

Julia Jacobs,
Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen,
Universitätsklinik Freiburg, Freiburg im Breisgau,
Deutschland

Zusammenfassung

Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie profitieren von sicheren Biomarkern für epileptogene Areale. Im intrakraniellen EEG konnten nun neben interiktalen Spikes und der Analyse des Anfallsursprungs Hochfrequenzoszillationen (HFO) als potenzielle Marker für epileptogene Areale identifiziert werden. Diese HFO liegen im Frequenzbereich zwischen 80 und 500Hz, sind nur wenige Millisekunden kurz und werden über sehr kleinen Hirnarealen generiert. Im Tiermodell konnte ein enger Zusammenhang zwischen epileptischen HFOs und Epileptogenese gefunden werden. Auch bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie können HFOs genutzt werden, um epileptogene Areale zu identifizieren. Die operative Entfernung von Arealen, über denen HFOs generiert werden, korreliert mit der postoperativen Anfallsfreiheit. Erste Studien zeigen, dass HFOs nicht nur im intrakraniellen EEG, sondern auch im Oberflächen-EEG einen interessanten EEG-Marker darstellen könnten. Dieser Review diskutiert, welche methodischen Voraussetzungen erfüllt werden müssen, um HFOs sicher aufzuzeichnen und zu analysieren. Weiterhin werden die verschiedenen klinischen Einsatzmöglichkeiten von HFOs dargestellt und offene Fragestellungen aufgezeigt, die vor dem weiten klinischen Einsatz von HFOs geklärt werden müssen.

Epileptologie 2012; 29: 70 – 79

Schlüsselwörter: Ripple, Fast ripple, Hochfrequenzoszillationen, Epilepsiechirurgie, Spikes

High Frequency Oscillations (80-550Hz): A Clinical Marker for Epilepsy?

In patients with refractory epilepsy there is a need for reliable markers of epileptogenic areas. Interictal epileptic spikes and the seizure onset zone are the most used clinical markers in intracranial EEG. High frequency oscillations (HFO) between 80 and 500Hz might be novel EEG markers. In animal models a clear correlation between the occurrence of HFOs and the development of chronic epilepsy could be found. In patients with refractory epilepsy HFOs can be used to identify epilep-

tic areas. The surgical removal of HFO generating brain tissue correlated with a postsurgical seizure-free outcome. First studies indicate that HFOs might not only be visible on intracranial but also on surface EEG. This would allow for a much broader use of the biomarker. The present review will discuss which methodological requirements and improvement are needed to securely record and analyse HFOs. It will present clinical situations in which HFOs might be useful as well as point out the open questions which need to be answered prior to a routine clinical use of HFOs.

Key words: Ripple, fast ripple, high frequency oscillations, epilepsy surgery, spikes

Oscillations à haute fréquence (80-500Hz): des marqueurs cliniques pour l'épileptologie ?

Pour les patients avec une épilepsie réfractaire aux traitements, le biomarquage fiable des aires épileptogènes est d'une importance capitale. Par EEG intracrânien, il a maintenant été possible d'établir qu'en plus des pics interictaux et de l'analyse du foyer de la crise, les oscillations à haute fréquence (HFO) présentaient aussi un potentiel en tant que marqueurs des aires épileptogènes. Ces HFO se situent dans une plage de fréquences comprises entre 80 et 500 Hz, elles ne durent que quelques millièmes de secondes et sont générées sur des parties infimes du cerveau. La modélisation animale a permis d'identifier un lien étroit entre HFO épileptiques et épileptogenèse. Les HFO peuvent également servir à identifier les aires épileptogènes de patients avec une épilepsie rebelle au traitement. La résection des aires sur lesquelles des HFO sont générées corrèle avec la disparition post-opératoire des crises. Il existe déjà des études montrant que les HFO pourraient être des marqueurs EEG intéressants non seulement au niveau de l'EEG intracrânien, mais aussi dans l'EEG superficiel. Dans l'article, la discussion porte sur les conditions méthodologiques qui doivent être remplies pour assurer l'enregistrement et l'analyse fiables des HFO. On y présente également les différents modes d'intervention clinique possibles des HFO et les questions ouvertes qu'il s'agit de clarifier avant de vulgariser l'utilisation clinique des HFO.

Mots clés : ripple, fast ripple, oscillations à haute fréquence, chirurgie épileptique, pics

Einleitung

Hochfrequenzoszillationen (HFO) zwischen 80-500Hz sind in den letzten Jahren zunehmend in den Blickwinkel von Epileptologen gerückt. Es besteht die Hoffnung, dass sie als sichere EEG-Marker für epileptogene Aktivität eingesetzt werden können. Früher war die klinische Analyse von EEGs vor allem auf die Berger-Frequenzen von 1-25 Hz begrenzt. Für Diagnosefindung und Verlaufskontrollen bei Epilepsie werden im EEG zum einen die Lokalisation und Häufigkeit von interiktalen epileptischen Potenzialen, zum Beispiel Spikes und Sharp Waves analysiert. Areale, die interiktale epileptische Potenziale zeigen, werden nach dem Modell zur prächirurgischen Diagnostik von Rosenow und Lüders [1] als irritative Zone bezeichnet. Weiterhin gilt die Identifikation der Anfallsursprungszone als Areal mit der ersten iktalen Aktivität im EEG als Goldstandard zur Eingrenzung epileptischer Areale in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Trotz dieser beiden klar definierten Areale und immer besserer neurophysiologischer Diagnostik ist eine prognostische Abschätzung für den Spontanverlauf oder den postoperativen Verlauf einer Epilepsie bisher nur begrenzt möglich. Dies liegt auch an der schlechten Korrelation zwischen dem Auftreten von Spikes und der eigentlichen Krankheitsaktivität bzw. dem Auftreten von Anfällen. Das Ziel einer operativen Intervention ist die Entfernung nicht nur der Anfallsursprungszone, sondern aller potenziell epileptogenen Areale, auch epileptogene Zone genannt. Mit heutigen Mitteln ist eine Eingrenzung dieser Strukturen noch nicht möglich, und es besteht ein grosser Bedarf, neue EEG-Biomarker zu etablieren bzw. die bereits vorhandenen besser zu verstehen.

