

Redaktionskommission

Christian Damsa | Genf
 Thomas Dorn | Zürich
 Jürgen Drewe | Basel
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Hennric Jokeit | Zürich
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
 Klaus Meyer | Tschugg
 Margitta Seeck | Genf
 Adrian M. Siegel | Zürich
 Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Fabio Baronti | Tschugg
 Andrea Capone Mori | Aarau
 Paul-André Despland | Lausanne
 Giovanni B. Foletti | Lavigny
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
 Christian W. Hess | Bern
 Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
 Max Kaufmann | Basel
 Günter Krämer | Zürich
 Theodor Landis | Genf
 Christoph Pachlatko | Zürich
 Markus Schmutz | Basel
 Franco Vassella | Bremgarten
 Jean-Guy Villemure | Lausanne
 Markus Weissert | St. Gallen
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

Inhalt

Editorial	97
MRT in der Epilepsiediagnostik Rita Schaumann-von Stosch Michael Okujava	98 – 104
Ictal SPECT in Focal Epilepsy Roderick Duncan	105 – 108
The Role of PET in the Diagnosis of Epilepsies Heinz Gregor Wieser	109 – 116
Electric Source Imaging of Epileptic Foci Göran Lantz Christoph M. Michel	117 – 121
Peroperative Corticography (ECoG) Malin Maeder-Ingvar Damien Debatisse Etienne Pralong Paul-André Despland Jean-Guy Villemure	122 – 125
Nouvelle technique dans l'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie : IRM fonctionnelle triggée par l'EEG Olga Prilipko Margitta Seeck	126 – 129
Rôle de la spectroscopie du proton dans le bilan préchirurgical de l'épilepsie François Lazeyras Frank Henry Jacqueline Delavelle	130 – 134
Liga-Mitteilungen	135 – 138
Kongresskalender	139 – 140

Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an:

Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 0041 43 488 67 79, Fax 0041 43 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich
- **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite)
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung
- **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren,

die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit): Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- Text: Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- Literaturverzeichnis: Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr). Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- Tabellen: Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- Abbildungslegenden: Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- Abbildungen: Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- Zitierweise: Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Die Bildgebung in der Epilepsiediagnostik und -therapie hat enorm von den technischen Entwicklungen der letzten 20-25 Jahre profitiert. Den grössten Durchbruch brachte die Magnetresonanztomographie (MRT), die es erlaubte, auch kleinere Prozesse darzustellen, die im Computertomogramm (CT) nicht sichtbar waren. Damit konnten so genannte „kryptogene“ Epilepsien als „symptomatische“ (läsionelle) Epilepsien klassifiziert und so auch eher einer chirurgischen Intervention zugeführt werden. Dies ist in den meisten Fällen mit einer grösseren Heilungschance verbunden, verglichen mit der Fortführung der medikamentösen Therapie. Im Anschluss an die Etablierung der MRT in der Epilepsiediagnostik wurden weitere Methoden entwickelt und verfeinert, im Besonderen die nuklearmedizinischen Methoden. PET- und SPECT-Untersuchungen, die den Hirnmetabolismus beziehungsweise -durchfluss zu einem gegebenen Zeitpunkt visualisieren, haben sich besonders bei nicht-läsionellen Epilepsien bewährt, beziehungsweise in solchen Fällen, in denen strukturelle Anomalien im MRI nicht sicher ausgeschlossen werden können, wie bei einer Vielzahl pädiatrischer fokaler Epilepsiesyndrome. Parallel zu den nuklearmedizinischen Methoden wurden auf der Basis der MRT weitere Sequenzen und Techniken entwickelt: MR-Spektroskopie und funktionelle MRT (fMRT). Letztere lokalisiert geringe Blutflussveränderungen, unter der Annahme, dass diese mit der lokalen neuronalen Aktivität gekoppelt sind. Diese Methode beginnt sich in der Lokalisation kortikaler Funktionen zu etablieren, wenngleich für komplexe Hirnfunktionen wie Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit die Datenlage noch keine 100%ige Sicherheit bezüglich der individuellen Lokalisation gibt und man im Einzelfall auf invasive Techniken zurückgreifen muss. „Last not least“ ist auch das EEG als Imagingmethode in der Epilepsiediagnostik zu nennen: während die bis hier aufgelisteten Methoden eher der anatomischen Lokalisation dienen, liegt die Stärke des EEGs in der exzellenten zeitlichen Auflösung, ein wichtiger Faktor in der Dynamik der Epileptogenese. Dies wird in

PD Dr. med. Margitta Seeck

der peroperativen Elektrokortikographie ausgenutzt, aber auch in der differenzierten dreidimensionalen Skalp-EEG-Analyse. Letztere hat enorm von dem Input aus der Mathematik, Informatik und Physik profitiert, und verschiedenste Algorithmen konnten so entwickelt werden. Auf diese Weise können die elektrischen Quellen zu Beginn und im weiteren Verlauf von Anfällen oder auch der Ursprung interiktaler Anomalien im Gehirn des Patienten bestimmt werden. Mit 3D-EEG können nicht nur einzelne Punkte im EEG lokalisiert werden, sondern auch bestimmte Frequenzen (zum Beispiel Alpha-, Theta-). 3D-EEG ist besonders bei kindlichen Epilepsien interessant, da es keine Sedation und minimale Kooperation braucht im Gegensatz zu allen anderen bildgebenden Verfahren.

Das Wissen um die verschiedenen Techniken, deren Indikation beziehungsweise ihre Begrenzung ist Voraussetzung für eine saubere Diagnostik der verschiedensten Epilepsiesyndrome, welche wiederum für die Prognose des Patienten entscheidend ist. Epilepsiechirurgie ist heute nicht mehr Mittel der „letzten Wahl“, sondern schon dritte oder vierte Wahl, wenn Medikamente keine Linderung bringen. Die Bildgebungsverfahren sind jedoch nicht nur instrumental für eine mögliche Epilepsiechirurgie, sondern haben sich auch als nützlich zur Diagnostik anderer, nicht-operabler Syndrome erwiesen (zum Beispiel MR-Spektroskopie bei Verdacht auf mitochondriale Erkrankung). Durch den Austausch von Erfahrungen auf internationaler Ebene sind mehr und mehr Epilepsieerkrankungen durch die Bildgebung sowie die genetische Analyse erfasst und neu klassifiziert worden. Für alle Epilepsie-Syndrome gilt: Eine gute Diagnostik ist Voraussetzung für den nächsten Schritt – massgeschneiderte Therapien für die Betroffenen.

M. Seeck

PD Dr. med. Margitta Seeck

Rita Schaumann-von Stosch¹ und Michael Okujava²

¹ Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

² Diagnostisches Zentrum, Medizinische Akademie, Tbilissi, Georgien

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT oder anders MRI = MR Imaging) ist die neuroradiologische Methode der ersten Wahl bei Epilepsie. Ein geeignetes MR-Untersuchungsprotokoll erhöht die Chance, eine morphologische Läsion zu identifizieren. Die Feststellung einer anfallsverursachenden Läsion kann die Prognose und Therapieentscheidungen wesentlich beeinflussen.

Diese allgemeine Übersicht befasst sich mit den verschiedenen MR-Untersuchungsmethoden, die dazu beitragen, anfallsverursachende Läsionen sowie assoziierte und benachbarte neuronale Funktionen darzustellen. Sie ist geeignet für Neurologen, Radiologen und Fachleute, die interessiert sind, gezielte Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsie durchzuführen. Die häufigsten strukturellen Veränderungen bei Epilepsie werden dargestellt.

Epileptologie 2004; 21: 98 – 104

MRI in Epilepsy

Magnetic resonance imaging is the neuroimaging modality of first choice in epilepsy. A specialized MR protocol enhances the diagnostic strength to detect epilepsy-associated lesions. The verification of an epileptogenic lesion determines treatment options and prognosis.

This overview describes the clinical impact of different MRI modalities on lesion detection and on the delineation of adjacent neuronal function (qualitative and quantitative structural and functional MR methods). The article is addressed to neurologists and radiologists and those who are interested in the study of epilepsy. The most frequent structural changes associated with epilepsy are illustrated.

* Danksagung

Die dargestellten Bilder sind im Institut für Radiologie der Klinik Hirslanden (Leitung Dr. Dominik Huber, Dr. Beat Porcellini) aufgenommen. Wir danken für die gute Zusammenarbeit.

