

Aus der Klinik für Neurologie
Prof. Dr. med. M. Bähr
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss antiepileptischer Medikamente auf
die funktionelle Konnektivität im Routine-
EEG bei Patienten mit fokaler nicht-
läsioneller Epilepsie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Reidenbach

aus

Hannover

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: Prof. Dr. med. N. Focke

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. rer. nat. M. Wilke

Prüfungskommission

Referent*in: Prof. Dr. med. N. Focke

Ko-Referent*in: Prof. Dr. med. D. Wedekind

Drittreferent*in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 05.09.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Einfluss antiepileptischer Medikamente auf die funktionelle Konnektivität im Routine-EEG bei Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 30.08.2024

.....

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition von Epilepsie und epileptischen Anfällen.....	2
1.2 Klassifikation.....	3
1.3 Ätiologie.....	4
1.4 Aktuelle Diagnostik und neue Möglichkeiten der Diagnostik	5
1.5 Behandlung.....	7
1.6 Funktionelle Veränderungen bei Patienten mit fokaler Epilepsie	8
1.7 Zielsetzung und Hypothesen.....	10
2 Methoden	12
2.1 Datenerhebung	12
2.2 Patienten	12
2.3 Kontrollpersonen	14
2.4 Routine-EEG	14
2.5 Auswertung klinischer Daten	15
2.6 EEG-Vorbereitung	16
2.7 Analysen der Konnektivität	18
2.8 Statistische Methoden.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Vergleich der funktionellen Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie gegenüber Kontrollpersonen	20
3.1.1 Prämedizierte Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) im Vergleich zu Kontrollpersonen	20
3.1.2 <i>Drug-naïve</i> Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) im Vergleich zu Kontrollpersonen	22
3.2 Vergleich der Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie nach Ein- bzw. Aufdosierung antiepileptischer Medikation (prä vs. post).....	24
3.2.1 Prämedizierte Patienten (prä vs. post)	24
3.2.2 <i>Drug-naïve</i> Patienten (prä vs. post).....	26
3.3 Vergleich der Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation in den Gruppen der anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten.....	28
3.3.1 Anfallsfreie Patienten (= <i>Responder</i>)	28
3.3.2 Nicht-anfallsfreie Patienten (= <i>Non-Responder</i>).....	30
4 Diskussion.....	33
4.1 Vergleich der funktionellen Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie gegenüber Kontrollpersonen	33

4.2	Einfluss antiepileptischer Medikation auf die funktionelle Konnektivität im EEG.....	37
4.3	Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei anfallsfreien (= <i>Responder</i>) und nicht-anfallsfreien Patienten (= <i>Non-Responder</i>)	40
4.4	Limitationen und Ausblick auf zukünftige Forschung.....	41
5	Zusammenfassung.....	43
6	Literaturverzeichnis	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Klassifikation der Epilepsie.....	4
Abbildung 2: EEG mit epilepsietypischen Mustern bei einem Patienten mit fokaler Epilepsie. 6	
Abbildung 3: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von prämedizierten Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen.	21
Abbildung 4: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von prämedizierten Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen.	22
Abbildung 5: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von <i>drug-naïven</i> Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen.	23
Abbildung 6: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von <i>drug-naïven</i> Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen.	24
Abbildung 7: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation.....	25
Abbildung 8: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation.....	26
Abbildung 9: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei <i>drug-naïven</i> Patienten nach Eindosierung der antiepileptischen Medikation.....	27
Abbildung 10: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei <i>drug-naïven</i> Patienten nach Eindosierung der antiepileptischen Medikation.....	28
Abbildung 11: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation anfallsfrei wurden (= <i>Responder</i>).....	29
Abbildung 12: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation anfallsfrei wurden (= <i>Responder</i>).....	30
Abbildung 13: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei wurden (= <i>Non-Responder</i>).....	31
Abbildung 14: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei wurden (= <i>Non-Responder</i>).....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und Kontrollpersonen.....	13
Tabelle 2: Übersicht klinischer Patientendaten.....	13
Tabelle 3: Informationen zu den Gruppen und Erläuterungen.....	16
Tabelle 4: Übersicht der Vergleichsgruppen der einzelnen Hypothesen mit Bezug auf das zugehörige Kapitel.	20

Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptische Medikation, <i>anti epileptic drug</i>
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
EEG	Elektroenzephalographie, <i>electroencephalography</i>
ETM	Epilepsie typische Muster
FC	Funktionelle Konnektivität, <i>functional connectivity</i>
FWE	<i>Family Wise Error</i>
GABA	Gammaaminobuttersäure, <i>gamma aminobutyric acid</i>
HD-EEG	<i>high-density-electroencephalography</i>
HVA	<i>high voltage activated channels</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
ImgCoh	<i>Imaginary Part of Coherence</i>
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PALM	<i>Permutation Analysis of Linear Models</i>
SV2A	Synaptisches Vesikelprotein 2A
TLE	Temporallappen Epilepsie

1 Einleitung

Die Diagnostik und Therapie der Epilepsie gehört zu den aktuellsten Forschungsthemen unserer Zeit. Zahlen aus dem Jahr 2016 der deutschen Gesellschaft für Epileptologie belegen, dass 0,5 bis 1% der Bevölkerung in Deutschland während ihres Lebens an einer Epilepsie erkranken (Brandt 2016). Sogar bis zu 5% der Bevölkerung erleiden während ihres Lebens einen epileptischen Anfall, von denen jedoch nicht alle eine Epilepsie entwickeln (Brandt 2016). Diese hohen Prävalenzen zeigen, wie wichtig eine optimale Versorgung der Patienten¹ ist. Die Diagnostik der Epilepsie bedient sich dabei vor allem der Anamnese, der klinischen Präsentation von Anfällen sowie des Elektroenzephalogramms (EEG). Darunter nimmt das EEG aktuell einen sehr hohen Stellenwert ein. Auch wenn ein pathologisches EEG nicht als Beweis einer Epilepsie herangezogen werden kann, können aus den Veränderungen diagnostische und therapeutische Konsequenzen gezogen werden (Elger und Berkenfeld 2017). Bisher eignen sich im Wesentlichen Epilepsie-typische Muster (ETM) und die Beobachtung von Anfällen zur Diagnostik einer Epilepsie. Diese Phänomene sind jedoch häufig nur bei der Betrachtung längerer Zeitintervalle zu beobachten. Ein 20-minütiges Routine-EEG verliert insbesondere aufgrund der geringen Beobachtungsdauer wichtige diagnostische und therapeutische Aussagekraft (Beniczky und Schomer 2020). Daher liegt die Sensitivität nach vier EEG-Untersuchungen bei 70-80% (Elger und Berkenfeld 2017). Zudem lassen sich bisher keine verlässlichen Aussagen zu Prognose und Anfallsfreiheit aus dem EEG ableiten (Steinhoff et al. 2013). Um diese Limitationen der aktuellen Versorgung zu umgehen, müssen neue Ansätze zur Diagnostik und Evaluation des Therapieerfolges untersucht werden.

In dieser Arbeit soll der Einfluss von antiepileptischer Medikation (AED) auf verschiedene Parameter im EEG untersucht werden, um damit Rückschlüsse auf mögliche pathologische Veränderungen bei Patienten mit Epilepsie ziehen zu können. Verschiedene Publikationen haben sich bereits mit fokalen-läsionellen sowie idiopathischen Epilepsien und dem Einfluss antiepileptischer Medikation auf diese beschäftigt, wohingegen die Effekte der AEDs auf nicht-läsionellen fokale Epilepsien bislang weitgehend unbekannt sind (Arzy et al. 2010;

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht - auf alle Geschlechter.

Pellegrino et al. 2018; Lanzone et al. 2021; Ricci et al. 2021). Der Fokus dieser Arbeit soll somit auf die Gruppe der fokalen nicht-läsionellen Epilepsien gelegt werden. Da bei dieser Form der Epilepsie keine strukturellen Veränderungen in der MRT-Bildgebung gefunden werden können, sind Untersuchungen des funktionellen Netzwerkes eine Möglichkeit, die durch Epilepsie bedingten Veränderungen der Gehirnaktivität besser zu verstehen.

Epilepsie, die sich durch eine abnormale Synchronisation sowie Erregbarkeit der Neuronen kennzeichnet, kann nur auf der Ebene des neuronalen Netzes ausreichend untersucht und verstanden werden (Engel et al. 2013). In Magnetenzephalographie-Untersuchungen (MEG), die die neuronale Aktivität des Gehirns durch die Darstellung von Magnetfeldern untersucht, konnten bereits Veränderungen des funktionellen Netzwerkes des Gehirns bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (Li Hegner et al. 2018). Dabei stellt sich die Frage, ob sich die Erkenntnisse, die die MEG-Untersuchungen ergaben, auch mit Hilfe eines Routine-EEG reproduzieren lassen.

Funktionelle Konnektivität (FC) hat sich als ein geeignetes Maß erwiesen, um funktionelle Veränderungen des neuronalen Netzwerkes, welche auf Epilepsie zurückzuführen sind, besser zu verstehen. Bei Epilepsiepatienten entstehen auf Grund der Erkrankung aberrante neuronale Netzwerkorganisationen, welche sich durch funktionelle Konnektivität identifizieren und untersuchen lassen (Tracy und Doucet 2015).

Bislang ist nur wenig darüber bekannt, welchen Einfluss die antiepileptische Medikation auf das funktionelle Netzwerk hat. Einzelne Untersuchungen konnten Effekte spezifischer AED auf das neuronale Netzwerk nachweisen (Arzy et al. 2010; Pellegrino et al. 2018; Ricci et al. 2021). Diese Arbeit verfolgt das Ziel, das Wissen zu AEDs und deren Einfluss auf das neuronale Netz zu vertiefen und die Effekte der Erstlinien-Medikation der fokalen Epilepsie auf die Gehirnaktivität weiter zu untersuchen. Durch ein besseres Verständnis der funktionellen Aktivitäten im Gehirn von Epilepsiepatienten und den Einfluss von antiepileptischer Medikation auf das neuronale Netzwerk könnte zukünftig eine Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Epilepsien ermöglicht werden, um die aktuellen Hürden in der Versorgung von Patienten zu bewältigen.

1.1 Definition von Epilepsie und epileptischen Anfällen

Bei der Epilepsie handelt es sich um eine neurologische Erkrankung, die durch eine transiente, abnormale, überschießende oder synchrone neuronale Aktivität des Gehirns gekennzeichnet ist (Fisher et al. 2005). Aufgrund dieser kommt es zu sogenannten

epileptischen Anfällen, welche sich durch verschiedene Symptome und Anzeichen charakterisieren. Die International League Against Epilepsie (ILAE) definiert eine Epilepsie als eine Erkrankung des Gehirns, auf die eine der folgenden Bedingungen zutrifft (Fisher et al. 2014):

1. Mindestens zwei nicht provozierte (oder reflektorische) Anfälle in einem Abstand von mindestens 24 h.
2. Ein nicht provoziertes (oder reflektorischer) Anfall und die Wahrscheinlichkeit von weiteren Anfällen innerhalb der nächsten 10 Jahre ähnlich zu dem allgemeinem Wiederholungsrisiko (von mindestens 60%) wie nach zwei Anfällen.
3. Diagnose eines Epilepsie Syndroms.

1.2 Klassifikation

Bei der Epilepsie handelt es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern vielmehr um eine Vielzahl von Ursachen, die zu Veränderungen der neuronalen Funktion führen. Die Klassifizierung von Epilepsien unterliegt einem ständigen Wandel, der auf den neusten Erkenntnissen der Forschung beruht. Diese Klassifizierung ist von Bedeutung, weil ein unterschiedliches Ansprechen der AEDs bei einigen Epilepsietypen festgestellt werden konnte. Somit liefert die Klassifikation einen entscheidenden Beitrag für die Therapie der Epilepsie (Elger und Berkenfeld 2017). Die aktuellste Klassifikation der ILAE aus dem Jahr 2017 klassifiziert Epilepsien anhand eines dreistufigen Schemas, welches den Anfallstyp, Epilepsietyp sowie das Epilepsie-Syndrom berücksichtigt, siehe **Abbildung 1**. Bei den Anfallstypen wird zwischen fokalen, generalisierten und unbekannten Anfällen unterschieden. Diese werden nach der Art des Beginnes eines Anfalls klassifiziert (Scheffer et al. 2017). Bei primär generalisierten Anfällen sind von Anfallsbeginn an beide Hemisphären des Gehirns beteiligt und es zeigen sich generalisierte Veränderungen im EEG (Schmitz und Steinhoff 2005). Bei primär fokalen Anfällen ist hingegen zu Anfallsbeginn nur eine Hemisphäre beteiligt, jedoch kann ein fokaler Anfall sekundär generalisieren. Ein Epilepsie-Typ wird anhand der vorliegenden Anfallstypen klassifiziert. Dieser kann erst nach Diagnose mit Hilfe der beschriebenen Definitionskriterien einer Epilepsie gestellt werden. Hierbei kann auch eine weitere Kategorie, die kombinierte fokale und generalisierte Epilepsie diagnostiziert werden (Scheffer et al. 2017). Die Diagnose eines Epilepsie-Syndroms kann anhand von zueinander passenden Merkmalen wie Anfallstypen, EEGs und Bildgebung gestellt werden. Sie stellt die dritte und letzte Ebene der Klassifikation von Epilepsien dar.

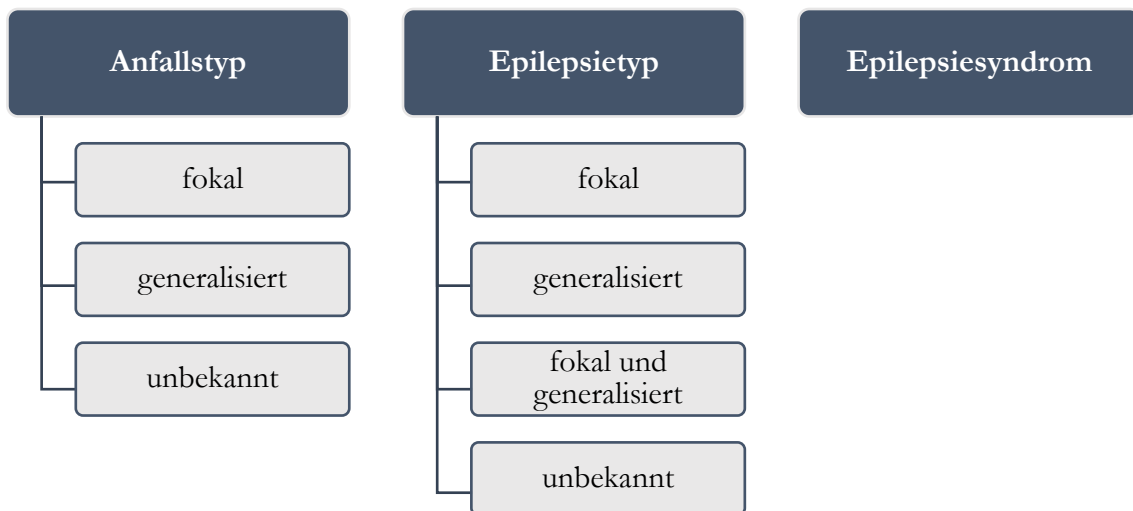


Abbildung 1: Übersicht Klassifikation der Epilepsie.

Im Folgenden soll der Fokus auf Patienten mit einer fokalen Epilepsie gelegt werden. Eine fokale Epilepsie wird als eine Epilepsie definiert, die mit unifokalen sowie multifokalen Veränderungen und epileptischen Anfällen einhergeht und die eine Hemisphäre des Gehirns betrifft. Dabei kann zwischen verschiedenen fokalen Anfallstypen, wie bewusst erlebten fokalen Anfällen (BEFA), nicht-bewusst erlebten fokalen Anfällen (NBEFA) sowie fokalen zu bilateral tonisch klonischen Anfällen unterschieden werden (Scheffer et al. 2017). Weiterhin ist eine Klassifikation der Anfälle anhand der motorischen Komponente möglich. Grundsätzlich können alle Areale des Gehirns Ursprung einer fokalen Epilepsie sein, jedoch entstehen fokale Epilepsien vor allem im Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen. In einigen Fällen ist auch Anhand der Lokalisation die Klassifizierung eines Epilepsie-Syndroms möglich (Elger und Berkenfeld 2017).