Detaillierte Berichte über die Verbindung von HFO und epileptogenen Arealen wurden erstmals in Studien mit Mikroelektroden beschrieben. Diese Mikroelektroden waren ursprünglich zusätzlich zu den klinischen Elektroden in die mesiotemporalen Strukturen von Patienten mit therapierefraktären Epilepsien implantiert worden, um physiologische Aktivität auf Einzelzellniveau analysieren zu können [2-4]. Bei den Analysen fiel auf, dass Oszillationen zwischen 250 und 500Hz, auch „fast ripple“ genannt, vor allem in Arealen gefunden wurden, die als Anfallsursprung identifiziert werden konnten. Kontralateral zu epileptogenen Arealen traten hingegen vermehrt „ripple“-Oszillationen zwischen 80-250Hz auf. Letztere wurden, angelehnt an die Ergebnisse aus Rattenstudien [5], als physiologisch und Teil von Gedächtnisprozessen interpretiert. Im Kainat-Tiermodell konnte im Folgenden ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „fast ripple“ und dem Entstehen von spontanen epileptischen Anfällen

gefunden werden [6]. Humane Daten zeigten neben dem klaren räumlichen Zusammenhang zwischen „fast ripple“ und der Anfallsursprungszone eine Korrelation zwischen „fast ripple“-Raten und dem Ausmass der läsionellen hippokampalen Veränderungen wie Atrophie und Sklerose [7, 8]. Die Mikroelektrodenstudien waren alle aufgrund der spezifischen Struktur der Elektroden auf Aufzeichnungen aus mesiotemporalen Strukturen begrenzt. Da nachgewiesen werden konnte, dass „fast ripple“ über sehr kleinen Kortextarealen generiert werden [9], war es zweifelhaft, ob HFOs mit klinischen Standardelektroden, die bis zu 6000x grössere Oberflächen haben, aufgezeichnet werden können (**Abbildung 1/Elektrodentabelle**). Eine erste Studie zu iktalen HFOs konnte dann jedoch mit klinischen Elektroden Oszillationen zwischen 50-500Hz im Anfallsursprung nachweisen [10]. Da die Aufzeichnung mit Mikroelektroden aufgrund der notwendigen hohen Impedanzen spezielle Aufzeichngeräte benötigt und technisch aufwendig ist, entstand erst mit der Verwendung von klinischen Elektroden ein breites Interesse an HFOs als Biomarker. Als Konsequenz folgten zahlreiche Studien, die die Interaktion von HFOs mit den verschiedenen Arealen der prächirurgischen Diagnostik, wie der irritativen, der Anfallsursprungs- und der epileptogenen Zone untersuchten.

Elektrode	Grösse	Unterschied
Mikroelektrode	0.0012 mm ²	
Adtech Makro	7 mm ²	x6,000
Dixie Makro	5 mm ²	x4,160
MNI Standard	0.8 mm ²	x700
MNI Mikro	0.3 mm ²	x84

Abbildung 1: Tabelle zur Übersicht über die verschiedenen durchschnittlichen Durchmesser der verschiedenen intrakraniell verwendeten Elektrodentypen, sowie der jeweiligen Grössenunterschiede. Dies soll eine Übersicht darstellen, viele Zentren verwenden aber auch speziell gefertigte Elektroden einzelner Hersteller, so dass diese Tabelle keinen Anspruch auf Vollständigkeit hat.

MNI = Montreal Neurological Institute

HFO in der Anfallsursprungszone

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Elektroden mit grossen Kontaktflächen HFOs aufzeichnen, wurde zunächst untersucht, ob HFOs vermehrt in der Anfallsursprungszone (= „seizure onset zone“, SOZ) auftreten und diese auch identifizieren können. Aus klinischen Gesichtspunkten ist dies eine wichtige Frage, da für die Bestimmung der Anfallsursprungsareale die

Auswertung mehrerer spontaner Anfälle notwendig ist. Die Häufigkeit von spontanen Anfällen ist meist dafür ausschlaggebend, wie lange intrakranielle implantierte Elektroden verbleiben müssen, bevor die Anfallsursprungszone, als Goldstandard für epileptogene Areale, eindeutig eingegrenzt werden kann. Da HFOs interiktal ausgewertet werden können und hierfür nur Abschnitte von wenigen Minuten benötigt werden, könnte ihre Analyse eine wesentliche Verkürzung der notwendigen Implantationsdauer bedeuten. Es zeigte sich, dass HFOs, sowohl „ripple“ als auch „fast ripple“, in signifikant höheren Raten in der Anfallsursprungszone auftreten als ausserhalb [11, 12]. Die Kanäle der Anfallsursprungszone konnten in retrospektiven Studien eindeutig mittels der Raten identifiziert werden [11, 13].

	Sensitivity for SOZ	Specificity for SOZ
Spike	33.5	86.2
Spike+R	29.4	94.6
Spike+FR	55.6	94.5
R	36.2	94.7
FR	51	94.5

Abbildung 2A: Die Tabelle (Teil A) zeigt die verschiedenen Spezifitäten und Sensitivitäten der einzelnen Marker für die Anfallsursprungszone. Besonders „fast ripple“ und Spikes mit „fast ripple“ haben eine hohe Spezifität für die Identifikation von Anfallsursprungsarealen.

HFOs und interiktale epileptische Potenziale

Interiktale epileptische Potenziale, epileptische Spikes, sind einfach im EEG zu identifizieren und werden häufig als Marker für epileptische Aktivität verwendet. Sie sind jedoch nicht sehr spezifisch für die Anfallsursprungszone und es besteht vermutlich kein enger Zusammenhang zwischen der Aktivität der Epilepsie und dem Auftreten von epileptischen Spikes [14].

Urrestarazu und Kollegen beschäftigten sich erstmals detailliert mit den Interaktionen von Spikes und HFOs [15, 16]. Diese Fragestellung benötigt eine spezielle Auswertung, da Spikes und HFOs auf sehr unterschiedlichen Zeitachsen auftreten. Im gefilterten EEG, das zur Analyse von HFOs verwendet wird, sind epileptische Spikes nicht sichtbar und eine Auswertung in zwei unabhängigen EEG-Kopien ist daher notwendig. Hierbei konnten drei unterschiedliche Formen von HFOs unterschieden werden. Zunächst diejenigen, die zeitlich völlig unabhängig von Spikes auftraten, dann HFOs, die gleichzeitig mit Spikes auftraten und im ungefilterten EEG auf dem Spike sichtbar waren, und zuletzt HFOs, die gleichzeitig mit Spikes auftraten, aber nicht im ungefilterten EEG identifiziert werden konn-

ten [15]. Insgesamt treten zwischen 30-50 % der HFOs gemeinsam mit Spikes auf. Klinisch interessanter ist jedoch die Tatsache, dass Spikes ebenfalls mit und ohne HFOs auftreten können. Spikes mit HFOs zeigen eine stärkere Bindung an die Anfallsursprungszone und sind spezifischer für ihre Identifikation als Spikes ohne HFOs (Abbildung 2A). Eine Unterscheidung beider Spike-Formen ohne die Anwendung von Hochfrequenzfiltern ist jedoch nicht immer möglich (Abbildung 3). Durch die Kombination beider Marker für Epilepsie könnte es in Zukunft vielleicht möglich sein, die hohe Spezifität von HFOs für epileptogene Areale mit der einfacheren Analyse von Spikes zu kombinieren (Abbildung 2B). Ein Ansatz, dies zu verwirklichen, ist eine von Kobayashi publizierte Methode, bei der nicht einzelne HFO, sondern der hochfrequente Anteil von Spikes statistisch berechnet wird [17] (Abbildung 4). Diese Methode benötigt anstelle der zeitaufwendigen Einzelmarkierung von HFOs lediglich die Markierung von Spikes mit gleicher Topographie innerhalb eines Kanals. Es konnte nachgewiesen werden, dass die hoch-

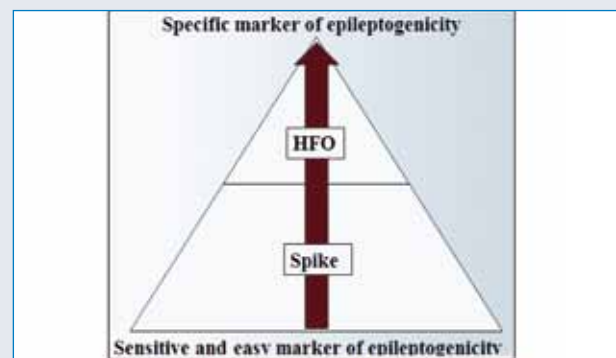


Abbildung 2B: Die Pyramide (Teil B) veranschaulicht, wie die Verwendung beider Marker zusammen zu einer verbesserten und erleichterten Identifikation der Anfallsursprungsareale führen kann, da Spikes einfacher zu markieren sind als HFO, HFOs jedoch deutlich spezifischer als Spikes.

requenten Anteile von Spikes in der Anfallsursprungszone signifikant höher waren als diejenigen von Spikes ausserhalb [18]. Vergleichsstudien dieser Methode mit der Markierung von Einzeloszillationen sind momentan in Arbeit.

HFOs ausserhalb der Anfallsursprungszone

Es zeigte sich jedoch auch, dass das Auftreten von HFOs nicht einer Alles-oder-Nichts-Regel folgt. Vielmehr zeigten einige Areale HFOs, aber die mit den höchsten Raten lagen jeweils in der Anfallsursprungszone. Häufig fanden sich angrenzend oder separat weitere Hirnareale mit relativ hohen HFO-Raten. In diesen Fällen stellt sich die Frage, ob HFOs, ähnlich wie Spikes,

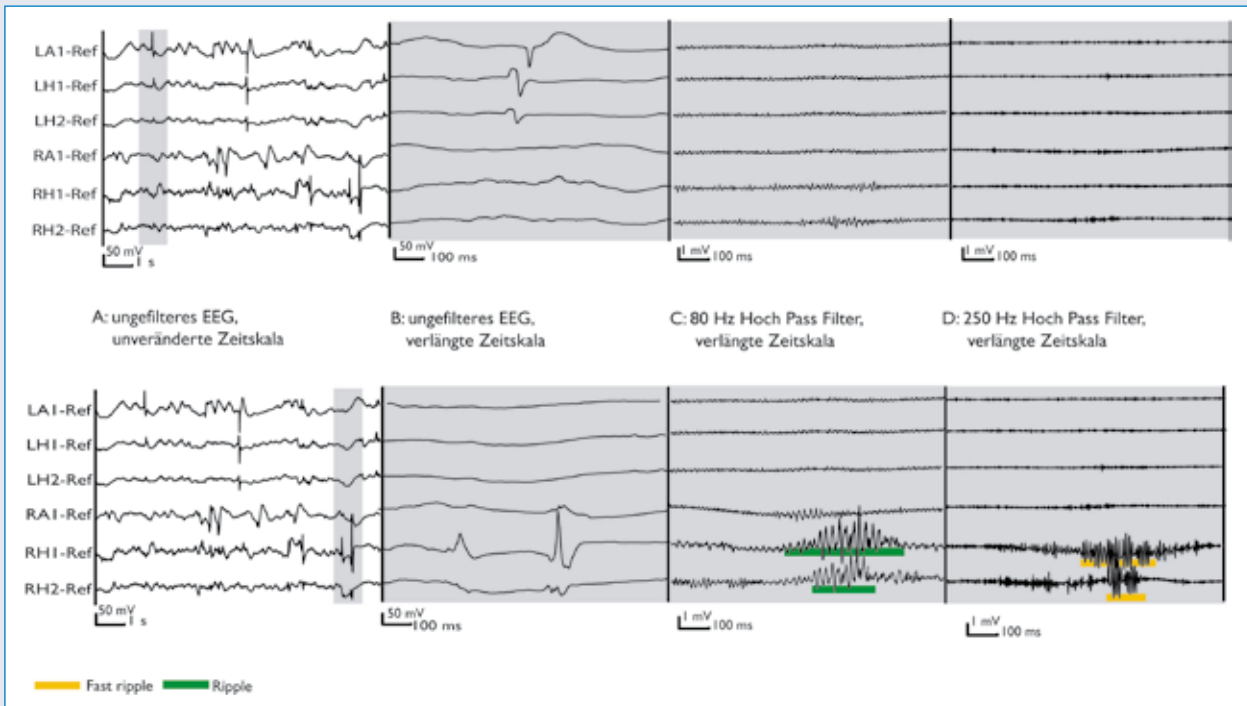


Abbildung 3: Intrakranielles EEG eines Patienten mit bilateralen interiktalen mesiotemporalen Spikes und einer Implantation in beide Hippocampi (R/L H) sowie beide Amygdala (R/L A). Anfälle wurde jedoch nur aus dem rechten Hippokampus beobachtet. Während die Spikes über beiden mesiotemporalen Regionen ungefiltert gleich aussahen, zeigten sich nach der Filterung nur über dem rechten Hippokampus Spikes, die mit HFOs assoziiert waren. Der graue Abschnitt in A ist in den Abschnitten B, C und D mit verlängerter Zeitachse dargestellt. Abschnitt C und D sind nach Anwendung eines Hochpassfilters mit deutlich höherer Verstärkung dargestellt. Abbildung nach Jacobs et al., 2009 mit Erlaubnis von Wiley and Sons.

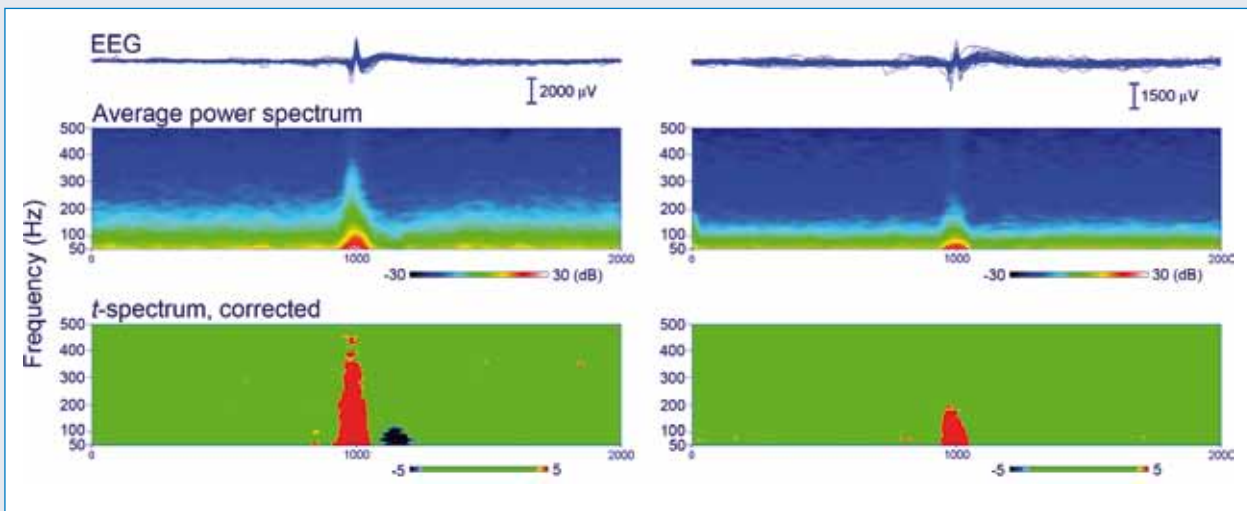


Abbildung 4: Hochfrequente Anteile während des epileptischen Spikes. Rechts Analyse der Spikes im Anfallsursprung, links Analyse von Spikes ausserhalb des Anfallsursprungs. Darstellung eines klassischen Zeit-Frequenz-Spektrums oben und unten einer statistischen Analyse der hochfrequenten EEG-Anteile während des Spikes im Vergleich zur EEG-Grundaktivität. Im Vergleich zu den Spikes ausserhalb des Anfallsursprungs zeigen die Spikes im Anfallsursprung klar einen höheren Anteil an „fast ripple“-Aktivität. Abbildung nach Kobayashi et al., 2009 mit Erlaubnis von Elsevier.

unspezifische Marker für epileptogene Areale sind, oder aber, ob HFOs potenziell epileptogene Areale ausserhalb der Anfallsursprungzone identifizieren können.

Eine Methode zur Identifikation von epileptogenen Arealen ist die elektrische Stimulation von Kortextare-

alen. Areale, über denen mit niedriger Amperezahl epileptische Potenziale, sogenannte „after-discharges“ oder aber auch epileptische Anfälle, ausgelöst werden, gelten als potenziell epileptogen und Gebiete mit einer niedrigen Anfallsschwelle. Auch bei der elektrischen

Stimulation werden häufig Gebiete ausserhalb der Anfallsursprungszone identifiziert, die besonders empfindlich für die Generierung epileptischer Aktivität sind, und deren Bedeutung schwer einzuschätzen ist. Eine Vergleichsstudie zwischen den Arealen, die auf Stimulation reagieren und denen, die HFOs generieren, zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen den HFO-Raten und der für die Auslösung einer epileptischen Antwort notwendigen Stromstärke [19]. Konkret bedeutet das, dass diejenigen Areale, über denen früh in der Stimulation eine epileptische Antwort auftrat, auch diejenigen waren, die viele HFOs zeigten. Interessanterweise gilt dies nicht nur für Gebiete innerhalb des Anfallsursprungs, sondern auch für Areale ausserhalb des Anfallsursprungs. Diese Beobachtung könnte also tatsächlich dafür sprechen, dass HFO zusätzliche epileptogene Areale identifizieren können.

Klinisch ist im Gesamtbild jedoch immer am interessantesten, ob die operative Entfernung von Arealen, die HFOs generieren, mit einer postoperativen Anfallsfreiheit korreliert. Diese Aussage kommt der Bestimmung der epileptogenen Zone am nächsten. Inzwischen gibt es einige Studien, die einen klaren Zusammenhang zwischen dem Anteil der entfernten Hirnareale mit HFOs und der postoperativen Anfallsfreiheit herstellen konnten (**Abbildung 5**) [20 - 23]. Alle bisher veröffentlichten Studien zeigten diese Korrelation, obwohl HFOs mit sehr unterschiedlichen intrakraniellen Elektroden von subduralen Streifen bis intrakraniellen

Tiefenelektroden aufgezeichnet wurden, die analysierten Frequenzbänder sich unterschieden und die Patientenpopulationen variierten. Selbst die Verwendung von kurzen intraoperativen Aufzeichnungen scheint für die Identifikation von „fast ripple“ ausreichend aussagekräftig [21]. Wu und Mitarbeiter präsentieren in ihrer Studie ausserdem einen Patienten, bei dem eine erste Operation nicht erfolgreich war. Nach der Nachresektion eines weiteren Hirnareals, über dem „fast ripple“ aufgezeichnet wurden, konnte eine Anfallsfreiheit erreicht werden. Prospektive Studien stehen zum momentanen Zeitpunkt noch aus. Hierfür wird es wichtig sein festzustellen, welche Areale mit HFOs relevant sind und welche nicht. Wie bereits oben erwähnt, wird es hierbei nicht nur um ein reines Identifizieren der Areale gehen, die hin und wieder HFOs zeigen, sondern vermutlich ist es wichtig, einen kritischen Schwellenwert für HFO-Raten zu bestimmen, ab dem eine Resektion notwendig ist. Akiyama und Mitarbeiter [22] haben hier einen ersten Vorschlag in ihrer retrospektiven Studie vorgestellt, bei der sie individuell für jeden Patienten einen Schwellenwert statistisch festgelegt haben und dadurch bestimmten, welche Areale als die mit höchster HFO-Aktivität eingestuft werden können. Diese Methodik benötigt jedoch eine genaue Evaluation in prospektiven Studien und grosse Vorsicht in anderen Patientengruppen. Ein ungelöstes Problem ist, dass HFO-Raten je nach Hirnregion sehr unterschiedlich sein können. Raten im Hippokampus und der Amygdala sind

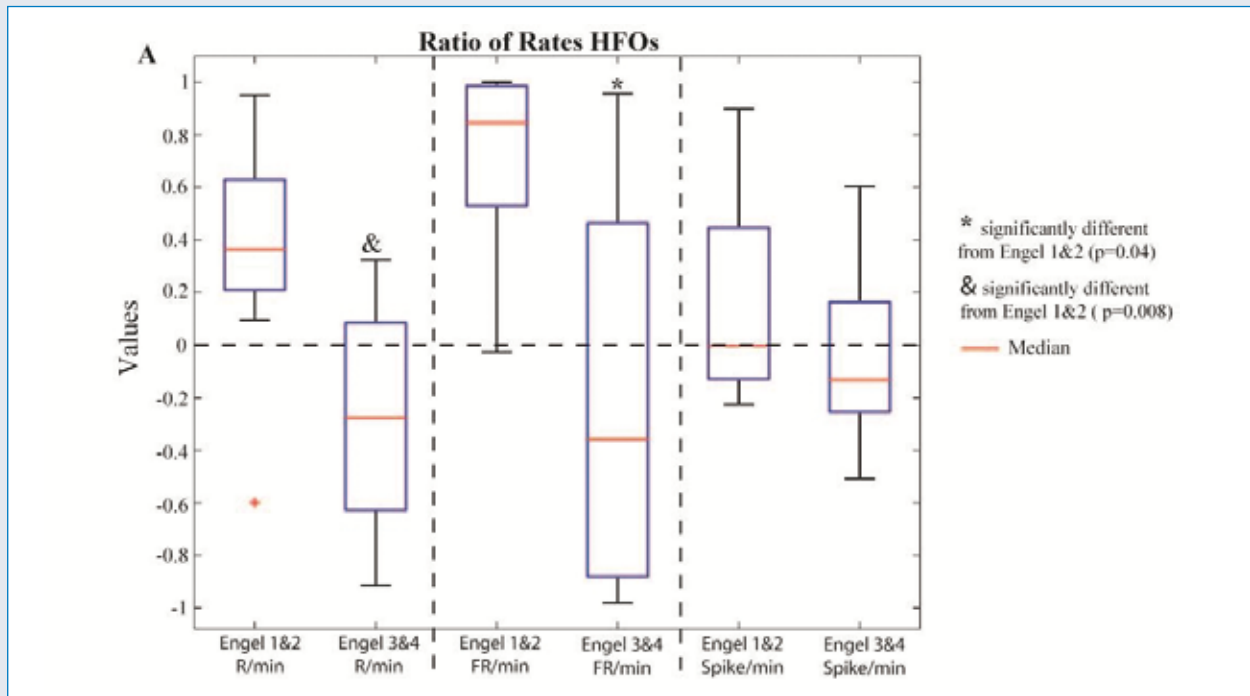


Abbildung 5: Daten zur Korrelation der Entfernung von HFO-generierenden Arealen und der postoperativen Ergebnisse von 20 Patienten, die mit intrakraniellen Tiefenelektroden untersucht wurden. Bei Patienten mit gutem Ergebnis ([24] Engel 1&2) wurden signifikant höhere Anteile der HFO-generierenden Gebiete entfernt als bei Patienten mit schlechtem Ergebnis ([24] Engel 3&4). Dies trifft für „ripple“ und „fast ripple“, nicht jedoch für Spikes zu.

Abbildung nach Jacobs et al., 2010 mit Erlaubnis von Wiley and Sons.

prinzipiell höher als in den neokortikalen Arealen [11, 25]. Eine Schwellenwertfindung für Patienten mit Tiefenelektroden sowohl im mesio-temporalen Bereich als auch zum Beispiel fronto-orbital kann daher fälschlicher Weise dazu führen, dass eine Anfallsursprungszone fronto-orbital übersehen und stattdessen im Hippokampus lokalisiert wird.

HFO und Krankheitsaktivität

HFO-Raten sind nicht fixiert, sondern variieren je nach Vigilanzzustand. Für viele Studien wurden daher Tiefschlafdaten verwendet, da hier HFO-Raten generell am höchsten sind [26, 27]. Gleichzeitig konnte aber auch gezeigt werden, dass die Lokalisation von Anfallsursprungsarealen hierdurch unbeeinträchtigt ist, da die HFO-Raten zwar variieren, der relative Unterschied von HFOs in den verschiedenen Hirnregionen jedoch konstant bleibt. Es ist daher im Rahmen einer chronischen Aufzeichnung von intrakraniell EEG möglich, unabhängig von Tageszeit, Medikamentenstatus oder Anfallsfrequenz sicher diejenigen Hirnareale zu identifizieren, die in Bezug auf HFOs am aktivsten sind [27, 28]. Hierfür sind vermutlich 3-5 Minuten interiktales EEG ausreichend [29].

Die Variabilität von HFOs lässt jedoch hoffen, dass HFO-Raten nicht nur eine Lokalisationsinformation geben können, sondern gegebenenfalls auch das Ausmass der Krankheitsaktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt, also das aktuelle epileptogene Potenzial des zugrunde liegenden Gewebes, widerspiegeln. Erste Hinweise hierauf lieferte die Arbeit von Zijlmans und Mitarbeitern, die HFO-Raten in den hintereinander liegenden Nächten während der Langzeitaufzeichnung analysierte. Hierbei zeigte sich, dass HFO-Raten signifikant ansteigen, wenn antiepileptische Medikamente reduziert werden (**Abbildung 6**). Im Gegensatz hierzu beeinflussten rezidivierende Anfälle das Auftreten von HFOs nicht.

Eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und HFO-Raten fand sich auch bei Patienten mit verschiedenen Typen von Fokalen Kortikalen Dysplasien (FKD) [30]. In einer Gruppe von 21 untersuchten Patienten hatten Patienten mit Pathologien vom Typ Palmini 2a und b signifikant mehr Anfälle vor und während der EEG-Aufzeichnung als diejenigen mit FKD Typ 1a und b. Dies spiegelte sich auch in den Raten der HFOs wieder, die signifikant höher waren bei Patienten mit Grad 2 FKD. Wichtig erscheint, dass auch in dieser Studie die beschriebenen Ratenunterschiede die Lokalisation der Anfallsursprungszone nicht beeinflussten, da hier die Raten relativ gesehen immer am höchsten blieben. Dies passt zu der vorher gemachten Beobachtung, dass HFOs nicht primär vom Läsionstyp, sondern von der epileptischen Aktivität anhängig sind [12].

HFOs als Marker für Krankheitsaktivität haben natürlich eine weitreichende Bedeutung für die klinische

Beurteilung einer Epilepsie. Dies gilt noch mehr, falls es in Zukunft regelhaft möglich sein sollte, HFOs nicht nur im intrakraniellen EEG, sondern auch an der Oberfläche zu analysieren. Einen ersten Ausblick auf sich dann eröffnende Möglichkeiten stellt die Studie von Kobayashi und Mitarbeitern bei Patienten mit Rolandoepilepsie dar [31]. Spike assoziierte Veränderungen im „ripple“-Frequenzband korrelierten negativ mit der Zeit seit dem letzten Anfall der Patienten. Das heisst, Patienten mit einer gut kontrollierten Epilepsie hatten signifikant weniger Spike-assoziierte „ripple“ als solche mit persistierenden Anfällen unter Therapie.

HFOs an der Oberfläche

Langzeitstudien, wie die soeben zitierte, sind natürlich nur dann denkbar, wenn HFOs nicht nur im intrakraniellen EEG, sondern auch an der Oberfläche sichtbar und auswertbar sind. Da der Schädel nicht, wie häufig angenommen, als Filter für hohe EEG-Frequenzen dient [32], ist dies auch prinzipiell denkbar. Skepsis bestand jedoch lange, da die Studien an Mikroelektroden klar darauf hinwiesen, dass Generatoren von HFOs sehr klein sind und hiermit vermutlich auch die Oberfläche, über der sie aufgezeichnet werden können. Bereits von epileptischen Spikes wissen wir, dass einige Zentimeter Kortex involviert sein müssen, um einen kortikalen Spike auch im Oberflächen-EEG sehen zu können [33, 34] und die Chancen, HFOs an der Oberfläche zu sehen, wurden daher eher skeptisch eingeschätzt. Hinzu kommt noch die Schwierigkeit, spontan auftretende HFOs sicher von Muskelartefakten, die im gleichen Frequenzbereich auftreten, zu unterscheiden. Im MEG gab es jedoch Hinweise, dass epileptische Gamma-Oszillationen über der Anfallsursprungszone sichtbar sein können [35]. Wu und Mitarbeiter beschrieben erstmals, dass Oszillationen oberhalb von 100Hz ein prognostischer Marker bei Kindern mit West-Syndrom sein könnten [21].

Um das Problem der Muskelkontamination zu vermeiden und hochfrequente Aktivität schneller zu analysieren, verwendeten Kobayashi und Mitarbeiter keine Analyse einzelner HFOs, sondern eine Technik zur Mittelung der hochfrequenten Anteile der Zeit-Frequenzspektra von Spikes. Hierdurch konnten sie nicht nur in verschiedenen pädiatrischen Patientengruppen HFOs auf Spikes nachweisen [36, 37, 31], sondern in einem Anfall Frequenzen bis zu 800 Hz direkt im Anfallsursprung identifizieren [38].

Im letzten Jahr konnten dann im Oberflächen-EEG „ripple“-Oszillationen in Routineuntersuchungen bei Epilepsiepatienten nachgewiesen werden [39]. Sie zeigen eine erstaunliche Ähnlichkeit zu Oszillationen im intrakraniellen EEG. Auch hier können „ripple“ innerhalb und ausserhalb von Spikes auftreten, und einige sind auf dem ungefilterten Spike erkennbar. Wie bei intrakraniell aufgezeichneten „ripple“, zeigen „ripple“

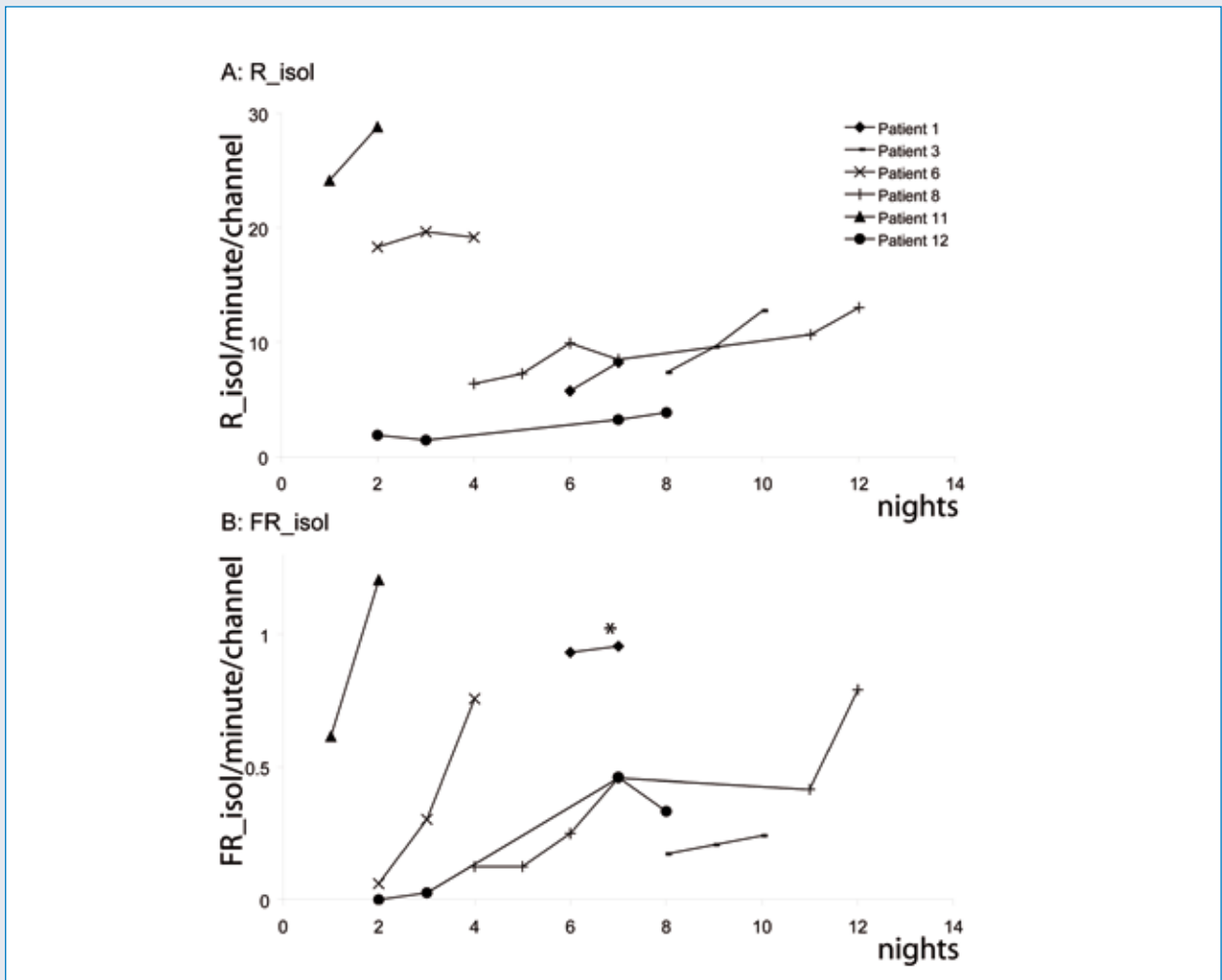


Abbildung 6: Darstellung der Veränderung der „ripple“-Raten (oben) bzw. der „fast ripple“-Raten (unten) im Verlauf während der chronischen Ableitung des intrakraniellen EEG und während des langsamen Absetzens der antiepileptischen Medikation. Es wurden nur Nächte und Patienten eingeschlossen, bei denen keine Anfälle während des Zeitraums als Einflussfaktoren auftraten. Raten der HFOs nahmen nach der Reduktion der Medikamente über die Nächte hinweg signifikant zu. Abbildung nach Zijlmans et al., 2009 mit Erlaubnis von Wolters Kluwer.

an der Oberfläche eine höhere Spezifität für den Anfallsursprung (Abbildung 7). Insgesamt sind sie jedoch mit einer Rate um die 0,5/Minute sehr viel seltener als intrakranielle Oszillationen. Es stellt sich die Frage,

welche der intrakraniell dargestellten HFOs auch an der Oberfläche sichtbar sind. Hierfür werden ausführliche Studien notwendig sein. Erste Ergebnisse sind jedoch überraschend: Nicht eine flächige Ausbreitung

	Sensitivity for SOZ	Specificity for SOZ
Spike	100%	30%
Gamma	82%	68%
Ripple	48%	98%

Abbildung 7: Tabelle erstellt nach den Ergebnissen von Andrade-Valenca et al., 2011. An der Oberfläche gemessene „ripple“ zeigen eine hohe Spezifität für epileptogene Areale.

oder Propagation, sondern das synchronisierte Auftreten von Einzeloszillationen auf verschiedenen kleinen und entfernt gelegenen Generatoren scheint zu einem sichtbaren Oberflächen-HFO zu führen [40].

Sind wir bereit für den klinischen Einsatz?

Die Identifikation von HFOs in Makroelektroden, ja sogar Oberflächenkontakten, und die Entwicklung

aus, dass die im Hippokampus beobachteten „ripple“-Oszillationen, wie aus Rattenstudien bekannt, physiologische Oszillationen im Rahmen der Gedächtniskonsolidierung sind [7, 41]. Nur „fast ripple“ wurden als pathologisch eingestuft. Diese Einschätzungen lassen sich jedoch nicht ungeprüft auf neokortikale Areale übertragen und liessen sich auch für die mesiotemporalen Strukturen mit Makroelektroden nicht bestätigen. In ihrer Übersichtsarbeit „High-frequency oscillations: what is normal and what is not?“ kommen Engel

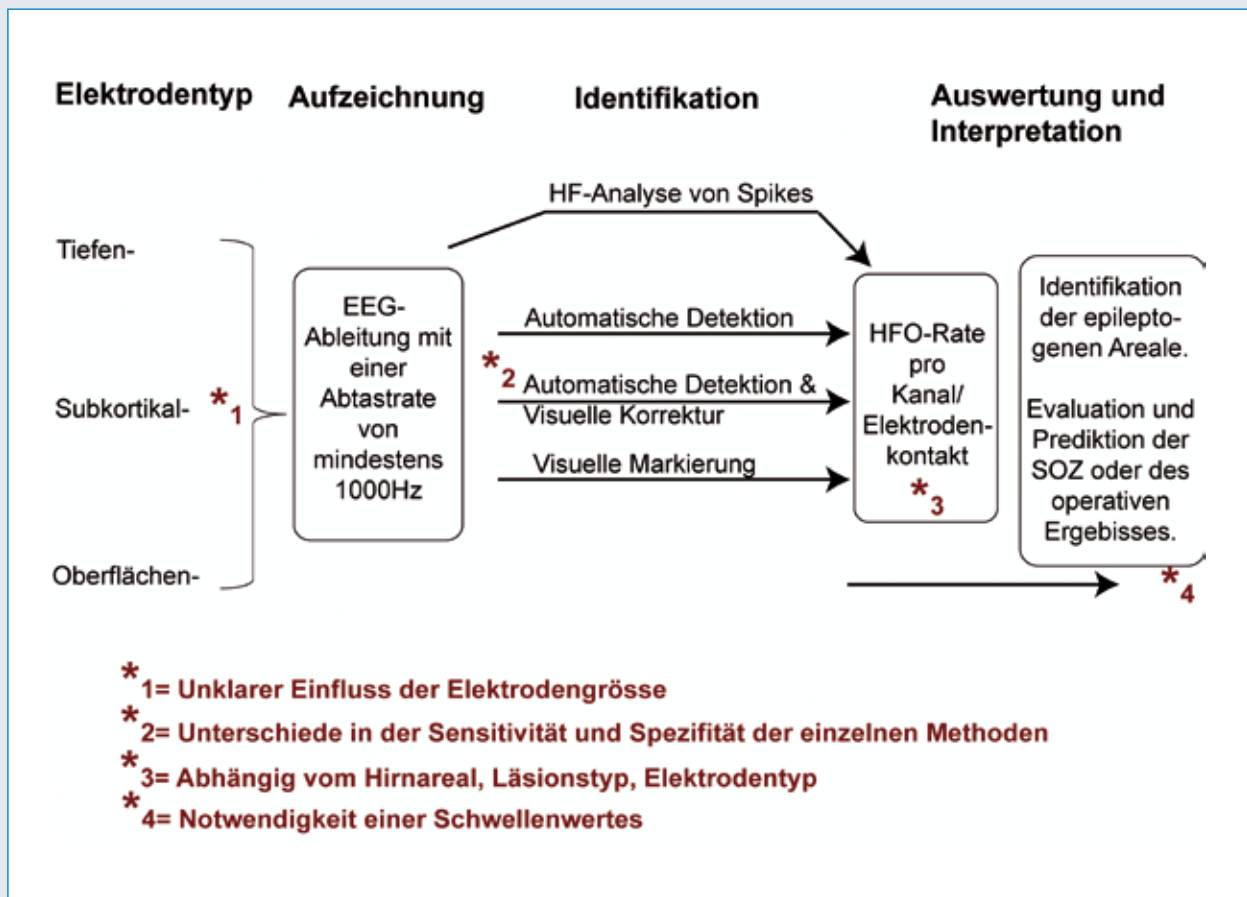


Abbildung 8: Überblick über die bisher verwendeten Methoden zur Identifikation und Auswertung von HFOs. Rote Nummern zeigen diejenigen Schritte, bei denen bisher Unsicherheiten bei der Auswertung bestehen, die dringend geklärt werden müssen, bevor HFOs als EEG-Marker eine breite Anwendung finden.

von immer neuen Verstärkern, die ohne Probleme mit Abtastraten zwischen 2000-10000Hz aufzeichnen, verleitet dazu, HFOs für den breiten klinischen Einsatz zu empfehlen. **Abbildung 8** gibt einen Überblick über die hierbei möglichen methodischen Ansätze. Aus Sicht der Autorin sind die momentan verwendeten Auswertungsmethoden und das Wissen über HFOs jedoch weit von einem klinischen Routineeinsatz der HFOs als EEG-Marker entfernt.

Eine wichtige Herausforderung für prospektive Studien und die klinische Auswertung ist die sichere Unterscheidung von physiologischen und epileptischen HFOs. Die ersten Mikroelektrodenstudien gingen davon

und Mitarbeiter klar zu dem Schluss, dass eine reine Frequenzanalyse nicht ausreichend sein wird, um physiologische und pathologische HFOs voneinander abzugrenzen [42]. Jede Studie am Patienten analysiert daher vermutlich eine Mischung aus physiologischen und pathologischen Oszillationen. Ein Weg, dies zu umgehen, mag die alleinige Analyse von Spike-gekoppelten HFOs sein. Andere Unterscheidungskriterien sind in Bearbeitung. Bis dieses Problem jedoch gelöst ist, sollte die Interpretation von HFOs mit grosser Vorsicht erfolgen.

Die Unterscheidung von pathologischen und physiologischen HFOs ist auch daher schwierig, da bis-

her grosse Teile der Entstehungsmechanismen dieser schnellen Oszillationen ungeklärt sind [43]. Vor allem ist auch unklar, ob diejenigen Oszillationen, die mit Mikrokontakten aufgezeichnet wurden, denen entsprechen, die mit Makrokontakten aufgezeichnet wurden und an der Oberfläche sichtbar sind. Es ist umstritten, ob Mikro- und Makroelektroden die gleiche Anzahl und Art von HFOs aufzeichnen, subdurale Elektroden sind immerhin 6000x grösser als Mikroelektroden [44, 45]. Falls Makrokontakte nur weniger HFOs identifizieren, könnte dies sowohl ein positiver Filtereffekt sein, der die besonders pathologisch relevanten Ereignisse darstellt oder auch eine sich negativ auswirkende zu niedrige Auflösung widerspiegeln.

Zuletzt soll auch die bereits weiter oben im Artikel erwähnte Festlegung eines Schwellenwertes noch einmal diskutiert werden. In einem prospektiven Einsatz der HFOs wird der Epileptologe entscheiden müssen, welche Hirnareale vermutlich epileptogen sind und daher operativ entfernt werden sollen, oder aber auch, welche Rate von HFOs prognostisch bei einem Patienten ungünstig ist bzw. welche nicht. HFO-Raten sind jedoch vermutlich in hohem Masse abhängig von der verwendeten Elektrode, Identifikationsmethoden, dem betroffenen Hirnareal und gegebenenfalls auch von der zugrunde liegenden Pathologie. Es wird daher eine Herausforderung für viele kommende Studien sein herauszufinden, wie möglichst allgemein verwendbare Schwellenwerte festgelegt werden können, um HFOs mit der richtigen Sensitivität und Spezifität für epileptogene Areale einsetzen zu können.

Schlussfolgerung

Im Mai 2011 fand der erste internationale Workshop zum Thema HFOs in Montreal statt. Hier wurden drei wichtige Empfehlungen für die klinische Anwendung von HFOs ausgesprochen. Zur Vereinheitlichung der Diskussion und Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte bei allen Publikationen das analysierte Frequenzband im Titel und Abstrakt angegeben werden, denn wer von HFOs spricht, könnte alles im Frequenzband zwischen 80-1000Hz meinen. Weiterhin ist eine alleinige Frequenzanalyse nicht ausreichend, um pathologische und physiologische Oszillationen zu unterscheiden und alle Studien sollten bei der Interpretation der gefundenen Oszillationen die notwendige Vorsicht walten lassen. Als nächster Schritt in der Evaluation von HFOs werden multizentrisch angelegte, kontrollierte, prospektive Studien unter Verwendung von verschiedenen Aufzeichnungs- und Analyse-Methoden und differenzierten statistischen Verfahren angesehen.

Zusammenfassend sind HFOs spannende und vielversprechende Marker für epileptische Areale. Mit der Analyse von wenigen Minuten eines EEGs können sie die Anfallsursprungszone nicht nur spezifischer, sondern auch schneller identifizieren als herkömmliche

EEG-Marker. Sie haben daher das Potenzial, ein neuer wichtiger Bestandteil der prächirurgischen Evaluation von theapierefraktären Epilepsiepatienten zu werden. Darüber hinaus könnte vielleicht durch die nicht invasive Aufzeichnung auch die weit grössere Patientengruppe mit behandelbaren Epilepsien durch die Verwendung von HFOs als prognostischen Marker profitieren. Zum momentanen Zeitpunkt lernen wir jedoch jede Woche noch neue Aspekte dieser kurzen, schnellen Oszillationen kennen, und dies sollte als klares Zeichen dafür gewertet werden, dass unser Wissen noch nicht weit genug für eine unkritische klinische Anwendung ist.

Referenzen

1. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700
2. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A et al. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1743-1752
3. Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL et al. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 1999; 9: 137-142
4. Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL et al. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 1999; 40: 127-137
5. Draguhn A, Traub RD, Bibbig A, Schmitz D. Ripple (approximately 200 Hz) oscillations in temporal structures. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 361-376
6. Bragin A, Wilson CL, Almajano J et al. High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia* 2004; 45: 1017-1023
7. Staba RJ, Frighetto L, Behnke EJ et al. Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia* 2007; 48: 2130-2138
8. Ogren JA, Wilson CL, Bragin A et al. Three-dimensional surface maps link local atrophy and fast ripples in human epileptic hippocampus. *Ann Neurol* 2009; 66: 783-791
9. Bragin A, Mody I, Wilson CL, Engel J Jr. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J Neurosci* 2002; 22: 2012-2021
10. Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P et al. High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain* 2006; 129: 1593-1608
11. Jacobs J, LeVan P, Chander R et al. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia* 2008; 49: 1893-1907
12. Jacobs J, LeVan P, Chatillon CE et al. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain* 2009; 132: 1022-1037
13. Crepon B, Navarro V, Hasboun D et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain* 2010; 133: 33-45
14. Hufnagel A, Dumpelmann M, Zentner J et al. Clinical relevance of quantified intracranial interictal spike activity in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 467-478
15. Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients.

- Brain* 2007; 130: 2354-2366
16. Urrestarazu E, Jirsch JD, LeVan P et al. High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia* 2006; 47: 1465-1476
 17. Kobayashi K, Jacobs J, Gotman J. Detection of changes of high-frequency activity by statistical time-frequency analysis in epileptic spikes. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1070-1077
 18. Jacobs J, Kerber K, Levan P et al. Occurrence of high frequency oscillations depends on pathology in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Currents* 2011; 11(S 1): 1 (Abst. 2.035)
 19. Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R et al. Value of electrical stimulation and high frequency oscillations (80-500 Hz) in identifying epileptogenic areas during intracranial EEG recordings. *Epilepsia* 2010; 51: 573-582
 20. Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol* 2010; 67: 209-220
 21. Wu JY, Sankar R, Lerner JT et al. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology* 2010; 75: 1686-1694
 22. Akiyama T, McCoy B, Go CY et al. Focal resection of fast ripples on extraoperative intracranial EEG improves seizure outcome in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1802-1811
 23. Ochi A, Otsubo H, Donner EJ et al. Dynamic changes of ictal high-frequency oscillations in neocortical epilepsy: using multiple band frequency analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 286-296
 24. Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies 1992. *Neurology* 1993; 43: 1612-1617
 25. Jacobs J, LeVan P, Dubeau F, Gotman J. Generation of high frequency oscillations (80-500 Hz) in different anatomical structures and their relation to the seizure onset zone. 2009; 120: e29-e30
 26. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A et al. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol* 2004; 56: 108-115
 27. Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P et al. Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 617-628
 28. Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. *Neurology* 2009; 72: 979-986
 29. Zelmann R, Zijlmans M, Jacobs J et al. Improving the identification of high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1457-1464
 30. Jacobs J, Kobayashi K, Gotman J. High-frequency changes during interictal spikes detected by time-frequency analysis. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 32-42
 31. Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y et al. High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2011; 52: 1812-1819
 32. Oostendorp TF, Delbeke J, Stegeman DF. The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 1487-1492
 33. Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 2005; 46: 669-676
 34. Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 96-100
 35. Rampp S, Kaltenhauser M, Weigel D et al. MEG correlates of epileptic high gamma oscillations in invasive EEG. *Epilepsia* 2010; 51: 1638-1642
 36. Kobayashi K, Oka M, Akiyama T et al. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia* 2004; 45: 488-496
 37. Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T et al. Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia* 2010; 51: 2190-2194
 38. Kobayashi K, Agari T, Oka M et al. Detection of seizure-associated high-frequency oscillations above 500Hz. *Epilepsy Res* 2010; 88: 139-144
 39. Andrade-Valenca LP, Dubeau F, Mari F et al. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. *Neurology* 2011; 77: 524-531
 40. Zelmann R, Kerber K, Schulze-Bonhage A et al. Scalp correlates of intracranial high frequency oscillations in epilepsy. *Epilepsy Currents* 2012; 12: 178 (Abst: 2130)
 41. Bragin A, Wilson CL, Staba RJ et al. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol* 2002; 52: 407-415
 42. Engel J Jr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* 2009; 50: 598-604
 43. Kohling R, Staley K. Network mechanisms for fast ripple activity in epileptic tissue. *Epilepsy Res* 2011; 97: 318-323
 44. Worrell GA, Gardner AB, Stead SM et al. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain* 2008; 131: 928-937
 45. Chatillon CE, Zelmann R, Bortel A et al. Smaller size of macroelectrodes does not improve HFO detection in intracerebral EEG recordings of the chronic epileptic rat. *Clin Neurophysiol* 2009; 50: 18-19

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Julia Jacobs
Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen
Universitätsklinik Freiburg
Mathildenstrasse 1
D 79106 Freiburg
Tel. 0049 761 27043000
Fax 0049 761 27043500
julia.jacobs@uniklinik-freiburg.de