Einleitung

Die klinische Einführung der Magnet-Resonanz-Tomographie Mitte der achtziger Jahre war ein Durchbruch in der diagnostischen Bildgebung in der Neurologie. Zusammen mit der modernen Pharmakotherapie hat sie die Epileptologie von einer konservativen, mehr oder weniger begleitenden medizinischen Disziplin zu einem bedeutungsvollen, für neuropsychologische und neurophysiologische Denkansätze exemplarischen Gebiet gemacht. Längst sind verzweifelte Behandlungsversuche, vor allem chirurgischer Art, deren Seiteneffekte nicht selten zu lebenslanger zusätzlicher Behinderung führten, durch massgeschneiderte Behandlungsmethoden ersetzt. Die rasante Entwicklung der Magnet-Resonanz-Tomographie lässt die vor uns stehenden Möglichkeiten unermesslich scheinen. Aktuell besteht der limitierende Faktor in der Anwendung der Bildgebung bei Patienten mit Epilepsie nicht in einem Mangel an Hardware, sondern in einem Fehlen trainierter Techniker und Neuroradiologen, die die Bilddaten optimal gewinnen und interpretieren ^[1]. In einer kürzlich in Deutschland durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass bei 85% der Patienten mit fokalen Anfällen, die im Vorfeld ein unauffälliges MRI bei einem nicht auf Epilepsie spezialisierten Radiologen hatten, eine relevante Läsion im von einem spezialisierten Zentrum durchgeführten MRI gefunden wurde ^[2]. Wir möchten im Folgenden auf die epilepsiespezifischen Besonderheiten der Durchführung der Untersuchung sowie die häufigsten Pathologien, die der Epilepsie zugrunde liegen (ausser Schlaganfall und Hirntumor) eingehen (Indikationen siehe **Tabelle 1**). Ziel der Bildgebung, speziell des MRI, bei Epilepsie ist es, die anfallsverursachende Pathologie frühzeitig zu erkennen und die für den Patienten geeignete Behandlungsstrategie zu entwickeln. Bei manchen Patienten dient die Bildgebung auch der diagnostischen Einordnung in ein Syndrom.

Tabelle 1 : Indikationen zu MRT-Untersuchungen bei Kindern und Erwachsenen mit epileptischen Anfällen

1. Fokaler Anfallsursprung in Anfallsbeschreibung oder EEG,
2. Beginn unklassifizierter oder scheinbar generalisierter Anfälle im frühen Kindes- oder im fortgeschrittenen Erwachsenenalter, inklusive BNS (Blitz-Nick-Salaam)-Anfälle und myoklonische Anfälle im 1. Lebensjahr,
3. Nachweis eines neurologischen Defizites (Asymmetrie) oder eines neuropsychologischen Defizites oder eines Entwicklungsrückschritts,
4. klinische Hinweise auf ein neurokutanes Syndrom,
5. fortgesetzt Anfälle trotz Behandlung mit einem Medikament der ersten Wahl beziehungsweise Anfallsrezidive nach zunächst erfolgreicher Behandlung,
6. Veränderung der habituellen Anfälle.

Modifiziert nach ILAE Commission, 1997^[3] und Wright, 2001^[4].

Häufige strukturelle Veränderungen bei Epilepsie

Verschiedene Studien zeigen, dass MRI bei Epilepsiepatienten in 20 - 80% makroskopische Veränderungen aufweisen^[5, 6, 7, 8].

Hippokampussklerose (HS) ist die häufigste Ursache der therapierefraktären Temporallappenepilepsie (TLE)^[9]. Bei HS wird ein Neuronenverlust, begleitet von ausgeprägter Gliose, in bestimmten Regionen des Hippokampus beobachtet. Um sie nachweisen zu können, ist eine koronare Schichtführung im 90°-Winkel zur Hippokampuslängsachse notwendig, damit die charakteristische hippokampale Atrophie und Hyperintensität (auf T2-gewichteten Bildern) auf mehreren benachbarten Bildschichten und somit entlang der Längsachse des Hippokampus identifiziert werden kann (**Abbildung 1**, „klein und hell“)^[10]. Auch T2-Signalauffälligkeiten im ipsilateralen temporo-anterioren Marklager sind als mit HS assoziiert beschrieben^[11].

Subtile hippokampale Atrophien und bilaterale Hippokampussklerosen stellen eine Herausforderung an Bildgebung und Befundung dar. Da sie aufgrund eines Seitenvergleichs diagnostiziert werden, können subtile und symmetrische Veränderungen übersehen werden. In solchen Fällen werden oft verschiedene quantitative MR-Methoden benutzt: Hippokampale Volumetrie und T2-Relaxometrie^[12]. Mit Hilfe der MR-Volumetrie können diskrete Atrophien in den temporo-mesialen Strukturen nachgewiesen und zur Lateralisationsdiagnostik verwendet werden^[13, 14]. Auch assoziierte extrahippokampale Atrophien (in Mamillarkörpern, in Fornices, im ipsilateralen Temporalpol) können mittels Volumetrie präoperativ erfasst werden^[15, 16]. Die hippokampale Hyperintensität auf T2-gewichteten Aufnahmen kann mittels der T2-Relaxometrie objektiviert werden^[17] und

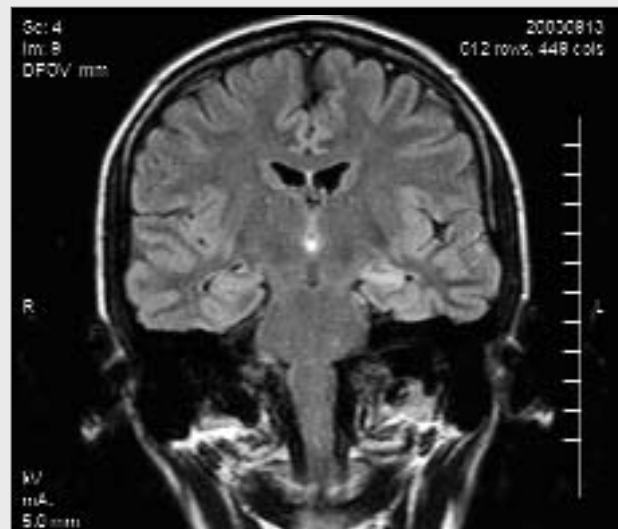


Abbildung 1. Hippokampussklerose links. Koronare FLAIR.

korreliert mit der Pathologie^[18]. Besonders hilfreich ist diese Methode bei bilateralen Veränderungen^[19]. In manchen Fällen geht die HS mit extrahippokampalen Veränderungen einher – „**duale Pathologie**“ –, zum Beispiel mit Malformationen kortikaler Entwicklung, DNT (dysembryoplastisch-neuroepithelialer Tumor), Gangliogliom, Kavernom und anderem^[20, 21].

Die **häufigsten Tumoren**, die bei einer schwierig zu behandelnden Epilepsie vorkommen, sind gemischt-zellige Tumoren, die sowohl neuronale als auch gliale Zellkomponenten besitzen: Gangliogliom und dysembryoplastisch-neuroepithelialer Tumor (DNT)^[21, 22]. Gangliogliome (**Abbildung 2**) und DNTs sind oft mit Malformationen kortikaler Entwicklung assoziiert, die dann am Rand des Tumors gelegen sein können, und deren Aus-

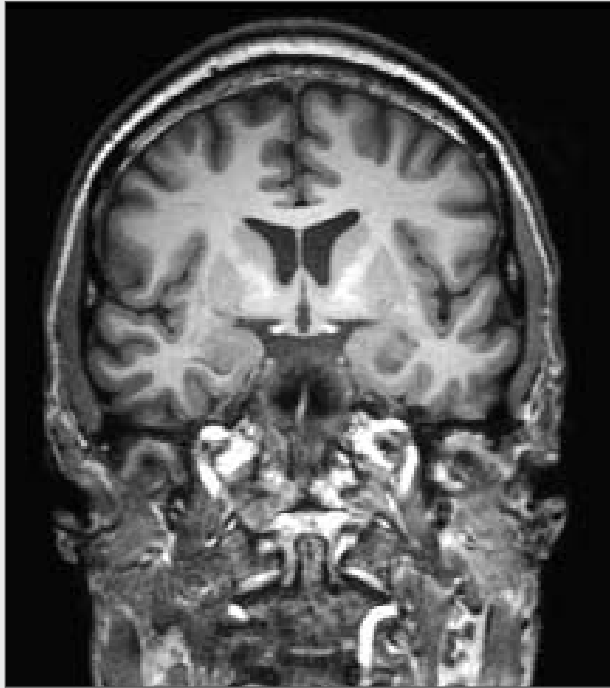


Abbildung 2. Gangliogliom Amygdala links. Koronare T1 nativ.

mass nur selten zu visualisieren ist ^[23]. Diese Tumoren werden auch als Malformationen kortikaler Entwicklung klassifiziert ^[24].

Malformationen kortikaler Entwicklung („malformations of cortical development“, MCD; Synonyme: zerebrale Dysplasien, Migrationsstörungen) sind eine häufige Ursache schwer zu behandelnder Epilepsien.

Ohne den Anspruch, die histologische Komplexität der MCD zu repräsentieren, werden MCD aufgrund von MRI-Charakteristika unterschieden ^[25]:

1. Fokale kortikale Dysplasien (FCD) mit umschrieben verdickter Rinde, verwaschener Mark-Rinden-Grenze und/oder diskreter T2-Hyperintensität (**Abbildung 3**);
2. Heterotopien mit dystoper grauer Substanz in subependymaler oder subkortikaler Verteilung (**Abbildung 4**);
3. Gyrierungsstörung mit formauffälligen Gyri, das heißt Makrogyrie = wenige plumpe Gyri mit verdicktem Kortex oder Mikrogyrie = zahlreiche überzählige, kleine, durch flache Sulci voneinander getrennte Gyri.

Für eine ausführliche Beschreibung der verschiedenen Formen der MCD verweisen wir auf die Arbeit von Barkovic et al. ^[24].

Kleine singuläre FCD stellen eine besondere Herausforderung an die Bildgebung und Befundung dar, wobei als Suchstrategie insbesondere FLAIR-Aufnahmen geeignet scheinen (**Abbildung 3**). Aufgrund klinischer Hypothesen (Anfallssemiologie, iktales EEG) durchgeführte, sehr dünnschichtige T2-gewichtete Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 1 mm, die wegen der Dauer in Narkose stattfinden müssen, erhöhen wahrscheinlich die Sensitivität beim Nachweis kleiner MCD ^[26]. Quantitative Methoden wie voxelbasierte Morphometrie ^[27]

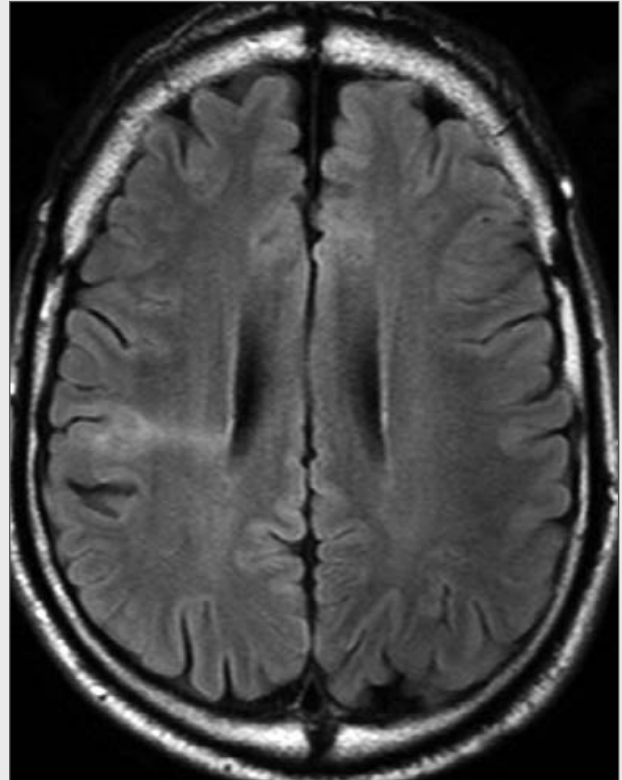


Abbildung 3. Fokale kortikale Dysplasie. FLAIR.

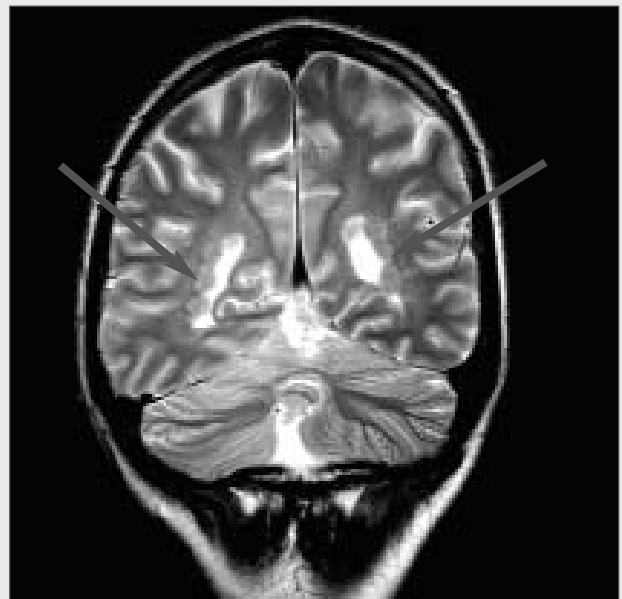


Abbildung 4. Subependymale Heterotopie. Koronare T2.

und Texturanalyse ^[28] helfen, die oben genannten subtilen Veränderungen zu objektivieren.

Kavernome sind ein relativ häufiger Grund für symptomatische Epilepsien. Die frühzeitige Erkennung und Identifikation singulärer oder multipler Kavernome sind wichtige Prognosefaktoren ^[29] (**Abbildung 5**). Dafür sind T2-Gradienten-Echo-(oder auch T2*-)-Sequenzen hilfreich, weil sie die eisenhaltigen Blutabbauprodukte am besten zeigen.

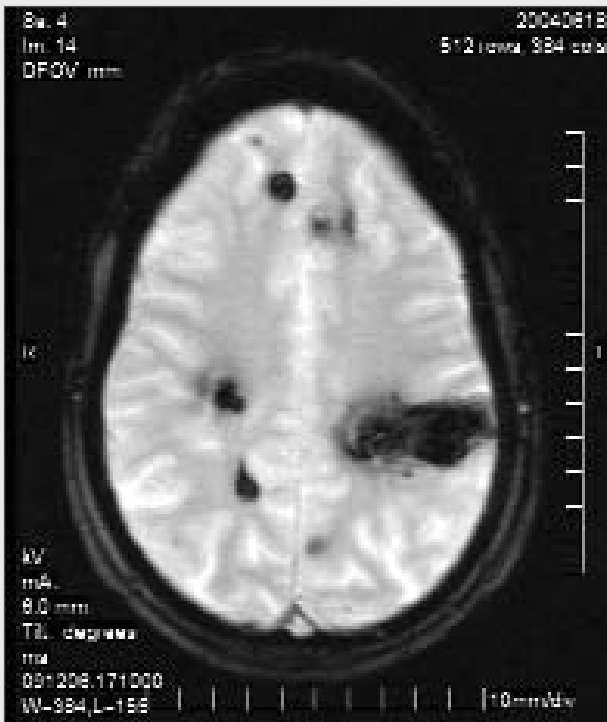


Abbildung 5. Multiple Kavernome. Axiale T2* (Gradienten-Echo).

Die **Tuberöse Sklerose** ^[30], das **Sturge-Weber-Syndrom** ^[31] und vor allem die **Rasmussen-Enzephalitis** ^[32] und das **hypothalamische Hamartom** bei gelastischen (Lach-)Anfällen ^[33] sind seltene Erkrankungen, die eindeutig mit MRI zu diagnostizieren sind.

Neuroradiologische Standard-Strategien bei Epilepsie

Folgendes Protokoll hat sich bei Epilepsie bewährt ^[34, 35, 36, 37, 38]:

- Koronare FLAIR, max. 5 mm dicke Schichten, 90° zur Hippokampus-Längsachse anguliert.
- Axiale FLAIR (fluid-attenuated-inversion-recovery), max. 5 mm dicke Schichten, hier wäre eine einheitliche Regelung für die transversale Orientierung erstrebenswert.
- Koronare und axiale T2-gewichtete 5 mm dicke Schichten derselben Orientierung wie oben genannt.
- Dünnschichtige (1 - 1,5 mm), T1-gewichtete 3D-Volumenakquisition (koronar).
- T1-gewichtete axiale und sagittale 5 mm-Schichten.
- Diffusionsgewichtete Sequenz und ADC map.
- Axiale T2* (Gradienten-Echo-Sequenz) bei Fragestellung Kavernom/Blutabbauprodukte.

Die allgemein übliche (neuro-)radiologische Vorgehensweise, sich überwiegend auf axiale Bilder zu verlassen, reicht nachgewiesenermaßen für die Klärung der Ätiologie einer Epilepsie nicht aus ^[39].

FLAIR ist selbst eine stark T2-gewichtete Sequenz,

bei der das hohe Signal des Liquors technisch unterdrückt wird, das sonst auf T2-gewichteten Aufnahmen insbesondere liquornah, zum Beispiel kortikale Läsionen überstrahlen kann. Das heißt, der Liquor erscheint auf FLAIR-Aufnahmen dunkel. Als „Such-Sequenz“ haben FLAIR-Aufnahmen Vor- und Nachteile aller Screeningmethoden: erhöhte Sensitivität bei artefaktbedingt falsch positiven Befunden ^[40]. FLAIR-Befunde müssen also auf T2-gewichteten Aufnahmen bestätigt werden.

Oben genannte quantitative MR-Methoden (vor allem Volumetrie, Voxel-basierte Morphometrie) ermöglichen, Verlaufsuntersuchungen mit klinischen, aber auch wissenschaftlichen Fragestellungen (zum Beispiel Schädigung des Gehirns durch Epilepsie) durchzuführen.

MR-Spektroskopie

Metabolite des Hirnstoffwechsels können nichtinvasiv mit Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ^[41, 42, 43] gemessen werden. Die absolute Quantifizierung der Metabolite im Rahmen der Nachverarbeitung der MRS-Daten ist kompliziert und keineswegs klinische Routine; eine häufige, einfachere Vorgehensweise beschreibt Verhältniszahlen („ratios“) verschiedener Metabolite. Der Verlust von Nervenzellen bei HS wird als Ursache der messbaren Reduktion des Nervenzellmarkers N-Acetylaspartat (NAA) diskutiert ^[44]. Dabei hat die hippokampale MRS gezeigt, dass sie bei „MRI-negativer“ TLE im individuellen Fall sensitiv ist und im Gruppenvergleich ein anderes Metabolitenmuster als bei TLE mit HS zeigt ^[45, 46]. Im Vergleich mit allen anderen MR-Methoden ist die MRS sensitiver im Hinblick auf den Nachweis bilateraler hippokampaler Veränderungen, die negative Auswirkungen auf die Prognose von postoperativer Anfallsfreiheit haben sollen ^[47, 48, 49].

Bei idiopathisch generalisierten Epilepsien, die meistens keine strukturellen Veränderungen zeigen, ist die Reduktion des NAA/Creatin in den Thalami nachgewiesen ^[50].

Während prolongierter nonkonvulsiver Anfälle wurden reversible Anstiege von Lactat und Cholin auf der Seite der Läsion nachgewiesen ^[51].

Funktionelles MRT

Das funktionelle MRT (BOLD fMRT=Blood-Oxygenation-Level-Dependent) ist eine nichtinvasive Methode und basiert auf neurovaskulärer Koppelung ^[52, 53]. Mit ihr können verschiedene Hirnfunktionen dargestellt werden.

BOLD fMRT ist in der prächirurgischen Abgrenzung der eloquenten Areale gegenüber der Läsion eine häufig verwendete Methode (motorischer Cortex, Broca-Areal, visueller Cortex etc.) ^[54].

Der Abruf episodischer Erinnerungen aus dem Alltagsgedächtnis zeigt eine Aktivierung mesiotemporaler Strukturen, die mittels fMRT dargestellt werden kann. Durch unterschiedliche Aktivierungsintensität kann die Gedächtnis-fMRT auch anfallslateralisierende Informationen liefern. Auf der Seite der HS ist die Aktivierung schwächer^[55].

fMRT von Anfällen^[56, 57] und epilepsieassoziierten EEG-Veränderungen^[58, 59] versprechen die Lokalisation und Visualisierung des Anfallsursprungs.

Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung

Mittels MRI nachweisbare Veränderungen der Diffusivität von intra- und extrazellulärem Wasser in epileptogenem Hirngewebe wurden in Einzelfällen für den Status epilepticus^[60] und postiktal beschrieben, allerdings mit geringer klinischer Ausbeute^[61, 62]. Die Erhöhung der Diffusivität bei HS kann lateralisierend sein, sie korreliert mit erweiterten extrazellulären Räumen bei Neuronenverlust^[63].

Diffusionsgewichtete MRI basiert auf ungeordneter Brownscher Molekularbewegung von Wassermolekülen. Die Diffusionsbewegung in biologischen Geweben ist nicht in allen Raumrichtungen gleich – Anisotropie – zum Beispiel ist die Diffusibilität für die Moleküle entlang der Nervenfaserbündel im Marklager höher als senkrecht zum Faserverlauf. Diese Unterschiede macht sich das **Diffusion Tensor Imaging (DTI)** zunutze. Eriksson et al. haben eine veränderte Anisotropie (meistens reduzierte) und erhöhte Diffusibilität bei MCD gefunden und konnten damit nachweisen, dass die Pathologie viel ausgedehnter ist als makroskopisch mit MRI vermutet^[64].

Ausblick

Technische und methodologische Fortschritte in der MRI-Diagnostik werden ermöglichen, dass heutzutage im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten bereits entwickelte Methoden in nächster Zukunft klinische Anwendung finden. In morphologischer Hinsicht wird die Verbesserung des Auflösungsvermögens die mikroskopische Sicht auf Strukturen eröffnen^[65]. In funktioneller Hinsicht wird die Registrierung von heute noch schwierig darzustellenden Aktivierungen möglich werden^[66].

Referenzen

1. Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 163-164
2. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647
3. Neuroimaging Commission of ILAE. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1-2
4. Wright NB. Imaging in epilepsy: a pediatric perspective. *Br J Radiol* 2001; 74: 575-589
5. Semah F, Picot MC, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-1262
6. Li LM, Fish DR, Sisodiya SM et al. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 384-387
7. King MA, Newton MR, Jackson GD et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-1011
8. Wieshmann UC. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 466-470
9. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 141-150
10. Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990; 40: 1869-1875
11. Meiners LC, Witkamp TD, de Kort GA et al. Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. *Magnetic resonance imaging and histology. Invest Radiol* 1999; 34: 38-45
12. Van Paesschen W. Quantitative MRI of mesial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 3-12
13. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Twomey CK et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990; 175: 423-429
14. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD et al. Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992; 31: 138-146
15. Kim JH, Tien RD, Felsberg GJ et al. Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 509-515
16. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND et al. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain* 2001; 124: 167-175
17. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS et al. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43: 1793-1799
18. Van Paesschen W, Sisodiya S, Connelly A et al. Quantitative hippocampal MRI and intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 2233-2240
19. Okujava M, Schulz R, Ebner A et al. Measurement of temporal lobe T2 relaxation times using a routine diagnostic MR imaging protocol in epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 131-142
20. Cendes F, Cook MJ, Watson C et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 2058-2064
21. Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of Focal Epilepsies: an Atlas*. London: John Libbey, 2003

22. Kleihues P, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours - Pathology and Genetics - Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000: 95-99
23. Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 609-615
24. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-2178
25. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000: 251-382
26. Bronen RA, Knowlton R, Garwood M et al. High resolution imaging in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 11-18
27. Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-based morphometry - the methods*. *Neuroimage* 2000; 11: 805-821
28. Bernasconi A, Antel SB, Collins DL et al. Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 49: 770-775
29. Stefan H, Walter J, Kerling F et al. Supratentorielle Kavernome und epileptische Anfälle. Gibt es Prädiktoren für postoperative Anfallskontrolle? *Nervenarzt* 2004; 75: 755 - 762
30. Smirniotopoulos JG, Murphy FM. Central nervous system manifestations of the phakomatosis and other inherited syndromes. In: Atlas SW (ed): *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 389-398
31. Benedikt RA, Brown DC, Walker R et al. Sturge-Weber syndrome: cranial MR imaging with Gd-DTPA. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 409-415
32. Bien CG, Widman G, Urbach H et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002; 125: 1751-1759
33. Palmini A, Chandler C, Andermann F et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 1338-1347
34. Bronen RA, Fulbright RK, Kim JH et al. A systematic approach for interpreting MR images of the seizure patient. *Am J Radiol* 1997; 169: 241-247
35. Bronen RA, Gupta V. *Epilepsy*. In: Atlas SW (ed): *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002: 415-455
36. Duncan JS. *Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy*. *Epilepsy Res* 2002; 50: 131-140
37. Duncan JS. *Imaging and epilepsy*. *Brain* 1997; 120: 339-377
38. Rosenow F, Luders H. *Presurgical evaluation of epilepsy*. *Brain* 2001; 124: 1683-1700
39. Mc Bride MC, Bronstein KS, Bennett B et al. Failure of standard magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 346-348
40. Wieshmann UC, Free SL, Everitt AD et al. Magnetic resonance imaging in epilepsy with a fast FLAIR sequence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 357-361
41. Raab P, Pilatus U, Lanfermann H, Zanella FE. *Grundlagen und klinische Anwendung der MR-Spektroskopie des Gehirns*. *Akt Neurol* 2002; 29: 53-62
42. Hetherington HP, Gadian DG, Ng TC. *Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: technical issues*. *Epilepsia* 2002; 43: 25-31
43. Cendes F, Knowlton RC, Novotny E et al. *Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: clinical issues*. *Epilepsia* 2002; 43: 32-39
44. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993; 34: 788-794
45. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61-66
46. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA et al. Short echo time single-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45: 369-376
47. Li LM, Cendes F, Antel SB et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging for surgical outcome in patients with intractable temporal lobe epilepsy and bilateral hippocampal atrophy. *Ann Neurol* 2000; 47: 195-200
48. Stefan H, Pauli E, Eberhardt KE et al. MR-Spektroskopie und T2-Relaxometrie bei kryptogener Temporallappenepilepsie und postoperativer Prognose. *Nervenarzt* 2000; 71: 282-287
49. Stefan H, Eberhardt KE, Pauli E et al. Bildgebende Verfahren bei pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie. Vergleich von MR-Volumetrie und Multivoxel-MR-Spektroskopie zur Einschätzung der postoperativen Prognose. *Nervenarzt* 2001; 72: 130-135
50. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J et al. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126: 2447-2454
51. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I et al. MRI, (1) H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. *Neurology* 2000; 55: 1677-1682
52. Hagemann G, Krakow K, Woermann FG. Funktionelle MR-Verfahren in der Epilepsiediagnostik. *Klin Neurophysiol* 2000; 31: 49-56
53. Woermann FG, Mertens M, Kruse B et al. Funktionelle Magnetresonanztomographie: Grundlagen und Anwendungen bei Kindern mit Epilepsie. *Neuropädiatrie* 2003; 2: 44-50
54. Jack CR, Lee CC, Ward HA et al. The role of functional MRI in planning periorbital surgery. In: Moonen CTW, Bandettini PA (eds): *Functional MRI*. Berlin: Springer, 1999: 539-550
55. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1786-1793
56. Jackson GD, Connelly A, Cross JH et al. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856
57. Detre JA, Sirven JI, Alsop DC et al. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995; 38: 618-624
58. Lemieux L, Salek-Haddadi A, Hoffmann A et al. EEG-correlated functional MRI: recent methodologic progress and current issues. *Epilepsia* 2002; 43: 64-68
59. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512
60. Wieshmann UC, Symms MR, Shorvon SD. Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet* 1997; 350: 493-494
61. Diehl B, Najm I, Ruggieri P et al. Postictal diffusion-weighted imaging for the localization of focal epileptic areas in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 21-28
62. Hufnagel A, Weber J, Marks S et al. Brain diffusion after single seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 54-63
63. Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR et al. Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 29-36
64. Eriksson SH, Rugg-Gunn FJ, Symms MR et al. Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 2001; 124: 617-626
65. Fatterpekar GM, Delman BN, Boonn WW et al. MR microscopy of normal human brain. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11: 641-653

Korrespondenzadresse:

Dr. Rita Schaumann-von Stosch
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 1 387 63 16
Fax 0041 1 387 63 97
rita.schaumann@swissepi.ch

Glossar

„T1-gewichtet“ – TR kurz, TE kurz – weisse Substanz hell, graue Substanz dunkel, Liquor schwarz (subkutanes Fett weiss)
„T2-gewichtet“ - TR lang, TE lang – weisse Substanz dunkel, graue Substanz hell, Liquor weiss (subkutanes Fett weiss)
„Protonen-gewichtet“ – TR lang, TE kurz – siehe „T2-gewichtet“, bis auf Liquor relativ dunkler
„FLAIR“ – TR lang, TE lang, TI – siehe „T2-gewichtet“, bis auf Liquor schwarz
„T2*“ - TR kurz, TE lang, FA (Auslenkwinkel) kurz – siehe „T2-gewichtet“

*Roderick Duncan, Lead Clinician, West of Scotland
Regional Epilepsy Service, Southern General Hospital,
Glasgow, Scotland*

Summary

The occurrence of changes in cerebral perfusion during seizures has been known for a long time^[1] but the use of ictal and postictal SPECT in focal epilepsy dates from the early eighties. The development, initially of HMPAO, then of ECD, has allowed the imaging of changes in brain perfusion patterns during and soon after seizures.

Epileptologie 2004; 21: 105 – 108

Iktales SPECT bei fokaler Epilepsie

Das Auftreten von zerebralen Durchblutungsveränderungen während Anfällen ist seit langer Zeit bekannt, aber die iktales und postiktalen SPECT-Untersuchungen in fokaler Epilepsie werden erst seit den frühen 80er Jahren angewandt. Die Entwicklung von HMPAO-, später auch von ECD, erlaubte die Visualisierung von Durchblutungsveränderungen im Gehirn während und direkt nach Anfällen.

SPECT ictale dans l'épilepsie focale

La survenue de changements dans la perfusion cérébrale lors des crises épileptiques est connue de longue date, toutefois l'utilisation de SPECT ictal et interictal dans les épilepsies focales n'a été introduite que depuis les années quatre-vingt. Le développement d'abord du SPECT à l'HMPAO puis à l'ECD a permis de mettre en évidence les changements perfusionnels dans le cerveau pendant et après les crises.

The ictal SPECT method

The tracer HMPAO^[2] is a lipophilic compound, which crosses the blood brain barrier and cell membranes freely. After intravenous injection, it distributes in brain substantially on first pass. Once inside the neurone, it is converted into a hydrophilic compound, which is trapped inside the cell membrane. Therefore, the distribution of the compound and radionuclide with which it is labelled (99mTc in this case) remains stable for many hours after injection. Effectively, this means that an image acquisition carried out at some time after the injection will show the pattern of perfusion that existed at the time of the injection. All that requires to be done at the time of the seizure is to give the injection. The acquisition can then wait until the patient has recovered and can easily lie still in the scanner. ECD^[3] works in a similar manner, although there are some significant differences between the images produced by the two tracers (see below).

An assumption underlies the use of HMPAO or ECD SPECT in focal seizures: that changes in perfusion reflect changes in neuronal activity. Most data suggest that this is the case, but the relationship may not be entirely straightforward. For example, HMPAO uptake underestimates perfusion at high flow rates^[4], and indeed, HMPAO and ECD uptake patterns are not the same (ECD relatively underestimates perfusion in the mesial temporal cortex and in the mesial occipital cortex). Nonetheless, most data suggest that in most circumstances increased uptake of both tracers represents increased neuronal activity, and vice versa. The baseline interictal scan may of course be affected by changes in anatomy due to the underlying pathology, but ictal modifications of perfusion do not appear to be correlated directly with any given type of lesion.

The important limiting factors of SPECT data relate to sampling errors and spatial resolution.

Ictal SPECT has a sampling error in time, which is determined by tracer uptake rate (**figure 1**). The image that is obtained is that of the blood flow pattern during the uptake period. That period begins approximately fifteen seconds after the injection, and goes on for forty seconds for HMPAO (a little longer for ECD). Nothing that happens outside that time period will be reflected in the final image. This may be usefully contrasted with the sampling error in time of EEG in recording a seizure,

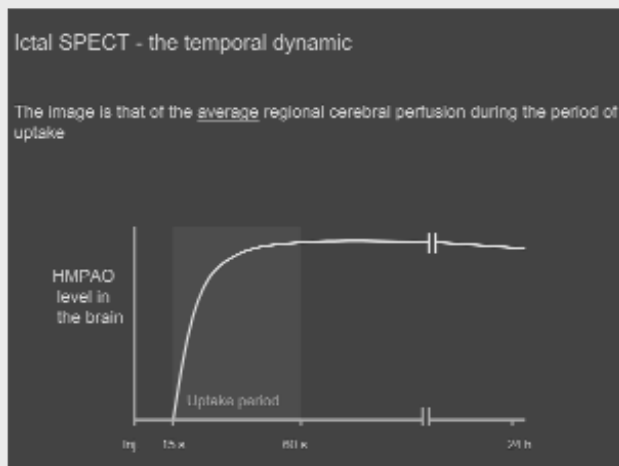


Figure 1. Graphic illustration of HMPAO uptake in the brain vs. time after injection.

which is effectively zero.

The temporal resolution of the image is also determined by the uptake period of the tracer. The image is effectively of the average perfusion pattern during the uptake period. If, for example, there is an area of high perfusion in the brain, the intensity of signal on the image is determined both by the duration of the high perfusion during uptake (it may last for all or part of the uptake period), and by its intensity. EEG has a temporal resolution in the order of milliseconds.

SPECT does not usually have a significant sampling error in space, as the whole of the brain is included in the 3-D dataset. The spatial resolution of the SPECT image is largely determined by the quality and design of the scanner itself, though other factors may be important. Most significantly, a high overall signal level will as a rule give better spatial resolution. This means that, up to a point, an increased tracer dose will give a better quality image, as will a shorter time between injection and acquisition, and a longer acquisition time.

Perfusion changes during and after temporal lobe seizures

Most data relating to the sensitivity and specificity of ictal SPECT relate to seizures originating in the mesial temporal lobe. Such seizures are common, and are relatively long, so are relatively easy to apply the technique to.

Early studies^[5-9] quickly identified a clear and typical sequence of changes in perfusion pattern that takes

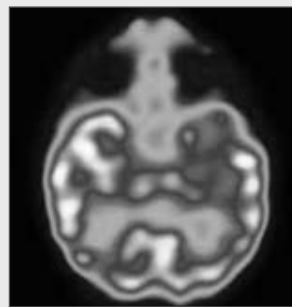


Figure 2. Right mesial temporal lobe seizure. Injection of HMPAO 45 seconds into the ictal discharge. Image shows a single axial slice in the plane of the long axis of the temporal lobe. There is hyperperfusion of the whole right temporal lobe.

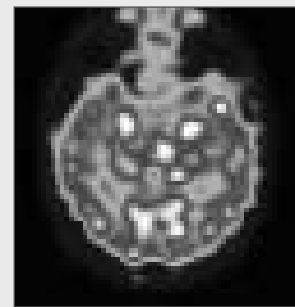


Figure 3. Left mesial temporal lobe seizure, showing bilateral changes on postictal SPECT. Injection of HMPAO was 60 seconds after termination of the ictal discharge. Image shows a single axial slice in the plane of the long axis of the temporal lobe. There is bilateral hypoperfusion of the temporal lobes with small foci of persisting hyperperfusion in the mesial temporal cortex on both sides.

place during and after mesial temporal lobe seizures. During the seizure, the whole temporal lobe is hyperperfused (figure 2). This persists until the discharge stops, and probably for a short time after if the discharge is of short duration. In the early postictal phase, perfusion in the lateral temporal lobe falls rapidly, leaving hyperperfusion of the mesial temporal cortex (figure 3). As the postictal phase progresses, the perfusion in the mesial temporal cortex also drops, and the whole temporal lobe is hypoperfused. This gradually recovers back to baseline, over a period that may be as long as several hours but is more typically several minutes.

If the seizure discharge is prolonged, the change from the ictal to the postictal pattern takes place before the termination of the ictal discharge, probably around 90 seconds from seizure onset.

While ictal SPECT has high sensitivity and specificity in temporal lobe seizures, both parameters diminish with time into the postictal period. At 1 minute after the end of the seizure discharge, over 90% of patients show persisting perfusion changes, but this does diminish rapidly after a few minutes. What is more limiting for postictal SPECT is that approximately 20% of patients show bilateral change (figure 3), giving some indication that the epilepsy is temporal, but no indication as to which side (in our experience, lateralisation based on the side that shows the most intense changes is not reliable).

The above changes in perfusion in the temporal lobe may be associated with changes elsewhere in the brain. These changes include reduction in perfusion in regions

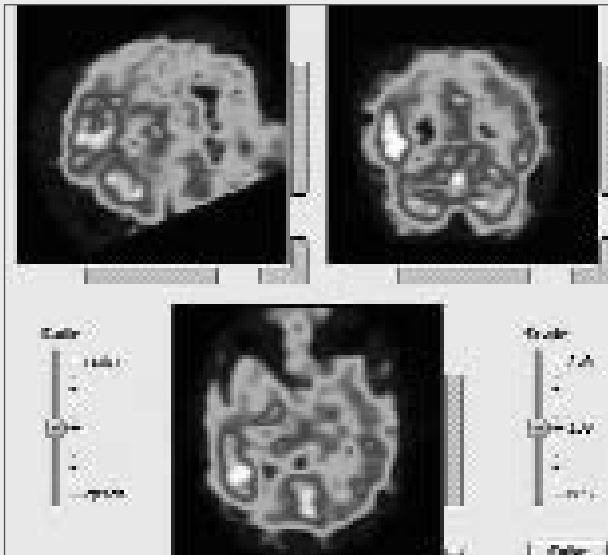


Figure 4. Seizure originating in the right Temporo-Parieto-Occipital junction (TPOJ) area. Injection of HMPAO 35 seconds into the ictal discharge. The image shows correlated sagittal, coronal and axial views. There is intense hyperperfusion of the right TPOJ area. Much of the rest of the cortical mantle is hypoperfused (bilaterally), especially the right temporal lobe, hence the relatively poor quality of the image.

of the cortical mantle not directly involved in seizure activity, as well as increases in perfusion in the insula and in subcortical structures such as the basal ganglia and thalamus. Hyperperfusion of the basal ganglia correlates with contralateral tonic posturing of the upper limb [7].

There is little information on anterior lateral temporal lobe seizures, but what exists suggests an ictal increase in perfusion which involves the whole temporal lobe but which is predominant in the lateral cortex.

Perfusion changes during frontal lobe seizures

There are less data in the literature regarding SPECT in frontal lobe seizures [10-13]. As one might expect, the range of changes in perfusion pattern is broad, and the changes seen appear to vary with the intralobar localisation. The accuracy of such localisation has not been extensively evaluated. Associated increases in perfusion in subcortical structures and in the cerebellum are common. Basal ganglia and thalamic hyperperfusion may be ipsilateral, contralateral or bilateral. Hyperperfusion of the cerebellum is usually contralateral to hyperactivity in the motor cortex. Decreases in perfusion of the cortical mantle are usually ipsilateral.

Postictal injection does not usually show useful changes after frontal lobe seizures.

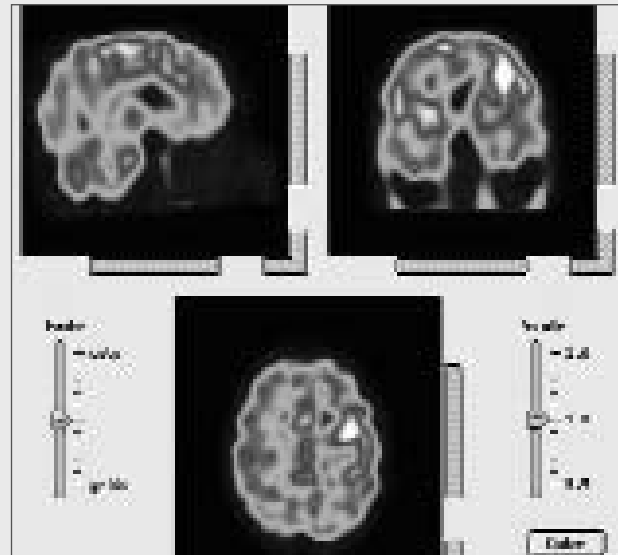


Figure 5. Seizure originating near Broca's area. Injection of HMPAO 15 seconds into the ictal discharge. The image shows correlated sagittal, coronal and axial views. There is hyperperfusion adjacent to Broca's area.

Seizures originating in the posterolateral cortex and mesial occipital lobe

It is convenient to consider together the posterior lateral temporal cortex, the area surrounding the temporo-parieto-occipital junction (TPOJ), the lateral occipital cortex, and the mesial occipital cortex, as the ictal SPECT findings appear to be analogous.

The core finding is of hyperperfusion in the area of the epileptogenic zone [14-17], wherever that lies. This may or may not be accompanied by hyperperfusion of the ipsilateral temporal lobe, (presumably due to forward propagation of the seizure discharge).

In the postero-lateral cortex, the hyperperfusion may be intense and, in that event, may be surrounded by ictal hypoperfusion. When the epileptogenic zone is at the TPOJ, there may also be a small area of hyperperfusion at the contralateral TPOJ [15]. If the ipsilateral temporal lobe is involved, the changes may resemble those seen in the ictal or in the postictal phase of a mesial temporal lobe seizure [15,16].

Importantly, changes in the temporal lobe may last into the postictal phase, after hyperperfusion of the epileptogenic zone has resolved. Therefore, postictal SPECT is not able to reliably distinguish between mesial temporal seizures and seizures originating in the posterolateral cortex.

Analysis of images

In most centres, analysis of images and assessment of per-ictal changes is primarily visual. SISCOM (subtracted ictal SPECT with coregistration of MRI^[18]) allows coregistration of SPECT data with MRI and subtraction of per-ictal and interictal images. Some reports suggest that it may provide better information than simple visual analysis, but the author's experience has failed to reproduce reported results. Statistical parametric mapping^[19] allows statistical comparison of a perfusion pattern with a normal database, and has proved successful in interpretation of PET and MRI functional data. It is not yet able to provide a method for statistically comparing two images, though per-ictal and interictal images can be analysed separately. The results may be misleading if large volumes of the brain are abnormal, especially if both hypoperfusion and hyperperfusion are present, as may be the case during seizures.

The practical use of ictal SPECT

The practicalities of ictal SPECT to some extent limit its use^[20]. Before tracer uptake begins, the seizure has to be recognized, the tracer must be given and must reach the brain. This means that most seizures of less than 30 seconds duration are not possible to capture (unless they can be induced), even when the tracer is premixed.

Local radioprotection rules may affect how ictal SPECT is used. In some countries, it is mandatory to use a premixed tracer (e.g. where mixing is not allowed on the monitoring unit). ECD is stable over several hours and may be used in this way. HMPAO is also available in stabilized form.

Whatever tracer is used, it is important that it be used consistently, as the patterns of uptake differ. This may cause problems in reporting (e.g. if the reporting doctor is accustomed to the normal pattern for one tracer, and then has to interpret images made using the other), and in assessing interictal – per-ictal changes.

References

1. Gibbs FA, Lennox WG, Gibbs EL. Cerebral blood flow preceding and accompanying seizures in man. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1934; 32: 257-272
2. Andersen AR, Friberg H, Schmidt JF, Hasselbach SG. Quantitative measurements of blood flow using SPECT and Tc99m HMPAO compared to Xenon 133. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8: 69-81
3. Friberg L, Andersen AR, Lassen NA et al. Retention of 99mTc Bisicate after intracarotid injection. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 19-27
4. Duncan R, Patterson J, Macrae IM. HMPAO as a regional cerebral blood flow tracer at high flow levels. *J Nucl Med* 1996; 37: 661-664
5. Rowe CC, Berkovic SF, Sia STB et al. Localisation of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*

1989; 26: 600-668

6. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC et al. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 891-894
7. Newton MR, Berkovic SF, Austen MC. Dystonia, clinical lateralisation and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992; 42: 371-377
8. Harvey AS, Bowe JM, Hopkins JJ et al. Ictal 99mTc HMPAO single photon emission computed tomography in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 869-877
9. Duncan R, Patterson J, Roberts R et al. Ictal/postictal SPECT in the presurgical localisation of complex partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 141-148
10. Marks DA, Katz A, Hoffer P, Spencer SS. Localisation of extratemporal epileptic foci during ictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1992; 32: 250-253
11. Harvey AS, Hopkins JJ, Bowe JM et al. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localisation with ictal 99mTc HMPAO SPECT. *Neurology* 1993; 43: 1966-1980
12. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC et al. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 26-30
13. Duncan R, Patterson J, Hadley DM, Roberts R. Ictal regional cerebral blood flow in frontal lobe seizures. *Seizure* 1997; 6: 393-401
14. Ho SS, Berkovic SF, Newton MR et al. Ictal 99mTc HMPAO SPECT findings in parietal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 112
15. Duncan R, Rahi S, Bernard AM et al. Ictal cerebral blood flow in seizures originating in the posterolateral cortex. *J Nucl Med* 1996; 37: 1946-1951
16. Duncan R, Patterson J, Hadley D et al. Ictal SPECT in occipital lobe seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 839-843
17. Sturm JW, Newton MR, Chinvarun Y et al. Ictal SPECT and interictal PET in the localisation of occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 463-466
18. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP et al. Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localisation of seizure foci. *Neurology* 1999; 52: 137-146
19. Friston JJ, Frith CD, Liddee PF et al. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 458-466
20. Duncan R. Single photon emission computed tomography in focal epilepsies. In: Oxbury J, Polkey C, Duchowney M (eds): *Intractable Focal Epilepsy*. London: WB Saunders, 2000: 324-325

Address for correspondence:

Roderick Duncan, MD, PhD, FRCP

Lead Clinician

West of Scotland Regional Epilepsy Service

Southern General Hospital

Glasgow G51 4TF

Scotland

Tel. 0044 1412 01 2517

Fax 0044 1412 01 2509

r.duncan@clinmed.gla.ac.uk

Heinz Gregor Wieser, Department of Epilepsy and Electroencephalography, Neurological Clinic of the University of Zurich

Summary

We review state of the art techniques of structural and functional imaging techniques to investigate localization-related epilepsies and describe the abnormalities of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis observed with these imaging modalities. We illustrate the value of interictal and ictal PET studies for localizational purposes in epilepsies.

Epileptologie 2004; 21: 109 – 116

L'importance du PET pour le diagnostic des épilepsies

Dans cet article nous revoyons les différentes techniques d'imagerie fonctionnelle appliquées aux épilepsies focales et décrivons les résultats observés avec ces techniques dans les épilepsies temporales avec sclérose hippocampique. Nous démontrons l'intérêt des études de PET ictal et interictal dans la localisation des foyers épileptiques.

Die Rolle des PET in der Epilepsiediagnostik

Nach einem Überblick über die modernen bildgebenden Techniken für das Aufspüren von strukturellen und funktionellen Abnormitäten bei Lokalisationsbezogenen Epilepsien beschreiben wir die Befunde, die mit diesen Techniken beim Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie gefunden werden. Mit Beispielen illustrieren wir den hohen Stellenwert von interiktalen und iktalen PET-Untersuchungen in der Lokalisationsdiagnostik von Epilepsien.

*** Acknowledgements:** Parts of this review have been published in previous articles and/or are taken from the cited references. In particular: The survey on structural and functional imaging techniques to investigate localization-related epilepsies was compiled by Thomas R. Henry, who chaired the Group of imaging experts (Sait Albayram, Fernando Cendes, Nadia Colombo, Graeme D. Jackson, Robert C. Knowlton, Susan S. Spencer, Hermann Stefan, Wim Van Paesschen) in the Istanbul Meeting. The conclusions of this meeting were recently published in *Epilepsia* (Wieser HG for the ILAE Commission on Neurosurgery, 2004)^[1]. The section on tumor-associated epilepsies: Imaging gliomas with PET is from the survey of Bénard et al. (2003)^[2]. Other sources are referenced and gratefully acknowledged, too. I am particularly grateful to Prof. Alfred Buck, M.D., M.S., Chief PET Research, Department of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich and his team, and to Dr. Katharina Henke, PD Dr. Marketa Hajek and PD Dr. Nadia Khan, who conducted or collaborated in several PET studies.

1. Survey on structural and functional imaging techniques to investigate localization-related epilepsies (see Wieser HG for the ILAE Commission on Neurosurgery, 2004)^[1]

Currently, the imaging modalities that have been demonstrated to provide reliable information in **localization-related epilepsies** are:

- Interictal magnetic resonance imaging (MRI), to study abnormalities of brain structure,
- interictal proton magnetic resonance spectroscopy (proton-MRS), to study reductions of N-acetyl-aspartate (NAA) as a measure of neuronal integrity,
- ictal-interictal single-photon emission computed tomography (SPECT) with [Tc-99m]technetium-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) or with [Tc-99m]technetium-ethylene cysteine dimer (ECD), to study ictal perfusion changes,
- interictal positron emission tomography (PET) with 2-[F-18]fluoro-2-deoxyglucose (FDG), to study glucose metabolic dysfunction, and
- interictal PET with [C-11]flumazenil, to study altered densities of central benzodiazepine receptors (cBZRs).

Other imaging modalities have provided useful data in epilepsy research, but these modalities have not yet been studied adequately to support a role in defining

Localization-related epilepsies. Such imaging modalities include:

- Ictal functional MRI (to study ictal blood flow),
- postictal MRI with T2 or diffusion mapping (to study effects of single or repeated seizures on local water redistribution),
- interictal proton-MRS with gamma-aminobutyrate and homocarnosine spectra (to study inhibitory neurotransmitter concentrations),
- interictal proton-MRS with glutamate-glutamine spectra (to study excitatory neurotransmitter concentrations),
- interictal phosphorus-MRS with adenosine triphosphate and inorganic phosphorus spectra (to study pH and cellular energy metabolism),
- interictal SPECT with [¹²³I]iomazenil (to study cBZR density),
- interictal PET with (S)-[N-methyl-C-11]ketamine (to study N-methyl-D-aspartate receptor density),
- interictal PET with [C-11] alpha-methyl-L-tryptophan (to study serotonin synthesis), and
- interictal PET with [C-11]deuterium-L-deprenyl (to study glial density, by measuring monoamine oxidase-B concentration).

In order to homogenize and thereby simplify the discussion on the clinical value of these investigational procedures, we concentrate on the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS) and ask the question:

2. What are the abnormalities of MTLE-HS observed with these imaging modalities?

a) **Interictal MRI** is highly sensitive and specific in detecting hippocampal sclerosis (HS) in MTLE, and also in the detection of neoplasia, dysplasia, vascular malformations and other lesions that occur in MTLE. Qualitative MRI interpretation, and quantification of hippocampal volume (volumetry) and water density (T2 relaxometry), are useful in detecting HS. While MRI is the “gold standard” for in vivo detection of HS, qualitative and quantitative MRI may fail to detect mild HS that is subsequently found on histopathological examination. The hippocampal MRI abnormalities in MTLE-HS can be bilaterally symmetric, but are more often unilateral, or clearly asymmetric. Brain MRI also frequently shows abnormalities of volume (atrophy) and signal (T2 increase or T1 decrease) in structures outside of the hippocampus, usually ipsilateral to the sclerotic hippocampus.

In surgically treated MTLE-HS the usual hippocampal abnormalities are:

- Atrophy (detected with MRI in 90-95% of cases in which HS is found in resected tissue),
- loss of internal architecture (in 60-95%),
- T2 increase (in 80-85%), and
- T1 decrease (in 10-95%).

The commonly occurring extrahippocampal abnormalities in surgically treated MTLE-HS are:

- Atrophy-signal alterations of the ipsilateral amygdala, temporal neocortex, temporal lobe white matter, fornix, mammillary body, insula, thalamus, or basal frontal cortex.
- Atrophy-signal alterations of the contralateral hippocampus (less severe than ipsilateral hippocampal alterations), and
- dilatation of the ipsilateral or contralateral temporal horn of the lateral ventricle (often a ‘falsely lateralizing’ finding, in that temporal horn dilatation often is more severe on the side contralateral to the sclerotic hippocampus).
- Diffuse hemispheric atrophy can occur ipsilaterally in MTLE-HS, but is rare.

b) **Interictal proton-MRS** assesses neuronal integrity by NAA measurement, usually by comparing concentrations of this neuron-specific chemical with concentrations of choline or creatine. Unlike brain mapping with MRI, SPECT and PET techniques, the entire brain is not included in typical MRS measurements and often only a few, relatively large voxels are sampled with MRS. The relatively poor signal-to-noise ratio of proton-MRS mitigates against sampling of small volumes of brain tissue, and the relatively long time required to obtain spectra in each defined volume renders determination of spectra in many voxels impractical. For example, many proton MRS investigations use four voxels in a single thick image plane, typically as right and left mesial and lateral temporal lobe voxels when temporal lobe epilepsy (TLE) is to be imaged. Technical improvements may achieve increased signal-to-noise performance, possibly supporting a larger field of view and increased spatial resolution.

In surgically treated MTLE-HS the usual mesial temporal abnormalities are:

- Decreased NAA/Cho-Cr ratio, ipsilateral to the sclerotic hippocampus (detected with MRS in about 90% of cases in which HS is found in resected tissue), and
- decreased NAA/Cho-Cr ratio, contralateral to the sclerotic hippocampus (in 30-40%). Interestingly, upon successful resection of a sclerotic hippocampus, the contralateral mesial temporal NAA abnormality often resolves within several months after seizures cease.

c) **Ictal-interictal SPECT** maps cerebral perfusion during and shortly after single seizures, compared with the interictal state. Often, in unilateral MTLE-HS, interictal [^{99m}Tc]HMPAO or [^{99m}Tc]ECD retention is mildly or moderately decreased in the anterior temporal lobe ipsilaterally, but “false lateralization” of interictal temporal lobe hypoperfusion occurs in perhaps 10% of patients. When the radioligand is injected during a complex partial seizure, the temporal lobe of ictal onset usually shows a great increase in radioligand retention, and false lateralization is quite rare when using coregistered ictal versus interictal temporal lobe perfusion maps. Peri-ictal SPECT studies of TLE have shown a characteristic evolution in regional perfusion, as the region of ictal hyperperfusion declines to severe hypoperfusion for several minutes postictally, then within about 20 minutes perfusion rises back to a milder degree of interictal hypoperfusion. This phenomenon has been called the ‘postictal switch’, and can cause false lateralization when interictal scans are compared with early postictal scans which are mistakenly considered to represent an ictal scan. Ictal-interictal SPECT studies require considerable expertise in timing of the radioligand injection, which must be performed with continuous electroencephalography.

In surgically treated MTLE-HS the usual ictal alterations in regional perfusion are:

- Anterior temporal hyperperfusion, ipsilateral to HS, or bilateral but greater on the side of HS (detected with ictal-interictal SPECT in about 90% of cases in which HS is found in resected tissue).
- Extratemporal hyperperfusion ipsilateral to predominant anterior temporal hyperperfusion, often including the thalamus, basal ganglia and occipital cortex.
- Extratemporal decreases in perfusion, often including ipsilateral or bilateral frontal and parietal areas.

Thus, it appears likely that ictal SPECT maps areas of ictal onset and of most intense seizure propagation.

d) **Interictal FDG PET** maps interictal glucose metabolism, based on the deoxyglucose model. Glucose metabolism and cerebral blood flow appear to be uncoupled in the interictal state of TLE. False lateralization of temporal lobe hypometabolism on interictal FDG scans is rare in MTLE-HS, unlike the more frequent occurrence of falsely lateralized temporal lobe hypoperfusion on interictal SPECT. Research and clinical application of FDG PET in MTLE is greatly facilitated by coregistration to the subject's MRI and by quantitative analysis, as is also true for ictal-interictal SPECT and most functional imaging modalities.

In surgically treated MTLE-HS the usual interictal glucose metabolic alterations are ^[3-6]:

- Anterior temporal lobe hypometabolism, ipsilateral to HS, or bilateral but greater on the side of HS (detected with interictal FDG PET in 90-95% of cases in which HS is found in resected tissue), and
- extratemporal hypometabolism ipsilateral to predominant anterior temporal hypometabolism, usually including the thalamus, and often including basal ganglia, the insula, inferior frontal cortex, and lateral parietal cortex.

e) **Interictal FMZ PET** maps cBZR density, which thereby maps the density of the principal inhibitory site of mammalian cortex, the GABA_A receptor-chloride ionophore complex. Severe decrease of cBZR density in sclerotic hippocampi occurs with loss of principal neurons of CA1 and other mesial temporal subregions, but the severity of cBZR loss may be greater than the severity of neuronal loss in HS, based on autoradiographic studies of human surgical specimens. Extensive research has established compartmental models of FMZ distribution that permit absolute and relative quantitative measurements of cBZR density using FMZ PET. Mapping of cBZR density with FMZ PET may be more useful than is cBZR mapping with IMZ SPECT, because FMZ modeling can fully exclude interictal blood flow alterations from FMZ-based maps, but IMZ-based maps may include components of both cBZR and blood flow alteration.

In surgically treated MTLE-HS the usual interictal cBZR alterations are:

- Decreased cBZR density in anterior mesial temporal regions, ipsilateral to HS, detected with interictal FMZ PET in over 90% of cases in which HS is found in resected tissue, and
- extratemporal cBZR decreases ipsilateral to predominant anterior mesial temporal cBZR reductions, occasionally including the thalamus, and the insula.
- Thus, reductions in cBZRs are much more focal with the anterior mesial temporal lobe in MTLE-HS, than are ictal hyperperfusion and interictal glucose hypo-

metabolism. Nonetheless, other limbic system sites that are highly connected with the hippocampal-amygdalar-entorhinal complex, in some cases also show evidence of cBZR loss.

3. Examples of interictal and ictal PET studies in the context of presurgical evaluation

a) Interictal and ictal 18F-FDG PET for localizational purpose in epilepsies.

PET has an established role in the noninvasive localization of epileptic foci during presurgical evaluation. [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET is able to lateralize and regionalize potentially epileptogenic regions in patients who have normal MR imaging and is also useful in the evaluation of various childhood epilepsy syndromes, including cryptogenic infantile spasms and early Rasmussen's syndrome [7]. Novel PET tracers that were developed to image neurotransmission related to opiate receptors [8], gamma-aminobutyric acid (GABA) [with [11C]flumazenil] and serotonin-mediated [with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan (AMT)] function provide increased specificity for epileptogenic cortex and are particularly useful when FDG PET shows large abnormalities of glucose metabolism. Detailed comparisons of PET abnormalities with intracranial electroencephalographic findings also improve our understanding of the pathophysiology of human epilepsy [9-11]. In children with tuberous sclerosis, the PET tracer alpha[11C]methyl-L-tryptophan (AMT) has been shown to be selectively taken up by epileptogenic tubers, thus allowing differentiation from nonepileptogenic tubers in the interictal state [12].

Figures 1, 2 and 3 depict examples of interictal FDG PET scans and how they substantiate clinical diagnosis. Figure 4 is an example of an ictal FDG PET study in a patient with a prolonged status-like seizure discharge in the left temporo-occipital cortex. This patient had been operated on with so-called "palliative" selective amygdalohippocampectomy with moderate success.

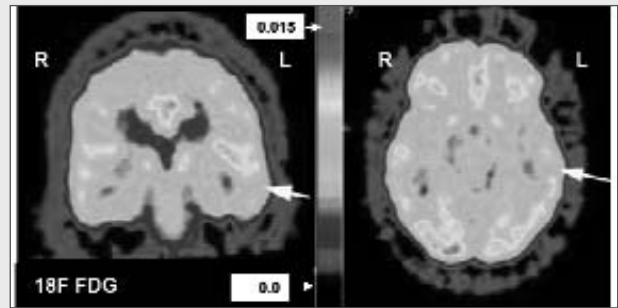


Figure 1. Interictal 18F-FDG-PET in a 38 years old patient suffering from psychomotor seizures with acoustic aura and frequent secondary generalization since 2 years. