepsie hat in Deutschland eine Inzidenz von 0,04%, also 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr und eine Prävalenz von 0,5–1% (Brandt, 2016).

Die ILAE (International League Against Epilepsy) hat 2014 eine Definition für Epilepsie formuliert (Fisher et al., 2014):

- Mindestens zwei unprovizierte Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden oder
- Ein unprovizierter Anfall und eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 60% für einen weiteren Anfall in den nächsten 10 Jahren oder
- Diagnose eines Epilepsie-Syndroms.

Fisher et al. werten nach dieser Definition Anfälle als provoziert und somit nicht als Symptom zur Diagnose einer Epilepsie, wenn die Ursache in einem transienten Auslöser zu finden ist, der auch bei einem normalen Gehirn vorübergehend die Erregungsschwelle senkt. Solche Anfälle werden gemäß Fisher et al. auch als „reaktiv“ oder „akut symptomatisch“ bezeichnet. Transiente Auslöser sind beispielsweise eine Gehirnerschütterung, Fieber, Alkoholentzug oder auch exzessiver Schlafmangel (Fisher et al., 2014).

Epileptische Anfälle werden in generalisierte und fokale Anfälle unterteilt. Unter einem generalisierten epileptischen Anfall werden synchronisierte Entladungen von Neuronen des gesamten Gehirns verstanden. Generalisierte Anfälle können sich beispielsweise als Absencen oder als bilateral konvulsive Anfälle (ehemalige Bezeichnung: generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA)) äußern. In der

Regel verlieren die Patienten bereits zu Beginn des generalisierten epileptischen Anfalls das Bewusstsein. Im Gegensatz dazu entladen bei einem fokalen epileptischen Anfall nur Teile des Gehirns synchron. Fokale epileptische Anfälle variieren in ihrer Symptomatik stark, je nach Lokalisation des „Fokus“ im Gehirn. Neben motorischen (wie Klonien, Spasmen oder Automatismen) sind auch nicht-motorische Symptome (emotionale, kognitive Veränderungen, uvm.) möglich. Die Patienten können bei vollem Bewusstsein bleiben (ehemals als einfach fokaler Anfall bezeichnet) oder Bewusstseinsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes zeigen (ehemals als komplex fokaler Anfall bezeichnet). Im weiteren Anfallsverlauf können sich die initial herdförmigen synchronisierten Entladungen sekundär auf das ganze Gehirn ausweiten, was auch zu einer Ausweitung der Symptome führt.

Die Ätiologie eines epileptischen Anfalls kann auf unterschiedlichen Pathogenesen beruhen. Epilepsien können strukturelle, genetische, infektiöse, metabolische, immune oder unbekannte Ursachen haben (Scheffer et al., 2017). Der epileptische Anfall muss dabei nicht zwingend aus einer einzelnen, sondern kann aus einem Zusammenspiel mehrerer dieser Ätiologien resultieren. Der Anteil an genetischen Ursachen liegt schätzungsweise bei etwa 40%. Von diesen so genannten idiopathischen Epilepsien werden jedoch nur 1-2% monogen verursacht (Lerche and Neubauer, 2011).

1.2. Der Fieberkrampf

Fieberkrämpfe werden zu den reaktiven, d.h. provozierten, Anfällen gezählt, die durch Fieber als transienten Auslöser provoziert werden. Fieberkrämpfe treten im Kleinkindalter bei etwa 2-5% aller Kinder und oft familiär gehäuft auf. Diese Anfälle ereignen sich bei 75% der betroffenen Kinder vor allem während des Fieberanstiegs auf über 39°C. In der Regel sind es Kinder vom 6. Lebensmonat bis zum 6. Lebensjahr, die von Fieberkrämpfen betroffen sind, wobei der Häufigkeitsgipfel um das 2. Lebensjahr liegt. Ein Fieberkrampf ist äußerlich

einem epileptischen Anfall gleich: Es treten Bewusstseinsstörungen, Muskeltonisierungen, -klonien oder -atonien auf. Auch eine Zyanose der Lippen ist während des Fieberkrampfes möglich. Mehrheitlich handelt es sich um sog. unkomplizierte Fieberkrämpfe, d.h. generalisierte Anfälle, die innerhalb von 15 Minuten ohne Therapie sistieren. Komplizierte Fieberkrämpfe sind hingegen Anfälle, die sich unter dem 6. Lebensmonat oder über dem 6. Lebensjahr ereignen. Zudem gelten Fieberkrämpfe als kompliziert, wenn sie fokal eingeleitet auftreten, länger als 15 Minuten andauern oder mehrmals innerhalb von 24 Stunden vorkommen. 90% der generalisierten Anfälle sistieren jedoch bereits innerhalb von 3 Minuten spontan. Schon ab 3-5 Minuten andauernden Anfällen können im Notfall antikonvulsive Medikamente (z.B. kurzwirksame Benzodiazepine) eingesetzt werden um den Anfall zu unterbrechen. Bei etwa einem Drittel der von einem unkomplizierten Fieberkrampf betroffenen Kinder kommt es im Laufe der Kindheit zu weiteren Fieberkrämpfen. Nur etwa 1 % der Kinder mit einem unkomplizierten Fieberkrampf erkranken im Laufe des Lebens an einer Epilepsie. Hingegen tragen Kinder nach einem kompliziertem Fieberkrampf bereits ein erhöhtes Risiko von 2,7 bis 6% im Laufe ihres gesamten Lebens eine Epilepsie zu entwickeln (Kurlemann, 2021).

Treten Epilepsien und (mehrmalige) Fieberkrämpfe in der Kindheit familiär gehäuft auf, so sollten die behandelnden Ärzte an das mögliche Vorliegen eines GEFS+-Syndroms (generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus) denken, dem häufig eine genetische Ursache zu Grunde liegt.

1.3. Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen Plus (GEFS+)

Eine generalisierte Epilepsie mit zusätzlichen, möglicherweise bereits stattgehabten Fieberkrämpfen wird als GEFS+-Syndrom bezeichnet. Neuere wissenschaftliche Publikationen verwenden statt des Begriffs „generalisiert“ „genetisch“ da auch fokale epileptische Anfälle möglich sind und der Begriff auf eine genetische Ätiopathogenese hinweisen soll (Zhang et al., 2017, Camfield and Camfield, 2015, Myers et al., 2018). Die klinische Ausprägung und der

Schweregrad dieses Syndroms stellt sich innerhalb der Familien variabel dar. Deshalb werden zur endgültigen Diagnose meistens alle Familienmitglieder befragt und genetisch untersucht (Scheffer et al., 2005).

Etwa 1/3 der betroffenen Familienangehörigen zeigen ausschließlich Fieberkrämpfe, teilweise jedoch bis ins Jugendalter hinein. Etwa 1/3 entwickeln afebrile, d.h. unabhängig vom Fieber auftretende, bilateral konvulsive Anfälle, die im Laufe der Kindheit oder Jugend sistieren. Die verbleibenden 1/3 der Betroffenen entwickeln andere Formen generalisierter Epilepsien, wie beispielsweise eine Absencen- oder Myoklonisch Ataktische Epilepsie (MAE) (Camfield and Camfield, 2015). Bisher bekannte Ursachen eines solchen GEFS+ liegen entweder in einem genetischen Defekt in mehreren möglichen Ionenkanälen oder in einem fehlerhaften Aufbau von Rezeptoren zu Grunde. Lange wurde die autosomal-dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz als die am häufigsten Vorkommende diskutiert (Singh et al., 1999, Lerche et al., 2001). Neuere Studien heben jedoch Untersuchungen von Fällen in Familien hervor, die einem rezessiven Erbgang folgen; beispielsweise eine komplexe Vererbung oder Neumutationen in den Genen SCN1A¹, SCN1B², SCN2A³, SCN9A⁴, oder GABRG2⁵ (Zhang et al., 2017, Myers et al., 2017).

Neben den bereits erwähnten Mutationen, die zu einem GEFS+-Syndrom führen können, wurde rezent ein weiteres mutiertes Gen – das STX1B-Gen – als Ursache eines GEFS+-Syndroms gefunden (Schubert et al., 2014).

1.4. Mutation des STX1B

Das Gen STX1B (Syntaxin 1B) codiert das präsynaptische Protein Syntaxin-B, welches Teil des SNAP Receptor-Komplexes ist (engl. Abkürzung für: soluble N-

¹ Sodium voltage-gated Channel Alpha subunit 1

² Sodium voltage-gated Channel Beta subunit 1

³ Sodium voltage-gated Channel Alpha subunit 2

⁴ Sodium voltage-gated Channel Alpha subunit 9

⁵ Gamma-Aminobutyric acid type A Receptor subunit Gamma2

ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor, kurz: SNARE). Dessen Funktion besteht darin, die kalzium-abhängige Abgabe (Exozytose) von präsynaptischen Vesikeln in den synaptischen Spalt zwischen Neuronen zu ermöglichen (Kearney, 2015, Südhof, 2013). Neben den bereits erwähnten Mutationen, die zu einem GEFS+-Syndrom führen können, wurde auch das STX1B-Gen als Ursache dieses Syndroms gefunden (Schubert et al., 2014). Die Mutation dieses STX1B-Gens führt zu einer gestörten Exozytose der Neurotransmitter Glutamat und GABA und folglich zu einer Imbalance dieser Neurotransmitter. Es wird vermutet, dass diese Imbalance die Erregungsschwelle der Neuronen senkt und somit zu epileptischen Aktivitäten führen kann. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 1.

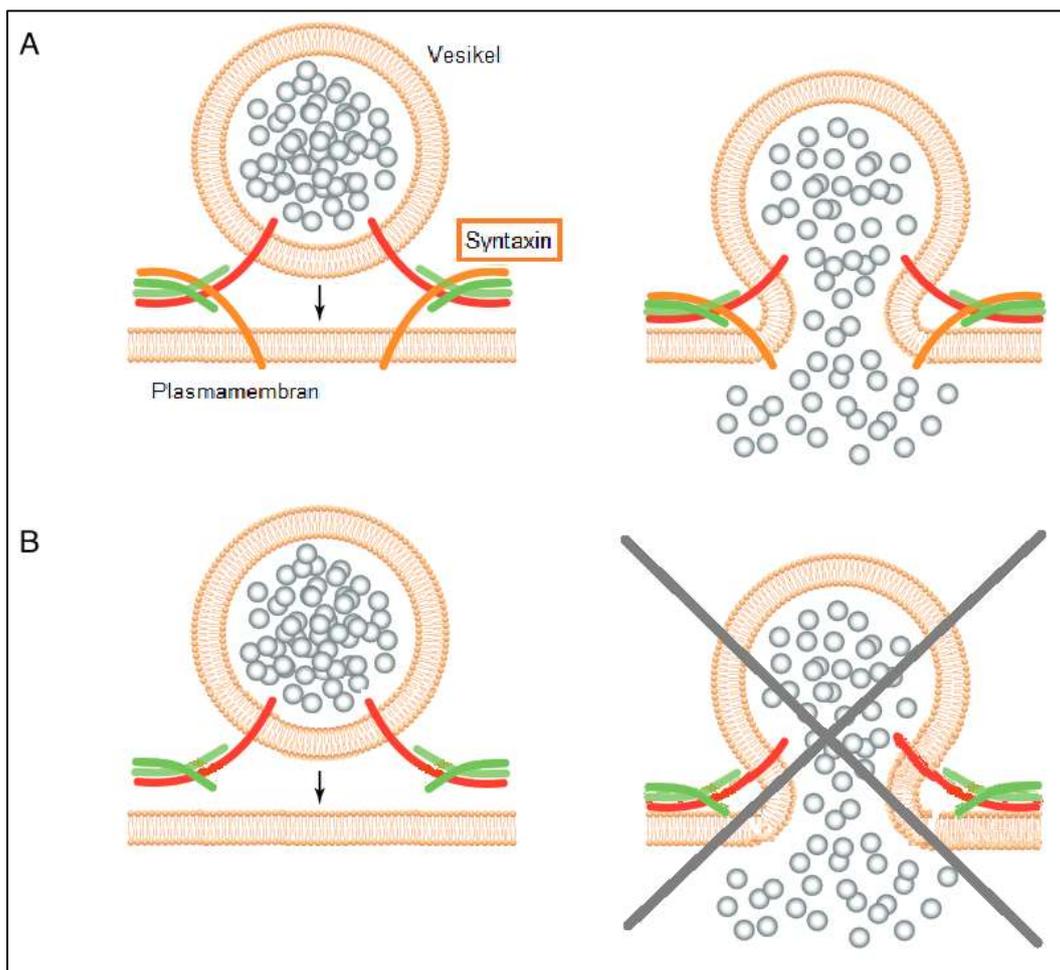


Abbildung 1: Einfluss einer STX1B-LOF-Mutation auf die Exozytose (in Anlehnung an Zucker et al., 2014)

Schematische Darstellung der Ausschüttung von GABA oder Glutamat aus präsynaptischen Vesikeln über die Plasmamembran in den synaptischen Spalt. (A) Mit Hilfe des Proteins Syntaxin und den weiteren Proteinen des SNARE-Komplexes kann das Vesikel intrazellulär an der Innenseite der Plasmamembran anhaften. Die Vesikel- und die Plasmamembran verbinden sich und eröffnen die Oberfläche zum Extrazellulärraum. Die Neurotransmitter gelangen in den synaptischen Spalt. (B) Bei STX1B-LOF-Mutation ist das Protein Syntaxin derart verändert, dass es seine Funktion verliert. Die Ausschüttung der Neurotransmitter ist gestört.

In der Studie von Schubert et al. (2014) wurden mehrere STX1B-Mutationen gefunden, die zu einem vorzeitigen Abbruch oder einer Störung des Leserasters durch Insertion oder Deletion führen. Bei einer Insertion werden einzelne oder mehrere Nukleotide oder sogar ganze DNS-Abschnitte (Desoxyribonukleinsäure) in die abzulesende DNS-Sequenz eingefügt. Die Deletion hingegen bezeichnet das Wegfallen von Nukleotiden oder von ganzen DNS-Abschnitten. Wenn die Abfolge von 3 Basen (Basentriplett) nicht erhalten bleibt, kann sich in beiden Fällen eine Störung des Leserasters (Frameshift) ergeben. Infolgedessen kommt es häufig zur Synthese eines fehlerhaften Proteins. Darüber hinaus konnten vereinzelte Fälle von nonsense- oder missense-Mutationen und eine de novo-Mikrodeletion ausfindig gemacht werden.

Als nonsense-Mutation wird der Basenaustausch bezeichnet, der ein vorzeitiges Stoppcodon und somit den Abbruch der Proteinbiosynthese erzeugt. Die missense-Mutation bildet durch den Basenaustausch eine andere Aminosäure und führt folglich zu einem veränderten Protein. Die de novo- (neu entstandene, nicht von Eltern vererbte Mutation) Mikrodeletion beschreibt eine kleine Deletion eines DNS-Abschnitts, die mikroskopisch nicht sichtbar ist. All diese Mutationen können einen Funktionsverlust des codierten Proteins verursachen und somit zu einem monogen vererbten GEFS+-Syndrom führen.

1.5. Endophänotypen

Eine familiär vererbte Mutation des STX1B kann aber muss nicht zwingend zu Epilepsie oder zu Fieberkrämpfen führen. Unter Endophänotypen werden die phänotypischen Auswirkungen von genetisch bedingten Erkrankungen auf

neurobiologischer Ebene verstanden (Zobel and Maier, 2004). Das Konzept des Endophänotyps stammt ursprünglich aus der Forschung zu genetischen Ursachen der Schizophrenie. Er wurde zunächst als *interner Phänotyp* beschrieben, der z.B. durch eine biochemische Testung oder unter dem Mikroskop nachweisbar ist, jedoch nicht zwingend mit dem bloßen Auge als Symptom sichtbar wird. Im weiteren Verlauf wurde der Gebrauch dieses Begriffes für weitere Forschungsfelder und Erkrankungen (bspw. Long-QT-Syndrom, idiopathische Hämochromatose uvm.) eingesetzt (Gottesman and Shields, 1972, Gottesman and Gould, 2003). Endophänotypen stellen somit interne Merkmale dar, die mit neurophysiologischen, biochemischen, endokrinologischen, kognitiven, neuroanatomischen oder neuropsychologischen Veränderungen einhergehen (Braff et al., 2007). Gottesman und Gould fassen Kriterien für einen Endophänotyp zusammen (Gottesman and Gould, 2003):

1. Der Endophänotyp ist krankheitsassoziiert
2. Der Endophänotyp ist erblich
3. Der Endophänotyp ist im Individuum stabil und zustandsunabhängig (manifestiert sich im Individuum, unabhängig davon, ob eine Erkrankung aktiv ist oder nicht)
4. Innerhalb von Familien werden der Endophänotyp und die Erkrankung zusammen vererbt
5. Der Endophänotyp der betroffenen Familienmitglieder ist häufiger bei gesunden Verwandten wiederzufinden als in der Normalbevölkerung.

Endophänotypen können auch im Sinne von funktionellen Netzwerkänderungen verstanden werden.

1.6. Die funktionelle Netzwerkanalyse

Neben Störungen von Ionenkanälen, die bereits auf mikroskopischer, zellulärer Ebene das Auftreten epileptischer Aktivität begünstigen, beruhen epileptische Anfälle und Fieberkrämpfe nicht nur auf einer Störung eines einzelnen Neurons.

Vielmehr resultieren sie aus einem komplexen Zusammenspiel von dysfunktionalen strukturellen und/oder funktionellen Verbindungen zwischen einzelnen Neuronen oder Neuronengruppen auf makroskopischer Ebene (Engel Jr et al., 2013). Die gestörten Verbindungen zwischen Neuronengruppen und somit zwischen verschiedenen Hirnarealen lassen sich durch sog. Konnektivitäts- oder Netzwerkanalysen beispielsweise in der Magnetenzephalographie (MEG) abbilden.

Das Netzwerk umfasst die Gesamtheit aller Verbindungen und Interaktionen miteinander verbundener Neuronen. Innerhalb dessen können Analysen einzelner Verbindungen des Netzwerkes betrachtet werden. Netzwerkanalysen können strukturell (anatomischer Verlauf von Nervenfasern; meistens durch Diffusion Tensor Imaging (DTI) im MRT), funktionell (temporale statistische Abhängigkeit zwischen Daten; im fMRT oder MEG) oder effektiv (kausale Interaktion der beobachteten Daten) untersucht werden (Sporns, 2007). Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der funktionellen Netzwerkanalyse.

1.7. Der Einsatz der Magnetenzephalographie (MEG) in der Netzwerkanalyse

Die MEG ist eine apparative Modalität zur Erfassung bioelektromagnetischer Hirnaktivität, die allgemein in der Hirnforschung angewendet, jedoch auch spezifisch für die Diagnostik von Epilepsien genutzt wird.

