

Colette Boëx¹, Serge Vulliémaz¹, Laurent Spinelli²,
Giovanni B. Foletti³, Claudio Pollo², Margitta Seeck¹

¹ Unité d'Évaluation Préchirurgicale de l'Épilepsie, Clinique de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

² Service de Neurochirurgie, CHUV

³ Institution de Lavigny

Résumé

La stimulation électrique intracérébrale (ou Deep Brain Stimulation, DBS) a été initiée en 1912. Actuellement elle est évaluée comme une possibilité de traitement des épilepsies pharmaco-résistantes, non-opérables. Nous résumons les résultats de différentes études de la DBS appliquée à différentes structures cérébrales. En particulier, la stimulation du lobe temporal mésial apparaît prometteur. Dans notre centre Genève-Lausanne, ce traitement a été conduit chez des patients choisis et montre de bons résultats. D'autres études sont nécessaires pour optimiser les paramètres de stimulation pour chaque syndrome épileptique.

Epileptologie 2006; 23: 126 – 130

Mots clés : épilepsie, stimulation électrique intracérébrale, traitement, pharmacorésistance

Intrakranielle Hirnstimulation in der Epilepsiebehandlung

Die intrakranielle Hirnstimulation (oder Deep Brain Stimulation, DBS) wurde schon 1912 beschrieben und wird heute als mögliche Therapie der pharmakoresistenten Epilepsien untersucht. Resultate von Studien zur intrakraniellen Hirnstimulation in den diversen Hirnstrukturen werden berichtet. Vor allem die Stimulation der mesialen Temporallappenstrukturen scheint gute Erfolge zu erzielen. In unserem Zentrum Genf-Lausanne ist die Therapie bei ausgesuchten Patienten mit gutem Erfolg durchgeführt worden. Weitere Studien sind notwendig zur Optimierung der Stimulusparameter und zur besseren Definition der Patientenpopulation.

Schlüsselwörter: Epilepsie, intrakranielle Hirnstimulation, Behandlung, Pharmakoresistenz

Electric Intracerebral Stimulation in Epilepsy Treatment

The electric intracerebral stimulation (or deep brain stimulation, DBS) has been described already in 1912. Nowadays DBS is evaluated as a possible treatment of non-operable pharmacologically intractable epilepsy. We summarize the results of the different DBS studies in various brain structures. In particular, stimulation of the mesial temporal lobe structures appears to be successful. In our Geneva-Lausanne centre, this treatment was carried out in selected patients, with good results. Further studies are needed in order to optimize the stimulus parameters and to better define the patient population.

Key words: epilepsy, deep brain stimulation, treatment, pharmacoresistance

Introduction

Vingt à trente pourcents de tous les patients épileptiques présentent une épilepsie dite pharmaco-résistante, car les crises ne peuvent être contrôlées par un traitement médicamenteux. Chez certains de ces patients épileptiques, un traitement chirurgical peut être envisagé. Dans cette perspective une évaluation préchirurgicale non-invasive de l'épilepsie est entreprise. Celle-ci comporte notamment un enregistrement prolongé par vidéo-EEG, une IRM cérébrale, une imagerie isotopique (PET/SPECT) et un bilan neuropsychologique. Elle peut permettre de déterminer si les crises ont un point de départ unique et si une résection chirurgicale permettrait un contrôle des crises. Dans environ 15% de ces évaluations, ce bilan non-invasif ne permet pas de conclure et une exploration invasive est alors proposée au patient. Cette exploration consiste à analyser l'activité cérébrale via des électrodes intra-cérébrales (électrodes profondes) et/ou des électrodes sous-duales implantées temporairement. Chez certains patients pharmaco-résistants, aucun foyer opérable ne peut être identifié malgré une investigation non-invasive puis invasive.

D'autres patients présentent une épilepsie résistante avec des crises à point de départ bien localisé, mais la résection s'avère contre-indiquée en raison du risque important de séquelles neurologiques ou cognitives. Par exemple, la résection des structures temporales mé-

siales peut s'accompagner de troubles mnésiques importants et certaines lésions corticales peuvent être indissociables du cortex langagier ou moteur.

Tous ces patients souffrent d'une épilepsie sévère pharmaco-résistante sans possibilité de traitement chirurgical et sont en quête de thérapies alternatives. La stimulation électrique intracrânienne pourrait représenter une de ces thérapies.