1.3 Ätiologie

Die ILAE unterscheidet ebenfalls zwischen verschiedenen Ursachen, die Epilepsien begründen können. Zumeist wird im Rahmen der klinischen Diagnostik bereits zu einem frühen Zeitpunkt eine Bildgebung mit hoher Aussagekraft hinsichtlich struktureller epilepsieursächlicher Läsionen wie das MRT durchgeführt. Weiterhin kann zwischen genetischen, infektiösen, metabolischen, autoimmunen sowie unbekanntem Ursachen unterschieden werden. Dabei können für eine vorliegende Epilepsie mehrere Ursachen gefunden werden (Scheffer et al. 2017). Die Identifikation jener kann bei verschiedenen Epilepsietypen entscheidend für die Wahl der richtigen Therapie sein. Strukturell begründete Epilepsien können beim Versagen der medikamentösen Therapie beispielsweise durch eine

operative Resektion behandelt werden. Bei generalisierten Epilepsien ist ein solches Vorgehen hingegen nicht möglich (Scheffer et al. 2017).

1.4 Aktuelle Diagnostik und neue Möglichkeiten der Diagnostik

Die Diagnostik der Epilepsie umfasst zahlreiche Aspekte. Zu diesen gehören die Anamnese, der neurologische Untersuchungsstatus, das EEG, die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie. Im klinischen Alltag sind dabei die Anamnese und das Routine-EEG die am häufigsten genutzten Diagnostika. Ein EEG kann bei pathologischen Veränderungen Hinweise auf die Anfallsart, den Epilepsietypen oder auch das Epilepsiesyndrom liefern (Tatum et al. 2018). Es ist jedoch nicht möglich, ausschließlich anhand eines EEG-Befundes die Diagnose einer Epilepsie zu stellen, dies ist nur durch Nachweis von Anfällen möglich. Ein pathologisches EEG ist ausschließlich hinweisend, jedoch nicht beweisend für eine Epilepsie (Elger und Berkenfeld 2017). So können bestimmte EEG-Muster, wie beispielsweise fokale *Spike-Waves* Hinweise auf die Ätiologie liefern (Koutroumanidis et al. 2017). Oft zeigen sich während der kurzen Untersuchungsdauer eines Routine-EEGs jedoch keine Epilepsie-typischen-Muster (ETM), weshalb die Diagnose einer Epilepsie oft ausschließlich aufgrund von dokumentierten beziehungsweise beobachteten Anfällen gestellt wird. Weiterhin ist es schwer, eine Aussage über den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen von Patienten ausschließlich mit Hilfe eines Routine-EEGs zu treffen, da auch ein Fehlen von ETM das Vorliegen einer Epilepsie nicht ausschließt (Elger und Berkenfeld 2017).

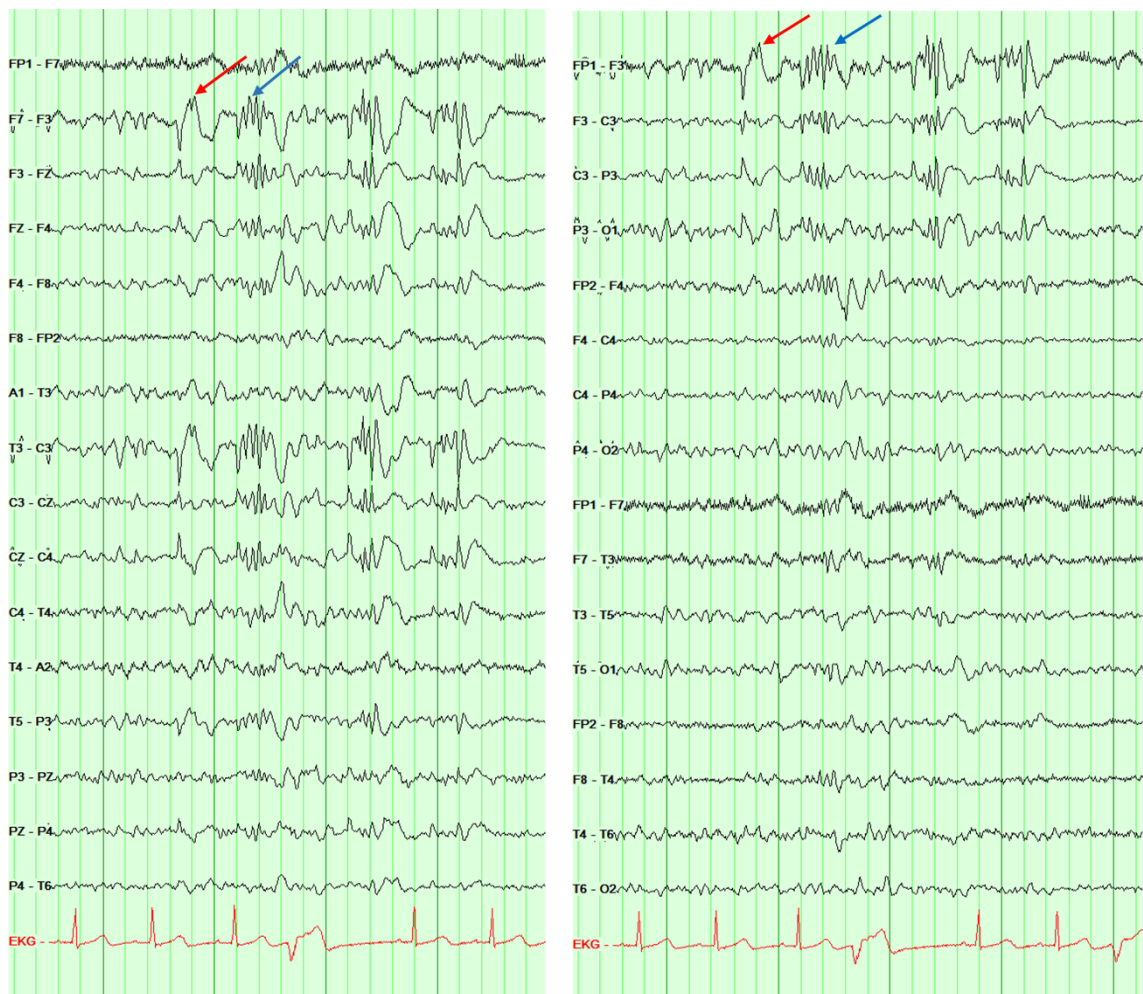


Abbildung 2: EEG mit epilepsietypischen Mustern bei einem Patienten mit fokaler Epilepsie. Links: Queransicht, rechts: Längsansicht - roter Pfeil = *Spike-Waves-Komplex*, blauer Pfeil = *Polyspike*

Zudem gestaltet sich die Objektivierung des Therapieansprechens auf eine antiepileptische Medikation als problematisch, da bislang noch kein geeigneter Biomarker existiert, der eine objektivierbare Einschätzung des Therapieerfolges erlauben würde. Eine Untersuchung des Medikamenten-Blutspiegels im Blut-Serum ist bei verschiedenen AEDs möglich, jedoch ist dessen Aussagekraft aufgrund individueller Unterschiede und einer willkürlichen Auswahl der Dosisgrenzen eingeschränkt (Elger und Berkenfeld 2017). Deshalb erweist es sich als notwendig, ein geeignetes Messinstrument für das Therapieansprechen beziehungsweise den Verlauf einer Epilepsie zu identifizieren. So könnte die funktionelle Konnektivität als Parameter für die abnormalen Veränderungen des funktionellen Netzes zukünftig ein geeignetes Mittel zur Einschätzung des Therapieverlaufs von Patienten mit einer Epilepsie darstellen, dafür bedarf es jedoch weiterer Forschung.

1.5 Behandlung

Die Behandlung von epileptischen Anfällen sollte erst nach Diagnosestellung einer Epilepsie anhand der in Kapitel 1.4 beschriebenen Diagnosekriterien erfolgen. Die Behandlung beruht dabei vor allem auf der Therapie mit antiepileptischer Medikation. Bei dieser handelt es sich ausschließlich um eine symptomatische, jedoch nicht kurative Therapie (Elger und Berkenfeld 2017). Die Auswirkungen von AED auf die neurophysiologischen Strukturen des Gehirns sind bislang unbekannt (Arzy et al. 2010). Die Wirkung von AED beruht dabei vor allem auf drei verschiedenen Effekten: Sie modulieren spannungsgesteuerte Natrium- und Calciumkanäle, verstärken die Gammaaminobuttersäure-A-Rezeptor (GABA-A-Rezeptor) vermittelte synaptische Inhibition und verhindern durch die Inhibition von inotropen Glutamatrezeptoren eine synaptische Exzitation. Durch diese Effekte vermindern AED die exzitatorischen Eigenschaften von Neuronen und bewirken eine verminderte Synchronisation in lokalisierten neuronalen Netzwerken (Rogawski und Löscher 2004). So greifen AED an verschiedenen molekularen Zielpunkten an und modulieren damit die Erregbarkeit von Neuronen, sodass eine anfallsbedingte Entladung verhindert wird, ohne dabei die nicht-epileptische Aktivität zu unterdrücken (Rogawski und Löscher 2004). Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen AEDs aufgrund ihrer unterschiedlichen Ansatzpunkte in der Therapie unterschiedliche Einflüsse auf das neuronale und funktionelle Netz des Gehirns nehmen (Lanzzone et al. 2021).

Zur Behandlung der fokalen Epilepsie stehen verschiedene antiepileptische Substanzen zur Verfügung. Da es sich in den meisten Fällen um eine Langzeittherapie handelt, sollte auf die Therapie mit AED, welche sich auf die Kinetik von Stoffwechsellzymen auswirken, primär verzichtet werden (Elger und Berkenfeld 2017). Mittel der ersten Wahl für die Behandlung fokaler Epilepsien stellen somit Levetiracetam und Lamotrigin dar. Weitere Substanzen zur Behandlung sind Carbamazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Topiramamat, Valproat und Zonisamid (Elger und Berkenfeld 2017).

Im Folgenden soll der Fokus auf Lamotrigin und Levetiracetam als Therapeutika der ersten Wahl bei fokaler Epilepsie gelegt werden. Lamotrigin wirkt primär an spannungsgesteuerten Natriumkanälen vom Typ I-Na-F und Calcium-Kanälen vom Typ *high-voltage-activated* (HVA) und nimmt Einfluss auf deren Aktivität. Lamotrigin bindet dabei vor allem an die inaktivierte Konformation des Kanals und nimmt somit hauptsächlich Einfluss auf das Aktionspotential der Neurone. Diese Wirkung an den spannungsgesteuerten Kanälen nimmt wiederum Einfluss auf die neuronalen Synapsen und bewirkt indirekt eine verminderte Ausschüttung von Neurotransmittern wie Glutamat und GABA. Durch diesen Effekt verhindert

Lamotrigin die hochfrequenten repetitiven *Spike*-Entladungen, von denen vermutete wird, dass sie während der epileptischen Anfallsausbreitung auftreten (Rogawski und Löscher 2004). Die Wirkweise des Levetiracetames ist weit weniger verstanden, auch wenn es bereits seit vielen Jahren für die Monotherapie sowie als Add-On bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie zugelassen ist (Elger und Berkenfeld 2017). Es wird angenommen, dass Levetiracetam Einfluss auf die Aktivität von Calciumkanälen vom HVA-Typ nimmt und diese inhibiert. Zudem bindet Levetiracetam mit hoher Affinität an ein synaptisches Vesikel-Protein 2A (SV2A) (Rogawski und Löscher 2004). Bei SV2A handelt es sich um ein Membranprotein der synaptischen Vesikel. Dabei wird angenommen, dass Levetiracetam antiepileptisch wirkt, indem es durch seine Bindung Einfluss auf die Calcium abhängige Freisetzung von Neurotransmittern nimmt (Kaminski et al. 2012).

1.6 Funktionelle Veränderungen bei Patienten mit fokaler Epilepsie

Um funktionelle Veränderungen bei Patienten mit einer Epilepsie im EEG zu untersuchen, kann die funktionelle Konnektivität verwendet werden. Das EEG bietet den Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung und eignet sich deshalb gut für die Analyse schneller neuronaler Prozesse (Cohen 2014). Friston et al. (1993) beschreiben die funktionelle Konnektivität als zeitliche Korrelation von neurophysiologischen Ereignissen zwischen verschiedenen Hirnarealen. Es wird angenommen, dass mit Hilfe der funktionellen Konnektivität eine Aussage über die Interaktion verschiedener Hirnareale zum selben Zeitpunkt miteinander getroffen werden kann. Funktionelle Konnektivität kann dabei aufzeigen, inwieweit verschiedene Hirnareale miteinander verknüpft sind, eine Aussage zur Direktionalität der Interaktionen kann jedoch nicht getroffen werden (van Mierlo et al. 2019). Anhand der Stärke neuronaler synchroner Aktivität und struktureller Korrelation verschiedener Hirnareale können spezifische Muster gesteigerter und verminderter Konnektivitäten aufgezeigt werden. Jedoch sind die Prozesse, die Veränderungen der Konnektivität bedingen und die Organisation dieses komplexen Systems auch heute noch wenig verstanden (van Diessen et al. 2013).

Funktionelle Konnektivität kann anhand Aufgaben-bezogener Konditionen oder in *Resting-State* Konditionen gemessen werden (van Diessen et al. 2013). Während der *Resting-State* Untersuchungen sind die Probanden wach, müssen jedoch keine Aufgaben wie beispielsweise Zuhören, Lesen oder das Ausführen von Bewegungen erfüllen (Greicius 2008). *Resting-State* Untersuchungen bieten somit die Möglichkeit, Rückschlüsse über die intrinsische Aktivität des Gehirns zu ziehen (van Diessen et al. 2013).

Bei epileptischen Anfällen entstehen durch Anfallsausbreitung und sekundäre Epileptogenese dysfunktionale, schlecht angepasste Netzwerke, die Gehirnareale willkürlich verknüpfen. Um diese Veränderungen zu identifizieren und ihre Beeinflussbarkeit durch Therapeutika zu erkennen, eignet sich die funktionelle Konnektivität (Tracy und Doucet 2015). Fokale Anfälle stammen aus einem umschriebenen Bereich des Gehirns und können sich dann von dort auf das gesamte Gehirn ausbreiten (Kramer und Cash 2012). Es wird angenommen, dass bei fokalen Epilepsien das gesamte neuronale Netzwerk beeinträchtigt ist, trotz ihres unifokalen Ursprungs (Engel et al. 2013). Mit Hilfe von *Graph-Theory*-Analysen der funktionellen Konnektivität im EEG von Patienten mit fokalen Epilepsien konnten Veränderungen des funktionellen Netzwerkes aufgezeigt werden (Hatlestad-Hall et al. 2021).

Li Heger et al. (2018) zeigten in einer MEG-Studie an Patienten mit fokaler MRT-negativer Epilepsie sowie generalisierter Epilepsie eine veränderte funktionelle Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei Patienten mit MRT-negativer fokaler Epilepsie ergaben sich erhöhte Konnektivitätsmuster in Theta, Alpha und Beta1 bilateral in temporalen parietalen, insulären sowie frontalen Hirnregionen.

Pellegrino et al. (2018) hingegen wiesen in Routine-EEG Untersuchungen mit fokalen Epilepsiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte funktionelle Konnektivität in allen Frequenzbändern nach. Diese unterschiedlichen Ergebnisse beruhen vermutlich auf der Tatsache, dass Li Hegner et al (2018) die Untersuchungen an MRT-negativen Patienten durchführte, wohingegen das von Pellegrino et al. (2018) untersuchte Patientenkollektiv aus Patienten fokaler Epilepsien mit symptomatischen sowie strukturellen Ätiologien bestand. Somit ist davon auszugehen, dass die Ätiologie einen entscheidenden Einfluss auf die Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit einer Epilepsie nimmt.

Die Untersuchungen von Pellegrino et al. (2018) zeigten weiterhin, dass AED wie Eslicarbazepinacetat einen Einfluss auf die funktionelle Konnektivität nehmen können. Eslicarbazepinacetat wird als Monotherapie und Add-On in der Therapie fokaler Epilepsien verwendet. *In-vitro* Studien konnten zeigen, dass Eslicarbazepinacetat ähnlich wie Oxacabazepin und Lamotrigin ebenfalls an spannungsgesteuerten Natrium Kanälen angreift, indem es die inaktivierte Konformation des Kanals stabilisiert und den Übergang in die aktive Form inhibiert. Es ist anzunehmen, dass dies den Effekt von Eslicarbazepinacetat als AED erklärt (Almeida und Soares-da-Silva 2007). Dabei zeigen die Untersuchungen an Patienten mit fokaler Epilepsie einen normalisierenden Effekt von Eslicarbazepinacetat auf die globale funktionelle Konnektivität im EEG (Pellegrino et al. 2018).

1.7 Zielsetzung und Hypothesen

Im Rahmen der folgenden Untersuchung soll geklärt werden, welchen Einfluss antiepileptische Medikamente wie Lamotrigin und Levetiracetam auf das neurophysiologische Netzwerk haben. Es soll untersucht werden, ob eine Dosisänderung einen signifikanten Effekt auf Veränderungen der Konnektivität bewirkt und ob eine veränderte funktionelle Konnektivität mit einer verbesserten bzw. verschlechterten Anfallsituation korreliert. Schlussendlich soll untersucht werden ob und inwieweit die funktionelle Konnektivität als möglicher Biomarker für die Einschätzung des Therapieerfolges dienen könnte.