Dabei macht sich die MEG physikalische Eigenschaften der bioelektrischen neuronalen Interaktion zunutze: Aktive Neurone leiten elektrische Signale entlang ihrer Axone von den Dendriten am Zellkörper bis zur Synapse und damit zur nächsten Nervenzelle weiter. Dabei fließen elektrische Ströme, die ihrerseits magnetische Felder erzeugen (Bio-Savart-Gesetz oder auch erste Maxwell'sche Gleichung). Diese magnetischen Signale sind im Falle des Gehirns sehr schwach (ca.1 Femtotesla (fT) = 10^{-15} T), können jedoch über hochsensible Sensoren erfasst werden, den sogenannten superconducting quantum interference devices

(SQUIDS). Diese Sensoren müssen auf -268°C gekühlt werden und sind zumeist zur Erfassung der Hirnaktivität in eine Helmform verbaut. Die bioelektrischen Signale werden mit einer Auflösung von $<1\text{ cm}$ in 90° zur Flussrichtung des elektrischen Stromes abgeleitet (die so genannte Rechte-Hand-Regel) (Marquetand et al., 2019a). Aufgrund der hohen Sensitivität der MEG gegenüber magnetischen Signalen muss die Aufzeichnung der Daten in einem magnetisch abgeschirmten Raum erfolgen um kleinste Störungen durch beispielsweise elektronische Geräte, Aufzüge, vorbeifahrenden Fahrzeugen und vor allem dem Erdmagnetfeld zu verringern (Barkley and Baumgartner, 2003).

Im alltäglichen klinischen Gebrauch wird die Elektroenzephalographie (EEG) um ein Vielfaches häufiger eingesetzt als die MEG. Dies liegt am hohen finanziellen und räumlichen Aufwand einer MEG im Vergleich zur EEG. Beide messen zwar die Gehirnaktivität, nutzen dabei jedoch unterschiedliche physikalische Eigenschaften. Im MEG werden magnetische Felder tangentialen Ursprungs erfasst, die durch intrazelluläre Ströme entstehen. Die EEG misst dagegen sogenannte kortikale Feldpotentiale, also elektrische Ströme, die sich über das gesamte Gehirn ausbreiten und vorwiegend radialen Ursprungs sind. Somit können jedoch elektrische Aktivitäten, die vom MEG erfassbar sind, der EEG verborgen bleiben und umgekehrt. MEG und EEG sind komplementäre, dennoch gleichwertige Aufnahmemodalitäten (Marquetand et al., 2019a).

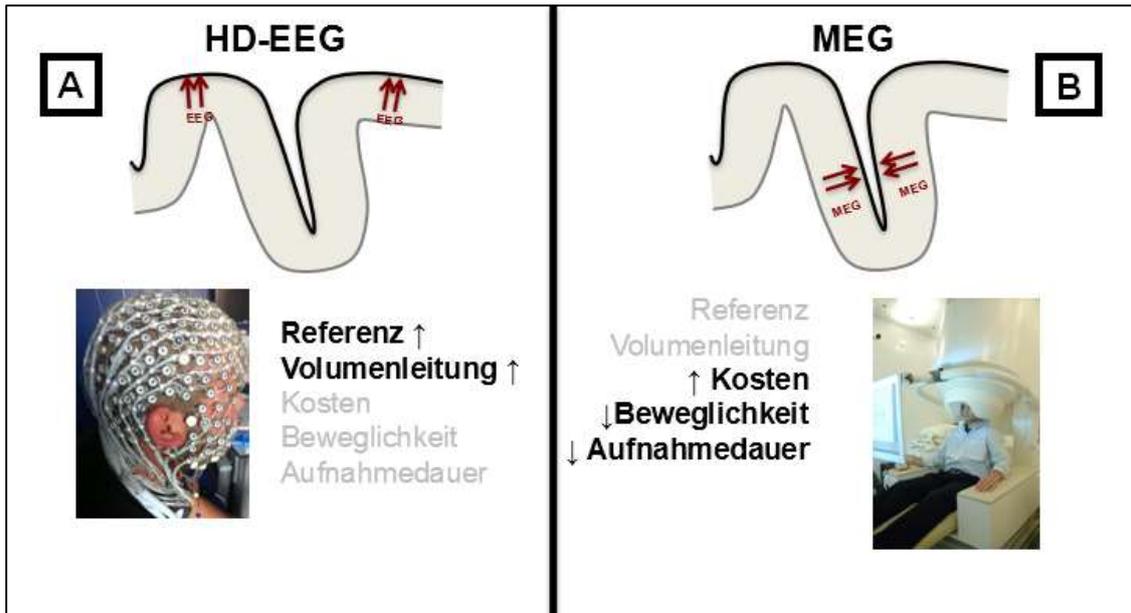


Abbildung 2: HD-EEG und MEG im Vergleich (in Anlehnung an Marquetand, 2019)

Die Abbildung vergleicht schematisch verschiedene Charakteristika der High-Density (HD)-EEG und MEG. (A) Bei der HD-EEG wird den Versuchsteilnehmern eine Haube mit darin eingearbeiteten 64 bis 256 Sensoren aufgesetzt. Die EEG misst überwiegend elektrische Signale radialen Ursprungs. Dazu werden die Signale der einzelnen Sensoren als Referenz gegeneinander abgeleitet. Es besteht somit eine hohe Abhängigkeit der einzelnen Amplituden von der Referenz. Die EEG hat eine starke Volumenleitung, d.h. sie ist sensibel gegenüber Unregelmäßigkeiten von Gewebevolumina des Kopfes wie Knochenübergänge oder Läsionen. Die Kosten sind im klinischen Gebrauch vergleichsweise gering. Da die Sensoren direkt auf die Kopfhaut angelegt werden, sind sie gegenüber Körperbewegungen unempfindlich. Somit können die Probanden sogar tragbare Geräte mit sich führen, wodurch auch lange Aufnahmezeitdauer möglich sind. (B) Die MEG misst magnetische Signale tangentialen Ursprungs. Die Sensorsignale werden direkt, also ohne Referenz aufgezeichnet und sind kaum durch Volumenschwankungen des Kopfgewebes verzerrt. Nachteilig sind die hohen Kosten für die MEG-Nutzung (Montage, Helium, Strom). Zudem werden die Aufnahmen von Bewegungen der Probanden beeinflusst (Artefakte) und die Dauer einer Aufnahme ist mit meistens 30 Minuten zeitlich eingeschränkt.

Mit Hilfe der MEG können für die funktionelle Netzwerkanalyse nach Verbindungen und Interaktionen von kohärenten und korrelierenden oszillatorischen Signalen gesucht werden. Dazu wird angenommen, dass zwei Gehirnregionen miteinander interagieren wenn bestimmte Aspekte der untersuchten Gehirnaktivität in diesen beiden Regionen übereinstimmen (van Vliet et al., 2018). Dazu werden die zeitgleich oszillierenden Signale zweier Neuronen(gruppen) abgeleitet und abgeglichen. Ein häufig verwendetes Maß um diese Synchronität/Kohärenz der oszillierenden Signale darzustellen, ist der *Imaginary Part of Coherency* (Nolte et al., 2004), der im Gegensatz zu anderen

Metriken den Vorteil hat, weniger durch Volumenleitungseffekte beeinflusst zu werden. Somit wird für die Konnektivität die temporale statistische Abhängigkeit zweier oder mehrerer Regionen analysiert (Friston, 2011). Zusätzlich lässt sich auch die spektrale Aktivität (Power) darstellen. Hierbei wird das Quadrat der Amplitude über die Zeit berechnet um so die Signalleistung (engl. *signal power*) zu berechnen. Zur Veranschaulichung ein Beispiel: Die Power bei Augenschluss im Alphabereich nimmt im Gegensatz zu geöffneten Augen in den okzipitalen Regionen (Sehrinde) zu.

Da die erhaltenen MEG-Signale an der Oberfläche des Schädels und somit nicht direkt am Ort der Neuronenaktivität gewonnen werden, ist eine Einbettung der Ergebnisse in eine anatomische Referenz notwendig. Hierzu werden neben den MEG-Aufzeichnungen auch MRT-Aufnahmen gemacht. Nach Zusammenführung der MEG-Daten in ein individuelles Kopfmodell, können Aussagen zur Lokalisation einer Neuronenaktivität getroffen werden.

2. Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit versteht sich als Teil der Grundlagenforschung der vererbaren STX1B-Mutation. Untersucht wird hierzu die Frage, ob die monogen vererbte STX1B-LOF-Mutation mit daraus resultierenden Fieberkrämpfen und/oder Epilepsien als Endophänotyp des GEFS+ zu möglichen Störungen des funktionellen Netzwerkes führen.

3. Methoden

3.1. Probandenkollektiv

Es wurden insgesamt 16 Patienten aus 3 Familien mit bereits im Vorfeld genetisch diagnostizierter STX1B-LOF-Mutation für diese Arbeit herangezogen und mittels Resting State-MEG (s.u.) untersucht. 11 dieser Patienten wurden aus einer vorangegangenen Studie von Schubert et al. (Schubert et al., 2014), die diese STX1B-LOF-Mutation erstmals beschrieb, re-rekrutiert. Mit der freundlichen Unterstützung der Danish Epilepsy Centre, Dianalund in Dänemark konnten zudem noch 5 weitere Patienten gewonnen werden. Die Stammbäume der jeweiligen Familien werden im Folgenden aufgeführt (Abbildung 3-5). Von den Teilnehmern wurde zusätzlich erfragt, ob in der Familie weitere Fälle von Fieberkrämpfen oder afebrilen epileptischen Anfällen bekannt sind. Die mit Nummern gekennzeichneten Personen stellen die Teilnehmer dieser Studie dar. In der Familienanamnese stellten sich weitere betroffene Personen heraus, die jedoch nicht an der Studie teilgenommen haben. Das Alter der Familienmitglieder erstreckte sich von 15 bis 64 Jahren (sieben weiblich, durchschnittliches Alter 35,3 = Jahre, SD = 17,1 Jahre). Eine Übersicht über die Patienten mit Anfallsanamnese und Medikation ist im Anhang hinterlegt (s. Anhang 8.1. Tabelle 1).

Der Funktionsverlust des STX1B wurde unter den Patienten durch unterschiedliche Mutationsvarianten verursacht. Von den 16 Patienten zeigten die Patienten der Familie 1 eine komplexe Insertion-Deletion (complex indel, c.133_134insGGATGTGCATTG; p.Lys45delinsArgMetCysIleGlu und c.135_136AC>GA; p.Leu46Met), die Patienten der Familie 2 zeigten ein stop gain variant (c.166C>T; p.Gln56*) und die Patienten der Familie 3 eine splice site variant (c.537+1G>T). All diese Varianten führen zu einer Punktmutation, die das kodierende Gen funktionsunfähig machen.

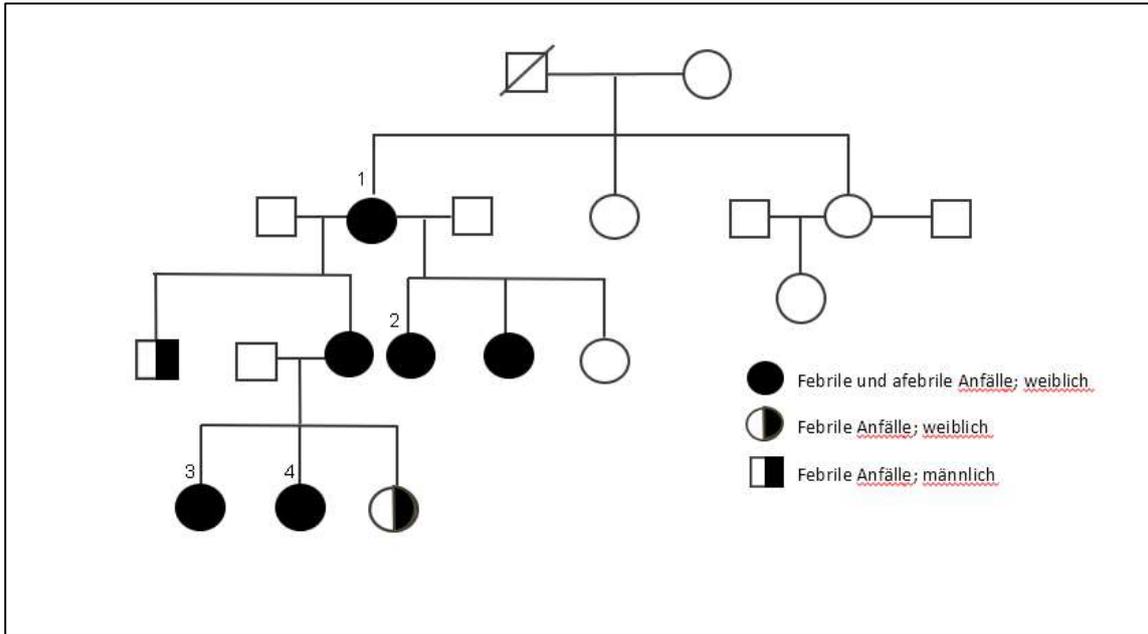


Abbildung 3: Stammbaum Familie 1

Die Familienangehörigen mit der ID 1-4 hatten eine komplexe Insertion-Deletion (c.133_134insGGATGTGCATTG; p.Lys45delinsArgMetCysIleGlu and c.135_136AC>GA; p.Leu46Met).

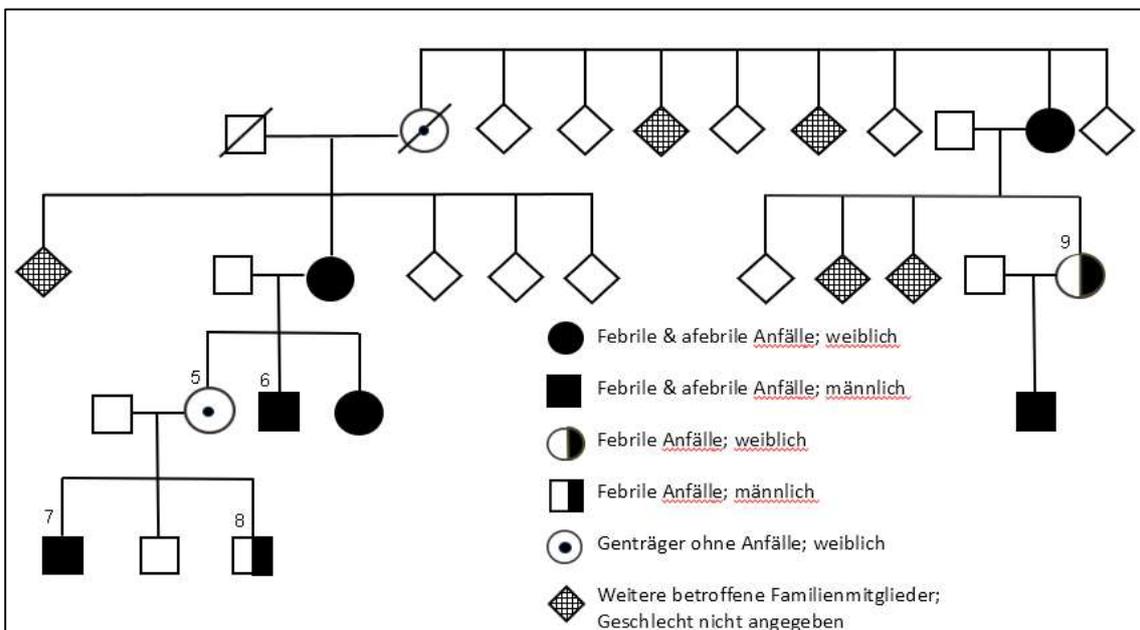


Abbildung 4: Stammbaum Familie 2

Die Familienangehörigen mit der ID 5-9 trugen eine stop gain variant (c.166C>T; p.Gln56*)

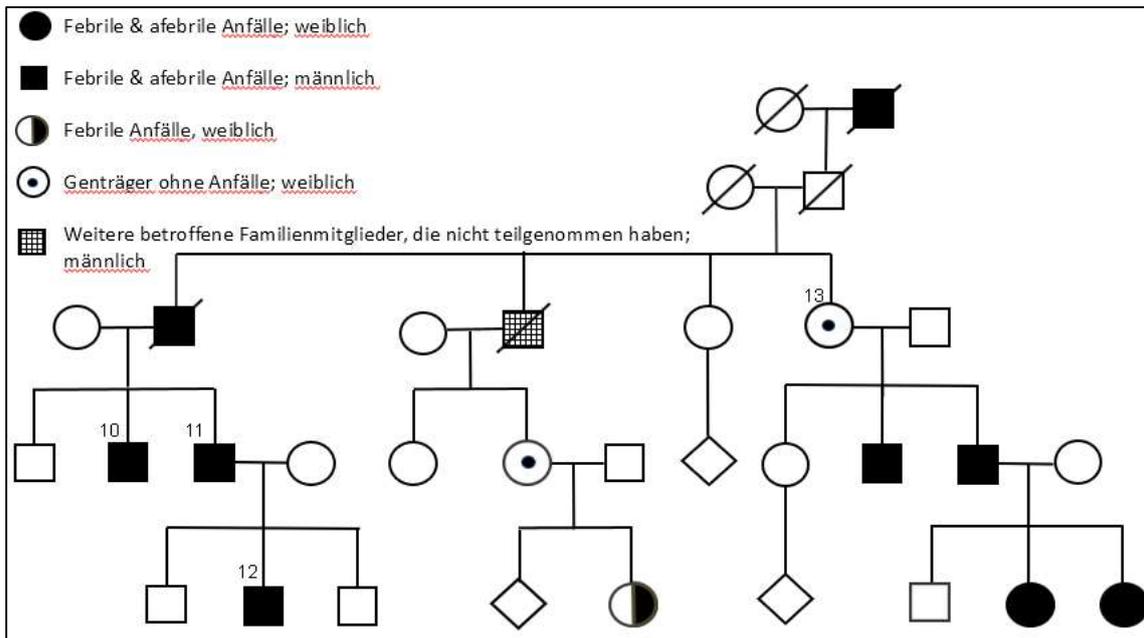


Abbildung 5: Stammbaum Familie 3

Die Familienangehörigen mit der ID 10-13 trugen eine splice site variant (c.537+1G>T)

Zum Vergleich der gemessenen Patienten wurden 18 gesunde Kontrollprobanden in die Studie aufgenommen, die den betroffenen Familienmitgliedern im Alter und Geschlecht entsprachen (13 weiblich, durchschnittliches Alter = 32,5, SD = 12,2 Jahre). Beide Gruppen unterschieden weder im Alter ($p = 0.620$, t-test) noch im Geschlecht ($p = 0.449$, Exakter Test nach Fisher) signifikant.

Die Durchführung dieser klinischen Studie mit der Projektnummer 492/2018B02 wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Die herangezogenen Patienten wurden telefonisch kontaktiert und zur Teilnahme eingeladen. Die Fahrtkosten und Hotelübernachtung wurden ihnen hierzu erstattet. Die gesunden Kontrollprobanden wurden über Aufrufe im E-Mailverteiler und über ausgehängte Flyer rekrutiert und erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10,- € pro Stunde. Vor Beginn der Messungen gaben alle Patienten und gesunden Kontrollprobanden nach einer ausführlichen Aufklärung mit der im Anhang hinterlegten Patienten-/

Probandeninformation (s. Anhang 8.4) ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Aufklärung der Minderjährigen erfolgte in Anwesenheit und mit Unterschrift eines Erziehungsberechtigten.