La stimulation électrique à l'aide d'électrodes intracrâniennes permet une approche peu invasive et potentiellement réversible. De plus, les différents paramètres de stimulation peuvent être modifiés au cours du traitement.

Une telle stimulation électrique fait déjà partie des traitements établis pour le traitement de la douleur et de la maladie de Parkinson [1]. Les résultats sont également encourageants pour traiter d'autres mouvements anormaux (tremblement essentiel, chorée de Huntington, Syndrome de Gilles de la Tourette) et pour les troubles dépressifs [2].

Les premières stimulations électriques cérébrales chez l'humain

Initialement, la première expérience de stimulation électrique cérébrale publiée a été appliquée chez un patient épileptique dès 1912 par Krause [3]. Une revue des anciennes expériences de stimulation électrique du lobe temporal mésial (amygdale et hippocampe) conduite dès 1941 [4-7] peut être lue dans la revue de Bancaud [8] et de ses collègues en 1966.

Expansion de l'étude de la stimulation électrique cérébrale chez l'humain

Dans les années 1970, l'étude de la stimulation électrique cérébrale devient le sujet d'un plus grand intérêt comme le montre le nombre d'études publiées à ce sujet. Les sites stimulés comprennent le noyau sous-thalamique (STN) [9] le cervelet [10-15] ou les ganglions de la base [16, 17]. Dès les années 1980, le nombre de patients participant aux études de stimulation électrique intracrânienne devient conséquent.

Les premières utilisations cliniques de la stimulation électrique comme traitement de l'épilepsie : la stimulation du nerf vague

La stimulation électrique la plus largement utilisée cliniquement dans le domaine de l'épilepsie est la stimulation du nerf vague (environ 15'000 cas). Une électrode est enroulée autour d'une branche du nerf vague sur la cage thoracique et connectée à un boîtier de stimulation sous la clavicule. La stimulation continue peut être renforcée par le patient en cas de crise avec une au-

ra, à l'aide d'un aimant qu'il applique sur le stimulateur. Cette méthode est approuvée par la "Food and Drug Administration" (FDA) aux Etats Unis (dès 12 ans, pour les syndromes épileptiques partiels) et a reçu la marque européenne CE (sans restriction d'âge et pour tous les syndromes épileptiques). Les premières études multicentriques, menées en parallèle et en double aveugle, ont montré que la stimulation du nerf vague peut produire une réduction significative de la fréquence des crises [18, 19]. A long terme [20, 21], plus d'un tiers des patients utilisateurs de ce système observent une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises. Parmi les patients qui bénéficient le mieux d'une stimulation du nerf vague figurent des patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut ou d'absences. Des effets secondaires sont observés comme principalement la toux, due à la stimulation d'une branche du nerf vague, le nerf récurrent laryngé, et ils tendent à s'estomper dans les deux premières années d'utilisation du stimulateur.

La grande majorité de ces utilisateurs ne sont pas libres de crises. Comme les bénéfices de la stimulation du nerf vague restent limités, d'autres sites de stimulation ont été investigués pour une application clinique de la stimulation électrique intracrânienne comme traitement de l'épilepsie.

La stimulation intracrânienne chronique comme traitement de l'épilepsie

A l'instar de l'utilisation de la stimulation intracrânienne chronique dans le traitement de la maladie de Parkinson [22] (stimulation du pallidum ou du noyau sous-thalamique), de la dystonie (noyau thalamique ventral intermedio-médian) ou du tremblement essentiel (pallidum interne), la stimulation intra-cérébrale est maintenant investiguée comme traitement clinique des épilepsies pharmaco-résistantes et non-opérables.



Figure 1: Exemple d'un stimulateur intracrânien (Soletra® et faisceau d'électrodes implantable, Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota, USA).

Un des sites de stimulation intracrânienne investigués pour le traitement de l'épilepsie est le thalamus. La stimulation du noyau antérieur du thalamus a été testée jusqu'à maintenant chez environ 25 patients à travers le monde avec une épilepsie multifocale et des crises symptomatiques généralisées ou partielles complexes [23-26]. Ces études rapportent qu'une stimulation à un rythme de 100 à 200 Hz, produit une réduction significative de la fréquence de crises d'environ 60% chez 16 patients sur 25. La stimulation du noyau centro-médian du thalamus, à un rythme de stimulation variant de 2 à 130 Hz, a été testé jusqu'à maintenant chez environ 72 patients [26-30]. Elle produit une réduction significative de la fréquence des crises généralisées tonico-cloniques (GTCS) d'environ 85%, des absences d'environ 95%, mais elle ne produit pas une réduction significative de la fréquence des crises partielles complexes [27] ; d'autres études n'indiquent aucune réduction de la fréquence de crises [26, 30]. Deux équipes de recherche ont étudié la stimulation du noyau sous-thalamique (STN) [31, 32] chez 9 patients au total avec épilepsie temporale ou frontale pour un rythme de stimulation variant entre 100 et 130 Hz. Trois patients n'ont montré aucune diminution de la fréquence de leurs crises et 6 patients ont bénéficié d'une réduction de la fréquence de leurs crises (réduction moyenne: 65%).

L'étude de la stimulation des ganglions de la base est limitée jusqu'à maintenant au noyau caudé [17, 30]. Un bas rythme de stimulation, 4 à 8 Hz, a diminué l'activité épileptique interictale chez 41 des 57 patients avec épilepsie temporale participant à cette étude et 17 patients ont reçu un stimulateur implantable qui a permis une réduction des crises généralisées tonico-cloniques, toniques et partielles complexes de 70 à 90% [30]. Concernant la stimulation du cervelet, les résultats encourageants qui ont été rapportés chez l'animal et dans des études non contrôlées n'ont pas été confirmés par les études cliniques contrôlées [33, 34]. Seulement 2 patients sur 14 ont bénéficié d'une réduction de leur fréquence des crises [35]. Cependant une étude récente [36] rapporte que la stimulation du cortex cérébelleux supéromésial chez 5 patients avec crises généralisées tonico-cloniques (4 patients également avec crises toniques), offre après 24 mois, une réduction des crises tonico-cloniques et toniques pour une basse fréquence de stimulation (10 Hz).

La stimulation de l'amygdale ou/et de l'hippocampe a été étudiée récemment dans le cas d'épilepsies temporo-mésiales. Une stimulation à un rythme élevé, de 100 à 200 Hz, a été testée jusqu'à maintenant chez environ 40 patients [25, 27, 37-40]. Certains patients peuvent même être libres de toute crise (12 cas). Dans un cas la stimulation a augmenté la fréquence des crises. La moitié de ces patients ont bénéficié d'une réduction significative, d'environ 75% de la fréquence de leurs crises.

Dans le cadre du programme de chirurgie de l'épilepsie Genève-Vaud, sept patients, souffrant d'une épi-

lepsie temporale inopérable, ont bénéficié depuis 2002 d'une stimulation unilatérale (6 cas) ou bilatérale (1 cas) du complexe amygdalo-hippocampique. La plupart de ces patients ont été implantés ces deux dernières années et malgré cette courte période d'observation, les résultats semblent reproduire ceux des études précitées (50-90% de réduction des crises chez 5 patients avec un recul suffisant) pour des paramètres de stimulation similaires.

Actuellement une étude est en cours de réalisation aux Etats-Unis pour évaluer l'efficacité d'un nouveau système de stimulation [40] qui déclenche une stimulation électrique en réponse à la détection de crises via les électrodes intracérébrales. Ce nouveau système de stimulation est en cours de validation auprès de la "Food and Drug Administration".

Possibles effets indésirables et complications

Chez l'animal, les paramètres de stimulation conduisant à des lésions du système nerveux ont été étudiés [41, 42]. Ces études permettent de fixer la charge électrique maximale qui peut être délivrée pour une surface d'électrode donnée (30 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$).

Chez l'humain, durant et après la stimulation du foyer épileptogène, aucun effet secondaire attribuable à la stimulation n'a été rapporté à ce jour. Après 2 à 3 semaines de stimulation intracérébrale, l'analyse histopathologique du tissu hippocampique réséqué n'a pas montré de lésions parenchymateuses attribuables à la stimulation électrique [37]. Toutefois, certaines études rapportent des cas d'infection au site de l'électrode intracrânienne nécessitant son retrait [36]. Dans notre série Genève-Vaud décrite ci-dessus, nous n'avons observé ni complications ni effets secondaires. Notamment, aucune perturbation de la mémoire n'a été rapportée.