Die erste Hypothese betrachtet den Unterschied zwischen Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie und gesunden Kontrollpersonen. Patienten mit fokaler MRT-negativer Epilepsie zeigten in MEG-Untersuchungen eine erhöhte funktionelle Konnektivität (Li Hegner et al. 2018). Da die MEG-Untersuchungen jedoch nicht der Routinediagnostik bei Epilepsie dienen, soll untersucht werden, ob sich die Veränderungen der funktionellen Konnektivität auch in standardisierten EEG-Untersuchungen von Epilepsiepatienten reproduzieren lassen. Die hierfür aufgestellte Hypothese lautet: **(1) Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.**

Die zweite Hypothese betrachtet die Effekte antiepileptischer Medikation. Untersuchungen von Patienten mit fokalen Epilepsien zeigten Veränderungen der funktionellen Konnektivität, die vermutlich auf die Medikation mit Eslicarbazepinacetat zurückzuführen sind (Pellegrino et al. 2018). Untersuchungen anderer antiepileptischer Präparate zeigen zum Teil konträre Ergebnisse. So konnten in einer Studie über die Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokaler Epilepsie unter Medikation mit Parampanel keine Effekte auf die funktionelle Konnektivität gezeigt werden (Lanzone et al. 2021). Im Folgenden soll der Einfluss der Erst-Linien Medikamente Levetiracetam und Lamotrigin auf die funktionelle Konnektivität untersucht werden. Dabei lautet die zweite Hypothese: **(2) Die AEDs Lamotrigin und Levetiracetam haben einen normalisierenden Effekt auf die funktionelle Konnektivität im EEG.**

Die dritte Hypothese bezieht sich auf die Effekte der AEDs auf die Anfallsfrequenz und die funktionelle Konnektivität. Untersuchungen des Einflusses der Medikation mit Levetiracetam auf die funktionelle Konnektivität bei Patienten mit fokaler Epilepsie konnten bei Vorliegen einer Anfallsfreiheit eine reduzierte funktionelle Konnektivität in bestimmten

Frequenzbändern zeigen. Diese Effekte zeigten sich nicht bei Patienten, die keine Anfallsfreiheit erreichten (Ricci et al. 2021). Daher soll weiterhin untersucht werden, inwieweit die Medikamente Levetiracetam und Lamotrigin bei anfallsfreien Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien aufgrund einer Dosiserhöhung der AED-Medikation ähnliche Effekte zeigen. Dabei lautet die Hypothese: **(3) Patienten fokaler Epilepsien, die eine Anfallsfreiheit vorweisen (*Responder*), zeigen von Patienten ohne Anfallsfreiheit (*Non-Responder*) unterscheidende Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Routine-EEG nach Anpassung der antiepileptischen Medikation.**

2 Methoden

2.1 Datenerhebung

Grundlage dieser Arbeit sind Patientendaten aus den Kliniken für Neurophysiologie sowie Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen, welche seit dem Jahr 2006 im Rahmen von ambulanten oder stationären Kontakten erhoben wurden (Stichtag: 30. Oktober 2021). Für die Analysen wurden ausschließlich bereits vorliegende Daten ausgewertet, eine Rekrutierung bzw. Kontaktierung der Patienten erfolgte nicht. Verwendung fanden Routine-EEGs sowie klinische Patientenakten, in denen Patienteninformationen wie Ätiologie, Medikation und Anfallshäufigkeit erfasst wurden. Eine Validierung der Patientendaten und Diagnosen erfolgte durch erfahrene Neurologen. Die Auswertung der Daten fand im Zeitraum 2021 bis 2022 statt. Weiterhin wurden Routine-EEGs gesunder Kontrollpersonen verwendet, die im Rahmen einer anderen Untersuchung erhoben wurden (Löw 2023). Auch hierbei erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung keine Rekrutierung- bzw. Kontaktierung der Probanden. Die Rekrutierung der Probanden fand an der Klinik für Neurologie in Göttingen statt.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät in Göttingen genehmigt.

2.2 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden über 2000 Patientendaten gesichtet, von denen $n = 33$ Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden, bei denen nach Klassifikation der ILAE eine fokale nicht-läsionelle Epilepsie diagnostiziert wurde. Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen von mindestens zwei Routine-EEG-Datensätzen im Abstand von mindestens drei Monaten, wobei seit dem ersten EEG eine Dosierungsänderung der AEDs erfolgt sein musste. Der erste Untersuchungszeitpunkt wird im Folgenden mit „prä“, der zweite Untersuchungszeitpunkt mit „post“ bezeichnet. Es wurden ausschließlich Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen, bei denen eine Anpassung der antiepileptischen Medikation mit Lamotrigin sowie Levetiracetam erfolgte. Zudem stellte ein ausreichend dokumentiertes Anfallstagebuch mit Informationen zu Anfallstyp, Anfallszeitpunkt und Symptomen des epileptischen Anfalls sowie eine Dokumentation der Medikation ein notwendiges Einschlusskriterium dar. Es wurden ausschließlich Patienten im Alter zwischen 15 und 70 Jahren (Durchschnittsalter = 39,7 Jahre, Männer: $n = 14$, Frauen: $n = 19$) in die

Untersuchung eingeschlossen. Weitere Informationen zu den klinischen Patientendaten können der **Tabelle 1** entnommen werden.

Ausschlusskriterien waren die Änderung der Medikationsdosis von mehr als einem antiepileptischen Medikament während der untersuchten Zeitspanne sowie das Vorliegen einer strukturellen Läsion als Ursache der Epilepsie. Als Ausschlusskriterien galten weiterhin schwerwiegende Erkrankungen (beispielsweise Tumorerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, entzündliche Erkrankungen des ZNS), nicht ausreichend therapierte endokrinologische Erkrankungen, Erkrankungen der Psyche (inkl. Suchterkrankungen) sowie eine Schwangerschaft während einer der Untersuchungszeitpunkte.

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten und Kontrollpersonen.

	Patienten (n = 33)	Kontrollpersonen (n = 33)
Alter (prä) [Jahre]		
Mittelwert	39,80	29,10
Min-Max	15-68	18-56
Geschlecht	♀: 19 ♂: 14	♀: 18 ♂: 15

Eine Übersicht über die klinischen Patientendaten sind der **Tabelle 2** zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht klinischer Patientendaten.

Index	Geschlecht	Alter (prä) [Jahre]	Anzahl AED (prä)	antiepileptische Medikation	Dosis (prä) [mg]	Dosis (post) [mg]	EEG-Abstand [Monate]	Anfalls-situation
1	♂	41	1	LEV	2500	4250	19	N-R
2	♀	15	1	LTG	200	350	39	R
3	♂	49	3	LEV	7000	8000	14	N-R
4	♀	39	2	LTG	550	600	3	N-R
5	♀	17	1	LTG	175	600	9	N-R
6	♀	68	2	LTG	300	350	13	R
7	♀	44	0	LTG	0	250	60	N-R
8	♀	30	0	LEV	0	0	10	N-R
9	♀	47	0	LTG	0	200	5	R
10	♀	26	0	LEV	0	1500	62	R
11	♀	26	1	LTG	550	600	3	R
12	♂	32	2	LTG	300	500	23	R
13	♂	59	1	LTG	200	300	25	R
14	♂	57	2	LTG	0	200	9	N-R
15	♀	37	0	LTG	0	250	39	R
16	♂	61	0	LTG	0	200	11	R
17	♂	34	2	LEV	3000	4500	18	N-R
18	♀	25	1	LEV	1000	4500	3	N-R
19	♂	60	0	LTG	0	200	36	R

Index	Geschlecht	Alter (prä) [Jahre]	Anzahl AED (prä)	antiepileptische Medikation	Dosis (prä) [mg]	Dosis (post) [mg]	EEG-Abstand [Monate]	Anfalls-situation
20	♂	63	1	LEV	2250	2500	49	R
21	♀	22	1	LTG	100	300	23	R
22	♂	34	1	LTG	0	200	8	R
23	♀	18	0	LTG	0	250	21	R
24	♀	43	1	LTG	200	350	58	N-R
25	♂	30	1	LTG	300	350	5	R
26	♀	46	1	LTG	300	500	36	N-R
27	♂	60	1	LTG	200	300	19	R
28	♂	48	0	LTG	0	200	12	R
29	♀	20	1	LTG	25	250	16	R
30	♀	48	1	LTG	125	200	4	R
31	♀	23	1	LTG	200	350	41	R
32	♀	50	0	LTG	0	350	26	R
33	♂	40	1	LTG	250	400	27	N-R

Abkürzungen: R = *Responder*, N-R = *Non-Responder*

2.3 Kontrollpersonen

Die Studie umfasst zusätzlich die Daten von $n = 33$ gesunden Kontrollpersonen, die eine repräsentative Stichprobe der Normalbevölkerung darstellen. Ausschlusskriterien stellten ein Alter unter 18 Jahren, das Vorliegen von chronischen Erkrankungen sowie die Einnahme solcher Medikamente, von denen ein Einfluss auf die Hirnaktivität angenommen wird (beispielsweise Benzodiazepine und Antipsychotika), dar. Weiterhin durften zur Teilnahme keine neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen vorliegen. Weitere Informationen zu den Kontrollpersonen können der **Tabelle 1** entnommen werden.

2.4 Routine-EEG

Bei den für die Untersuchung verwendeten EEGs handelt es sich um sogenannte *Routine-Resting-State-EEGs*, die im Wachzustand der Probanden durchgeführt wurden. Diese EEGs werden im klinischen Ablauf regelmäßig bei Patienten, welche von epileptischen sowie umklassifizierten Anfällen berichten, durchgeführt und dienen sowohl der Diagnostik als auch der Evaluation des Therapieverlaufs. Bei der Akquisition dieser EEGs wurden die Probanden in einem abgedunkelten Raum auf einer bequemen Liege positioniert und angewiesen, während der Untersuchungszeit wachzubleiben. Während der Untersuchung wurden die Probanden instruiert, die Augen geschlossen zu halten. Circa alle fünf Minuten erhielten die Probanden die Anweisung, für einen kurzen Moment die Augen zu öffnen,

jedoch anschließend wieder zu schließen. Dies führt zum sogenannten Berger-Effekt im EEG. Die Untersuchungsdauer betrug dabei im Durchschnitt Schnitt 20 Minuten. Die Erhebung der Daten erfolgte mit einem 21-Kanal-EEG-Gerät.

2.5 Auswertung klinischer Daten

Die klinischen Daten der Patienten wurden aus der Datenbank der Neurologie und Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen entnommen. Dabei wurden Informationen zu Alter, Geschlecht, Anfallstyp, Genese, Medikation sowie Anfallsfrequenz und Anfallshäufigkeit erfasst.

Die Daten wurden tabellarisch aufgeführt und die Patienten wurden anhand ihrer Anfallssituation am ersten und zweiten Untersuchungszeitpunkt bei Ansprechen beziehungsweise Nicht-Ansprechen auf die antiepileptische Medikation als anfallsfrei (= *Responder*) beziehungsweise nicht-anfallsfrei (= *Non-Responder*) klassifiziert.

Als anfallsfrei (= *Responder*) wurden Patienten bezeichnet, welche im zurückliegenden Beobachtungszeitraum von mindestens drei Monaten keine epileptischen Anfälle aufwiesen.

Als nicht-anfallsfrei (= *Non-Responder*) wurden Patienten klassifiziert, die keine Veränderung der Anfallsfrequenz oder ausschließlich eine Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zum Zeitraum vor der ersten Untersuchung aufwiesen.

Als prämedizierte Patienten wurden diejenigen Patienten bezeichnet, die bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) eine antiepileptische Medikation erhielten.

Als *drug-naive* Patienten wurden hingegen diejenigen Patienten bezeichnet, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) keine antiepileptische Medikation erhielten.

Um die Fragestellungen hinreichend zu untersuchen, wurden aus den vorliegenden Patientendaten anhand von klinischen Daten Gruppen gebildet. Weitere Informationen hinsichtlich der Gruppenverteilung können der **Tabelle 3** entnommen werden.

Tabelle 3: Informationen zu den Gruppen und Erläuterungen.

Gruppenbezeichnung	Erklärung	Anzahl (n)
Patienten	Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie	33
Prämedizierte Patienten	Patienten die bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) eine antiepileptische Medikation erhielten	23
Anfallsfreie Patienten (= <i>Responder</i>)	Aus der Gruppe der prämedizierten Patienten, diejenigen die nach der Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation anfallsfrei wurden	13
Nicht-anfallsfreie Patienten (= <i>Non-Responder</i>)	Aus der Gruppe der prämedizierten Patienten, diejenigen die nach der Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei wurden	10
<i>Drug-naive</i> Patienten	Patienten die zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) keine antiepileptische Medikation erhielten	10
Kontrollen	Gesunden Kontrollpersonen, die eine repräsentative Stichprobe der Normalbevölkerung darstellen	33

2.6 EEG-Vorbereitung

Die Vorbereitung der EEG-Daten wurde mit Hilfe der Fieldtrip *Toolbox* (www.fieldtriptoolbox.org) in Matlab (Version 9.0, R2016a, Mathworks Inc., Ostenveld et al. 2011) durchgeführt. Zu Beginn erfolgte ein *Pre-Processing* der Daten, wobei ein *Highpass*-Filter von 1 Hz und ein *Lowpass*-Filter von 50 Hz verwendet wurden. Weiterhin erfolgte ein *Down-Sampling* der EEG-Daten auf 150 Hz. Hierbei wurde unter Verwendung eines Leitungsräuschen-Filters das Netzbrummen entfernt. Auf diese vorbereitenden Schritte erfolgte anschließend eine visuelle Inspektion der EEG-Daten in Abschnitten von 10 s über alle Kanäle hinweg. Bei der visuellen Inspektion wurden Abschnitte mit starken Artefakten wie beispielweise Muskelbewegungen manuell entfernt. Wenn notwendig, erfolgte eine Entfernung von einzelnen Kanälen, die Störartefakte über zahlreiche Abschnitte aufwiesen. Die Störartefakte waren dabei überwiegend auf Augenbewegungen zurückzuführen, weshalb zumeist Kanäle der frontalen sowie temporalen Regionen entfernt wurden. Dabei wurden pro EEG nicht mehr als zwei Kanäle aufgrund von Störartefakten entfernt. Darüber hinaus wurde eine *Independent Component Analysis* (ICA) durchgeführt, welche die Identifizierung von Augenbewegungen sowie Störungen durch die Herzerregung ermöglicht, um das EEG anschließend manuell davon zu bereinigen. Daran anschließend erfolgte eine manuelle Bewertung der Vigilanz der einzelnen Abschnitte anhand der *Sleep Scoring Criteria* der *American Academy of Sleep Medicine*. Dabei wurden die Abschnitte mit den Leveln „*Wake*“, „*Sleep1*“, „*Sleep2*“ oder „*Rem*“ klassifiziert. Für die Analysen wurde eine Anzahl von mindestens 25 Abschnitten im Stadium „*Wake*“ benötigt.

Zusätzlich erfolgte in diesem Schritt eine erneute visuelle Inspektion der EEG-Daten auf epileptiforme Veränderungen wie *Spikes* oder *Sharp Waves*. Zur Unterstützung wurde ein von

Persyst® entwickeltes Programm *Persyst Clinical Review* (Version: Persyst 14) zur Detektion von *Spikes* und epileptischen Anfällen verwendet. Dieses zeigte in vorangegangenen Untersuchungen eine ähnliche Sensitivität hinsichtlich der Detektion von *Spikes* und anderen epileptiformen Veränderungen im Vergleich zu menschlichen Experten in der Beurteilung von EEGs (Scheuer et al. 2021). Dabei wurde mit Hilfe von *Persyst Clinical Review* die EEG-Hintergrundaktivität, das Fehlen und Vorhandensein von Artefakten sowie die EEG-Wellenmorphologie und Veränderungen des elektrischen Feldes überwacht, um so mögliche epileptiforme Veränderungen detektieren zu können (Lorber 2022). Diese Software zur Detektion von *Spikes* und anderen epileptogenen Veränderungen wurde bei EEGs von Patienten angewandt, in deren klinischem Befund das EEG als abnormal Grad III beschrieben wurde. EEGs werden anhand des Grades der vorliegenden Pathologien eingeteilt und klassifiziert. Grad III steht hierbei für ein pathologisches oder schwer abnormales EEG, das EEG-Befunde wie beispielsweise *Spikes-Waves*, *Sharp Waves*, kontinuierliche Verlangsamungen oder auch *Polyspikes* enthält (Wellach 2015). Die Markierung der epileptogenen Veränderungen im EEG-Datensatz erfolgte Software-unterstützt. Abschnitte (± 10 s) vor und nach *Spikes* und *Sharp Waves* sowie Abschnitte, in denen eine Markierung erfolgte, wurden entfernt. Für die weitere Analyse wurden mindestens 4,16 min EEG-Daten (25 Abschnitte à 10 s) im wachen Zustand des Patienten benötigt. Aus den bereinigten Abschnitten wurden je EEG 25 zufällige Abschnitte für die Untersuchung verwendet. Die Analysen wurden in den folgenden sechs üblichen Frequenzbändern durchgeführt (Delta: 2 ± 2 Hz, Theta: 6 ± 2 Hz, Alpha: 10 ± 2 Hz, Beta1: 16 ± 4 Hz, Beta2: 25 ± 4 Hz, Gamma: 40 ± 8 Hz) (Stier et al. 2021).

Probanden, die nicht die notwendige Anzahl von 25 Abschnitten nach den beschriebenen vorbereitenden Prozessen aufwiesen, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Um die Analysen auf der *Source*-Ebene durchführen zu können, wurde ein *Beamforming*-Algorithmus genutzt, der die EEG-Daten in die *Source*-Ebene projiziert (van Mierlo et al. 2019). Das bietet den Vorteil einer besseren Beurteilbarkeit der Ergebnisse, da Konnektivitätsmuster auf Sensor-Ebene (Ebene der EEG-Kanäle) nicht immer eine gute Repräsentation der Vorgänge der tiefer liegenden kortikalen Strukturen darstellen und somit eine Interpretation der Ergebnisse erschweren (van Mierlo et al. 2019). Für jeden Oberflächenpunkt des kortikalen Netzes wurde die *Lead-Field-Matrix* bestimmt, und auf jedes Frequenzband wurde ein *Spatial*-Filter angewandt (Regulierung: $\Lambda = 5\%$).

Für die Projektion der Daten auf die *Source*-Ebene wurde ein kanonisches Kopfmodell verwendet, anstelle für jeden Teilnehmer ein individuelles Kopfmodell zu erstellen. Dieses

wurde aus drei Tesla MRT-Datensätzen (von Siemens Scannern: Trio, Prisma, MR-PET) von 150 Kontrollpersonen erstellt, auf der Grundlage von T1 und *Flair* gewichteten Scans. Das Kopfmodell enthält neben den Hirnstrukturen auch andere für das EEG wichtige anatomische Landmarken wie das Nasion und weitere prä-aurikuläre Punkte. Mit Hilfe eines solchen Kopfmodells ist es möglich, die Quelle der elektrischen Potentiale zu identifizieren, welche auf der Schädeloberfläche durch das EEG detektiert werden. Diese Technik wird auch als *Source-Reconstruction* bezeichnet.

2.7 Analysen der Konnektivität

Zur Berechnung der funktionellen Konnektivität wurde die *Imaginary Part of Coherence* (ImgCoh) verwendet. *Coherence* stellt ein Maß für die lineare Beziehung zweier EEG-Kanäle bei bestimmten Frequenzen dar. Dabei misst die *Coherence* vor allem, wie die Phasen zwei verschiedener Kanäle miteinander gekoppelt sind (Nolte et al. 2004). Es erfolgte eine Berechnung der *Coherence* auf *Source-Ebene* zwischen allen *Source*-Paaren ($n = 2338$).

Die ImgCoh als Maß für die funktionelle Konnektivität wurde gewählt, da diese im Vergleich zu anderen Konnektivitätsmaßen recht unempfindlich gegenüber Artefakten durch Volumen-Konduktion ist. Unter Volumen-Konduktion versteht man den Effekt, dass Signale eines bestimmten Ursprungs nicht ausschließlich nur in dem räumlich nächsten Sensor zu messen sind, sondern dass sie ebenfalls auch in allen anderen Sensoren zu detektieren sind. Dies kann dazu führen, dass Kohärenzen zwischen verschiedenen Sensoren zu messen sind, welche jedoch ausschließlich auf Volumen-Konduktion zurückzuführen sind. Um dieses Problem zu lösen, wird die *Imaginary Part of Coherence* verwendet, da diese nur sensitiv ist gegenüber Synchronisation zwischen zwei Prozessen, die zeitverzögert zueinander auftreten (Nolte et al. 2004). Somit ist die *Imaginary Part of Coherence* recht unempfindlich gegenüber Artefakten durch Volumen-Konduktion. So wurde anhand dieses Verfahrens für alle Frequenzbänder eine symmetrische, gewichtete und ungerichtete funktionelle Konnektivitätsmatrix erstellt. Dabei wurden die gemittelten Gewichte jedes Oberflächenpunktes verwendet, um die Verbindungsstärke eines jeden Oberflächenpunktes abzuschätzen. Zur Berechnung der globalen Konnektivitätswerte wurde die Konnektivität über alle Oberflächenpunkte pro Frequenzband hinweg gemittelt, um je einen Wert pro Teilnehmer zu erhalten.

2.8 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der EEG-Konnektivitätsdaten erfolgte mit Hilfe der *Permutation Analysis of Linear Models* (PALM), einem *Tool* für nicht-parametrische Permutationsanalysen von linearen Ergebnissen. Dies wurde aufgrund der Beschaffenheit der Daten ausgewählt. Es benötigt im Vergleich zu parametrischen statistischen Analysen keine Annahmen über die Verteilung der Daten. Stattdessen wird die Verteilung aus den vorhandenen Daten erzeugt.

Für den Gruppenvergleich der Patienten zwischen den verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung (prä vs. post) wurden mit Hilfe von PALM gepaarte t-Tests mit limitierter Austauschbarkeit durchgeführt, bei denen Einflussfaktoren wie Alter und weitere verschiedene klinische Variablen (*Response*, Medikation) auf die Daten untersucht worden sind. Die Analysen der *Coherence* wurden in den berichteten sechs Frequenzbändern sowohl Oberflächenpunkte-basiert als auch auf globalem Level durchgeführt.

Für den Vergleich der Kontrollgruppe mit Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) wurde ebenfalls ein t-Test mit Hilfe von PALM durchgeführt. Dabei wurden die Einflussfaktoren Alter und Geschlecht auf die Daten berücksichtigt. Zur Durchführung der Analysen wurde ein lineares Modell für alle Permutationen erstellt, das die beschriebenen Maße für die funktionellen Veränderungen als abhängige Variablen und Gruppenzugehörigkeit und Alter als Prädiktoren verwendet. Die Verteilung der Daten zur statistischen Auswertung wurde mit Hilfe von 5.000 Permutationen erzeugt. Auf Grundlage der zugrunde liegenden empirischen Verteilung wurden die p-Werte berechnet.

Das von Nolte et al. (2004) beschriebene *Threshold-Free-Cluster Enhancement* wurde zur Korrektur aufgrund multiplen Testens bei den Oberflächenpunkten-basierten Analysen verwendet. Dieses führt eine Korrektur auf *Cluster-Ebene* durch. Weiterhin wurden die p-Werte mittels *Family Wise Error Correction* (FWE) korrigiert. Die Ergebnisse werden im Folgenden als $-\log_{10} P$ angegeben, das Signifikanzniveau wurde auf 1.3 festgelegt ($p < 0.05$).

3 Ergebnisse

Zur Beantwortung der Hypothesen wurden die in **Tabelle 4** dargestellten Vergleiche durchgeführt.

Tabelle 4: Übersicht der Vergleichsgruppen der einzelnen Hypothesen mit Bezug auf das zugehörige Kapitel.

Hypothese	Vergleichsgruppen	Kapitel
I	Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.	3.1
	Prämedizierte Patienten vs. Kontrollpersonen	3.1.1
	<i>Drug-naïve</i> Patienten vs. Kontrollpersonen	3.1.2
II	Die AEDs Lamotrigin und Levetiracetam haben einen normalisierenden Effekt auf die funktionelle Konnektivität im EEG.	3.2
	Prämedizierte Patienten (prä) vs. prämedizierte Patienten (post)	3.2.1
	<i>Drug-naïve</i> Patienten (prä) vs. <i>drug-naïve</i> Patienten (post)	3.2.2
III	Patienten fokaler Epilepsien, die eine Anfallsfreiheit vorweisen (<i>Responder</i>), zeigen von Patienten ohne Anfallsfreiheit (<i>Non-Responder</i>) unterscheidende Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Routine-EEG nach Anpassung der antiepileptischen Medikation.	3.3
	Anfallsfreie Patienten (prä) vs. anfallsfreie Patienten (post)	3.3.1
	Nicht-anfallsfreie Patienten (prä) vs. nicht-anfallsfreie Patienten (post)	3.3.2

3.1 Vergleich der funktionellen Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie gegenüber Kontrollpersonen

3.1.1 Prämedizierte Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) im Vergleich zu Kontrollpersonen

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten funktionellen Konnektivitätsvergleichen zeigten die prämedizierten Patienten mit einer fokalen nicht-läsionellen Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität in kortikalen Arealen in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta2 sowie Gamma, siehe **Abbildung 3**. Diese Veränderungen präsentierten sich dabei vor allem in den frontalen sowie okzipitalen Hirnarealen. In subkortikalen Regionen konnten signifikant erhöhte Konnektivitäten im Vergleich zu Kontrollen in Delta, Theta, Beta2 und Gamma in unkorrigierten Annalysen gefunden werden.

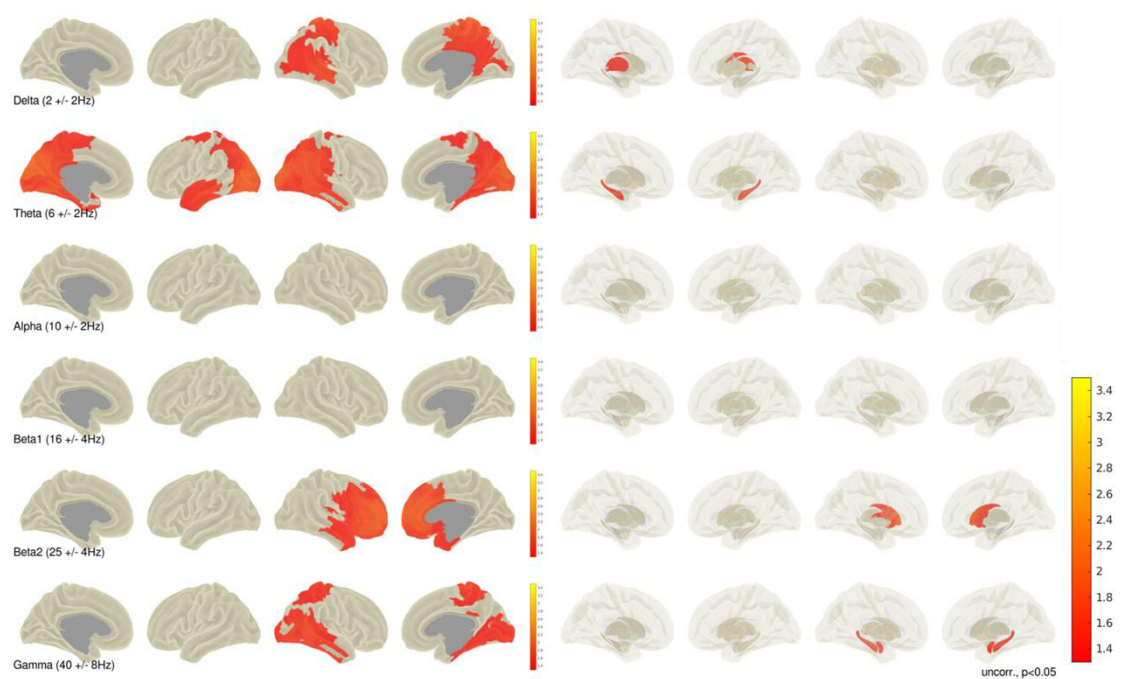


Abbildung 3: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von prämedizierten Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Weiterhin zeigte sich in den unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Vergleichen der funktionellen Konnektivität eine verminderte funktionelle Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen in Alpha, siehe **Abbildung 4**.

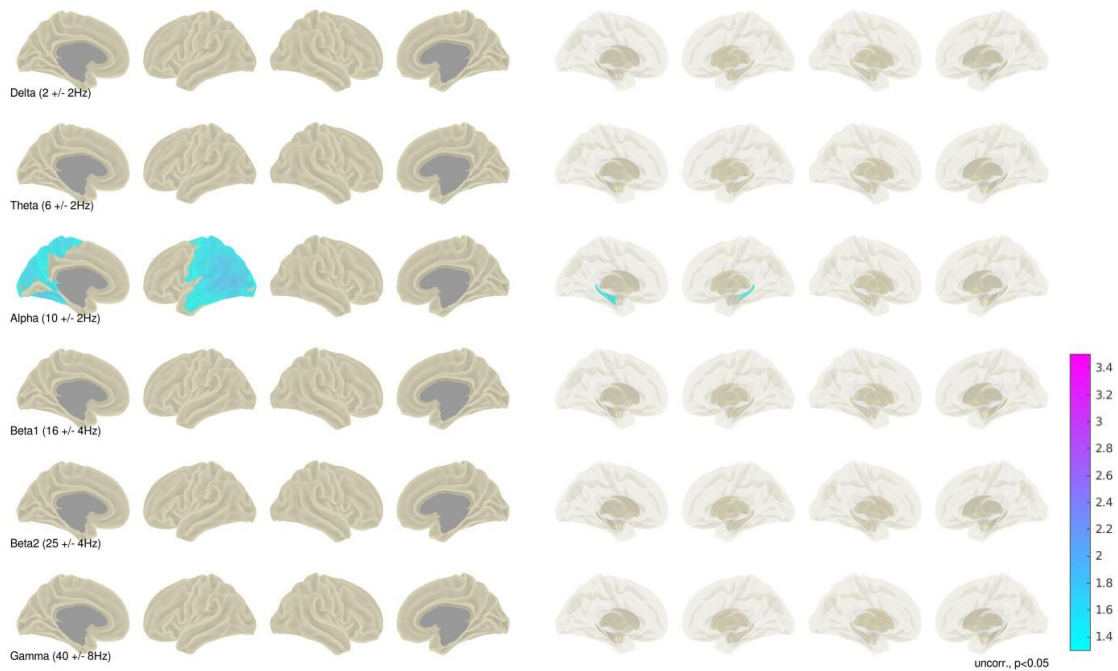


Abbildung 4: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von prämedizierten Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnanteile, rechts die subkortikalen Gehirnanteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität zwischen prämedizierten Patienten und Kontrollen zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

3.1.2 *Drug-naïve* Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) im Vergleich zu Kontrollpersonen

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten funktionellen Konnektivitätsvergleichen zeigten die *drug-naïven* Patienten mit einer fokalen nicht-läsionellen Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität in Alpha, siehe **Abbildung 5**.

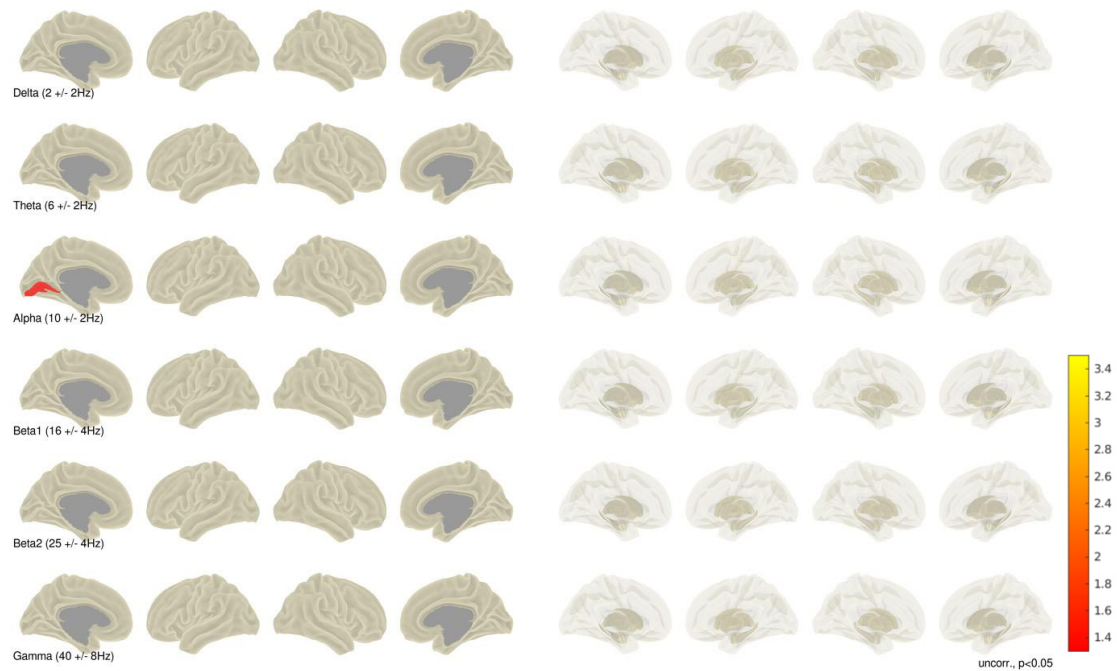


Abbildung 5: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von *drug-naïven* Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Weiterhin zeigte sich in den unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Vergleichen der funktionellen Konnektivität in kortikalen sowie subkortikalen Arealen eine verminderte funktionelle Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen in Delta sowie Beta2, siehe **Abbildung 6**.

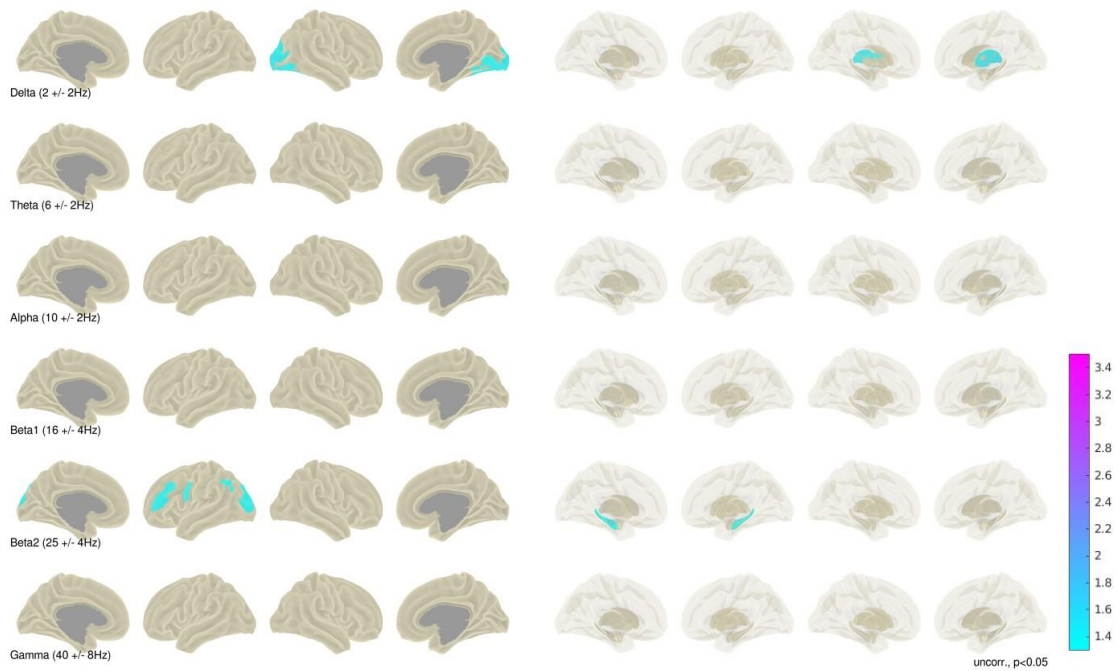


Abbildung 6: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) von *drug-naiven* Epilepsiepatienten zu Kontrollpersonen. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität von Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnanteile, rechts die subkortikalen Gehirnanteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden.

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität zwischen *drug-naiven* Patienten und Kontrollen zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

3.2 Vergleich der Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie nach Ein- bzw. Aufdosierung antiepileptischer Medikation (prä vs. post)

3.2.1 Prämedizierte Patienten (prä vs. post)

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Analysen der funktionellen Konnektivität zeigten die Patienten, welche zum ersten Untersuchungszeitpunkt bereits eine antiepileptische Medikation (prämediziert) erhielten im Vergleich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (post) eine erhöhte funktionelle Konnektivität in verschiedenen

kortikalen sowie subkortikalen Arealen in den Frequenzbändern Theta, Beta1 und Beta2, siehe **Abbildung 7**.

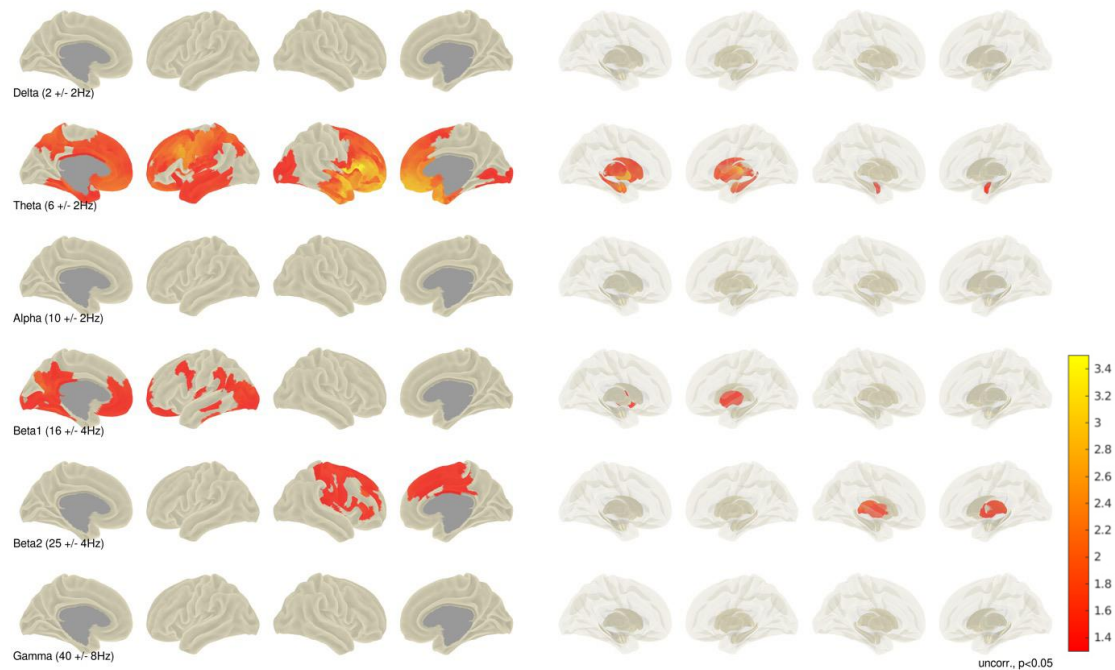


Abbildung 7: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation.

Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnanteile, rechts die subkortikalen Gehirnanteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Weiterhin zeigte sich in unkorrigierten Analysen der funktionellen Konnektivität eine Verminderung der funktionellen Konnektivität nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation bei prämedizierten Patienten in den Frequenzbändern Delta und Gamma in kortikalen sowie subkortikalen Arealen, siehe **Abbildung 8**.

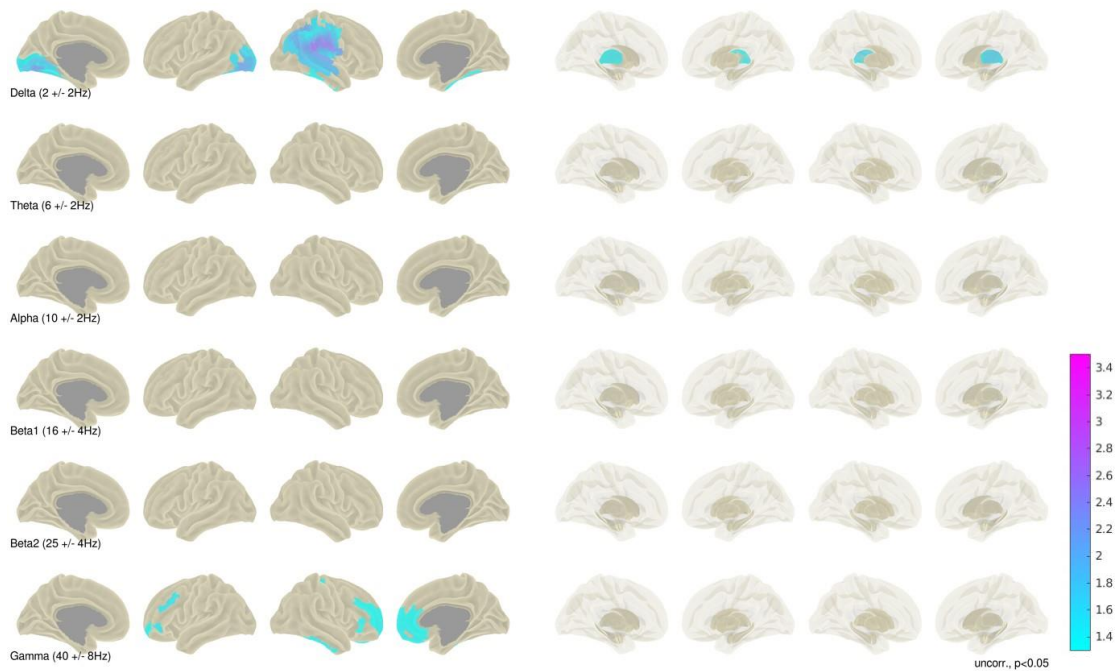


Abbildung 8: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnanteile, rechts die subkortikalen Gehirnanteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität bei prämedizierten Patienten zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (prä vs. post) zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

3.2.2 *Drug-naïve* Patienten (prä vs. post)

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Analysen der funktionellen Konnektivität zeigte sich im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt (prä) eine erhöhte funktionelle Konnektivität des zweiten Untersuchungszeitpunktes (post) bei den *drug-naïven* Epilepsiepatienten in verschiedenen kortikalen Arealen in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta1 und 2 siehe **Abbildung 9**. In subkortikalen Regionen konnten im zweiten Untersuchungszeitpunkt (post) im Vergleich zum Ersten (prä) erhöhte Konnektivitäten in

den Frequenzbändern Theta, Alpha und Beta1 im Nucleus caudatus, *Putamen*, *Thalamus*, *Amygdala* und *Hippocampus* gezeigt werden.

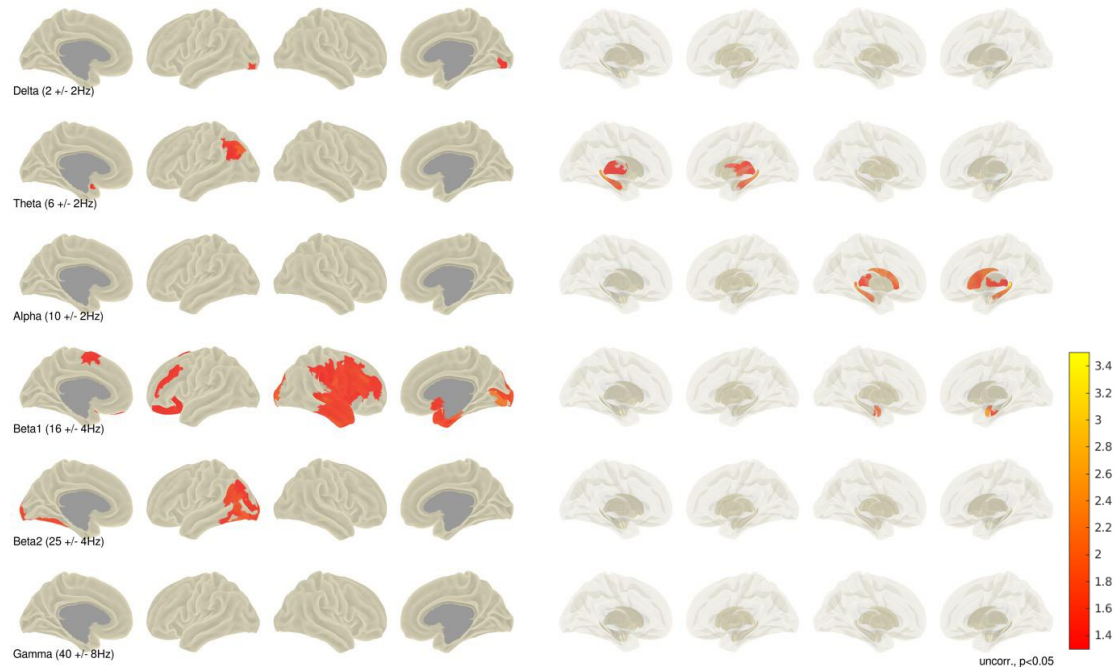


Abbildung 9: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei *drug-naïven* Patienten nach Eindosierung der antiepileptischen Medikation. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnanteile, rechts die subkortikalen Gehirnanteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden.

Weiterhin zeigte sich in den Oberflächenpunkte-basierten Analysen der funktionellen Konnektivität bei den Patienten, welche zum ersten Untersuchungszeitpunkt keine antiepileptische Medikation (*drug-naïv*) erhielten, im Vergleich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt in unkorrigierten Analysen eine erniedrigte funktionelle Konnektivität in verschiedenen kortikalen Arealen in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta2 und Gamma, siehe **Abbildung 10**.

In subkortikalen Regionen konnte im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine signifikant verminderte funktionelle Konnektivität in den Frequenzbändern Theta und Beta1 im *Nucleus caudatus* und *Hippocampus* in unkorrigierten Analysen gezeigt werden.

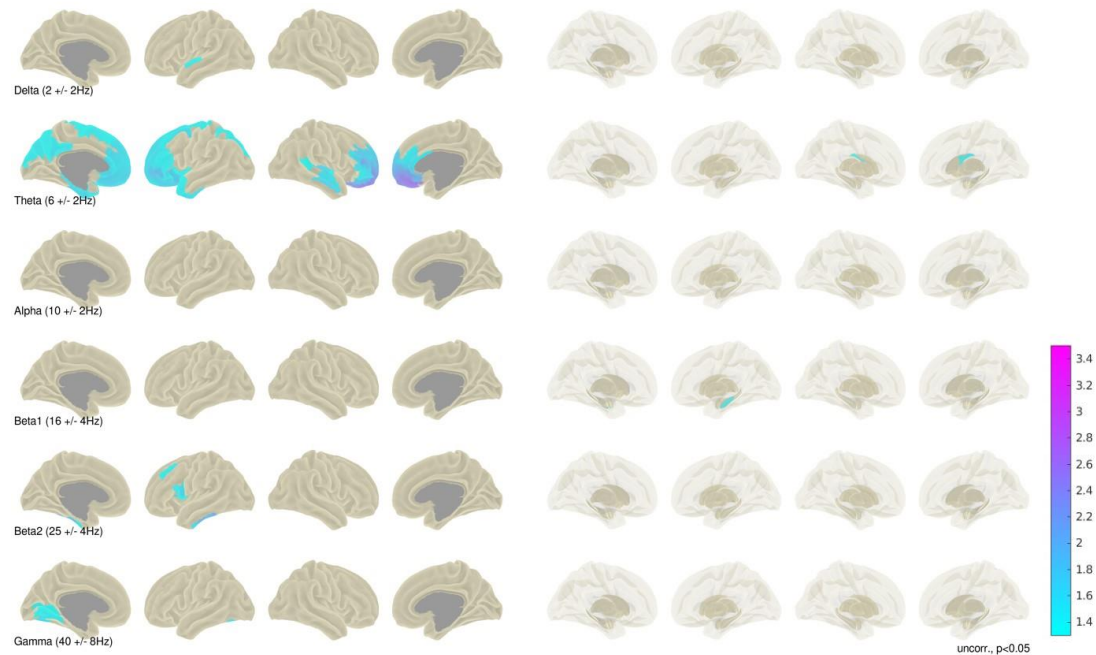


Abbildung 10: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei *drug-naïven* Patienten nach Eindosierung der antiepileptischen Medikation. Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität bei *drug-naïven* Patienten zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

3.3 Vergleich der Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation in den Gruppen der anfallsfreien und nicht-anfallsfreien Patienten

3.3.1 Anfallsfreie Patienten (= *Responder*)

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Analysen der funktionellen Konnektivität zeigten die anfallsfreien Patienten (= *Responder*), welche zum ersten Untersuchungszeitpunkt bereits eine antiepileptische Medikation (prämediziert) erhielten im Vergleich zum zweiten

Untersuchungszeitpunkt eine erhöhte funktionelle Konnektivität in verschiedenen kortikalen sowie subkortikalen Arealen in den Frequenzbändern Theta, Alpha, Beta1, Beta2 und Gamma, siehe **Abbildung 11**.

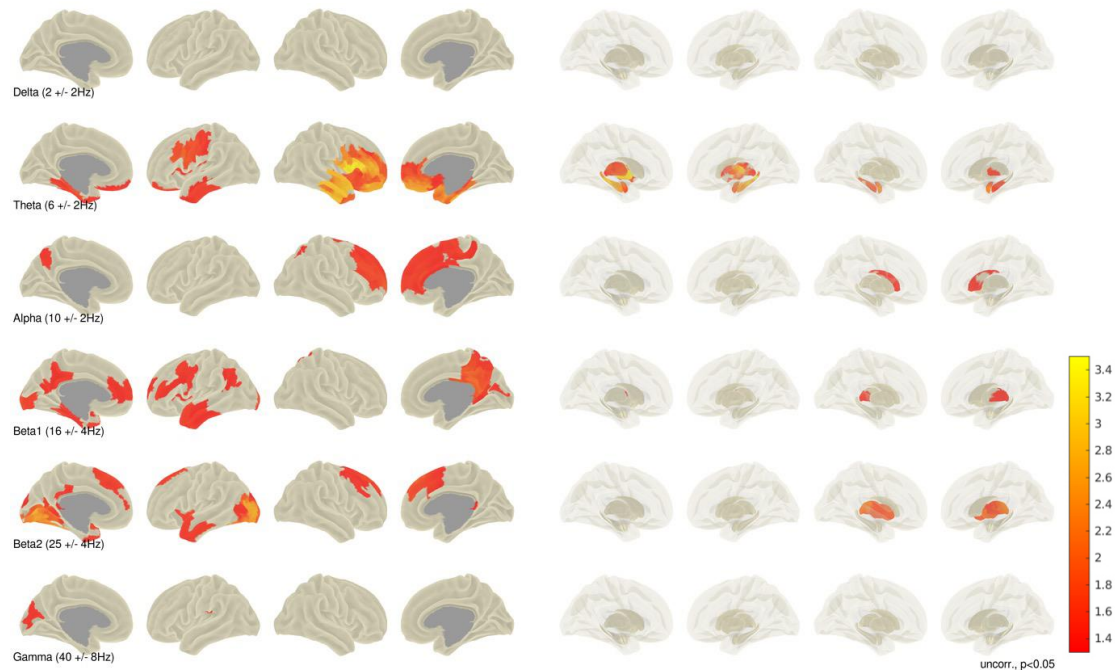


Abbildung 11: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation anfallsfrei wurden (= Responder). Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten anfallsfreien Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Weiterhin zeigte sich in unkorrigierten Analysen der funktionellen Konnektivität eine Verminderung der funktionellen Konnektivität nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation bei prämedizierten anfallsfreien Patienten (= Responder) in den Frequenzbändern Delta und Gamma in kortikalen sowie subkortikalen Arealen, siehe **Abbildung 12**.

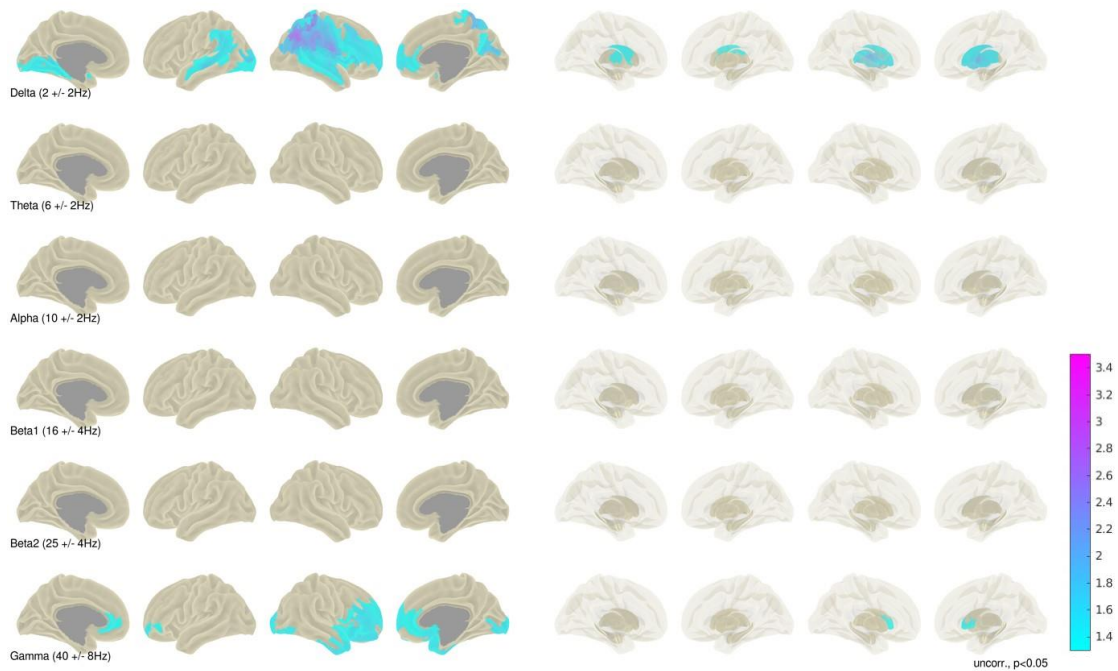


Abbildung 12: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation anfallsfrei wurden (= *Responder*). Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten anfallsfreien Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität (prä vs. post) bei prämedizierten Patienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation eine Anfallsfreiheit erreichten, zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

3.3.2 Nicht-anfallsfreie Patienten (= *Non-Responder*)

In unkorrigierten Oberflächenpunkte-basierten Analysen der funktionellen Konnektivität zeigten die nicht-anfallsfreien Patienten (= *Non-Responder*), welche zum ersten Untersuchungszeitpunkt bereits eine antiepileptische Medikation (prämediziert) erhielten im Vergleich zum zweiten Untersuchungszeitpunkt eine erhöhte funktionelle Konnektivität in verschiedenen kortikalen sowie subkortikalen Arealen in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta1 und Beta2, siehe **Abbildung 13**.

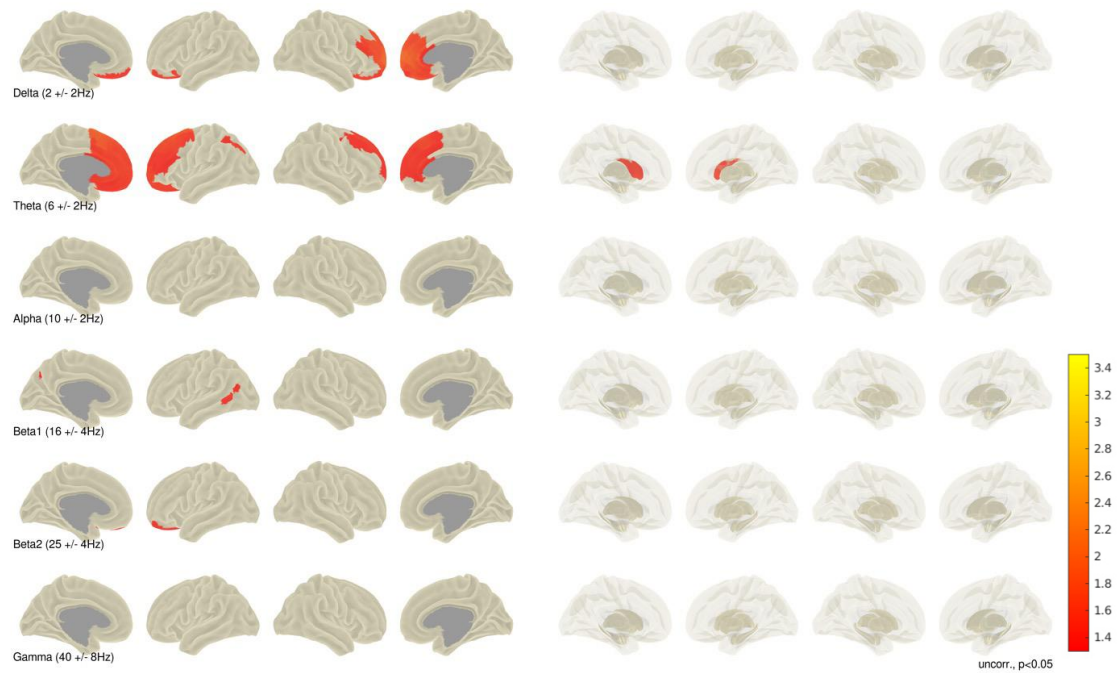


Abbildung 13: Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei wurden (= *Non-Responder*). Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten nicht-anfallsfreien Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Weiterhin zeigte sich in unkorrigierten Analysen der funktionellen Konnektivität eine Verminderung der funktionellen Konnektivität nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation bei prämedizierten nicht-anfallsfreien Patienten (= *Non-Responder*) in den Frequenzbändern Delta, Alpha, Beta2 und Gamma in kortikalen sowie subkortikalen Arealen, siehe **Abbildung 14**.

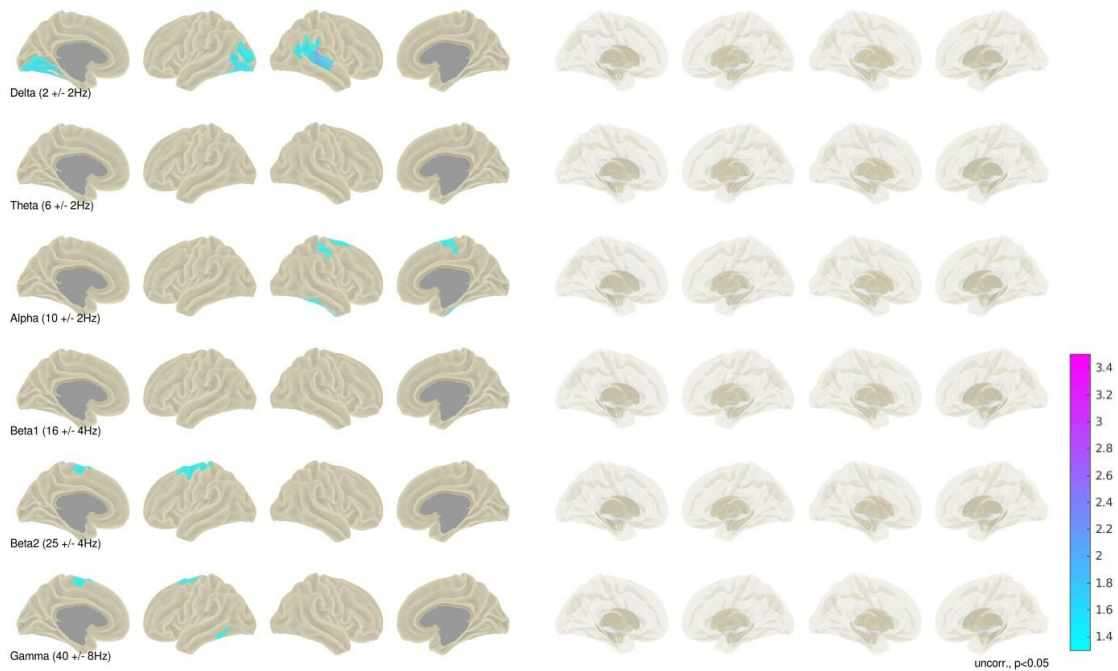


Abbildung 14: Verminderung der funktionellen Konnektivität im Oberflächenpunkte-basierten Vergleich (unkorrigiert) bei prämedizierten Epilepsiepatienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei wurden (= *Non-Responder*). Die Analyse wurde für alle Frequenzbänder durchgeführt. Dabei wurde die *Imaginary Part of Coherence* als Konnektivitätsmaß verwendet. In der Grafik werden signifikante Oberflächenpunkte ($-\log_{10}$ p-Grenzwert von 1.3, äquivalent zu $p < 0.05$) dargestellt, welche eine Verminderung der funktionellen Konnektivität von prämedizierten anfallsfreien Patienten nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigen. Links in der Abbildung werden die kortikalen Gehirnteile, rechts die subkortikalen Gehirnteile dargestellt. Nach FWE-Korrektur konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Ergebnisse nicht dargestellt).

Auf globalem Level durchgeführte Vergleiche der funktionellen Konnektivität (prä vs. post) bei prämedizierten Patienten, die nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation keine Anfallsfreiheit erreichten, zeigten in keinem der untersuchten Frequenzbänder signifikante Unterschiede (Ergebnisse nicht dargestellt).

4 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss antiepileptischer Medikation auf die funktionelle Konnektivität bei Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien. Dabei wurden klinische Variablen wie Medikation und Anfallsituation als Einflussgrößen auf die funktionellen Veränderungen untersucht. Des Weiteren wurden generelle Unterschiede der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen betrachtet.

4.1 Vergleich der funktionellen Konnektivität von Patienten mit fokaler nicht-läsioneller Epilepsie gegenüber Kontrollpersonen

Im Vergleich von Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien, die bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine Medikation mit verschiedenen AED erhielten (prämediziert), mit Kontrollpersonen konnte die Tendenz zur veränderten funktionellen Konnektivität gegenüber gesunden Kontrollen gezeigt werden. So präsentierten sich *Cluster* erhöhter funktioneller Konnektivität (unkorrigiert) bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen in den Frequenzbändern Delta, Theta, Beta2 und Gamma, siehe **Abschnitt 3.1.1**. Des Weiteren zeigte sich eine Verminderung der funktionellen Konnektivität bei Epilepsiepatienten im Alphafrequenzband im Vergleich zu gesunden Kontrollen unter Beurteilung der unkorrigierten p-Werte. Nach Korrektur für multiple statistische Tests (*Family wise Error correction*, FWE-Korrektur), die aufgrund der Oberflächenpunkte-basierten Analysen von 2336 Datenpunkten pro Subjekt durchgeführt wurden, zeigten sich in diesem im Vergleich keine signifikanten Oberflächenpunkte. Falsch-positive Ergebnisse können aufgrund der unkorrigierten Signifikanzschwelle (Fehler 1. Art) nicht ausgeschlossen werden.

Untersuchungen von Li Hegner et al. (2018) beschreiben ebenfalls eine erhöhte funktionelle Konnektivität bei Patienten mit MRT-negativer fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in MEG-Untersuchungen. Li Hegner et al (2018) konnten dabei in temporalen, parietalen sowie frontalen Arealen in den Frequenzbändern Alpha, Beta1 sowie Theta erhöhte funktionelle Konnektivitäten feststellen. Die in dieser Untersuchung gefundenen Erhöhungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten fokaler nicht-läsionellen Epilepsien im Frequenzband Theta decken sich somit mit den beschriebenen Veränderungen Li Hegners. Abweichend von Li Hegner et al. (2018) präsentierte sich in den hier durchgeführten Untersuchungen eine Verminderung der FC in Alpha. Gründe hierfür könnten sowohl auf die methodischen Unterschiede der verwendeten

Untersuchungstechniken - MEG vs. EEG -, als auch auf eine sich in verabreichten Tagesdosen oder Medikamentengruppen unterscheidende antiepileptische Medikation zurückzuführen sein.

Zur Therapie fokaler Epilepsien stehen zahlreiche Therapeutika zur Verfügung, die sich in der Wirkweise und auch im Nebenwirkungsprofil stark unterscheiden. Das von Li Hegner et al. (2018) untersuchte Patientenkollektiv mit einer MRT-negativen fokalen Epilepsie erhielt neben den hier untersuchten Medikamenten Lamotrigin und Levetiracetam auch weitere Erst- und Zweitlinien Therapeutika fokaler Epilepsie wie beispielsweise Oxcarbazepin oder Valproat. Dabei wurde zumeist eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antiepileptika durchgeführt. Eine Studie zum Einfluss von Perampanel konnte keine signifikanten Veränderungen durch die zusätzliche Medikation (Add-On) auf die funktionelle Konnektivität beschreiben (Lanzone et al. 2021), wohingegen eine antiepileptische Medikation mit Valproat zu signifikanten Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit Epilepsie führte (Clemens et al. 2014). Somit ist anzunehmen, dass sich sowohl Unterschiede hinsichtlich in der Wirkweise als auch in den verwendeten Tagesdosen der verschiedenen antiepileptischen Therapeutika ursächlich für die Auswirkungen auf das funktionelle Netz sein könnten. Valproat als Therapeutikum für sowohl fokale als auch generalisierte Epilepsien vermittelt seine Wirkung unter anderem durch die Hemmung neuronaler spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle sowie durch Modulation des GABA-Metabolismus (Howard et al. 2011). Perampanel hingegen ist ein selektiver Antagonist am AMPA-Rezeptor (Yamamoto et al. 2022). Dieses Verständnis auf elektrophysiologischer Ebene ist notwendig, um die Auswirkungen der Antiepileptika auf die neuronalen Strukturen besser zu verstehen. Die unterschiedlichen Wirkweisen der Antiepileptika könnten somit dazu beitragen, die voneinander divergierenden Ergebnisse des Einflusses antiepileptischer Medikation auf das funktionelle Netz zu erklären.

Weiterhin zeigten sich bei einem Vergleich von MEG-Untersuchungen und High-Density-EEG (HD-EEG) Untersuchungen unterschiedliche Sensitivitäten hinsichtlich der Detektion bestimmter Frequenzbänder. MEG-Untersuchungen erfassen vor allem höhere Frequenzen präzise, wohingegen das HD-EEG sensitiver für die niedrigeren Frequenzen ist (Stier et al. 2022). Damit könnten die voneinander abweichenden Ergebnisse zudem auf die unterschiedlichen Untersuchungstechniken zurückzuführen sein.

Weitere Studien konnten ebenfalls Erhöhungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit nicht-läsionellen fokalen Epilepsien unter AED-Medikation feststellen. So stellten Hsiao et al. (2015) bei Patienten mit Temporallappen-Epilepsie (TLE) erhöhte

funktionelle Konnektivitäten in Resting-State MEG Untersuchungen fest. Auch die hierbei untersuchte Kohorte befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter antiepileptischer Medikation.

Konträre Ergebnisse zu dieser Untersuchung liefern hingegen Pellegrino et al. (2018) sowie Englot et al. (2018). Sie beschreiben eine verminderte funktionelle Konnektivität bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Ursächlich hierfür könnten die sich unterscheidenden Ätiologien der Epilepsie in dieser Untersuchung (nicht-läsionell) und dem von Pellegrino et al. (2018) und Englot et al. (2018) gewählten Patientenkollektiv sein. So wurden in den Untersuchungen Pellegrinos et al. (2018) ausschließlich Patienten mit struktureller sowie symptomatischer Ätiologie in die Untersuchung eingeschlossen. Untersuchungen an Patienten mit fokaler Epilepsie zeigten, dass bei Patienten mit vorwiegend abnormalen MRT-Veränderungen eine verminderte globale funktionelle Konnektivität gemessen werden konnte, wohingegen die epileptische Zone eine erhöhte Konnektivität aufwies (Englot et al. 2015). Dabei ist weiterhin unklar, wie sich diese Veränderungen des funktionellen Netzwerkes erklären lassen. Jedoch zeigte sich bei nicht-läsionellen Epilepsien die Tendenz zur erhöhten funktionellen Konnektivität, wohingegen bei Patienten mit läsionellen Epilepsien eher eine Verminderung der funktionellen Konnektivität nachweisbar ist (Englot et al. 2015; Li Hegner et al. 2018; Pellegrino et al. 2018; Stier et al. 2021). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Ätiologie einer Epilepsie und dabei insbesondere das Vorliegen oder die Abwesenheit einer mit Epilepsie einhergehenden Läsion im Gehirn einen entscheidenden Einfluss auf Veränderungen des funktionellen Netzwerkes hat.

In dieser Untersuchung zeigten sich in der Kohorte der *drug-naiven* Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Konnektivitätscluster mit sowohl erhöhter als auch verminderter Konnektivität in unkorrigierten Analysen (vgl. Abschnitt 3.1.2). Diese Ergebnisse präsentieren sich hierbei wesentlich unspezifischer als bei den prämedizierten Patienten und lassen nur wenig Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden funktionellen Veränderungen zu. Dies mag zum einem durch eine geringe Effektstärke, als auch durch eine geringe Gruppengröße (n=10) begründet sein. Abweichend zur Kohorte der prämedizierten Patienten zeigte sich in unkorrigierten Analysen der *drug-naiven* Patienten ausschließlich eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Alphafrequenzband des präfrontalen Kortex sowie Verminderungen der funktionellen Konnektivität in den Frequenzbändern Delta und Beta2.

Übereinstimmend zu den hier beschriebenen Ergebnissen zeigte sich in einer noch nicht publizierten Untersuchung von *drug-naïven* Epilepsiepatienten eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in Theta sowie eine Verminderung der FC in Delta (Noch nicht publizierte Studie: Segovina-Oropeza et al. 2023). Die Abweichungen in den beschriebenen funktionellen Veränderungen gegenüber gesunden Kontrollen der beiden Kohorten (prämediziert und *drug-naïv*) lassen sich möglicherweise durch Faktoren wie Medikation, Krankheitsdauer, Anfallshäufigkeit oder auch durch die Gruppengröße erklären. Es ist weiterhin wissenschaftlich stark umstritten, welchen Einfluss die Krankheitsdauer auf das funktionelle Netzwerk hat. Es wird angenommen, dass epileptische Anfälle sowohl ein *Remodeling* neuronaler Schaltkreise initiieren und dieses auch aufrechterhalten (Pitkänen und Sutula 2002). Es konnte gezeigt werden, dass eine längere Krankheitsdauer mit strukturellen Veränderungen wie einem neuronalen Verlust im Hippocampus assoziiert ist (Dam 1980). Es ist weiterhin nicht endgültig geklärt, inwieweit strukturelle Veränderungen mit Veränderungen des funktionellen Netzwerkes korrelieren (Pitkänen und Sutula 2002) und welchen Einfluss somit ein längere Krankheitsdauer auf die funktionelle Konnektivität hat. Untersuchungen an Patienten mit TLE konnten eine Korrelation zwischen der Krankheitsdauer und einer Verminderung der funktionellen Konnektivität zeigen (Haneef et al. 2015). So konnte in zahlreichen Studien an Patienten mit strukturellen fokalen Epilepsien ein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauern und Veränderungen der funktionellen Konnektivität gezeigt werden (Englot et al. 2016), wohingegen dieser Zusammenhang bei nicht-läsionellen Epilepsien wie beispielsweise der IGE nicht so eindeutig zu belegen ist (Stier 2022).

Die Patienten dieser Untersuchung aus der prämedizierten Kohorte weisen tendenziell einen längeren Krankheitsverlauf als die der Gruppe der *drug-naïven* Patienten auf. Somit könnten die aufzeigten Veränderungen des funktionellen Netzwerkes zum Teil durch die längere Krankheitsdauer bedingt sein. Um diese Effekte und Einflüsse weiter zu untersuchen, bedarf es Langzeitstudien, die jedoch ebenfalls die Problematik der Differenzierung von Veränderungen durch natürliche Alterung, Einfluss der Medikamente und Veränderungen durch die krankheitsbedingte Progression mit sich bringen (Caciagli et al. 2017). Dies stellt jedoch nicht den Schwerpunkt dieser Arbeit dar, stattdessen soll im Folgenden der Einfluss der antiepileptischen Medikation auf die funktionelle Konnektivität genauer untersucht und geprüft werden, inwieweit die gefundenen Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokalen Epilepsien auf die Medikation zurückgeführt werden können.

Die aufgestellte Hypothese: **(1) Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen** lässt sich auf Grundlage dieser Arbeit abschließend weder bestätigen noch ablehnen. Es zeigten sich sowohl in der Kohorte der prämedizierten als auch der *drug-naïven* Patienten Areale mit erhöhter sowie verminderter funktioneller Konnektivität. Es zeigten sich teilweise Übereinstimmungen mit den Ergebnissen aus MEG-Untersuchungen an Patienten mit MRT-negativer Epilepsie (Li Hegner et al. 2018) sowie mit den Daten einer noch nicht publizierten Studie an *drug-naïven* Patienten. Da Ergebnisse sich jedoch ausschließlich in unkorrigierten Analysen präsentierten, kann ein Fehler 1. Art nicht ausgeschlossen werden. Um die Frage der tatsächlichen funktionellen Veränderungen bei Patienten fokaler Epilepsien zu beantworten, bedarf es weiterer Forschung mit einer größeren Anzahl an Probanden. Jedoch kann auf Grundlage der Ergebnisse dieser Untersuchung und dem Vergleich mit anderen Studien angenommen werden, dass bei Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien eine Veränderung des funktionellen Netzwerkes vorliegt, ob diese für die Epilepsie ursächlich sind oder durch diese bedingt werden, verbleiben weiterhin ungeklärt.

4.2 Einfluss antiepileptischer Medikation auf die funktionelle Konnektivität im EEG

Um den Einfluss der AED-Medikation auf die funktionelle Konnektivität zu untersuchen, wurden die Konnektivitätsdaten der Epilepsiepatienten nach Ein- bzw. Aufdosierung (post) der AED mit denen der Baseline (prä) verglichen. Dabei ließen sich keine signifikanten Veränderungen der Konnektivität nach *Family Wise Error* Korrektur im Vergleich zwischen ersten und zweitem Untersuchungszeitpunkt zeigen. Die unkorrigierten Analysen dieser Untersuchung liefern jedoch Hinweise auf mögliche Veränderungen.

Sowohl prämedizierte als auch *drug-naïve* Patienten zeigen nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation eine erhöhte funktionelle Konnektivität in Theta, Beta1 und Beta2. Lamotrigin, eines der hier untersuchten Medikamente, zeigt im Vergleich zu anderen AED nur geringe Nebenwirkungen, zu denen jedoch eine geringe Sedierung sowie kognitive Beeinträchtigung zählen (Tatum und French 2012). Erhöhte pathologische Betaaktivität könnte dabei im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der kognitiven und Verhaltenskontrolle stehen (Engel und Fries 2010). Somit könnte die erhöhte funktionelle Konnektivität in Beta auch auf das Nebenwirkungsprofil der AED zurückzuführen sein. Li Hegner und Kollegen konnten ebenfalls bei MRT-negativen Patienten mit kryptogener

fokaler Epilepsie eine erhöhte FC in Beta1 im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufzeigen. Da es sich bei der von ihnen untersuchten Patientengruppe um ein bereits mit AEDs mediziertes Patientenkollektiv handelte, könnten auch hier die Effekte der Medikation auf das funktionelle Netzwerk ursächlich für die gefundenen Veränderungen sein. Wie bereits vorangehend beschrieben, konnten auch bei *drug-naïven* Patienten Veränderungen des funktionellen Netzwerkes gezeigt werden. Es ist anzunehmen, dass die gefundenen Veränderungen sich nicht ausschließlich durch die antiepileptische Medikation begründen lassen. Bei allen AED sind Nebenwirkungen wie Müdigkeit und kognitive Beeinträchtigung bekannt, so auch bei denen, welche für die Therapie fokaler Epilepsien genutzt werden (Howard et al. 2011). Auch andere Untersuchungen bringen Veränderungen des funktionellen Netzwerkes in Zusammenhang mit von AED gezeigten Nebenwirkungen. So zeigten sich in einer Arbeit zu funktionellen Veränderungen bei Medikation mit Perampanel Veränderungen der Power in Theta, die in Zusammenhang mit der Nebenwirkung Schläfrigkeit gebracht werden können (Lanzone et al. 2021).

In der hier untersuchten Kohorte der prämedizierten Patienten zeigte sich durch die Ein- bzw. Aufdosierung eine Verminderung der funktionellen Konnektivität in Delta und Gamma, wohingegen sich in der Kohorte der *drug-naïven* Patienten vor allem eine Verminderung der funktionellen Konnektivität in Theta präsentierte. Die Verminderung der funktionellen Konnektivität in Theta präsentierte sich nur in der Kohorte der *drug-naïven* Patienten, wohin gegen die prämedizierten Patienten eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität in Theta nach Ein- bzw. Aufdosierung der AEDs zeigten. Dies wirft die Frage auf, was ursächlich für das unterschiedliche Ansprechen des funktionellen Netzwerkes auf die antiepileptische Medikation ist.

In den unkorrigierten Analysen der *drug-naïven* Patienten zeigte sich eine verminderte funktionelle Konnektivität vor allem in frontalen Arealen in Theta im Vergleich zum ersten Untersuchungszeitpunkt. Theta-Oszillationen stellen einen wichtigen Bestandteil bei Gedächtnisprozessen dar. Eine Verminderung der Theta-Oszillationen ging in Untersuchungen mit einer guten Kognitiven- und Gedächtnisperformance einher (Klimesch 1999). Theta-Oszillationen, so zeigte sich bei Patienten nach Schlaganfällen, können ein Zeichen von Netzwerkschäden des Gehirns oder der Versuch das Netz zu reorganisieren darstellen (Assenza et al. 2017). Daher könnte die Verminderung der funktionellen Konnektivität in Theta eine Verbesserung des pathologischen Netzwerkes bei Beginn einer antiepileptischen Medikation bei zuvor *drug-naïven* Patienten mit fokaler Epilepsie darstellen.

Die gefundenen Veränderungen der prämedizierten Kohorte in Theta sind jedoch schwieriger einzuordnen. Möglicherweise stellen die Erhöhungen der funktionellen Konnektivität in Theta den Ausdruck einer Pharmakoresistenz als Auswirkung einer Langzeittherapie mit AED dar, da die Patienten dieser Kohorte zum ersten Zeitpunkt der Untersuchung keine Anfallsfreiheit unter der gewählten AED-Medikation zeigten. 30% aller Epilepsiepatienten zeigen eine Therapieresistenz gegenüber den aktuell verfügbaren antiepileptischen Medikamenten (Panebianco et al. 2020). Welche Auswirkung eine Langzeittherapie mit AED auf das funktionelle Netzwerk hat, ist weiterhin unklar (Gaitatzis und Sander 2013). Daher ist unklar, inwieweit die antiepileptische Medikation, zum Teil auch Polymedikation mit verschiedenen AED, des ersten Untersuchungszeitpunktes bereits das funktionelle Netzwerk moduliert hat. In verschiedenen Untersuchungen zeigten sich deutliche Unterschiede der verschiedenen Antiepileptika in den Auswirkungen auf das funktionelle Netz (Clemens et al. 2014; Yamamoto et al. 2022). Diese Hypothesen bedürfen weiterer Forschung, um sowohl die Sicherheit als auch die langfristigen Auswirkungen von AEDs auf das funktionelle Netz besser zu untersuchen.

Die durchgeführten Analysen lassen sich in Teilen mit der Hypothese **(2) Die AEDs Lamotrigin und Levetiracetam haben einen normalisierenden Effekt auf die funktionelle Konnektivität im EEG** vereinbaren. Es zeigte sich nach Erhöhung der Medikation von Lamotrigin und Levetiracetam eine weitere Erhöhung der funktionellen Konnektivität in zahlreichen Arealen in den Frequenzbändern Theta, Beta1 und Beta2 sowohl bei prämedizierten als auch *drug-naïven* Patienten. Diese Erhöhungen der funktionellen Konnektivität stellen jedoch vermutlich keine Normalisierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen dar, da bereits in der Kohorte der *drug-naïven* Patienten im Vergleich zu den Kontrollen keine erhöhte funktionelle Konnektivität in diesen Frequenzbändern gezeigt werden konnte. Jedoch könnten die gefundenen Veränderungen durch die Eindosierung der AED-Medikation bei den *drug-naïven* Patienten in Theta als Normalisierung der funktionellen Konnektivität gedeutet werden. Da sich wie vorangehend beschrieben in einer Studie bei *drug-naïven* Patienten mit Epilepsie eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen in Theta zeigte (Segovina-Oropeza 2023) könnte die hier gefundene Verminderung der funktionellen Konnektivität in Theta für eine Normalisierung dieser in Theta stehen. Um diese Vermutungen jedoch zu bestätigen sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Kohorte *drug-naïver* Patienten notwendig, um den Einfluss der AEDs auf das funktionelle Netzwerk besser zu verstehen. Trotz der fehlenden Signifikanz nach FWE-Korrektur kann aufgrund der Tendenzen in den Untersuchungen und den übereinstimmenden Ergebnissen vergleichbarer Studien ein Einfluss der AED auf das

funktionelle Netzwerk angenommen werden. Inwieweit jedoch eine Normalisierung der funktionellen Konnektivität durch antiepileptische Medikation bedingt wird, muss durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

4.3 Veränderungen der funktionellen Konnektivität bei anfallsfreien (= *Responder*) und nicht-anfallsfreien Patienten (= *Non-Responder*)

Um zu untersuchen, ob Anfallsfreiheit aufgrund antiepileptischer Medikation mit spezifischen Veränderungen des funktionellen Netzwerkes korreliert, wurde die Kohorte der prämedizierten Patienten daher zu Beginn der Untersuchung nicht-anfallsfrei unter AEDs, in zwei Subgruppen nach bestehender Anfallsfreiheit oder weiterhin vorliegenden epileptischen Anfällen im Zeitraum nach dem zweiten Untersuchungszeitpunkt unterteilt und separat untersucht. Dabei zeigte sich bei anfallsfreien Patienten durch die Anpassung der antiepileptischen Medikation in unkorrigierten Analysen eine signifikante Verminderung der funktionellen Konnektivität in Delta über nahezu der gesamten linken Großhirnhemisphäre. Diese Veränderung konnte jedoch nicht in der Subgruppe der nicht-anfallsfreien Patienten reproduziert werden, wohingegen sich bei diesen unspezifische Veränderungen in allen Frequenzbändern zeigten, vgl. Abschnitt 3.2.2. In einer noch nicht publizierten Studie dieser Arbeitsgruppe an Patienten fokaler Epilepsien konnten im Vergleich von *Respondern* (Patienten mit Anfallsfreiheit) und *Non-Respondern* (Patienten ohne Anfallsfreiheit) durch eine Anpassung der antiepileptischen Medikation ähnliche Ergebnisse festgestellt werden. Es zeigte sich bei den *Respondern* im Vergleich zu den *Non-Respondern* eine signifikante Verminderung der FC in Delta². Eine weitere Studie an Patienten mit generalisierten Epilepsien konnte durch die Medikation mit Valproat eine signifikante Verminderung bzw. Normalisierung der FC in Delta und Theta zeigen und vermutet einen Zusammenhang zwischen den gefundenen Veränderungen und einer erfolgreichen Behandlung (Clemens et al. 2014). Somit könnten die hier gefundenen Veränderungen der funktionellen Konnektivität in Delta bei den anfallsfreien Patienten in Zusammenhang mit einem guten Ansprechen auf die antiepileptische Medikation stehen. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Korrelation von Anfallsfreiheit und AED-Therapie zeigten Untersuchungen

² Diese Information verdanke ich Herrn Erik Rauf, der mir dies am 18. April 2023 in einem Gespräch bekannt gemacht und erläutert hat.

mit LEV bei Patienten mit fokaler Epilepsie, welche eine signifikante Verminderung der globalen FC bei anfallsfreien Patienten im Vergleich zu nicht-anfallsfreien Patienten darlegen konnten (Ricci et al. 2021). Somit könnten die AED in Patienten mit Anfallsfreiheit eine Veränderung des pathologischen epileptischen funktionellen Netzwerkes verursacht haben, die die gefundenen Änderungen der FC bei Patienten mit Anfallsfreiheit erklären könnte (Ricci et al. 2021). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die AED zwar Veränderungen der FC bedingen, diese jedoch nicht in Zusammenhang mit einer verbesserten Anfallskontrolle stehen (Clemens et al. 2014). Auch hier ist weitere Forschung zwingend notwendig, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen, damit es zukünftig möglich sein kann, Rückschlüsse aus funktionellen Veränderungen auf das Ansprechen auf die Medikation zu ziehen. So könnte es zukünftig möglich sein, den Behandlungserfolg zu objektivieren, auch unabhängig von epileptischen Anfällen und Anfallstagebüchern (Saletu et al. 1987). Somit wird die Hypothese **3) Patienten fokaler Epilepsien, die eine Anfallsfreiheit vorweisen (*Responder*), zeigen von Patienten ohne Anfallsfreiheit (*Non-Responder*) unterscheidende Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Routine-EEG nach Anpassung der antiepileptischen Medikation** trotz der fehlenden Signifikanz der hier durchgeführten Untersuchungen auch auf Grund der übereinstimmenden Ergebnisse mit anderen Untersuchungen und der gemessenen Tendenzen unterstützt.

4.4 Limitationen und Ausblick auf zukünftige Forschung

Eine Limitation dieser Untersuchung stellt die geringe Anzahl an Studienteilnehmern dar, aufgrund derer die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist. Daher sollten zukünftig die Untersuchungen an größeren Kohorten reproduziert werden, um die Ergebnisse auf die Gesamtheit der Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien übertragen zu können. Für die Berechnung der notwendigen Gruppengröße kann diese Studie als Grundlage verwendet werden. Trotz der kleinen Kohorte konnten bereits Veränderungen des funktionellen Netzwerkes und Tendenzen gezeigt werden, die in weiteren Studien verifiziert werden sollten. Die Klassifikation der klinischen Parameter erfolgte kategorial, obwohl sich dies in Realität komplexer darstellt. Zudem können konfundierende Variablen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Studien konnte zeigen, dass das Alter bei Beginn der Epilepsie und somit die Krankheitsdauer einen großen Einfluss auf das funktionelle Netzwerk nehmen kann (Engel et al. 2013). Diese Informationen standen jedoch nicht zur Verfügung und konnten somit aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Untersuchung nicht erhoben werden. Zudem konnte der Effekt einer einzelnen antiepileptischen Medikation auf das

funktionelle Netz nicht isoliert betrachtet werden, da bei vielen der in dieser Studie untersuchten Patienten eine Komedikation mit weiteren AED vorlag. Um die Effekte einzelner Substanzen auf das funktionelle Netzwerk zu untersuchen, bedarf es prospektiver Studien mit *drug-naiven* Patienten. Weiterhin traten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns abweichende Messabstände zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt auf.

Zur Untersuchung der funktionellen Veränderungen bieten sich viele verschiedene Methoden an. Die gewählte *Imaginary Part of Coherne* als Konnektivitätsmaß zeichnet sich im Gegensatz zu andern FC-Maßen dadurch aus, dass sie nicht sehr anfällig ist gegenüber Effekten durch *Volume Conduction*. Aufgrund dieser Tatsache kann es jedoch dazu kommen, dass perfekte Kohärenzen nicht gemessen werden (van Mierlo et al. 2019). Um die verschiedenen Konnektivitätsmaße zukünftig besser interpretieren zu können, bedarf es eines Vergleiches der unterschiedlichen Parameter zur Beurteilung der funktionellen Veränderungen. Ein besseres Verständnis der Konnektivitätsparameter könnte die Entwicklung neuer Parameter und die Etablierung der funktionellen Konnektivität als Biomarker für eine antiepileptische Therapie ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Als eine der wichtigsten neurologischen Erkrankungen betrifft Epilepsie 0,5 bis 1% der Bevölkerung in Deutschland. Daher ist eine optimale Versorgung der Patienten dringend notwendig. Mittel der Diagnostik sind dabei vor allem Anamnese, Klinik sowie EEGs. Auch wenn ein pathologisches EEG nicht als Beweis einer Epilepsie herangezogen werden kann, können aus den Veränderungen diagnostische und therapeutische Konsequenzen gezogen werden. Auf Grund neuer technischer Möglichkeiten können EEG-Daten mittlerweile auch zur Detektion von funktionellen Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit Epilepsie beitragen. Klinische Studien konnten bereits Veränderungen des funktionellen Netzes bei Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollen darlegen. Antiepileptika stellen zwar aktuell die wichtigste Therapieform bei Epilepsiepatienten dar, jedoch sind die Auswirkungen auf das funktionelle Netz nicht weitreichend verstanden. In dieser Arbeit wurden die Effekte der antiepileptischen Medikation mit Levetiracetam und Lamotrigin auf das funktionelle Netz untersucht. Diese Untersuchung dient dem Zweck festzustellen, ob mögliche Veränderungen durch antiepileptische Medikation Hinweise auf Therapieansprechen und Krankheitsverlauf liefern können, um zukünftig eine Objektivierung des Therapieansprechens zu ermöglichen.

In dieser Arbeit wurden die EEG-Daten von 33 Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien untersucht, welche eine antiepileptische Medikation mit Levetiracetam und Lamotrigin erhielten. Dabei wurden Daten der Klinik für Neurologie sowie Neurophysiologie verwendet. Als gesunde Kontrollprobanden wurden 33 Personen in die Untersuchung eingeschlossen. Bei Patienten und Probanden wurden die Konnektivitätsdaten als Maß für funktionelle Veränderungen zu zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten untersucht. Die EEG-Daten der beiden Untersuchungszeitpunkte wurden miteinander verglichen, um die Auswirkungen der Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zu untersuchen. Zudem wurden klinischen Daten wie Anfallssituation, Alter und Geschlecht erhoben, um den Einfluss dieser Variablen auf funktionelle Veränderungen zu untersuchen.

In unkorrigierten Analysen zeigte sich die Tendenz zur veränderten funktionellen Konnektivität bei Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei zeigten sich Übereinstimmungen mit denen aus MEG-Untersuchungen erhobenen Ergebnissen an Patienten MRT-negativer fokaler Epilepsien. Die Tendenz zu funktionellen Veränderungen nach Ein- bzw. Aufdosierung der antiepileptischen Medikation zeigte sich sowohl in der Kohorte der prämedizierten als auch

bei *drug-naïven* Patienten. Es zeigte sich die Tendenz zur Normalisierung der funktionellen Konnektivität in Theta in der *drug-naïven* Kohorte nach Beginn einer antiepileptischen Medikation. Diese gefundenen Veränderungen könnten somit auf die Wirkung der antiepileptischen Medikation zurückzuführen sein. Somit kann aufgrund dieser Arbeit und unter Berücksichtigung der aktuellen Forschung angenommen werden, dass Patienten mit fokalen nicht-läsionellen Epilepsien im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Veränderungen des funktionelleren Netzwerkes zeigen, welches wiederum durch antiepileptische Medikation beeinflusst und moduliert wird.

Untersuchungen zu Veränderungen der funktionellen Konnektivität durch antiepileptische Medikation bei anfallsfreien (= *Responder*) und nicht-anfallsfreien Patienten (= *Non-Responder*) zeigten in unkorrigierten Analysen eine Verminderung der FC in Delta über nahezu der gesamten linken Großhirnhemisphäre bei anfallsfreien Patienten. Diese Veränderungen ließen sich in der Kohorte der nicht-anfallsfreien Patienten nicht reproduzieren. In einer weiteren Studie an Patienten fokaler Epilepsien ließen sich im Vergleich von *Respondern* und *Non-Respondern* ähnliche Ergebnisse erzielen. Somit ist anzunehmen, dass die gefundenen Veränderungen in Delta mit der Anfallsfreiheit der Patienten mit fokaler Epilepsie korrelieren. Dies liefert erste Hinweise, inwieweit Veränderungen des funktionellen Netzwerkes dazu beitragen könnten, zukünftig eine Objektivierung des Therapieansprechens und damit eine bessere Behandlung der Patienten mit Epilepsie zu ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Almeida L, Soares-da-Silva P (2007): Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 4, 88–96
- Arzy S, Allali G, Brunet D, Michel CM, Kaplan PW, Seeck M (2010): Antiepileptic drugs modify power of high EEG frequencies and their neural generators. *Eur J Neurol* 17, 1308–1312
- Assenza G, Capone F, di Biase L, Ferreri F, Florio L, Guerra A, Marano M, Paolucci M, Ranieri F, Salomone G, et al. (2017): Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation. *Front Aging Neurosci* 9, 1–18
- Beniczky S, Schomer DL (2020): Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. *Epileptic Disord* 22, 697–715
- Brandt C (2016): Epilepsie in Zahlen. Informationszentrum Epilepsie
- Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC (2017): A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology* 89, 506
- Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Kovács NZs, Spisák T, Kis SA, Emri M, Hollódy K, Fogarasi A, Kondákor I, Fekete I (2014): Valproate treatment normalizes EEG functional connectivity in successfully treated idiopathic generalized epilepsy patients. *Epilepsy Res* 108, 1896–1903
- Cohen MX: *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice: Issues in Clinical and Cognitive Neuropsychology*. MIT Press, Cambridge (Massachusetts) 2014
- Dam AM (1980): Epilepsy and Neuron Loss in the Hippocampus. *Epilepsia* 21, 617–629
- Elger CE, Berkenfeld R (2017): Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). S1 Leitlinie.
- Engel AK, Fries P (2010): Beta-band oscillations - signalling the status quo? *Cogn Neurosci* 20, 156–165
- Engel J, Jr, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I (2013): Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 26, 186–194

- Englot DJ, Hinkley LB, Kort NS, Imber BS, Mizuiri D, Honma SM, Findlay AM, Garrett C, Cheung PL, Mantle M, et al. (2015): Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain J Neurol* 138, 2249–2262
- Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL (2016): Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia* 57, 1546–1557
- Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr. J (2005): Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470–472
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel Jr J, Forsgren L, French JA, Glynn M, et al. (2014): ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ (1993): Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13, 5–14
- Greicius M (2008): Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 21, 424–430
- Haneef Z, Chiang S, Yeh HJ, Engel J, Stern JM (2015): Functional connectivity homogeneity correlates with duration of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 46, 227–233
- Hatlestad-Hall C, Bruña R, Syvertsen MR, Erichsen A, Andersson V, Vecchio F, Miraglia F, Rossini PM, Renvall H, Taubøll E, et al. (2021): Source-level EEG and graph theory reveal widespread functional network alterations in focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 132, 1663–1676
- Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Rémi J, Wilcock A (2011): Anti-epileptic Drugs. *J Pain Symptom Manage* 42, 788–804
- Hsiao F-J, Yu H-Y, Chen W-T, Kwan S-Y, Chen C, Yen D-J, Yiu C-H, Shih Y-H, Lin Y-Y (2015): Increased Intrinsic Connectivity of the Default Mode Network in Temporal Lobe Epilepsy: Evidence from Resting-State MEG Recordings. *PLOS ONE* 10, e0128787

- Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H: Targeting SV2A for Discovery of Antiepileptic Drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV (Hrsg.): Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsiesugs. 4th Auflage; National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD) 2012
- Klimesch W (1999): EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 29, 169–195
- Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, et al. (2017): The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord* 19, 233–298
- Kramer MA, Cash SS (2012): Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist* 18, 360–372
- Lanzone J, Ricci L, Tombini M, Boscarino M, Mecarelli O, Pulitano P, Di Lazzaro V, Assenza G (2021): The effect of Perampanel on EEG spectral power and connectivity in patients with focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 132, 2176–2183
- Li Hegner Y, Marquetand J, Elshahabi A, Klamer S, Lerche H, Braun C, Focke NK (2018): Increased Functional MEG Connectivity as a Hallmark of MRI-Negative Focal and Generalized Epilepsy. *Brain Topogr* 31, 863–874
- Lorber D. <https://www.persyst.com/technology/spike-detection/>; abgerufen am 12.10.2022
- Löw C: Konnektivitätsanalyse des Routine EEG bei idiopathisch generalisierter Epilepsie. Med. Diss. (in Vorbereitung³) Göttingen 2023
- 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 Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115, 2292–2307
- Pellegrino G, Mecarelli O, Pulitano P, Tombini M, Ricci L, Lanzone J, Brienza M, Davassi C, Di Lazzaro V, Assenza G (2018): Eslicarbazepine Acetate Modulates EEG Activity and Connectivity in Focal Epilepsy. *Front Neurol* 9
- Pitkänen A, Sutula TP (2002): Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 1, 173–181

³ Mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin

- Ricci L, Assenza G, Pulitano P, Simonelli V, Vollero L, Lanzone J, Mecarelli O, Di Lazzaro V, Tombini M (2021): Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe Epilepsy: Predictive value of quantitative-EEG analysis. *Clin Neurophysiol* 132, 25–35
- Rogawski MA, Löscher W (2004): The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 5, 553–564
- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J (1987): Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology--Part II. Clinical applications (pharmacological EEG imaging). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 9, 385–408
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. (2017): ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 512–521
- Scheuer ML, Wilson SB, Antony A, Ghearing G, Urban A, Bagić AI (2021): Seizure Detection: Interreader Agreement and Detection Algorithm Assessments Using a Large Dataset. *J Clin Neurophysiol* 38, 439–447
- Schmitz B, Steinhoff BJ: Epilepsien: Taschenatlas spezial. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005
- Segovina-Oropeza M: Network analysis of patients after a first unprovoked seizure. *Psych. Diss. (in Vorbereitung⁴)* Göttingen 2023
- Steinhoff BJ, Scholly J, Dentel C, Staack AM (2013): Is routine electroencephalography (EEG) a useful biomarker for pharmacoresistant epilepsy? *Epilepsia* 54, 63–66
- Stier C: Imaging Network Alterations in Patients With Genetic Generalized Epilepsy and Their Healthy Siblings Using Magneto- and Electroencephalography. *Psych. Diss. Göttingen 2022*
- Stier C, Elshahabi A, Hegner YL, Kotikalapudi R, Marquetand J, Braun C, Lerche H, Focke NK (2021): Heritability of Magnetoencephalography Phenotypes Among Patients With Genetic Generalized Epilepsy and Their Siblings. *Neurology* 97, 166–177

⁴ Mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin

- Stier C, Loose M, Kotikalapudi R, Elshahabi A, Li Hegner Y, Marquetand J, Braun C, Lerche H, Focke NK (2022): Combined electrophysiological and morphological phenotypes in patients with genetic generalized epilepsy and their healthy siblings. *Epilepsia* 63, 1643–1657
- Tatum WO, French JA (2012): Lamotrigine and side effects. *Neurology* 78, 849
- Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsafari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, Caboclo LO, Drislane FW, Koutroumanidis M, Schomer DL, et al. (2018): Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol* 129, 1056–1082
- Tracy JI, Doucet GE (2015): Resting-state functional connectivity in epilepsy: growing relevance for clinical decision making. *Curr Opin Neurol* 28, 158–165
- van Diessen E, Diederer SJH, Braun KPJ, Jansen FE, Stam CJ (2013): Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia* 54, 1855–1865
- van Mierlo P, Höller Y, Focke NK, Vulliemoz S (2019): Network Perspectives on Epilepsy Using EEG/MEG Source Connectivity. *Front Neurol* 10
- Wellach I (Hrsg.): *Praxisbuch EEG*. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2015
- Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, Kim JH, Wechsler RT (2022): Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence. *Epilepsy Behav* 136, 108885

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Niels Focke und Frau Prof. Dr. Melanie Wilke bedanken, die mir diese Arbeit in der Neurologie ermöglicht haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Focke für die engagierte persönliche Betreuung bedanken, ohne dessen Ratschläge und Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank geht ebenfalls an Marysol Segovina, die mir stets zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ihre praktischen Hinweise und fachliche Unterstützung waren mit stets eine große Hilfe.