3.2. MRT - Aquisition der individuellen Anatomie. Erstellung des individuellen Kopfmodells

Zusätzlich zur MEG-Aufzeichnung wurde bei allen Patienten und Kontrollprobanden eine MRT-Aufnahme des Kopfes zur Erstellung eines individuellen Kopfmodells erhoben. Im Zuge eines MRT-Scanner-Wechsels im zeitlichen Verlauf dieser Arbeit wurden bei 9 von 18 gesunden Kontrollprobanden im 3T-MRT (Siemens Magnetom Trio 3T MR der Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 12-Kanal Kopfspule aufgezeichnet. Die restlichen 9 von 18 gesunden Kontrollprobanden wurden wie auch alle Patienten im 3T-MRT (Siemens Magnetom Prisma System der Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 64-Kanal Kopfspule gemessen. Es wurden dreidimensionale T1- (MRT-Aufnahmetechnik in T1-Wichtung) und FLAIR-Aufnahmen (Fluid Attenuated Inversion Recovery, MRT-Aufnahmetechnik) (1x1x1 mm, 3D MPRAGE, TR = 2.3 s, TE = 3.03 ms, $\alpha = 8^\circ$) aufgezeichnet.

Alle so aufgezeichneten MRT-Aufnahmen wurden mit Hilfe der FreeSurfer-Software (Dale et al., 1999, Fischl et al., 1999) (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) und des Surface Mapping (SUMA) (Saad and Reynolds, 2012) (<https://afni.nimh.nih.gov/download/>) zu einem individuellen Modell des Kopfes rekonstruiert.

Hierzu wurde mittels FreeSurfer aus den MRT-Aufnahmen die individuelle kortikale Oberfläche herausgefiltert (sog. Segmentation). Es wurde eine *smoothwm surface*, also eine leicht geglättete Oberfläche des Kortex mit weichen Übergängen zwischen weißer und grauer Substanz, erstellt. Mit diesem Schritt werden interindividuelle Abweichungen im Übergang zwischen grauer und

weißer Substanz gemäß des fsaverage-Gehirns des MNI (Montreal Neurological Institute) angeglichen. Abbildung 6 zeigt schematisch diese Abfolge.

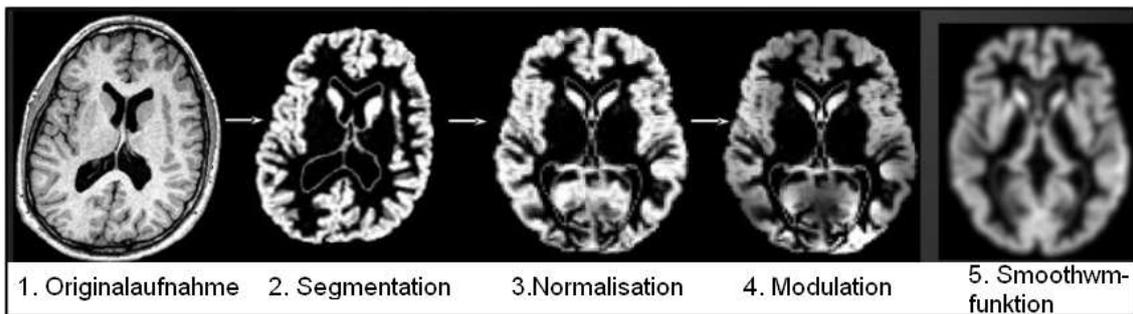


Abbildung 6: Vereinfachte Darstellung der *Smoothwm*-Funktion (nach Jefferson)

Zur Gewinnung des individuellen Kopfmodells wurden aus den in T1- und FLAIR-Wichtung aufgenommenen MRT-Bildern (1. Originalaufnahme) zuerst die für die Messung relevanten Areale herausgefiltert (2. Segmentation). Dieser segmentierte Kortex eines jeden einzelnen Probanden wurde im Vergleich zum fsaverage-Gehirn an definierten Punkten einander angeglichen (3. Normalisation). Nach der anschließenden Modulation werden die interindividuellen Unregelmäßigkeiten durch die Smoothwm-Funktion geglättet.

Durch SUMA wurde die Oberfläche des Kortex aller Patienten und Kontrollprobanden in 1.002 *Vertices* pro Hemisphäre unterteilt. Für diese Schritte werden zu Beginn die bei der MRT-Aufnahme akquirierten *Voxel* (zusammengesetzt aus *Volume* (engl.) und *Pixel*) verwendet. Da auch die graue und weiße Substanz eine unterschiedliche Dichte aufweisen, zeigen Voxel auch den Gewebeübergang zwischen diesen an. Unter Vertex (Singular von Vertices) wird ein einzelnes festgelegtes trigonometrisches Areal in der Topologie der kortikalen Oberfläche verstanden. Zur Verdeutlichung der Begriffe Voxel und Vertex dient Abbildung 7.

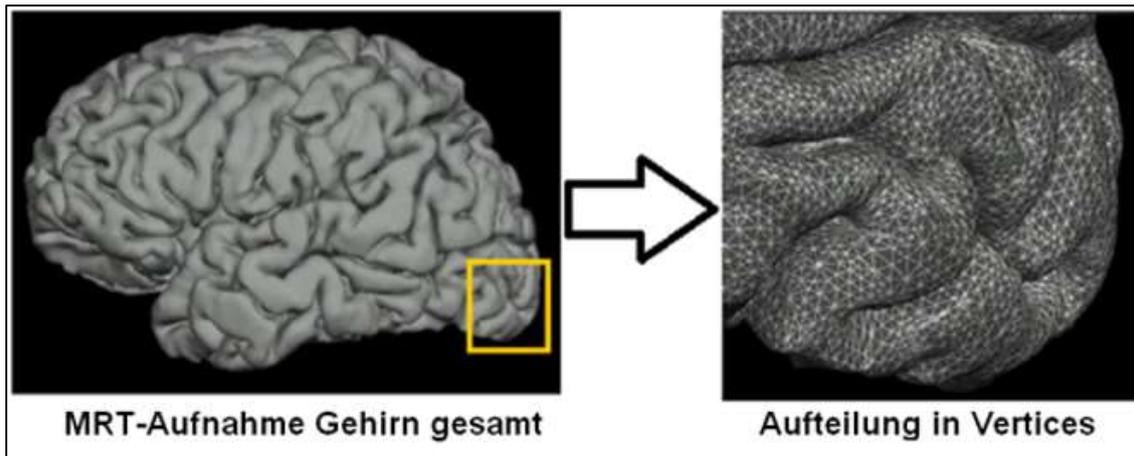


Abbildung 7: Darstellung des dreidimensionalen Gehirnmodells in Vertices (nach Jefferson)

Die im MRT gewonnenen Schnittbilder ergeben ein 3-dimensionales Abbild des Gehirns (Vgl. MRT-Aufnahme Gehirn gesamt). Um Lokalisationen und Berechnungen zu erleichtern kann das Gehirn in viele Voxel, also dreidimensionale Volumeneinheiten eingeteilt werden. Nach weiterer Nachbearbeitung (sog. post-processing) können diese Volumeneinheiten in Vertices eingeteilt werden.

Zu den 2004 Vertices des Kortex (1002 Vertices pro Hemisphäre) wurden unter Verwendung der Vorlage des fsaverage-Gehirns von Freesurfer wichtige beidseitige subkortikale Kerne (Amygdala, Thalamus, Hippocampus, Nukleus Caudatus, Putamen und Pallidum) in die beiden Hemisphären eingefügt. Jede dieser subkortikalen Regionen wurde anschließend unter Verwendung von *Matlab* (Isosurface) unter Beachtung des jeweiligen durchschnittlichen Gewebevolumens weiter angepasst und in weitere 334 Vertices (167 Vertices pro Hemisphäre) reduziert.

Schließlich wurden diese prozessierten MRT-Daten mit den MEG-Datensätzen im *Fieldtrip* mit Hilfe eines Einschalenmodells (*single-shell model*) (Nolte, 2003) fusioniert. Hierbei wurden definierte geometrisch-anatomische Bezugspunkte (beidseits präaurikuläre Punkte und am Nasion) gewählt um *sensor space* (MEG-Sensoren) und Quellenraum (Kopfmodell) zu fusionieren. So wurde die MEG-Quellenanalyse in einer individuell erstellten dreidimensionalen Gehirnabbildung ermöglicht.

3.3. Ablauf der MEG-Untersuchung

Zur Aufzeichnung der MEG wurden die zu untersuchenden Patienten und Kontrollprobanden in eine abgeschirmte Kammer gelegt, die weitere elektromagnetische Einflüsse aus der Umgebung von ihnen abschirmte. Mit Hilfe von 275 SQUID-Sensoren wurde die Aktivität des Gehirns aufgezeichnet.

Alle teilnehmenden Personen wurden nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung (mit der im Anhang unter 8.4. hinterlegten Patienten-/Probandeninformation) gebeten die eigene Kleidung durch zur Verfügung gestellte metallfreie Kleidung auszuwechseln und alle metallischen Schmuckstücke und Gegenstände abzulegen. Hiernach erfolgte die MEG-Untersuchung. Alle Patienten und gesunden Kontrollprobanden wurden auf einer Untersuchungsfläche so positioniert, dass der Kopf in den 275-Kanal whole-head MEG-Helm (CTF Inc., Vancouver, Canada, 585.9Hz sampling rate) des MEG-Zentrums der Universität Tübingen lag. Anschließend wurde in einer 30-minütigen Aufzeichnung in Resting State aufgezeichnet. Unter Resting State wird hier die Untersuchung eines wachen Probanden bei geschlossenen Augen verstanden. Die teilnehmenden Personen wurden während der gesamten Aufzeichnungszeit über eine im Aufnahmerraum angebrachten Kamera beobachtet. Die Kamera diente hierbei der Sicherheit und dem Wohlergehen der Patienten und Kontrollprobanden. Die Kamerabilder wurden nicht gespeichert oder anderweitig verwertet.

3.4. Verarbeitung der Daten

3.4.1. Vorbereitung der MEG-Daten und Artefaktkorrektur

Die gewonnenen MEG-Daten wurden mit Hilfe der *Fieldtrip toolbox* (Oostenveld et al., 2011), welches in *Matlab* implementiert ist (Version 9.0., R2016a, Mathworks Inc.), analysiert. Die Daten wurden hierzu zunächst mittels eines Frequenzfilters (*Butterworth band-pass*) in einem Frequenzbereich zwischen 1

und 70 Hz (Hertz) gefiltert. Zusätzlich wurde ein 50 Hz-Filter zur Unterdrückung von Artefakten, verursacht durch die Netzfrequenz des Stromnetzes, verwendet. Hiernach wurde die nun gefilterte MEG-Aufzeichnung in mehrere Zeitabschnitte von jeweils 10 Sekunden Dauer aufgeteilt. Als nächster Schritt erfolgte eine weitere Artefaktkorrektur mittels ICA (independent component analysis, unabhängiger Komponentenanalyse). Die ICA entfernt Artefakte, die beispielsweise durch magnetische Aktivität des Herzschlags verursacht werden und unterdrückt Augenbewegungs- und Lidschlussartefakte. Um ausschließlich MEG-Daten im Resting State zu analysieren, wurden nur diejenigen Zeitabschnitte berücksichtigt, die einen Wachzustand anzeigten. Die Beurteilung der Wachheit erfolgte dabei nach den *Sleep Score Kriterien* (Moser et al., 2009) des American Academy of Sleep Medicine (AASM). Aus den nun verbleibenden, artefaktkorrigierten und nachweislich im Wachzustand abgeleiteten MEG-Daten wurden pro Proband 30 der o.g. 10-sekündigen Zeitabschnitte zufällig ausgewählt und für die weitere Analyse verwendet.

3.4.2. Analyse der MEG-Daten

Zur Definition des Frequenzbereichs wurde durch die *Multitaper-Methode* aus einer zeitabhängigen Frequenz eine frequenzabhängige DPSS (*Discrete Prolate Spheroidal Sequence*) erstellt. Es wurden die 6 konventionellen Frequenzbänder mittels einer Fourier-Transformation herangezogen (Delta (δ): 2 ± 2 Hz, Theta (θ): 6 ± 2 Hz, Alpha (α): 10 ± 2 Hz, Beta1 (β_1): 16 ± 4 Hz, Beta2 (β_2): 25 ± 4 Hz und Gamma (γ): 40 ± 8 Hz). Diese einzelnen Frequenzbänder wurden mit Hilfe von *Beamforming* (konkret "Dynamic Imaging of Coherent Sources" (DICS)) (Gross et al., 2001) auf den räumlichen Ursprung des Signals rückberechnet. Unter Einbeziehung der spektralen Dichte aus der Fourier-Transformation, die das Signal-Rausch-Verhältnis berücksichtigt, wurde hierzu ein räumlicher Filter für jeden einzelnen Vertex (regularization: $\lambda = 5\%$) und für jedes Frequenzband separat errechnet.

Nachfolgend wurde die funktionelle Konnektivität berechnet: Hierzu wurde der Kohärenzkoeffizient berechnet, der – vereinfacht gesprochen – die Phasensynchronität zweier oszillierender Signale quantifiziert. Es wurde konkret ein häufig verwendetes Maß der Konnektivität verwendet, die Imaginary part of Coherency (ImCoh, s. Einleitung unter 1.7.) (Nolte et al., 2004).

Zusammenfassend wurde für jeden Patienten und Kontrollprobanden und für jedes Frequenzband eine symmetrische, adjustierte und ungerichtete funktionelle Konnektivitätsmatrix erstellt, die dann statisch analysiert werden konnte.

3.4.3. Statistische Analyse

Mit Hilfe der Software *R* “stats“ (<https://www.R-project.org>) wurde eine Regressionsanalyse der statistischen Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollprobandengruppe durchgeführt. Für eine leichtere Zuordnung der Variablen in STX1B-LOF-Patienten versus Kontrollprobanden wurden die Werte eingeteilt in Gruppen nach Alter und Geschlecht. Zusätzlich wurde das MRT Scanner-System (Trio vs. Prisma) angegeben. Die Signifikanz wurde mit t-tests bestimmt, wobei Ergebnisse mit $p < 0.05$ als statistisch signifikant gewertet wurden.

Unterschiede für ImCoh und die Power zwischen den Gruppen auf Ebene der Vertices (also auf kortikalen oder subkortikalen Oberflächen) wurden mit Hilfe der *Permutation Analysis of Linear Models* (PALM) untersucht (Winkler et al., 2014). Dazu wurde für jeden Vertexpunkt ein lineares Modell in jede Permutation eingefügt. Anschließend wurden erneut das Alter, das Geschlecht und das Scanner-System (Trio oder Prisma) als Regressoren hinzugefügt. Insgesamt wurden die Daten somit 500mal permutiert. Zur Einschätzung der empirischen Verteilung der t-Statistik zur Nullhypothese wurde für jeden Vertex ein p-Wert erstellt. Zur Korrektur von eventuell mehrfachen Verbindungen wurde das

Programm *Threshold-Free Cluster Enhancement* (TFCE) verwendet. Mit Hilfe der *Family-Wise Error Rate* (FWER) wurden die p-Werte innerhalb jedes Kontrastes korrigiert und als $-\log(p)$ mit einem Cut-off von 1.3 ($=p<0.05$) angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Datensatz der Studienteilnehmer

Insgesamt mussten die aufgenommenen Daten von 3 der 16 Patienten aufgrund von nicht verwertbaren MEG-Daten oder uneinheitlicher Vigilanz von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit blieben die Datensätze von 13 Patienten für die Analyse. Mit Ausnahme eines Patienten waren alle zum Zeitpunkt der Messungen frei von Anfällen und nahmen keine Dauermedikation ein. Die MEG-Aufnahmen zeigte bei keinem der Patienten epileptiforme Aktivität im MEG. Zwei der Patienten berichteten nie einen epileptischen Anfall erlitten zu haben. Eine Auflistung der relevanten Patienteninformationen wurde im Anhang (8.1. Tabelle 1) hinterlegt.

Als Vergleich zu den Patienten wurden 18 gesunde Kontrollprobanden in die Studie aufgenommen, die sich sowohl im Alter ($p = 0.620$, t-test) als auch im Geschlecht ($p = 0.449$, Exakter Fisher Test) nicht signifikant von den Patienten unterschieden (13 weiblich, mittleres Alter = 32.5, SD = 12.2 Jahre).

4.2. Analyse der Konnektivität

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden zeigte die Gruppe der STX1B-LOF-Patienten eine signifikant geringere Konnektivität des gesamten Netzwerkes in den Frequenzbändern der Delta- ($p=0.032$), Theta- ($p=0.026$) und

Alpha-wellen ($p=0.015$). In den Beta1- und Beta2-Frequenzbändern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Konnektivität (insgesamt sämtliche $p > 0.1$). Für das Gamma-Frequenzband wurde eine eher höhere Konnektivität bei den Patienten festgestellt, die jedoch formal nicht signifikant war ($p=0.085$).

Auf Vertexebene zeigte sich bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein ähnlicher Trend zu geringerer Konnektivität in den niedrigen Frequenzbändern (also Delta, Theta und Alpha) und eine höhere Konnektivität in den höheren Bändern (Beta1, Beta2, Gamma). Nach FWE-Korrektur (FWE, Family-Wise Error) konnte lediglich in den Alpha- und Theta-Frequenzbändern eine signifikant geringere Konnektivität bei STX1B-LOF-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nachgewiesen werden (insgesamt $-\log(p_{FWE}) > 1.3$, im Vergleich zu $p_{FWE} < 0.05$; FWE). Topographisch fokussierten sich diese Ergebnisse auf temporale und operculare Regionen mit einer Lateralisation nach links. In den unkorrigierten Abbildungen war es darstellbar, dass die rechte Seite ein ähnliches Verteilungsmuster wie die linke zeigt, jedoch mit niedrigerem Effekt. Eine erhöhte Konnektivität bei STX1B-LOF-Patienten konnte nach Korrektur nur noch in den Gamma-Frequenzbändern beobachtet werden mit einer relativ kleinen räumlichen Ausdehnung, die sich vor allem auf die zentralen und mesio-frontalen Regionen beschränkte ($-\log(p_{FWE}) < 1.3$). Die Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse nach FWE-Korrektur. Eine Übersicht aller signifikanten Gruppenunterschiede der Konnektivität auf Vertexebene findet sich unter Tabelle 2 im Anhang (8.2. Tabelle 2).

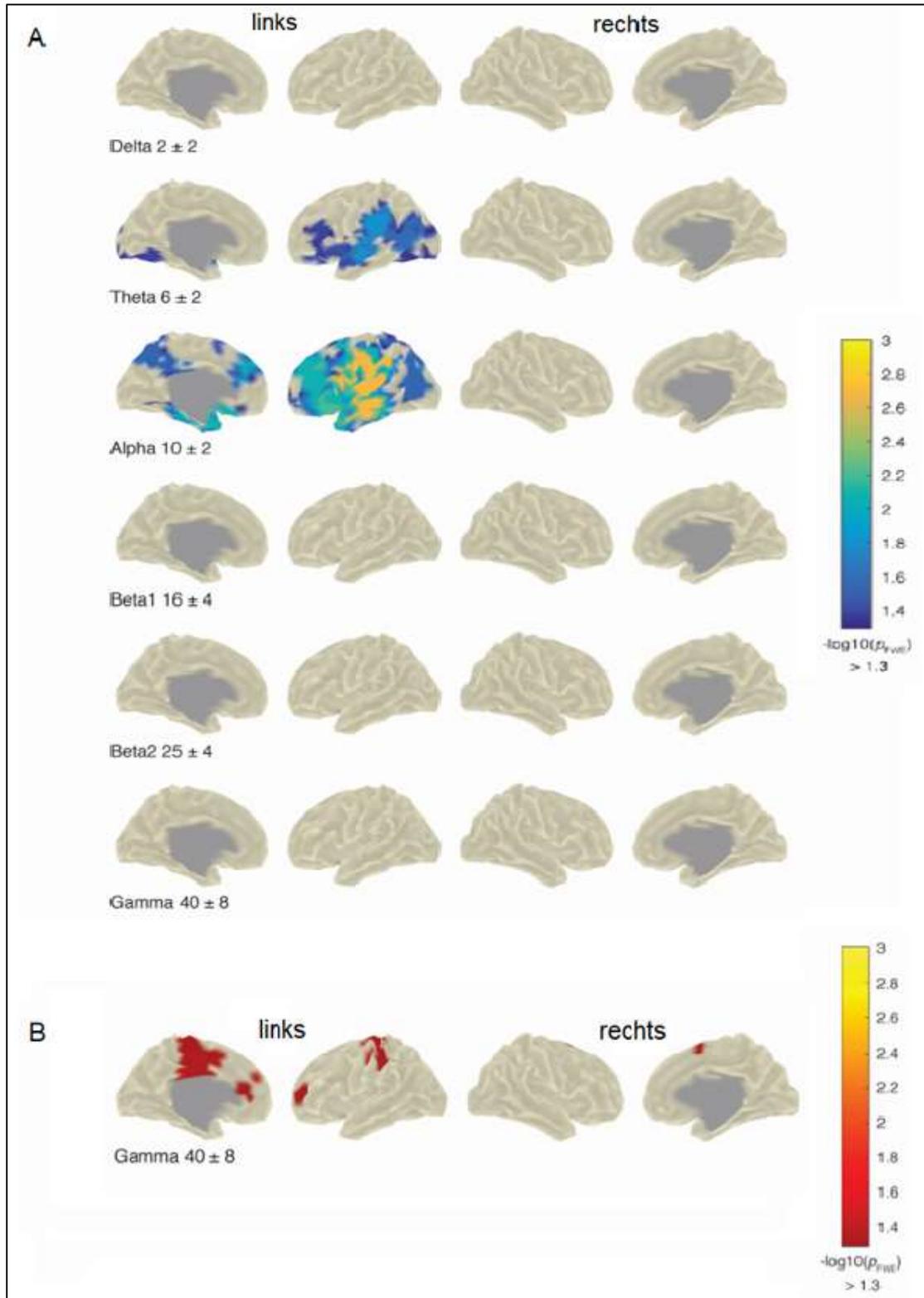


Abbildung 8: Gruppenunterschiede der Konnektivität auf Vertexebene

(A) Erkennbar sind Cluster mit signifikant geringerer Konnektivität bei STX1B-LOF-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden in den Alpha- und Theta-Frequenzbändern in den links temporalen und opercularen Regionen. (B) Nach FWE-Korrektur konnte lediglich in den Gamma-

Frequenzbändern in den zentralen und mesio-frontalen Regionen eine signifikant höhere Konnektivität beobachtet werden. Die Farbskala beinhaltet $-\log p$ mit einem Cutoff-Wert von 1.3 (dies entspricht $p_{FWE} < 0.05$).

4.3. Analyse der Power

Die Analyse der Power zeigte im Gruppenvergleich signifikant niedrigere Werte auf globaler Ebene in 4 der 6 untersuchten Frequenzbändern (Delta: $p=0.038$, Theta: $p=0.003$, Alpha: $p=0.004$, Beta1: $p=0.036$) mit weit auslaufenden Clustern in der Vertex-Analyse über allen Frequenzbändern mit Ausnahme des Gamma-Bandes (bei allen $-\log(p_{FWE}) > 1.3$). Es konnten keine Cluster mit signifikant höherer Power in STX1B-LOF-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachgewiesen werden (all $-\log(p_{FWE}) < 1.3$).

Vor Fehlerkorrektur jedoch zeigen die Ergebnisse im Gruppenvergleich auf Vertexebene wenige Areale (insbesondere des Hippocampus) mit einem Trend zu stärkerer Power in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta1, Beta2 und Gamma. Die Farbskala beinhaltet $-\log p$ mit einem Cutoff-Wert von 1.3 (dies entspricht $p < 0.05$, unkorrigiert). Im Anhang sind unter 8.3. Tabelle 3 alle signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe dargestellt. Zur Darstellung der Areale mit sowohl erniedrigter als auch erhöhter Power werden in Abbildung 9 die unkorrigierten Ergebnisse abgebildet.

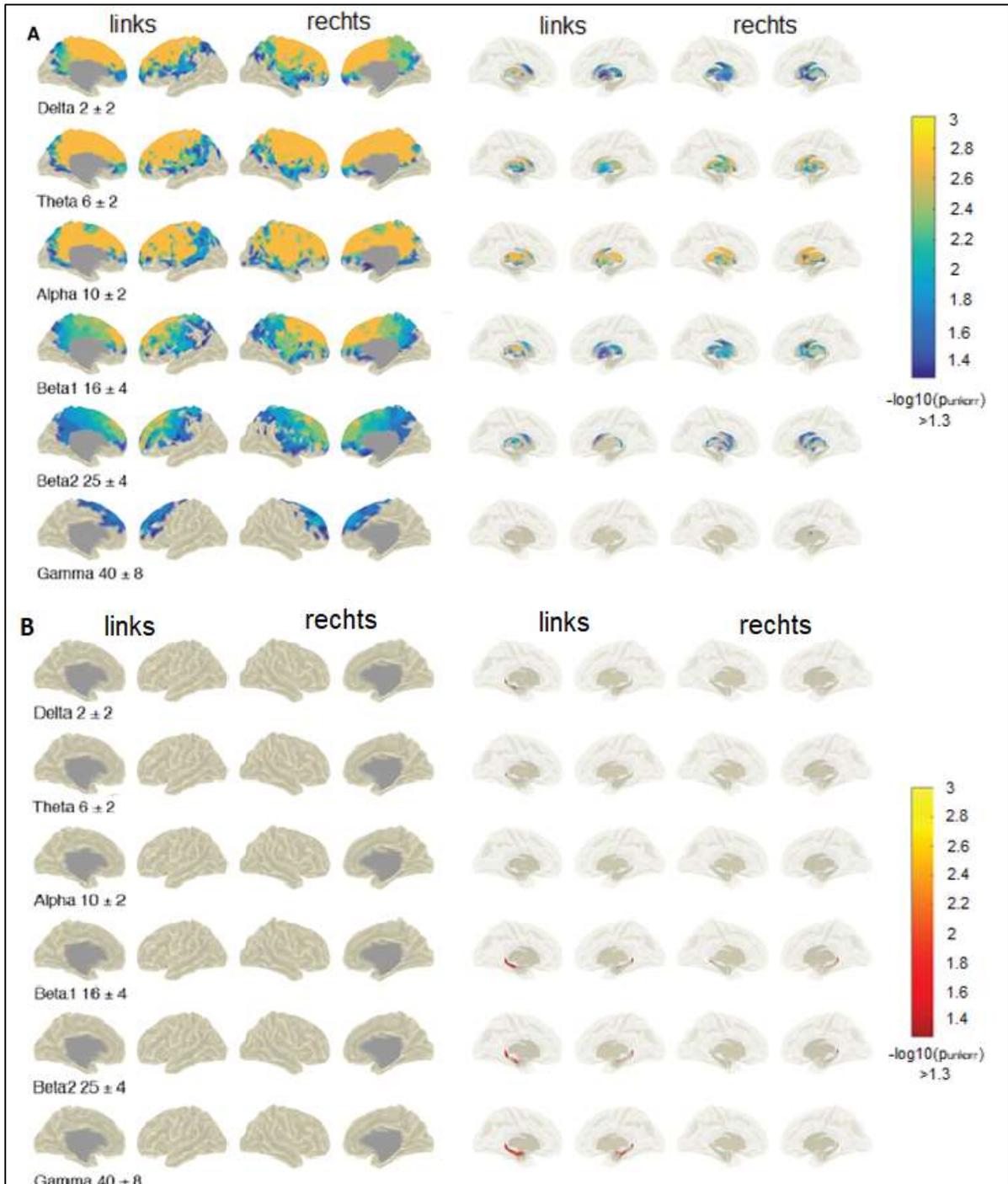


Abbildung 9: Unkorrigierte Gruppenunterschiede der Power auf Vertexebene

(A) Die Abbildung zeigt Muster von niedrigerer Power in der STX1B-LOF-Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sind unkorrigiert und dienen daher rein zur Veranschaulichung der involvierten Areale. Erkennbar ist ein Trend zu niedrigeren Werten der Patientengruppe in allen untersuchten Frequenzbändern. (B) Es zeigen sich nur wenige Areale (insbesondere der Hippocampus) mit einem Trend zu stärkerer Power bei den Patienten in Vergleich zur Kontrollgruppe in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta1, Beta2 und Gamma. Auch diese Ergebnisse sind unkorrigiert und dienen daher rein der Veranschaulichung der betroffenen Areale. Die Farbskala beinhaltet $-\log p$ mit einem Cutoff-Wert von 1.3 (dies entspricht $p < 0.05$, unkorrigiert).

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden Netzwerkstörungen bei Patienten mit STX1B-LOF-Mutation im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mittels funktioneller Netzwerkanalyse im Resting State-MEG untersucht. Es wurden 13 Patienten mit GEFS+ aufgrund einer STX1B-LOF-Mutation und 18 gesunde Kontrollprobanden miteinander verglichen. Hierbei zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede auf Ebene einzelner Hirnregionen (*source space*), die potenziell einen Endophänotypen der monogenen Epilepsie bei STX1B-LOF-Mutation darstellen.

Es zeigten sich in dieser Studie auf globaler Ebene eine signifikant geringere Konnektivität in den Frequenzbändern Delta, Theta und Alpha, sowie eine erhöhte Konnektivität im Gamma-Frequenzband. Auf Vertexebene wurden nach Fehlerkorrektur für multiples Testen signifikant geringere Konnektivitätswerte bei den Patienten in den niedrigeren Frequenzbändern Theta und Alpha im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen. Hierbei zeigten vor allem die linksseitigen temporalen und opercularen Regionen eine geringere Konnektivität. Eine auf Vertexebene erhöhte Konnektivität konnte im höheren Frequenzbereich (Beta1, Beta2 und Gamma) nachgewiesen werden, was sich jedoch nach FWE-Korrektur lediglich im Gammaband der zentralen und mesio-frontalen Regionen als signifikant erwies. Die Analyse der Spektralpower ergab signifikante Ergebnisse einer verringerten Power in den niedrigen Frequenzbereichen (Delta, Theta, Alpha, Beta1). Auf Vertexebene zeigten alle Frequenzbänder mit Ausnahme von Gamma (Delta, Theta, Alpha, Beta1 und Beta 2) signifikant geringere Werte der Power. Vor Fehlerkorrektur jedoch ergaben sich im Gruppenvergleich auf Vertexebene im Bereich des Hippocampus ein Trend zu stärkerer Power in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta1, Beta2 und Gamma.

Zusammenfassend zeigte sich eine Tendenz zu erniedrigter Konnektivität und Power bei Patienten mit STX1B-LOF-Mutation mit nur wenigen Arealen mit erhöhter Konnektivität. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten im Gruppenunterschied als Endophänotyp eine Netzwerkstörung der funktionellen

Konnektivität bei den STX1B-LOF-Mutationsträgern. Phänotypisch äußert sich diese Netzwerkstörung in Fieberkrämpfen und epileptischen Anfällen.

Netzwerkstörungen bei Epilepsiepatienten wurden bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht. Gestützt werden die Ergebnisse von reduzierter Konnektivität bei Epilepsie allgemein durch funktionelle MRT-Studien (Luo et al., 2012, Voets et al., 2012, Haneef et al., 2014), wobei kritisch angemerkt werden muss, dass bei der funktionellen MRT nicht die bioelektromagnetische Aktivität des Gehirns gemessen wird, sondern deren Perfusion, sodass Analogieschlüsse zwischen funktioneller MRT und MEG nicht zwangsläufig valide sind. Auch Studien bei fokalen Epilepsieformen konnten sowohl eine reduzierte funktionelle Konnektivität im Resting State-MEG als auch die in dieser Arbeit beobachtete erhöhte Konnektivität im Gamma-Frequenzband feststellen (Englot et al., 2015). Divergent dazu zeigen jedoch andere Forschungen in Resting State eine eher erhöhte funktionelle Konnektivität und erhöhte Power (Elshahabi et al., 2015, Hegner et al., 2018). Die Ergebnisse dieser anderen Studien untersuchten jedoch nicht das funktionelle Netzwerk von Patienten mit STX1B-LOF-Mutation, sondern Netzwerkstörungen von Patienten mit anderen Epilepsieformen (kryptogen fokale oder idiopathisch/genetisch generalisierte Epilepsie). Dies könnte die Divergenz der Ergebnisse erklären.

Bisher gibt es nach aktuellem Stand der Forschung keine MEG-Studien zu funktionellen Netzwerkstörungen bei monogen vererbten Epilepsien. Lediglich eine Studie von Stier et al. (2021) hat funktionelle Netzwerke von genetisch determinierten Epilepsien untersucht. Die von Stier et al. untersuchte genetisch generalisierte Epilepsie (GGE) wird jedoch im Unterschied zur STX1B-Mutation poly- und nicht monogen vererbt. Stier et al. untersuchten funktionelle Netzwerke der Patienten im Rahmen einer Geschwisterstudie im Resting State-MEG. Es wurden drei Gruppen gebildet aus (1) GGE-Patienten, (2) ihren gesunden Geschwistern und (3) gesunden nicht mit diesen verwandten Kontrollprobanden. Die Gruppe von Epilepsiepatienten wies im Vergleich zur Gruppe von gesunden Kontrollprobanden erhöhte Werte in der funktionellen Konnektivität in den Theta- bis Gamma-Bändern und in der Power sogar in den Delta- bis zur Gamma-Frequenzbändern auf. Die Werte der gesunden Geschwister fielen zwischen die

gemessenen Werte der Patienten und Kontrollen. Die Ergebnisse von Stier et al. weichen somit in den meisten Frequenzbändern von den Ergebnissen dieser Arbeit ab und könnte durch einen Unterschied zwischen polygenen Epilepsien und monogenen STX1B-Mutationen erklärt werden. Zudem konnte im Vergleich zu den hier vorliegenden Ergebnissen ein bilateraler Trend zu höherer Power über alle Frequenzbänder hinweg nachgewiesen werden (vor allem zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe) mit einem Fokus in den okzipital-parietalen und den temporalen Regionen sowie in den hippocampalen und subkortikalen Regionen (Stier et al., 2021). In dieser vorliegenden Arbeit zeigen die Abbildungen der Power vor Berechnung der FWER (siehe Abbildung 9) einen ebenso bilateralen kortikalen weit auslaufenden Trend zu jedoch niedrigerer Power über fast alle Frequenzen (Delta, Theta, Alpha und Beta1, auf Vertexebene auch in Beta2) hinweg. Eine erhöhte Power zeigte sich vor FWE-Korrektur auf Vertexebene mit Ausnahme von Alpha in allen Frequenzbändern ausschließlich in der hippocampalen Region der linken Hemisphäre.

Eine Gemeinsamkeit beider Studien liegt somit in einer (vor FWE-Korrektur) erhöhten Power in der Region des Hippocampus. Der Hippocampus könnte als Ort der gesteigerten Verbindung innerhalb des Netzwerkes dienen, während die Regionen mit verringerter Power eine schwächere Verbindung darstellen. Eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gesteigerte Power im Bereich des Hippocampus rückt damit den Fokus auf die Bedeutung dieses Gehirnareals. Der Hippocampus dient als Umschaltstelle von verschiedenen sensorischen Systemen. Er ist zuständig für die Gedächtniskonsolidierung und unterliegt zur Generierung von neuen Gedächtnisinhalten einer hohen synaptischen Plastizität (Mense, 2010). In dieser Relaisfunktion ist der Hippocampus besonders stark vernetzt. Da das Areal des Hippocampus somit eine Engstelle von vielen zusammenlaufenden sensorischen Informationen darstellt, können hier möglicherweise im Rahmen der STX1B-LOF-Mutation Verbindungen erhöhter Power besser sichtbar gemacht werden. Die Power stellt das Frequenzspektrum in einem Quellbereich dar und zeigt somit eine neuronale Aktivität in einem begrenzten Areal an. Auch Brookes et al. (2016) sehen Regionen mit gesteigerter Power als Ort des höheren Informationsaufkommens. Sie vergleichen - bildlich

gesprochen - das funktionelle Netzwerk des Gehirns mit einem Reisetransportsystem. Reisende können mit dem Auto, dem Zug oder mit dem Flugzeug über unterschiedliche Strecken von einem Knotenpunkt (einer Stadt) zur anderen reisen. Fällt aber eine dieser Transportmöglichkeiten aus, kompensieren die anderen den Ausfall durch eine stärkere Nutzung (Brookes et al., 2016). Im Fall einer STX1B-LOF-Mutation mit weit auslaufenden Clustern an erniedrigter Power wäre somit die Hippocampusregion stärker frequentiert, was sich möglicherweise in der erhöhten Power darstellt. Kramer und Cash (2012) sehen solche Regionen mit einer verstärkten Verbindung von Gehirnarealen sogar als Quelle eines epileptischen Anfalls. Sie untersuchten Patienten mit sowohl generalisierten als auch fokalen Epilepsieformen in unterschiedlichen Stadien des epileptischen Anfalls (interictal, onset, propagation, termination). Die interiktale Analyse ergab dabei eine mehr oder minder erhöhte Verbindung zwischen Hirnregionen im Gebiet der Ursprungsquelle von fokalen Anfällen, was sie als Ursache oder Treiber der Hypersynchronität bei einem epileptischen Anfall gesehen haben (Kramer and Cash, 2012).

Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des Hippocampus und epileptischen Anfällen sind vor allem bei Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) bekannt. Bei vielen Patienten mit therapieresistenter TLE kann eine Hippocampussklerose festgestellt werden. Dabei ist jedoch weitestgehend unklar wie sie sich gegenseitig beeinflussen: Ist die Hippocampussklerose die Ursache oder die Folge der Epilepsie (Chatzikonstantinou, 2014)? Der Zusammenhang zwischen Fieberkrämpfen in der Kindheit und TLE mit Hippocampussklerose im Erwachsenenalter wurde von Cook et al. (1993) untersucht. Untersuchungen des Hippocampus solcher TLE-Patienten zeigen im MRT einen Volumenverlust (Atrophie) des Hippocampus. Als eine Ursache dieser Atrophie werden hypoxische und hypoglykämische Schädigungen des Gehirns vermutet (Cook et al., 1993). Patienten mit generalisierten epileptischen Anfällen oder Fieberkrämpfen zeigen häufig während des akuten Anfalls eine Zyanose der Lippen. Dies kommt durch den erhöhten Tonus der Muskulatur (einschließlich der Atemhilfsmuskulatur) zustande und führt somit zu einer insuffizienten Atemtätigkeit mit vorübergehender Hypoxie. Bei langjährigen TLE-Patienten

kommt es deswegen häufig zu einer Hippocampussklerose. Frings et al. (2009) untersuchten Patienten mit unilateraler Hippocampussklerose im fMRT (funktionellen MRT) während der Lösung von Gedächtnisaufgaben. Auch sie konnten zeigen, dass die Schädigung des linken Hippocampus zu einer reduzierten funktionellen Konnektivität auch in weit entfernten Gehirnarealen führen (Frings et al., 2009). Die in dieser vorliegenden Arbeit beobachtete erhöhte Power stellt möglicherweise den Endophänotyp eines somit nicht atrophierten jedoch funktionell veränderten Hippocampus dar. Ob das GEFS+-Syndrom jedoch Ursache oder Auswirkung dieser Veränderung des funktionellen Netzwerkes des Hippocampus darstellt, bleibt offen. Zudem sind Vergleiche von Ergebnissen der Konnektivität und der Power schwierig, da sie unterschiedliche Maße darstellen, da Power lediglich die Amplitude eines oszillierenden Signals darstellt und Konnektivität die Kohärenz oder Synchronität zwischen einzelnen Signalgebern quantifiziert.

Neben den diskutierten Veränderungen im Bereich des Hippocampus fanden sich im Gruppenvergleich in den linksseitigen temporalen und opercularen Regionen ebenfalls eine erniedrigte Konnektivität in der Theta- und Alphafrequenz. Diese Ergebnisse erwiesen sich auch nach FWE-Korrektur als signifikant. Während der Temporallappen den Bereich unterhalb des Sulcus lateralis darstellt, bilden diejenigen Kortexabschnitte das Operculum (von lat. „Deckelchen“), die die Insula bedecken (Mense, 2010). Das Operculum gilt als Sitz des motorischen Sprachzentrums, während der Temporallappen vielfältige Aufgaben erfüllt. Neben dem Sitz des auditorischen Cortex, befindet sich auch der Hippocampus in der Temporalregion. Das menschliche STX1B-Gen zeigt nach der Datenbank des Scripps Research Institute *BioGPS* (<http://biogps.org>) eine hohe Expression im Temporallappen. Die im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe hier erniedrigte Konnektivität bei der Patientengruppe könnte somit direkt die fehlende Funktionsfähigkeit des STX1B zeigen. Auch Jin et al. (2015) untersuchten Patienten mit TLE und Hippocampussklerose. Sie zeigten, dass vor allem linksseitige Veränderungen des Hippocampus zu signifikanten Veränderungen der Konnektivität führen. Die rechte Seite vermuteten Jin et al. als besser im Gesamtgehirn verbunden. Zudem sprachen sie der linken Seite

eine höhere Vulnerabilität gegenüber Schädigungen zu (Jin et al., 2015). In Zusammenschau der Ergebnisse könnte somit die erhöhte Power im umgrenzten Bereich des linken Hippocampus als ein Hinweis auf eine Verbindungsstraße zwischen diesen verbreiteten Arealen mit erniedrigter Konnektivität aufgrund des in diesem Areal besonders stark ausgeprägten Verlustes an funktionsfähigem Syntaxin gesehen werden.

Neben den bereits diskutierten Annahmen zu den Ergebnissen dieser Arbeit können weitere Anhaltspunkte in den bereits eingehender erforschten funktionellen Netzwerkanalysen anderer Erkrankungen (beispielsweise Parkinson) gefunden werden. Bosboom et al. (2009) fanden im funktionellen Netzwerk von Patienten mit Parkinson eine erniedrigte Konnektivität des Gamma-Frequenzbandes im zentralen und parietalen Gehirnareal, das durch den Verlust von cholinergischer Aktivität verursacht werden könnte. Dementsprechend könnte der Verlust von anatomischen neuronalen Verbindungen zwischen Gehirnarealen im Rahmen dieser degenerativen Erkrankung eine mutmaßliche Ursache für eine reduzierte funktionelle Konnektivität sein. Hier gehen Bosboom et al. sogar weiter und stellen wie Brookes et al. (Brookes et al., 2016) die Vermutung auf, dass die bei den Parkinson-Patienten beobachtete erhöhte Konnektivität als Kompensationsmechanismus der noch vergleichsweise gesunden Netzwerkregionen gesehen werden könnte (Bosboom et al., 2009). Dies würde die oben beschriebene Annahme des Hippocampus als Verbindungsstraße unterstützen. Andere Studien zu Netzwerkanalysen bei Parkinson zeigen sogar eine Ausweitung der Netzwerkstörung im Laufe des Krankheitsprozesses. Im frühen Krankheitsstadium kann eine erhöhte funktionelle Konnektivität in der Alpha-Frequenz beobachtet werden, die sich im weiteren Verlauf des degenerativen Prozesses auf erhöhte Konnektivitätswerte in den Theta-, Alpha- und Beta-Bändern ausweiten (Stoffers et al., 2008). Dies verdeutlicht, wie Symptome und deren Progress anhand endophänotypischer Veränderungen des funktionellen Netzwerkes symptomatisch sichtbar werden können. Im Fall der

STX1B-LOF-Mutation sistieren die Symptome des GEFS+ jedoch im Laufe des Lebens, was eine Anpassung des Gehirns an die Störungen des funktionellen Netzwerkes im Krankheitsverlauf bedeuten könnte. Diese Arbeit analysierte jedoch das funktionelle Netzwerk aller Patienten (unabhängig von ihrem Alter) als Gruppe, was zwar Veränderungen des Netzwerkes bei STX1B-LOF-Mutation aufzeigt, jedoch keine Aussage zum lebenszeitlichen Verlauf dieser Netzwerkstörung erlaubt.

Die hier vorliegende Arbeit konnte als Endophänotyp eine funktionelle Netzwerkstörung in der Gruppe der STX1B-LOF-Patienten im MEG nachweisen. Alle 13 Patienten wiesen als gemeinsamen Genotyp eine vererbte LOF-Mutation des STX1B-Gens auf. Aus genetischer Hinsicht war die untersuchte Patientengruppe sehr homogen. Der daraus in den meisten Patienten resultierende Phänotyp sind die Symptome des GEFS+. Die Symptome mit Fieberkrämpfen und epileptischen Anfällen zeigten sich jedoch variabel: Nur drei Patienten berichteten nie einen epileptischen Anfall erlitten zu haben, 5 erlitten einen oder mehrere Fieberkrämpfe, 10 zeigten einen oder mehrere epileptische Anfälle. 9 dieser Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Messungen keine antikonvulsiven Medikamente ein. Ein Patient war zum Zeitpunkt der Messungen bei etwa 2 GTKA pro Monat mit einer Dauermedikation in Therapie (vgl. Anhang 8.1. Tabelle 1: Patientenübersicht). Trotz der phänotypischen Unterschiede wiesen alle Patienten die endophänotypische funktionelle Netzwerkstörung auf. Endophänotypische Veränderungen sind bei gesunden Verwandten von betroffenen Familienmitgliedern häufiger anzutreffen als in der Normalbevölkerung, führen jedoch nicht zwingend zum Ausbruch einer phänotypisch sichtbaren Erkrankung (Gottesman and Gould, 2003). Dies lässt vermuten, dass es noch weitere Faktoren, z.B. Umweltfaktoren, zum Ausbruch einer Erkrankung benötigt werden.

Die STX1B-LOF-Mutation führt zu einer Störung der Glutamat- (exzitatorisch) und GABA- (inhibitorisch) Freisetzung in den synaptischen Spalt. Daraus kann die Vermutung abgeleitet werden, dass es damit zu einer Imbalance zwischen

dem exzitatorischen Effekt von Glutamat und dem inhibitorischen Effekt von GABA kommt, der durch einen zusätzlichen Trigger (Hyperthermie bei Fieber) einen Anfall auslöst (Medrihan et al., 2015, Burghardt et al., 2021). Sichtbare Hinweise auf diese Imbalance gibt eine Studie, die die Auswirkungen nach Gabe von Diazepam im EEG untersuchte. Diazepam ist ein GABA-A-Agonist, der somit die Wirkung von GABA im zentralen Nervensystem unterstützt. Nach Einnahme von Diazepam (GABA) als inhibitorischen Neurotransmitter zeigten die Probanden im EEG eine Erhöhung im Beta-Frequenzband (Madhavan et al., 2013). Durch die STX1B-LOF-Mutation der Patientengruppe dieser Arbeit kommt es jedoch im Gegenteil zu einer verringerten Ausschüttung von GABA in den synaptischen Spalt und einer Reduzierung der inhibitorischen Wirkung dieses Neurotransmitters. Dazu passend zeigte sich eine Erniedrigung der Power im Beta1-Band auf globaler Ebene und beider Beta-Bändern auf Vertexebe. Die erniedrigte Beta(1)-Power stellt somit einen möglichen endophänotypischen Marker für die gestörte GABA-Freisetzung bei einer STX1B-LOF-Mutation dar.

Ein weiterer Hinweis einer endophänotypischen Veränderung bei STX1B-LOF-Mutation könnte die beobachtete erniedrigte Power der Frequenzen Delta, Theta, Alpha und Beta1 (und im Cluster Beta 2) darstellen. Die Power dieser 4 Frequenzen zeigen im EEG (und MEG) eine hohe genetische Erbllichkeit (Zietsch et al., 2007). Durch die monogene Vererbung der STX1B-LOF-Mutation können weitere störende Einflüsse auf diese MEG-Ergebnisse weitestgehend ausgeschlossen werden und könnten als weiteren Beleg für die eben zitierte Studie von Zietsch et al. dienen.

Ein funktionsfähiges STX1B-Gen ist für die Lebens- und Funktionsfähigkeit der Neuronen unerlässlich (Vardar et al., 2020). Die von Schubert et al. (Schubert et al., 2014) gefundenen Mutationen des STX1B-Gens führen somit entweder zu einem gehäuften Absterben der betroffenen Neuronen oder dessen eingeschränkter Funktionsfähigkeit. Die Insertion- und Deletionsmutation des STX1B (STX1BlnDel) zeigte laut Vardar et al. die einschneidendsten Veränderungen des Proteins. Einschränkung der Funktion bei STX1BlnDel

kommt durch die veränderte Helix-Struktur von einer offenen zu einer geschlossenen Formation des Proteins zustande. Dadurch wird die Anbindung an seinen Verbindungspartner Munc18-1 verhindert (Dulubova et al., 1999). Zudem sind diese Proteine thermoinstabiler und somit weniger überlebensfähig als unmutierte (gesunde) Proteine. In einer der Familien dieser Studie konnte eine solche Insertion-Deletion-Mutation als Variante der STX1B-LOF-Mutation nachgewiesen werden (s. Abbildung 3: Stammbaum Familie 1). In den von dieser Studie erfassten STX1B-LOF-Mutationsträgern kam es somit zu einer Haploinsuffizienz oder zu einer heterozygoten Expression des Gens. (Schubert et al., 2014, Wolking et al., 2019, Vardar et al., 2020). Trotz dieser genetisch festgelegten Netzwerkstörung sistieren bei den meisten der Familienmitglieder die Symptome des GEFS+ im Laufe des Lebens. Dies könnte zum einen an der Vulnerabilität des heranreifenden kindlichen Gehirns liegen und zum anderen an den oben diskutierten Anpassungen an die Netzwerkstörungen im Laufe des Heranwachsens durch die Plastizität des Gehirns.

Aktuelle Forschungen aus China sind sogar einen Schritt in der Differenzierung des STX1B-Gens weiter gegangen. Wang et al. (2021) haben im STX1B-Gen von 1.000 Epilepsiepatienten in der Bevölkerung der chinesischen Stadt Han 7 verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single nucleotide polymorphisms, SNP) gefunden und auf ihr Risiko für die Entstehung von Epilepsie und ihre Medikamentenresistenz untersucht. Dabei fanden sie eine Variante des STX1B (STX1B rs140820592), welches durch Regulation der STX1B-Expression das Risiko für epileptische Anfälle als auch für eine medikamentenresistente Epilepsie in Vergleich zu den anderen 6 Varianten senkt (Wang et al., 2021). Dies könnte bedeuten, dass zusätzlich zur STX1B-LOF-Mutation auch anderweitige genetische Varianten des STX1B-Gens einen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität ausüben können. Hierzu würde sich eine Analyse der funktionellen Konnektivität dieser 6 Varianten im gegenseitigen und im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit lohnen.

Diese Arbeit bietet durch die Kenntnis des genetischen Hintergrundes der untersuchten Patienten eine Basis zum Verständnis und erste Ansätze zur Interpretation von Veränderungen des funktionellen Netzwerkes. Generell hat

das wissenschaftliche Interesse an der Erforschung von funktionellen Netzwerken in den letzten Jahren stark zugenommen. So diskutieren van Diessen et al. (2015) Möglichkeiten und Methoden in der wissenschaftlichen Erforschung von funktionellen Netzwerken und heben hierfür die Bedeutung von EEG und MEG hervor. Die Nutzung der Kenntnisse aus diesen Untersuchungsmodalitäten erstrecken sich dabei sowohl auf physiologische als auch dysfunktionelle Zustände, die zu unterschiedlichen Krankheiten führen können (van Diessen et al., 2015). Ein wachsendes Verständnis zu funktionellen Netzwerken könnte im weiteren Verlauf zum Wissen über Pathomechanismen und schließlich zu therapeutischen Möglichkeiten der zugrundeliegenden Erkrankungen beitragen. So wird die Ursache für die Initiation und Ausbreitung eines epileptischen Anfalls eher in einer Netzwerkstörung vermutet als in einem einzelnen fokalen Schrittmacher gesehen (Chavez et al., 2010, Wilke et al., 2011).

Dennoch bleiben offene Fragen vor allem aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse in den bisher unternommenen Analysen. So betrachten Douw et al. (2010) eine erhöhte Konnektivität im Theta-Band nach einem erstmaligen epileptischen Anfall als Hinweis für die Diagnose einer Epilepsie. Auch bei unauffälligem EEG erachten sie eine erhöhte Konnektivität im Theta-Band mit einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von 73% als Hinweis für eine Diagnose (Douw et al., 2010). In unseren Ergebnissen war die Konnektivität des Theta-Bandes hingegen geringer trotz teilweise mehrmaligen epileptischen Anfällen in der Anamnese.

Die oben diskutierten Rückschlüsse auf die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse unterliegen jedoch einigen Limitationen. Brookes et al. weisen bei der Interpretation von Ergebnissen zu funktioneller Konnektivität aus MEG-Versuchen auf das *Inverse Problem* hin (Brookes et al., 2011a) Das *inverse Problem* definiert Alfred Louis folgendermaßen (Louis, 1989):

„Ist die *direkte* Messung der Eigenschaften eines Objektes nicht möglich, sondern muss man von *indirekten* Beobachtungen auf diese Größe zurückschließen, diese identifizieren, so sprechen wir von einem *inversen Problem* oder auch von einem *Identifizierungsproblem*.“

Das *inverse Problem* muss nach Brookes et al. stets bedacht, kann aber nie ganz vermieden werden. Zum inversen Problem in MEG-Studien können folgende Fehlerquellen beitragen: Im dreidimensionalen Kopfmodell werden elektromagnetische Felder, die von einem einzelnen Ursprung ausgehen von multiplen MEG-Sensoren erfasst. Zudem müssen auch entfernt liegende Signale nicht zwingend unabhängig voneinander wirken. Darüber hinaus erfasst selbst das MEG mit 275 Sensoren lediglich Streuungsfelder von tangential verlaufender elektrischer Aktivität (Schoffelen and Gross, 2009). Damit bleiben einige Signale ungesehen (signal leakage), die beispielsweise durch ein EEG erfasst werden könnten. Alle diese Faktoren können zur Annahme einer falschen Konnektivität führen (Brookes et al., 2011a).

Durch Messungen in Resting State wird das Gehirn im Ruhezustand, also ohne Vorgabe einer spezifischen Aufgabenstellung, untersucht. Dementsprechend ist die Interpretation der Frequenzbänder und vor allem ihrer Abweichungen von den gesunden Kontrollprobanden schwierig. Erfüllen beispielsweise Versuchsprobanden während der MEG-Erhebung eine spezifische Aufgabe (wie die Bewegung eines Fingers), kann direkt die intraindividuelle Veränderung zwischen der Ruhe- (Frequenzbänder ohne Fingerbewegung) und Aktionsphase (Veränderungen der Frequenzbänder bei Fingerbewegung) beobachtet werden. Dies erleichtert die Interpretation erheblich (Brookes et al., 2011b).

Leider werden Forschungen zu funktionellen Netzwerken bisher uneinheitlich untersucht, was die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse beeinträchtigt. Wünschenswert wären hier methodisch einheitlich durchgeführte Untersuchungen. Van Mierlo et al. schlagen zum Zwecke der Nutzbarmachung

von Wissen zur Konnektivität noch folgende Schritte bis zum klinischen Gebrauch vor (van Mierlo et al., 2019):

- (I) Die Methoden zur Gewinnung von Konnektivitätsdaten müssen standardisiert und durch invasive Aufnahmen in großen Patientenkohorten validiert werden.
- (II) Zudem sollten für den klinischen Gebrauch Software erstellt werden, die benutzerfreundlich und mit geringem zeitlichem Aufwand verbunden sind.
- (III) Weitere prospektive Studien zur Validierung sind notwendig um den zusätzlichen Nutzen von Herdkonnektivität im Vergleich zu den gängigen visuellen Analysen in heterogenen Patientengruppen zu verdeutlichen.
- (IV) Zuletzt müssen Standardparadigmen und entsprechende Analyseschritte entwickelt werden, die die Funktionsweise eloquenter Hirnarealen erlauben.

Zur besseren Vergleichbarkeit von strukturellen und funktionellen Netzwerken wurde in dieser Studie – und dies schlagen auch andere Forschungen vor (Elshahabi et al., 2015, Hegner et al., 2018, Stier et al., 2021, Marquetand et al., 2019b) – ein individualisiertes 3D-Kopfmodell über *Freesurfer* und *SUMA* erstellt und in diese anatomische Grundlage die gewonnenen MEG-Daten mit Hilfe eines Einschalenmodells (*single shell-model*) eingebettet. Dies erlaubt Rückschlüsse nicht nur auf die beobachteten Frequenzbänder, sondern auch ihre Lokalisation im Gehirn aller Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Bastos und Schoffelen haben unterschiedliche Methoden zur Erforschung von funktionellen Netzwerken verglichen und mahnen zu Vorsicht beim Vergleich von unterschiedlich durchgeführten Netzwerkanalysen (Bastos and Schoffelen, 2016). Zudem weisen mehrere Forschungen darauf hin, dass funktionelle Netzwerkstörungen bei Patienten mit Epilepsie mit fokalen und/oder generalisierten epileptischen Anfällen auch über das epileptogene Areal hinausgehen (Horstmann et al., 2010, Wu et al., 2014, Elshahabi et al., 2015, Tracy and Doucet, 2015, Hegner et al., 2018), was zusätzlich bei der Suche nach der Lokalisation einer Veränderung beachtet werden sollte.

Limitationen für MEG-Analysen entstehen in erster Linie bereits vor oder während den Messungen. Wie bereits geschildert wurden die Probanden zur Vermeidung solcher Limitationen in Resting State und unter Ausschluss von externen Störfaktoren untersucht. Zusätzlich wurden weitere potenzielle Einflussfaktoren im Vorfeld ausgeschlossen, die bei der Messung mit den hochsensitiven Sensoren des MEGs sichtbar werden könnten (Störungen durch Metalle, elektromagnetischen Störquellen, usw.). Bei jeder MEG-Auswertung werden durch Artefaktkorrektur Störfaktoren wie Augenbewegungen, der Herzschlag und Vigilanzänderungen (beispielsweise das Einschlafen von Versuchspersonen) herausgefiltert. Die MEG-Daten können jedoch von weiteren Einflussfaktoren verändert werden, die nicht standardisiert erfasst werden. Eine Studie von Siepmann und Kirch (2002) konnte beispielsweise nachweisen, dass Koffeinkonsum vor EEG-Messungen bei geöffneten Augen zu signifikanten Senkungen der Power in den frontalen, parietalen, okzipitalen und zentralen Elektroden beider Hemisphären führt. Dies betrifft die Alpha1- und Alpha2-, Beta1-Bänder und vereinzelte Ableitungen der Delta- und Theta-Bänder. Bei geschlossenen Augen waren die EEG-Veränderungen auch sichtbar, jedoch nicht signifikant (Siepmann and Kirch, 2002). Auch Erkrankungen des ZNS können zu ableitbaren Veränderungen im MEG führen. Grunderkrankungen wie ADHS zeigen veränderte MEG-Frequenzen mit einer reduzierten kortikalen Gamma-Aktivität, vor allem ohne oder vor Medikamenteneinnahme (Wilson et al., 2012). EEG- und MEG-Studien zeigen Unterschiede im funktionellen Netzwerk zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen (Fingelkurts et al., 2007, Nugent et al., 2015). Auch die Einnahme von Medikamenten kann je nach Wirkstoff die Ergebnisse von MEG-Messungen beeinflussen (Muthukumaraswamy, 2014, Kähkönen, 2006, Nutt et al., 2015). Um auch solche Störquellen vermeiden zu können wurden alle Vorerkrankungen (zusätzlich zur Epilepsie), die Einnahme von Antikonvulsiva aber auch von anderen Medikamenten explizit von jedem Teilnehmer erfragt und vermerkt. Durch die sorgsame Auswahl und Artefaktkorrektur der erfassten MEG-Daten können die Ergebnisse dieser Arbeit als valide und als möglichst frei von Störfaktoren betrachtet werden.

Wünschenswert wären weitere Untersuchungen zu funktionellen Netzwerken von (monogenen) Epilepsien, um noch mehr über die Pathophysiologie von Anfällen zu lernen. In dieser Arbeit wurde zudem ein vergleichsweise kleines Probandenkollektiv aufgrund der bisher nicht standardisiert durchgeführten genetischen Untersuchung von familiär gehäuften Epilepsien und/oder Fieberkrämpfen untersucht. Interessant wäre die systematische genetische Untersuchung von Familien mit gehäuften Auftreten von Fieberkrämpfen und Epilepsie. Somit wäre auch eine Erweiterung des untersuchten Patientenkollektivs mit einer STX1B-LOF-Mutation erstrebenswert und möglich, um vielleicht bisher nicht signifikante Unterschiede besser diskutieren zu können.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Das GEFS+ ist ein Syndrom, welches genetisch vererbt wird und zur Entwicklung von epileptischen Anfällen und/oder zu Fieberkrämpfen führt. Die monogen vererbte LOF-Mutation des STX1B-Gens ist als Ursache eines GEFS+ in einer Studie von Schubert et al. (Schubert et al., 2014) identifiziert worden. Ziel der hier vorliegenden MEG-Studie war es Patienten mit bekannter STX1B-LOF-Mutation auf Störungen des funktionellen Netzwerkes zu untersuchen, um damit einen potenziellen Endophänotyp bei den betroffenen Patienten zu finden.

Es wurden 13 Patienten aus 3 Familien mit nachgewiesener STX1B-LOF-Mutation mit diesen in Alter und Geschlecht entsprechenden 18 gesunden Kontrollprobanden zu dieser Studie herangezogen. Es wurde für jeden Patienten und Kontrollprobanden aus MRT-Aufnahmen ein individuelles Modell des Kopfes rekonstruiert und gemäß eines fsaverage-Gehirns angeglichen. Die kortikalen und subkortikalen Oberflächen jedes Einzelnen wurden in insgesamt 2338 Vertices unterteilt. Neuromagnetische Hirnaktivität wurden mit MEG in einer Ruhemessung (Resting State) aufgezeichnet. Für die Analyse wurden die MEG-Daten auf Artefakte untersucht und in 10-sekündige Zeitabschnitte eingeteilt, die

nachweislich einen wachen und entspannten Zustand des einzelnen Probanden widerspiegeln. Diese prozessierten MRT-Daten wurden schließlich mit den MEG-Datensätzen mit Hilfe eines Einschalenmodells des Kopfes (*single-shell model*) (Nolte, 2003) fusioniert. Damit konnten die neuronalen Quellen der Aktivität einzelner Frequenzbänder auf ihren räumlichen Ursprung berechnet und korrelierte Aktivitäten verschiedener Vertexpunkte mittels der imaginären Konnektivität (ImCoh) bestimmt werden. Als letzter Schritt erfolgte die statistische Auswertung der erhaltenen Ergebnisse.

Die Ergebnisse zeigten eine Störung des funktionellen Netzwerkes im Gruppenvergleich. Auf globaler Ebene wiesen die Patienten eine signifikant geringere Konnektivität des gesamten Netzwerkes in den Frequenzbändern Delta, Theta und Alpha auf. Das Gamma-Band zeigte eine erhöhte Konnektivität. Auf Vertexebene konnten in den linksseitigen temporalen und opercularen Regionen eine signifikant geringere Konnektivität der Alpha- und Theta-Frequenzen nachgewiesen werden.

Die Analyse der spektralen Aktivitäten ergab signifikant niedrigere globale Werte in den Delta- Theta- Alpha- und Beta1- (und als auslaufende Cluster zusätzlich in Beta2-) Bändern. Eine stärkere Power konnte lediglich vor einer FWE-Korrektur in fast allen Frequenzbändern (mit Ausnahme des Alpha-Bandes) im Bereich des Hippocampus beobachtet werden.

Diese Studie stellt nach aktuellem Forschungsstand die erste Arbeit dar, die funktionelle Netzwerkstörungen bei monogen vererbter Epilepsie analysiert. Es liegen somit kaum Vergleichswerte vor. Ein Wissenszuwachs zu monogen vererbten Erkrankungen (neben Epilepsie) könnten jedoch eine Basis zum Verständnis des funktionellen Netzwerkes liefern da bei solchen Erkrankungen der exakte genetische Ursprung und die Pathophysiologie bekannt sind. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Stichprobe, die zu dieser Arbeit herangezogen werden konnte, wären weitere identisch durchgeführte Analysen von Familien mit einer GEFS+ bei STX1B-LOF-Mutation wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

- BARKLEY, G. L. & BAUMGARTNER, C. 2003. MEG and EEG in Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 20, 163-178.
- BASTOS, A. M. & SCHOFFELLEN, J.-M. 2016. A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9.
- BOSBOOM, J., STOFFERS, D., WOLTERS, E. C., STAM, C. J. & BERENDSE, H. W. 2009. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *Journal of neural transmission*, 116, 193-202.
- BRAFF, D. L., FREEDMAN, R., SCHORK, N. J. & GOTTESMAN, I. I. 2007. Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 21-32.
- BRANDT, C. 2016. *Epilepsien in Zahlen* [Online]. Dt. Gesellschaft für Epileptologie. Available: <http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,387,aid,217.html> [Accessed 24.05.2022].
- BROOKES, M. J., HALE, J. R., ZUMER, J. M., STEVENSON, C. M., FRANCIS, S. T., BARNES, G. R., OWEN, J. P., MORRIS, P. G. & NAGARAJAN, S. S. 2011a. Measuring functional connectivity using MEG: methodology and comparison with fcMRI. *Neuroimage*, 56, 1082-1104.
- BROOKES, M. J., TEWARIE, P. K., HUNT, B. A., ROBSON, S. E., GASCOYNE, L. E., LIDDLE, E. B., LIDDLE, P. F. & MORRIS, P. G. 2016. A multi-layer network approach to MEG connectivity analysis. *Neuroimage*, 132, 425-438.
- BROOKES, M. J., WOOLRICH, M., LUCKHOO, H., PRICE, D., HALE, J. R., STEPHENSON, M. C., BARNES, G. R., SMITH, S. M. & MORRIS, P. G. 2011b. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 16783-16788.
- BURGHARDT, K., BABA, N., SCHREYER, I., GRANEß, I. & HÜBNER, C. A. 2021. STX1B-related epilepsy in a 24-month-old female infant. *Epilepsy & Behavior Reports*, 15, 100391.
- CAMFIELD, P. & CAMFIELD, C. 2015. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 124-133.
- CHATZIKONSTANTINOY, A. 2014. Epilepsy and the hippocampus. *The Hippocampus in Clinical Neuroscience*, 34, 121-142.
- CHAVEZ, M., VALENCIA, M., NAVARRO, V., LATORA, V. & MARTINERIE, J. 2010. Functional Modularity of Background Activities in Normal and Epileptic Brain Networks. *Physical Review Letters*, 104, 118701.
- COOK, M., FISH, D., SHORVON, S., STEVENS, J. & KUKS, J. 1993. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *The Lancet*, 342, 1391-1394.
- DALE, A. M., FISCHL, B. & SERENO, M. I. 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9, 179-194.
- DOUW, L., DE GROOT, M., VAN DELLEN, E., HEIMANS, J. J., RONNER, H. E., STAM, C. J. & REIJNEVELD, J. C. 2010. 'Functional connectivity' is a sensitive predictor of epilepsy diagnosis after the first seizure. *PLoS one*, 5, e10839.
- DULUBOVA, I., SUGITA, S., HILL, S., HOSAKA, M., FERNANDEZ, I., SÜDHOF, T. C. & RIZO, J. 1999. A conformational switch in syntaxin during exocytosis: role of munc18. *The EMBO Journal*, 18, 4372-4382.

- ELSHAHABI, A., KLAMER, S., SAHIB, A. K., LERCHE, H., BRAUN, C. & FOCKE, N. K. 2015. Magnetoencephalography Reveals a Widespread Increase in Network Connectivity in Idiopathic/Genetic Generalized Epilepsy. *PLoS One*, 10(9).
- ENGEL JR, J., THOMPSON, P. M., STERN, J. M., STABA, R. J., BRAGIN, A. & MODY, I. 2013. Connectomics and epilepsy. *Current opinion in neurology*, 26, 186.
- ENGLOT, D. J., HINKLEY, L. B., KORT, N. S., IMBER, B. S., MIZURI, D., HONMA, S. M., FINDLAY, A. M., GARRETT, C., CHEUNG, P. L., MANTLE, M., TARAPORE, P. E., KNOWLTON, R. C., CHANG, E. F., KIRSCH, H. E. & NAGARAJAN, S. S. 2015. Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*, 138, 2249-2262.
- FINGELKURTS, A. A., FINGELKURTS, A. A., RYTSÄLÄ, H., SUOMINEN, K., ISOMETSÄ, E. & KÄHKÖNEN, S. 2007. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Human Brain Mapping*, 28, 247-261.
- FISCHL, B., SERENO, M. I. & DALE, A. M. 1999. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9, 195-207.
- FISHER, R. S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLU, A., BOGACZ, A., CROSS, J. H., ELGER, C. E., ENGEL JR, J., FORSGREN, L., FRENCH, J. A. & GLYNN, M. 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55, 475-482.
- FRINGS, L., SCHULZE-BONHAGE, A., SPREER, J. & WAGNER, K. 2009. Remote effects of hippocampal damage on default network connectivity in the human brain. *Journal of neurology*, 256, 2021-2029.
- FRISTON, K. J. 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, 1, 13-36.
- GOTTESMAN, I. I., PH.D., HON. F.R.C.PSYCH. , AND GOULD, T. D., M.D. 2003. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- GOTTESMAN, I. I. & SHIELDS, J. 1972. Schizophrenia and genetics. A twin study vantage point. *ACAD. PRESS, NEW YORK, NY*.
- GROSS, J., KUJALA, J., HÄMÄLÄINEN, M., TIMMERMANN, L., SCHNITZLER, A. & SALMELIN, R. 2001. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 694-699.
- HANEEF, Z., LENARTOWICZ, A., YEH, H. J., ENGEL JR, J. & STERN, J. M. 2014. Network analysis of the default mode network using functional connectivity MRI in temporal lobe epilepsy. *Journal of visualized experiments: JoVE*.
- HEGNER, Y. L., MARQUETAND, J., ELSHAHABI, A., KLAMER, S., LERCHE, H., BRAUN, C. & FOCKE, N. K. 2018. Increased functional MEG connectivity as a hallmark of MRI-negative focal and generalized epilepsy. *Brain topography*, 31, 863-874.
- HORSTMANN, M.-T., BIALONSKI, S., NOENNIG, N., MAI, H., PRUSSEIT, J., WELLMER, J., HINRICHS, H. & LEHNERTZ, K. 2010. State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clinical Neurophysiology*, 121, 172-185.
- JEFFERSON, L. *Neuroimaging Processing : Overview, Limitations, pitfalls, etc. etc.* [Online]. Available: <https://slideplayer.com/slide/4281020/%20Jefferson,%20L>. [Accessed 24.05.2022].
- JIN, S.-H., JEONG, W. & CHUNG, C. K. 2015. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is a network disorder with altered cortical hubs. *Epilepsia*, 56, 772-779.
- KÄHKÖNEN, S. 2006. Magnetoencephalography (MEG): a non-invasive tool for studying cortical effects in psychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 367-372.
- KEARNEY, J. A. 2015. Synaptopathies Heat Up: Mutations in STX1B in Fever-Associated Epilepsies. *Epilepsy Curr*, 15, 138-139.

- KRAMER, M. A. & CASH, S. S. 2012. Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist*, 18, 360-372.
- KURLEMANN, G. 2021. Fieberkrämpfe. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 169, 69-80.
- LERCHE, H. & NEUBAUER, B. 2011. Genetische Untersuchungen bei Epilepsien. Springer, 85-86.
- LERCHE, H., WEBER, Y., BAIER, H., JURKAT-ROTT, K., DE CAMARGO, O. K., LUDOLPH, A., BODE, H. & LEHMANN-HORN, F. 2001. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology*, 57, 1191-1198.
- LOUIS, A. K. 1989. *Inverse und schlecht gestellte Probleme*, B. G. Teubner, 7.
- LUO, C., QIU, C., GUO, Z., FANG, J., LI, Q., LEI, X., XIA, Y., LAI, Y., GONG, Q. & ZHOU, D. 2012. Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: a resting-state fMRI study. *PLoS one*, 7, e28196.
- MADHAVAN, D., HEINRICHS-GRAHAM, E. & WILSON, T. W. 2013. Whole-brain functional connectivity increases with extended duration of focal epileptiform activity. *Neuroscience letters*, 542, 26-29.
- MARQUETAND, J. 2019. Reduced network connectivity in STX1B loss-of-function directly relates to gene expression. *ILAE-Kongress Bangkok 22-26.06.2019*, Bangkok, Thailand.
- MARQUETAND, J., BENDER, B. & FOCKE, N. K. 2019a. Bildgebung bei Epilepsie. *Nervenheilkunde*, 38, 922-924.
- MARQUETAND, J., VANNONI, S., CARBONI, M., LI HEGNER, Y., STIER, C., BRAUN, C. & FOCKE, N. K. 2019b. Reliability of Magnetoencephalography and High-Density Electroencephalography Resting-State Functional Connectivity Metrics. *Brain Connect*, 9, 539-553.
- MEDRIHAN, L., FERREA, E., GRECO, B., BALDELLI, P. & BENFENATI, F. 2015. Asynchronous GABA release is a key determinant of tonic inhibition and controls neuronal excitability: a study in the Synapsin II-/- mouse. *Cerebral cortex*, 25, 3356-3368.
- MENSE, S. 2010. Großhirn Cerebellum). In: BOB, A. & BOB, K. (eds.) *Duale Reihe - Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1031-1045.
- MOSER, D., ANDERER, P., GRUBER, G., PARAPATICS, S., LORETZ, E., BOECK, M., KLOESCH, G., HELLER, E., SCHMIDT, A., DANKER-HOPFE, H., SALETU, B., ZEITLHOFER, J. & DORFFNER, G. 2009. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep*, 32, 139-149.
- MUTHUKUMARASWAMY, S. D. 2014. The use of magnetoencephalography in the study of psychopharmacology (pharmaco-MEG). *Journal of Psychopharmacology*, 28, 815-829.
- MYERS, K. A., BURGESS, R., AFAWI, Z., DAMIANO, J. A., BERKOVIC, S. F., HILDEBRAND, M. S. & SCHEFFER, I. E. 2017. De novo SCN1A pathogenic variants in the GEFS+ spectrum: Not always a familial syndrome. *Epilepsia*, 58, e26-e30.
- MYERS, K. A., SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S. F. & COMMISSION, O. B. O. T. I. G. 2018. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disorders*, 20, 232-238.
- NOLTE, G. 2003. The magnetic lead field theorem in the quasi-static approximation and its use for magnetoencephalography forward calculation in realistic volume conductors. *Phys Med Biol*, 48, 3637-3652.
- NOLTE, G., BAI, O., WHEATON, L., MARI, Z., VORBACH, S. & HALLETT, M. 2004. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol*, 115, 2292-2307.
- NUGENT, A. C., ROBINSON, S. E., COPPOLA, R., FUREY, M. L. & ZARATE JR, C. A. 2015. Group differences in MEG-ICA derived resting state networks: Application to major depressive disorder. *Neuroimage*, 118, 1-12.
- NUTT, D., WILSON, S., LINGFORD-HUGHES, A., MYERS, J., PAPADOPOULOS, A. & MUTHUKUMARASWAMY, S. 2015. Differences between magnetoencephalographic

- (MEG) spectral profiles of drugs acting on GABA at synaptic and extrasynaptic sites: a study in healthy volunteers. *Neuropharmacology*, 88, 155-163.
- OOSTENVELD, R., FRIES, P., MARIS, E. & SCHOFFELLEN, J.-M. 2011. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 1.
- SAAD, Z. S. & REYNOLDS, R. C. 2012. Suma. *Neuroimage*, 62, 768-773.
- SCHEFFER, I. E., BERKOVIC, S., CAPOVILLA, G., CONNOLLY, M. B., FRENCH, J., GUILHOTO, L., HIRSCH, E., JAIN, S., MATHERN, G. W., MOSHÉ, S. L., NORDLI, D. R., PERUCCA, E., TOMSON, T., WIEBE, S., ZHANG, Y.-H. & ZUBERI, S. M. 2017. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 512-521.
- SCHEFFER, I. E., HARKIN, L. A., DIBBENS, L. M., MULLEY, J. C. & BERKOVIC, S. F. 2005. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia*, 46, 41-47.
- SCHOFFELLEN, J.-M. & GROSS, J. 2009. Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Human Brain Mapping*, 30, 1857-1865.
- SCHUBERT, J., SIEKIERSKA, A., LANGLOIS, M., MAY, P., HUNEAU, C., BECKER, F., MUHLE, H., SULS, A., LEMKE, J. R., DE KOVEL, C. G., THIELE, H., KONRAD, K., KAWALIA, A., TOLIAT, M. R., SANDER, T., RUSCHENDORF, F., CALIEBE, A., NAGEL, I., KOHL, B., KECSKES, A., JACMIN, M., HARDIES, K., WECKHUYSEN, S., RIESCH, E., DORN, T., BRILSTRA, E. H., BAULAC, S., MOLLER, R. S., HJALGRIM, H., KOELEMAN, B. P., EURO, E. R. E. S. C., JURKAT-ROTT, K., LEHMAN-HORN, F., ROACH, J. C., GLUSMAN, G., HOOD, L., GALAS, D. J., MARTIN, B., DE WITTE, P. A., BISKUP, S., DE JONGHE, P., HELBIG, I., BALLING, R., NURNBERG, P., CRAWFORD, A. D., ESGUERRA, C. V., WEBER, Y. G. & LERCHE, H. 2014. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet*, 46, 27-32.
- SIEPMANN, M. & KIRCH, W. 2002. Effects of caffeine on topographic quantitative EEG. *Neuropsychobiology*, 45, 161-166.
- SINGH, R., SCHEFFER, I. E., CROSSLAND, K. & BERKOVIC, S. F. 1999. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 45, 75-81.
- SPORNS, O. 2007. Brain connectivity. *Scholarpedia*, 2, 4695.
- STIER, C., ELSHAHABI, A., LI HEGNER, Y., KOTIKALAPUDI, R., MARQUETAND, J., BRAUN, C., LERCHE, H. & FOCKE, N. K. 2021. Heritability of Magnetoencephalography Phenotypes Among Patients With Genetic Generalized Epilepsy and Their Siblings. *Neurology*, 97, 166-177.
- STOFFERS, D., BOSBOOM, J. L., DEIJEN, J. B., WOLTERS, E. C., STAM, C. J. & BERENDSE, H. W. 2008. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage*, 41, 212-222.
- SÜDHOF, T. C. 2013. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*, 80, 675-690.
- TRACY, J. I. & DOUCET, G. E. 2015. Resting-state functional connectivity in epilepsy: growing relevance for clinical decision making. *Current opinion in neurology*, 28, 158-165.
- VAN DIESEN, E., NUMAN, T., VAN DELLEN, E., VAN DER KOOI, A. W., BOERSMA, M., HOFMAN, D., VAN LUTTERVELD, R., VAN DIJK, B. W., VAN STRAATEN, E. C., HILLEBRAND, A. & STAM, C. J. 2015. Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clin Neurophysiol*, 126, 1468-1481.
- VAN MIERLO, P., HÖLLER, Y., FOCKE, N. K. & VULLIEMOZ, S. 2019. Network Perspectives on Epilepsy Using EEG/MEG Source Connectivity. *Front Neurol*, 10, 721.

- VAN VLIET, M., LILJESTRÖM, M., ARO, S., SALMELIN, R. & KUJALA, J. 2018. Analysis of functional connectivity and oscillatory power using DICS: from raw MEG data to group-level statistics in Python. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 586.
- VARDAR, G., GERTH, F., SCHMITT, X. J., RAUTENSTRAUCH, P., TRIMBUCH, T., SCHUBERT, J., LERCHE, H., ROSENMUND, C. & FREUND, C. 2020. Epilepsy-causing STX1B mutations translate altered protein functions into distinct phenotypes in mouse neurons. *Brain*, 143, 2119-2138.
- VOETS, N. L., BECKMANN, C. F., COLE, D. M., HONG, S., BERNASCONI, A. & BERNASCONI, N. 2012. Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 135, 2350-2357.
- WANG, S., ZHOU, L., HE, C., WANG, D., CAI, X., YU, Y., CHEN, L., LU, D., BIAN, L., DU, S., WU, Q. & HAN, Y. 2021. The Association Between STX1B Polymorphisms and Treatment Response in Patients With Epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- WILKE, C., WORRELL, G. & HE, B. 2011. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia*, 52, 84-93.
- WILSON, T. W., WETZEL, M. W., WHITE, M. L. & KNOTT, N. L. 2012. Gamma-frequency neuronal activity is diminished in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pharmac-MEG study. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 771-777.
- WINKLER, A. M., RIDGWAY, G. R., WEBSTER, M. A., SMITH, S. M. & NICHOLS, T. E. 2014. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*, 92, 381-397.
- WOLKING, S., MAY, P., MEI, D., MØLLER, R. S., BALESTRINI, S., HELBIG, K. L., ALTUZARRA, C. D., CHATRON, N., KAIWAR, C., STÖHR, K., WIDDESS-WALSH, P., MENDELSON, B. A., NUMIS, A., CILIO, M. R., VAN PAESSCHEN, W., SVENDSEN, L. L., OATES, S., HUGHES, E., GOYAL, S., BROWN, K., SIFUENTES SAENZ, M., DORN, T., MUHLE, H., PAGNAMENTA, A. T., VAVOULIS, D. V., KNIGHT, S. J. L., TAYLOR, J. C., CANEVINI, M. P., DARRA, F., GAVRILOVA, R. H., POWIS, Z., TANG, S., MARQUETAND, J., ARMSTRONG, M., MCHALE, D., KLEE, E. W., KLUGER, G. J., LOWENSTEIN, D. H., WECKHUYSSEN, S., PAL, D. K., HELBIG, I., GUERRINI, R., THOMAS, R. H., REES, M. I., LESCA, G., SISODIYA, S. M., WEBER, Y. G., LAL, D., MARINI, C., LERCHE, H. & SCHUBERT, J. 2019. Clinical spectrum of STX1B-related epileptic disorders. *Neurology*, 92, 1238-1249.
- WU, T., GE, S., ZHANG, R., LIU, H., CHEN, Q., ZHAO, R., YIN, Y., LV, X. & JIANG, T. 2014. Neuromagnetic coherence of epileptic activity: an MEG study. *Seizure*, 23, 417-423.
- ZHANG, Y.-H., BURGESS, R., MALONE, J. P., GLUBB, G. C., HELBIG, K. L., VADLAMUDI, L., KIVITY, S., AFAWI, Z., BLEASEL, A., GRATTAN-SMITH, P., GRINTON, B. E., BELLOW, S. T., VEARS, D. F., DAMIANO, J. A., GOLDBERG-STERN, H., KORCZYN, A. D., DIBBENS, L. M., RUZZO, E. K., HILDEBRAND, M. S., BERKOVIC, S. F. & SCHEFFER, I. E. 2017. Genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Refining the spectrum*, 89, 1210-1219.
- ZIETSCH, B. P., HANSEN, J. L., HANSELL, N. K., GEFFEN, G. M., MARTIN, N. G. & WRIGHT, M. J. 2007. Common and specific genetic influences on EEG power bands delta, theta, alpha, and beta. *Biological psychology*, 75, 154-164.
- ZOBEL, A. & MAIER, W. 2004. Endophänotypen—ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt*, 75, 205-214.
- ZUCKER, R. S., KULLMANN, D. M. & KAESER, P. S. 2014. Release of Neurotransmitters. *From Molecules to Networks - An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience*, 443-488.

8. Anhang

8.1. Tabelle 1: Patientenübersicht

ID	Alter [Jahre]	Geschlecht	Anfalls- klassifikation	Anfallsfrei seit	Ohne Medikation seit	Qualität des MEG	ID-Nr. wie in Schubert et al., 2014 verwendet
1	56	weiblich	einfache febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	48 Jahren	44 Jahren	unauffällig	L853
2	18	weiblich	einfache febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	10 Jahren	8 Jahren	unauffällig	L850
3	18	weiblich	einfach febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	10 Jahren	8 Jahren	unauffällig	L887
4	16	weiblich	einfach febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	8 Jahren	6 Jahren	unauffällig	L888
5	47	weiblich	keine Anfälle	-	-	unauffällig	406
6	42	männlich	einfache febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	34 Jahren	10 Jahren	unauffällig	407
7	21	männlich	einfache febrile, afebrile atonische und generalisiert tonisch klonische Anfälle	12 Jahren	9 Jahren	unauffällig	504
8	20	männlich	einfache febrile Anfälle	18 Jahren	nie medikamentös therapiert	unauffällig	506
9	48	weiblich	einfache febrile Anfälle	40 Jahren	18 Jahren	unauffällig	312
10	45	männlich	einfache febrile,	40 Jahren	31 Jahren	unauffällig	-

			afebrile Absencen und generalisiert tonisch klonische Anfälle				
11	44	männlich	einfache febrile Anfälle und afebrile Absencen (bis zum 5. Lebensjahr) und eine generalisiert tonisch-klonischer Anfall (im Alter von 31 Jahren)	12 Jahren	38 Jahren	unauffällig	-
12	16	männlich	einfache febrile, afebrile Absencen, klonische und generalisiert tonisch-klonische Anfälle	nicht anfallsfrei	wird mit Valproat 1.200mg/d und Levetiracetam 2.000mg/d therapiert	unauffällig	-
13	64	weiblich	keine Anfälle	-	-	unauffällig	-

Tabelle 1: Patientenübersicht

Die Tabelle zeigt alle 13 Patienten mit STX1B-LOF-Mutation, die in die Wertung aufgenommen wurden (Qualität des MEG unauffällig). Die Identifikationsnummer (ID) entspricht der Nummerierung der in Abbildung 3-5 abgebildeten Familienstammbäumen. Für jeden Patienten wurde das Alter, die Anzahl an Jahren seit dem letzten Anfall (anfallsfrei seit) und die Anzahl an Jahren seit dem Absetzen der antikonvulsiven Medikamente (ohne Medikation seit) zum Zeitpunkt der Untersuchung angegeben. Die Anfallsklassifikation gibt die in der Anamnese erhobenen Symptome des GEFS+ an. 9 der 13 Patienten wurden aus einer Studie von Schubert et al. re-rekrutiert und mit ihrer darin verwendeten ID-Nr. gekennzeichnet.

8.2. Tabelle 2: Gruppenunterschiede der Konnektivität auf

Vertexebene

	Frequenz bande	Kontrast	ROI	<i>n</i> Vertices	Mean -log ₁₀ (p _{FWE}) der <i>n</i> Vertices
ImCoh	Theta	Erniedrigt	transverse temporal (L)	5	1,80
			supramarginal (L)	42	1,74
			superior temporal (L)	42	1,69
			middle temporal (L)	12	1,61
			insula (L)	17	1,56
			superior temp banks (L)	7	1,55
			postcentral (L)	14	1,52
			inferior parietal (L)	28	1,51
			inferior temporal (L)	4	1,48
			superior parietal (L)	4	1,44
					+ 9 weitere Regionen
	Alpha	Erniedrigt	transverse temporal (L)	5	2,70
			middle temporal (L)	23	2,39
			insula (L)	31	2,36
			supramarginal (L)	49	2,36
			superior temporal (L)	45	2,34
			precentral (L)	40	2,32
			postcentral (L)	51	2,14
			lateral orbitofrontal (L)	21	2,10
			temporalpole (L)	5	2,10
			entorhinal (L)	6	2,08
					+ 20 weitere Regionen
	Gamma	Erhöht	isthmus cingulate (L)	1	1,36
			posterior cingulate (L)	14	1,35
			paracentral (L)	15	1,34
			superior frontal (L)	13	1,33
			supramarginal (L)	9	1,32
			postcentral (L)	18	1,32
			precentral (L)	11	1,32
			superior parietal (L)	3	1,31
			rostral anterior cingulate (L)	3	1,31
			rostral middle frontal (L)	5	1,30
					+ 2 weitere Regionen

Tabelle 2: Zusammenfassung der signifikanten Regionen auf Vertexebene zur Analyse der Konnektivität:

Die Tabelle fasst alle Regionen der linken (L) und rechten (R) Hemisphäre mit signifikanten Unterschieden (erhöht oder erniedrigt, $-\log(pFWE) > 1.3$) zwischen Patienten mit STX1B-LOF-Mutation und gesunden Kontrollprobanden in der Konnektivität (ImCoh) auf Vertexebene zusammen. Die Bereiche von Interesse (engl. Region of interest, ROI) wurden nach dem Desikan-Kiliany-Atlas in englischer Sprache angegeben. Die Anzahl der zu einer Region zugehörigen Vertices (n Vertices) sind aufgezählt und nach Höhe der Signifikanz nach dem Durchschnitt aller Vertices (mean $-\log(pFWE)$) sortiert. Die 10 in der Rangfolge der Regionen mit der höchsten Signifikanz pro Frequenzband sind dargestellt. Alle weiteren ROI werden in ihrer Anzahl angegeben.

8.3. Tabelle 3: Gruppenunterschiede der Power auf Vertexebene

	Frequenz- bande	Kontrast	ROI	<i>n</i> Vertices	Mean $-\log_{10}(p_{FWE})$ der <i>n</i> Vertices
Power	Delta	Erniedrigt	caudal anterior cingulate (R)	8	2,70
			superior frontal (R)	74	2,54
			caudal anterior cingulate (L)	8	2,38
			precentral (R)	62	2,34
			posterior cingulate (R)	21	2,32
			paracentral (L)	23	2,31
			caudal middle frontal (R)	21	2,30
			superior frontal (L)	72	2,26
			posterior cingulate (L)	18	2,26
			rostral middle frontal (R)	39	2,23
			<i>+ 30 weitere Regionen</i>		
	Theta	Erniedrigt	paracentral (L)	23	2,70
			caudal anterior cingulate (L)	8	2,70
			posterior cingulate (L)	18	2,70
			paracentral (R)	25	2,70
			caudal anterior cingulate (R)	8	2,70
			posterior cingulate (R)	21	2,70
			superior frontal (R)	74	2,67
			caudal middle frontal (R)	21	2,67
			caudal middle frontal (L)	27	2,63
			superior frontal (L)	71	2,63
			<i>+ 36 weitere Regionen</i>		
	Alpha	Erniedrigt	caudal anterior cingulate (L)	8	2,70
			posterior cingulate (L)	18	2,70
			isthmus cingulate (L)	13	2,70
			caudal anterior cingulate (R)	8	2,70
			posterior cingulate (R)	21	2,67
			transverse temporal (R)	4	2,62
			supramarginal (R)	46	2,62
			transverse temporal (L)	5	2,60
			paracentral (L)	23	2,58
			precentral (R)	63	2,53
			<i>+ 38 weitere Regionen</i>		
	Beta1	Erniedrigt	caudal anterior cingulate (R)	8	2,14
			superior frontal (R)	72	2,03
			caudal anterior cingulate (L)	8	2,00
			posterior cingulate (R)	21	2,00
			rostral middle frontal (R)	34	1,96
			posterior cingulate (L)	18	1,95
			caudal middle frontal (R)	21	1,92

			caudal middle frontal (L)	27	1,91
			superior frontal (L)	67	1,91
			paracentral (R)	25	1,89
			+ 29 weitere Regionen		
	Beta2	Erniedrigt	caudal anterior cingulate (R)	8	1,96
			superior frontal (R)	72	1,94
			caudal anterior cingulate (L)	8	1,92
			pars triangularis (L)	3	1,90
			superior frontal (L)	68	1,90
			caudal middle frontal (L)	27	1,89
			pars opercularis (L)	7	1,88
			caudal middle frontal (R)	21	1,87
			rostral middle frontal (R)	35	1,87
			rostral middle frontal (L)	32	1,79
			+ 20 weitere Regionen		

Tabelle 3: Zusammenfassung der signifikanten Regionen auf Vertexebene zur Analyse der Power

Die Tabelle fasst alle Regionen der linken (L) und rechten (R) Hemisphäre mit signifikanten Unterschieden (erhöht oder erniedrigt, $-\log(pFWE) > 1.3$) zwischen Patienten mit STX1B-LOF-Mutation und gesunden Kontrollprobanden in der Power auf Vertexebene zusammen. Die Bereiche von Interesse (engl. Region of interest, ROI) werden nach dem Desikan-Kiliany-Atlas in englischer Sprache angegeben. Die Anzahl der zu einer Region zugehörigen Vertices (n Vertices) sind aufgezählt und nach Höhe der Signifikanz nach dem Durchschnitt aller Vertices (mean $-\log(pFWE)$) sortiert. Die 10 in der Rangfolge der Regionen mit der höchsten Signifikanz pro Frequenzband sind dargestellt. Alle weiteren ROI werden in ihrer Anzahl angegeben.

8.4. Patienten- und Probandeninformation



EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Neurologische Klinik
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

MEG-Zentrum
Prof. Dr. Ch. Braun
Otfried-Müller-Straße 47
72076 Tübingen

Patienten-/Probandeninformation
zur Studie
Multimodale Bildgebung bei Epilepsien

AUFKLÄRUNG ERWACHSENE Version 1.2

Sehr geehrter Patient, sehr geehrter Proband,

wir bedanken uns für Ihr Interesse an der oben genannten Studie des Universitätsklinikums Tübingen. Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte und Sie die Teilnahme ablehnen können, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Im Folgenden werden die Prozedur und der erwartete Nutzen der Studie dargestellt. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns – wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Epilepsien sind häufige und weit verbreitete Erkrankungen. Sie lassen sich in zwei Kategorien einteilen, je nachdem ob die Anfälle von einer bestimmten Quelle im Gehirn ausgehen (sog. fokale Epilepsien) oder ob das Anfallsmuster gleich zu Beginn diffus in beiden Hirnhälften erscheint (sog. generalisierte Epilepsien). Die Therapie in beiden Kategorien erfolgt in erster Linie durch Medikamente.

Bei fokalen Epilepsien besteht jedoch darüber hinaus die Möglichkeit der Epilepsiechirurgie, bei der durch operative Entfernung des Hirngewebes, von dem die Anfälle ausgehen (sog. epileptogener Fokus), Anfallsfreiheit erreicht werden soll. Dies setzt jedoch die genaue Kenntnis der Lokalisation dieses Fokus voraus. Bei Patienten, bei denen sich in der MRT (Kernspintomographie) des Gehirns kein infrage kommendes Defektareal findet, ist dies häufig schwierig (sog. kryptogene oder nicht-läsionelle Epilepsien). Ein Ziel unserer Studie ist es daher, auch bei diesen Patienten unter Verwendung verschiedener bildgebender Methoden den epileptogenen Fokus zu identifizieren, um Ihnen ggf. ebenfalls die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs anbieten zu können. In diesem Studienteil sollen etwa 100 Patienten untersucht werden.

Bei der zweiten Kategorie, den generalisierten Epilepsien, handelt es sich um genetisch bedingte Epilepsieformen. Hierzu gehören die sog. kindliche/juvenile Absence Epilepsie (CAE/JAE) sowie

die sog. juvenile myoklonische Epilepsie (JME). Sie sind durch typische Anfallsformen und EEG-Muster gekennzeichnet. Die an den Anfällen beteiligten Hirnstrukturen sind jedoch noch weitgehend unklar. Ein weiteres Ziel unserer Studie ist daher die Untersuchung von ca. 50 bis 60 Patienten mit generalisierten Epilepsien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen um diese Strukturen zu identifizieren und ein besseres Verständnis dieser Krankheitsbilder zu erlangen. Zunächst sollen jedoch die Untersuchungsmethoden etabliert und mithilfe von ca. 30 gesunden Probanden sowie ca. 25 Patienten mit bekanntem Anfallsfokus optimiert werden.

Von den Untersuchungen werden Sie wahrscheinlich nicht direkt profitieren. Bei Patienten mit fokalen Epilepsien gelingt aber möglicherweise eine genauere Charakterisierung des Epilepsiesyndroms und die gewonnene Information kann evtl. für die Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verwendet werden.

2. Studiendurchführung

Die Studie setzt sich aus mehreren Teilen zusammen: Zunächst werden wir eventuell auftretende Fragen klären, die Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen und Sie für die anschließenden experimentellen Untersuchungen vorbereiten. Dies wird ca. 30 bis 60 Minuten dauern. Der experimentelle Teil setzt sich aus zwei Untersuchungen zusammen: 1. einer kombinierten EEG- (Elektroenzephalographie)/ MEG- (Magnetenzephalographie) Untersuchung sowie 2. einer kombinierten EEG-/ fMRT- (funktionelle Magnetresonanztomographie) Untersuchung, die jeweils ca. 30 bis 90 Minuten dauern werden. Dabei kann die MRT-Untersuchung auch auf zwei Termine mit entsprechend kürzerer Untersuchungsdauer verteilt werden. Bitte teilen Sie uns mit, ob Ihnen ggf. eine Aufteilung in 2x ca. 45 Minuten-Blöcke lieber ist. Darüber hinaus werden wir eine neuropsychologische Untersuchung mit verschiedenen Gedächtnis- und Aufmerksamkeits-tests durchführen, die etwa 60 bis 90 Minuten in Anspruch nehmen wird. Der Zeitaufwand für die gesamte Studie beträgt also 2,5 bis 4,5 Stunden, die einzelnen Untersuchungen können aber auf mehrere Tage verteilt werden.

Im Folgenden werden wir Ihnen die beiden experimentellen Untersuchungsmethoden etwas genauer erklären und mögliche Risiken nennen. Bitte lesen Sie dieses Blatt daher genau durch. Ein Mitarbeiter oder eine Mitarbeiterin des Projekts wird Ihnen vor der Untersuchung noch Einzelheiten erklären und Fragen beantworten. Auch wird er/sie darauf achten, dass alle Untersuchungen richtig und sorgfältig durchgeführt werden.

2.1 EEG-/MEG-Untersuchung

Diese Untersuchung findet in einem Magnetenzephalographen (MEG) statt. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 275 Messeinheiten in der Lage ist, die Magnetströme des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeder Art im Gehirn auftreten. Die Magnetsensoren befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt. Die ideale Position wird über einen höhenverstellbaren Stuhl eingestellt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-12} T handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} Tesla), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Messeinheit in einer Abschirmkammer, die während der einzelnen Messungen geschlossen sein muss. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reißverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung stehen OP-Hosen und -kittel zur Verfügung.

Um hochwertige Daten zu gewährleisten ist es notwendig, dass Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, dass Sie sich im Stuhl oder in liegender Position eine möglichst bequeme Position suchen sollen (nicht zu aufrecht!), in der Sie mit dem Kopf in der Messhaube Kontakt haben. Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Messspulen befestigt, die der Kontrolle Ihrer Position in der Messhaube dienen. Auch ist es wichtig, die Augen während des Messdurchgangs ruhig zu halten und Blinzeln zu vermeiden. Beginn und Ende der Messung werden über ein Mikrofon angesagt. Über Kamera und Lautsprecher können Sie jederzeit während der Messung Kontakt zum Versuchsleiter aufnehmen.

Während der MEG-Messung wird gleichzeitig ein hochauflösendes EEG abgeleitet, um so zusätzlich die elektrischen Ströme des Gehirns zu registrieren. Die gesamte Untersuchung wird in Ruhe erfolgen und ca. 30 bis 60 Minuten dauern.

Die kombinierte EEG-/ MEG-Messung ist ein komplett nicht-invasives Verfahren und ist mit keinerlei Nebenwirkungen verbunden. Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

2.2 EEG-/fMRT-Untersuchung

Diese Untersuchung wird in einem Magnetresonanztomographen (MRT; auch Kernspintomograph genannt) durchgeführt. Bei der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) werden Bilder des Gehirns erstellt. Gleichzeitig kann die Aktivität von Strukturen während bestimmter Aufgaben, in Ruhe oder bei epileptischen Entladungen farblich dargestellt werden. Die Untersuchung wird ohne den Einsatz von Röntgenstrahlen und ohne Kontrastmittel durchgeführt. Anstelle dessen werden die Bilder mit Hilfe von Magnetfeldern erzeugt.

Während der fMRT-Untersuchung liegen Sie auf einer Liege, die in eine offene Röhre geschoben wird. Dies kann bei Ihnen zu einem leichten Engegefühl führen. Sie können aber während der gesamten Untersuchung durch Betätigung einer Notglocke den Versuch abbrechen. Weiterhin kommt es während der Untersuchung zu einer Lärmbelästigung, die mit Hilfe von Ohropax bzw. einem Kopfhörer abgeschwächt wird.

Auch während dieser Untersuchung wird simultan ein hochauflösendes EEG abgeleitet, und auch diese Untersuchung wird in Ruhe erfolgen und ca. 60 bis 90 Minuten dauern. Während dieser Zeit sollten Sie ruhig liegen und den Kopf möglichst nicht bewegen. Zusätzlich wird noch ein hochauflösendes anatomisches Bild des Gehirns aufgezeichnet, das als Referenz dient, um die gefundenen Aktivitäten möglichst exakt den einzelnen Gehirnstrukturen zuordnen zu können. Ggf. kann die MRT-Untersuchung auch auf zwei Termine mit entsprechend kürzerer Untersuchungsdauer verteilt werden

Bitte beachten Sie, dass unsere fMRT-Untersuchung des Kopfes nicht geeignet ist, eine aus anderen Gründen medizinisch notwendige Kernspintomographie des Kopfes zu ersetzen. Sollte jedoch zufällig eine krankhafte Veränderung festgestellt werden, so erklären Sie sich damit einverstanden, dass wir Ihnen dieses mitteilen.

2.2.1 Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen! Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen
- Ohringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln oder Haarspangen
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen
- Hörhilfen

2.2.2 Risiken der Untersuchung

Bei der kombinierten EEG-/ fMRT-Untersuchung sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Das Verfahren arbeitet ohne Röntgenstrahlung, so dass Sie keiner ionisierenden Strahlenbelastung ausgesetzt sind.

Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Trotzdem sind folgende Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die Sie achten sollten:

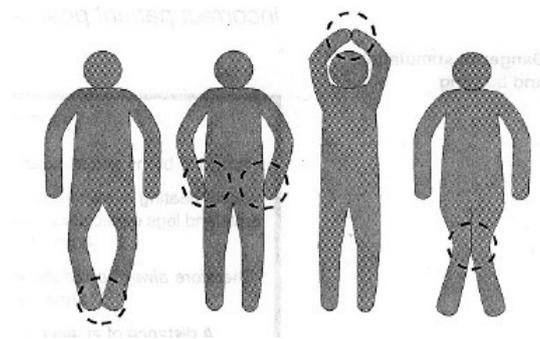
Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.

Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.

Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können.

Kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen.

Bei unsachgemäßer Lagerung kann es durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an Kontaktstellen der Arme oder Beine kommen. Daher sind die im folgenden gezeigten Positionen im Tomographen zu vermeiden:



Bitte informieren Sie den Studienleiter, wenn eine der folgenden Bedingungen auf Sie zutrifft. In diesem Fall kann eine MR-Untersuchung für Sie mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Wir klären dann mit Ihnen zusammen, ob die Untersuchung ohne erhöhtes Risiko durchführbar ist:

Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:

- Herzschrittmacher
- künstliche Herzklappen
- Metallprothesen
- implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
- Spirale
- Metallsplitter/Granatsplitter
- feste Zahnspange
- Akupunktur-Nadel
- Insulinpumpe
- Intraport etc.

Es besteht eine Schwangerschaft

Sie haben Tätowierungen, tragen Permanent-Make-Up, Lidschatten, o.ä.

Sie arbeiten in einem Beruf, bei dem eine erhöhte Gefahr für Metallsplitter im Bereich der Augen besteht (z.B. Schweißer, etc.)

Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers

Sie haben Angst vor Enge (Klaustrophobie)

3. Freiwilligkeit der Teilnahme

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgt. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauf folgenden Tagen ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o. Ä.) sollten Sie bitte sofort den Arzt informieren.

4. Probandenversicherung

Bei etwaigen Unfällen, sind Sie über die Haftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Für Probanden, die für die Studie extra anreisen, wird darüber hinaus eine Wegeversicherung abgeschlossen.

5. Informationen zum Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Namen, Geburtstag, Adresse, Vorbefunde, studienbezogene Befunde einschließlich bildgebender Verfahren, Ergebnisse studienbezogener genetischer Untersuchungen u.a.) erhoben und verarbeitet.

In die Verarbeitung werden, soweit erforderlich, auch Ihre Krankheitsdaten einbezogen. Die Dokumentation Ihrer Daten und deren Archivierung erfolgt pseudonymisiert in einer geschützten elektronischen Datenbank, zu der nur befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschließlich auf das Berufs- und Datengeheimnis verpflichteter Doktorandinnen und Doktoranden Zutritt haben. Zur Überprüfung der korrekten Übertragung der Behandlungsdaten aus Ihrer Krankenakte in die verschlüsselte Studiendatenbank dürfen bevollmächtigte Personen (sogenannte Monitore) Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten nehmen, die mit der Studie im Zusammenhang stehen. Alle beteiligten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten können auch für künftige Forschungsvorhaben der Klinik bzw. des Instituts genutzt und weiterverarbeitet werden.

Die Verarbeitung und Nutzung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf Erhebungsbögen und elektronischen Datenträgern im Regelfall für die Dauer von 10 Jahren, soweit der Zweck der Studie, z. B. bei Einbringung in eine Datenbank und bei Langzeitstudien keine längere Speicherdauer erfordert.

Die im Verlauf dieser Studie gewonnenen Informationen können für wissenschaftliche Zwecke auch an Kooperationspartner im Geltungsbereich der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung und an Kooperationspartner außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes, d.h. in Länder mit geringerem Datenschutzniveau (dies gilt auch für die USA) übermittelt werden.

Die Forschungsergebnisse aus der Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse wird Ihre Identität nicht bekannt. Die Prüfarzte vor Ort können jedoch mit Hilfe einer Patientenliste bei Rückfragen die Daten zu Ihrer Person zurückführen.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann.

Der Studienleiter (Prof. Dr. Holger Lerche) ist für die Datenverarbeitung und die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen verantwortlich.

Bei Beschwerden können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen oder den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Baden-Württemberg wenden.

Für die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe Ihrer Daten ist Ihre ausdrückliche Zustimmung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Datenschutz erforderlich.

Hinweis für Prüfstellen, die dem LDSG unterliegen (UKT)

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung Ihrer Daten sind Art. 6, 7, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung in Verbindung mit §§ 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg in der ab 25. Mai 2018 geltenden Fassung.

Für weitere Fragen und detaillierte Angaben zum Ablauf der Untersuchungen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung. Sie erreichen uns unter der Telefonnummer 07071/29-83622 (Frau Dr. med. S. Klamer) oder unter christina.stier@med.uni-tuebingen.de (Frau Christina Stier).



Neurologische Klinik
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

MEG-Zentrum
:
Prof. Dr. Ch. Braun
Otfried-Müller-Straße 47
72076 Tübingen

Einwilligungserklärung
zur Studie
Multimodale Bildgebung bei Epilepsien
Exemplar für den Patienten/Probanden

(vom Patienten/Probanden bzw. dessen gesetzlichem Vertreter selbst auszufüllen und zu unterschreiben)

- Hiermit bestätige ich, dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann.
- Ich wurde über den Abschluss einer Probandenversicherung informiert.
- Ich bestätige, dass zusätzliche Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden.
- Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.
- Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.
- Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.
- Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.
- Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.
- Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.
- Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Form („Information zum Datenschutz“ zu).

Kontaktinformationen:
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Tübingen
Calwerstraße 7/4, 72076 Tübingen,
Tel. 07071 29-87667, E-Mail: dsb@med.uni-tuebingen.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg
Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

Patient/Proband _____
(Vor- und Nachname)

Datum, Unterschrift _____

Arzt/Psychologe/MTA _____

Datum, Unterschrift _____



Neurologische Klinik
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Holger Lerche
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

MEG-Zentrum
Prof. Dr. Ch. Braun
Otfried-Müller-Straße 47
72076 Tübingen

Einwilligungserklärung
zur Studie
Multimodale Bildgebung bei Epilepsien
Exemplar für die Klinik

(vom Patienten/Probanden bzw. dessen gesetzlichem Vertreter selbst auszufüllen und zu unterschreiben)

- Hiermit bestätige ich, dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann.
- Ich wurde über den Abschluss einer Probandenversicherung informiert.
- Ich bestätige, dass zusätzliche Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden.
- Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.
- Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.
- Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.
- Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.
- Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.
- Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.
- Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Form („Information zum Datenschutz“ zu).

Kontaktinformationen:
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Tübingen
Calwerstraße 7/4, 72076 Tübingen,
Tel. 07071 29-87667, E-Mail: dsb@med.uni-tuebingen.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg
Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de

Patient/Proband _____
(Vor- und Nachname)

Datum, Unterschrift _____

Arzt/Psychologe/MTA _____

Datum, Unterschrift _____

Patienten- und Probandeninformation.

Unter Verwendung dieser Information wurde die mündlich und schriftlich geführte Aufklärung aller Versuchsteilnehmer durchgeführt.

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen am MEG-Zentrum unter Betreuung von Prof. Dr. Christoph Braun durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Niels Focke (Oberarzt und Schwerpunktprofessor an der Universitätsmedizin Göttingen und Kooperationspartner des Hertie Institutes Tübingen) an der neurologischen Klinik und dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung an der Universitätsklinik in Tübingen und unter dem ärztlichen Direktor der Neurologischen Klinik Prof. Dr. med. Holger Lerche.

Die Aufzeichnung der MEG wurden von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Justus Marquetand durchgeführt. Die Aufnahme der MRT erfolgte in Zusammenarbeit mit Ashish Kaul Sahib, Raviteja Kotikalapudi und Dr. Justus Marquetand. Hierbei bedienten die genannten Kollegen die Technik des MEG und des MRT, während die Rekrutierung und Betreuung der Versuchsteilnehmer, die Organisation der Versuchsabläufe und die Vor- und Nachbereitung der Versuchsdurchführung meiner Verantwortung unterlag.

Die Bearbeitung der MRT- und MEG-Daten sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach Anleitung durch Dr. Justus Marquetand durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den _____

Datum

Unterschrift

10. Danksagung

Die Fertigstellung dieser Dissertation war eine persönliche Herzensangelegenheit und es erfüllt mich mit großem Stolz, dass sie trotz einiger privaten und emotionalen Umständen zustande gekommen ist. Neben dem Studium beeinflussten die schwere Erkrankung meines Vaters, dessen Pflege und Tod die Fertigstellung meiner Doktorarbeit ebenso wie die Geburt meiner beiden wundervollen Kinder und zuletzt die schmerzhaft Trennung von meinem Ehemann.

Großer Dank gebührt meinen beiden Kindern, Adrian und Milena, die oft auf meine Anwesenheit verzichten mussten und mir dann den Kopf mit ihrer verspielten, freudigen und liebevollen Art wieder frei machten. Ich liebe euch beide sehr! Zudem danke ich meiner Mutter, Andrea, die so oft wie nur möglich als Babysitterin einsprang und mir so zusätzliche Zeit zum Arbeiten schenkte. Fast schon zur Familie zählen meine Freunde Charlotte, Naskia, Sabine und Daniele, die nicht müde wurden, meine Fortschritte zu erfragen, begeistert jeden Meilenstein mit mir bejubelten und mich durch schwere Zeiten hindurch begleiteten. Ich weiß eure Freundschaft sehr zu schätzen!

Die Idee zum Thema dieser Arbeit lieferte mir mein Betreuer, PD Dr. Justus Marquetand, der mich überdies mit der Working Group von Prof. Dr. Niels Focke bekannt machte. Ich verdanke Herrn Focke als anfänglich geplanten Doktorvater die freundliche Aufnahme in seine Working Group „Translational Neuroimaging“ mit Anbindung an das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie. Damit ermöglichte er mir den Zugang zu allen notwendigen Informationen und zu allen Personen, die mich in dieser Arbeit professionell unterstützt haben. Erwähnen möchte ich an dieser Stelle Ashish Kaul Sahib und Raviteja Kotikalapudi, die freundlich und flexibel meinen Einladungen zu den teilweise anstrengenden und langen Messtagen in ihrer Freizeit folgten. Bedanken möchte ich mich zudem beim Danish Epilepsy Centre, Dianalund in Dänemark, die die Verbindung zur dänischen Familie herstellte und somit die Anzahl an Probanden erweiterte. Allen Patienten und gesunden

Kontrollprobanden möchte ich für ihr Engagement, ihre Zeit und das Vertrauen danken. Dieser Dank gilt auch all jenen, deren Daten aus vielfältigen Gründen nicht in diese Arbeit einfließen konnten. Mit Material und Rat unterstützten mich zudem Christina Stier, Adham Elshahabi und Silvia Vannoni.

Nachdem Prof. Dr. Niels Focke von Tübingen nach Göttingen zog, trat Prof. Dr. Christoph Braun als Experte in der MEG-Forschung in die Rolle meines Doktorvaters. Seine Expertise verlieh meiner Arbeit genau den Schliff, den es noch brauchte. Es beeindruckt mich persönlich sehr, wie selbstverständlich Herr Prof. Dr. Braun die Rolle des offiziellen Doktorvaters einnahm und mich darüber hinaus stets freundlich und geduldig anhörte.

Der größte Dank gebührt jedoch PD Dr. Justus Marquetand, meinem Mentor und Betreuer. Herr Marquetand begleitete mich vom ersten bis zum letzten Schritt, öffnete mir alle Türen, führte alle Messungen mit mir durch, wies mich in die Auswertungen ein, stellte mir Arbeitsräume und Materialien zur Verfügung und korrigierte mehrfach die schriftliche Ausarbeitung. Mit seiner Geduld, Hilfsbereitschaft und unermüdlichen Energie war er mir über die Jahre meiner Arbeit an dieser Dissertation ein treuer Begleiter, der mir Zeit gab, als ich sie privat brauchte und mich motivierte als ich weitermachen konnte. Für all das bin ich ihm von ganzem Herzen dankbar!