Optimisation de la stimulation électrique profonde comme traitement antiépileptique

Les résultats actuels démontrent l'efficacité de la stimulation électrique cérébrale pour réduire les crises épileptiques. Les épilepsies focales semblent les meilleures candidates à une stimulation. L'effet bénéfique potentiel d'une stimulation électrique dans différents syndromes avec des crises réfractaires (Lennox-Gastaut, Dravet, ...) est peu connu. Jusqu'à présent, la compréhension actuelle des phénomènes impliqués par la stimulation électrique cérébrale, au niveau neuronal ou biochimique n'est toutefois que partielle. De même, la compréhension de ce qui modifie l'efficacité de cette stimulation pour un patient donné est inconnu. Aujourd'hui différentes hypothèses sont proposées pour expliquer l'inhibition produite par une stimulation électrique à haut rythme. Cette inhibition induite a pu être ef-

fectivement mesurée par des enregistrements directs de l'activité neuronale chez l'humain [43-46]. Les hypothèses les plus souvent avancées, seraient un blocage de la dépolarisation des neurones ou une excitation de connexions inhibitrices.

Chez trois patients souffrant d'une épilepsie temporelle pharmaco-résistante, non-lésionnelle, qui ont bénéficié de l'implantation d'électrodes profondes dans notre institution, la stimulation électrique du foyer épileptique principal a été proposée durant l'enregistrement invasif. Le but était de quantifier l'effet de différents paramètres de stimulation sur l'activité épileptogène interictale (fréquence des événements anormaux sur l'EEG pendant les intervalles de temps qui séparent des crises).

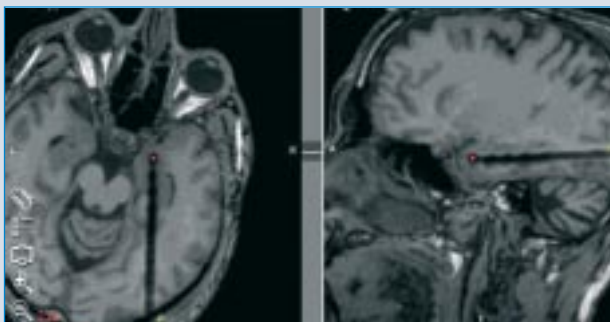


Figure 2: Image à résonance magnétique (IRM) d'un patient implanté.

Les résultats préliminaires semblent indiquer qu'une stimulation du foyer épileptogène à une fréquence de 130 Hz, est capable de diminuer ou de limiter l'activité épileptogène interictale. Une stimulation à basse fréquence (5 Hz) semble au contraire augmenter l'activité irritative. Bien que la relation entre l'activité interictale et la fréquence de crises soit controversée [47, 48], une corrélation semble présente dans l'épilepsie temporelle mésiale [49, 50]. L'implantation d'un stimulateur a pu être envisagée pour deux de ces patients et l'inhibition des crises est actuellement en cours d'évaluation.

Conclusion

Dans certains cas d'épilepsies pharmaco-résistantes inopérables, la stimulation électrique intracérébrale se profile comme une option thérapeutique alternative importante. Bien que certains patients n'aient plus de crises, notamment dans le cas de la stimulation hippocampique, la majorité des patients traités par DBS rapportent plutôt une diminution des crises. Des études cliniques sont en cours pour préciser pour quels syndromes épileptiques, pour quels sites et pour quels paramètres de stimulation cette thérapie est la plus efficace. Ces études, menées si possible sur des groupes de patients homogènes, sont nécessaires pour déterminer si la stimulation électrique intracérébrale peut devenir un traitement palliatif ou curatif.

Références

1. Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3:719-728
2. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-660
3. Krause F. *Surgery of the Brain and Spinal Cord Based on Personal Experience. Vol III.* New York: Rebman Company, 1912
4. Penfield W, Erickson T. *Epilepsy and Cerebral Localization.* Springfield: C.C Thomas Eds., 1941: 623
5. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little Brown and Cie ed., 1954: 712
6. Henry CE, Scoville WB, Dunsmore RH. Electrical stimulation and recordings from thuncus and the orbital brain in man. *Electroencephalograph and Clin Neurophysiol* 1950; August: 357
7. Brickford RG, Peteren MC, Dodge HW, Sem Jacobsen CW. Observations on depth stimulation of the human brain through implanted electrographic leads. *Proceedings of the staff meetings of the Mayo clinic* 1953; 28: 181-187
8. Bancaud J, Talairach J, Morel P, Bresson M. La corne d'Ammon et le noyau amygdalien : Effets cliniques et électriques de leur stimulation chez l'homme. *Revue Neurologique* 1966; 115(3): 329-352
9. Tress KH, Herberg LJ. Permanent reduction in seizure threshold resulting from repeated electrical stimulation. *Exp Neurol* 1972; 37(2): 347-359
10. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196
11. Cooper IS, Amin I, Riklan M et al. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. *Clinical and anatomical studies.* *Arch Neurol* 1976; 33(8): 559-570
12. Cooper IS, Upton AR. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978; 34: 349-354
13. Gilman S. Cerebellar stimulation: safety factors. *Surg Neurol* 1978; 9(3): 194
14. Fenton GW et al. Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. In: (eds): *Epilepsy: the Eighth International Symposium.* 1978
15. Levy LF, Auchterlonie WC. Chronic cerebellar stimulation in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20(3): 235-245
16. Sramka M, Fritz G, Galanda M, Nadvornik P. Some observations in treatment stimulation of epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 23(Suppl): 257-262
17. Sramka M, Fritz G, Gajdosova D, Nadvornik P. Central stimulation treatment of epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 183-187
18. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626
19. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus Nerve Stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active control trial. *Neurology* 1998; 51(1): 48-55
20. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *The Lancet Neurology* 2002; 1: 477-482
21. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy : what have we learned? *Epilepsy and Behav* 2006; 8: 127-136
22. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 405-412
23. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(6): 603-608
24. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS et al. Electrical stimulation of the anterior

- nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(4): 346-354
25. Osorio I, Frei MG, Sunderam S et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57(2): 258-268
 26. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; in press
 27. Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophys* 2001; 18(6): 495-513
 28. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures : a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28(4): 421-430
 29. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33(5): 841-851
 30. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(4): 318-329
 31. Neme S, Montgomery EB Jr, Rezaei A et al. Subthalamic nucleus stimulation in patients with intractable epilepsy: the Cleveland experience. In: Lüders HO (ed): *Deep Brain Stimulation and Epilepsy*. London: Martin Dunitz, 2004: 349-355
 32. Chabardès S, Kahane P, Minotti L et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4(S3): S83-S93
 33. Wright GDS, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-774
 34. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 107-116
 35. Krauss GL, Fisher RS. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv Neurol* 1993; 63: 231-245
 36. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46(7): 1071-1081
 37. Velasco AL, Velasco M, Velasco F et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. *Arch Med Res* 2000; 31: 316-328
 38. Vonck K, Boon P, Claeys P et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(S5): 98-99
 39. Kossof EH, Ritzl EK, Politsky JM et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45(12): 1560-1567
 40. Fountas KN, Smith JR, Murro AM et al. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83(4): 153-158
 41. McCreery DB, Agnew WF. Changes in extracellular potassium and calcium concentration and neuronal activity during prolonged electrical stimulation of the cat cerebral cortex at defined charge densities. *Exp Neurol* 1983; 79: 371-396
 42. McCreery DB, Yuen TG, Agnew WF et al. Stimulus parameters affecting tissue injury during microstimulation in the cochlear nucleus of the cat. *Hear Res* 1994; 77: 105-115
 43. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (S3): S63-S68
 44. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000; 84(1): 570-574
 45. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 89-96
 46. Filali M, Hutchison WD, Palter VN et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004; 156(3): 274-281
 47. Katz A, Marks DA, McCarthy G, Spencer SS. Does interictal spiking change prior to seizures? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79(2): 153-156
 48. Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Ann Neurol* 1985; 17: 597-603
 49. Lange HH, Lieb JP, Engel J Jr, Crandall PH. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56(6): 543-555
 50. Litt B, Esteller R, Echaz J et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 2001; 30(1): 51-64

Adresse de correspondance :
Dr. Sc. Colette Boëx
 Unité d'Evaluation Préchirurgicale de l'Epilepsie
 Clinique et Policlinique de Neurologie
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 rue Micheli-du-Crest, 24
 CH 1211 Genève 14
 Tel. 0041 22 372 8476
 Fax 0041 22 372 8332
 colette.boex@hcuge.ch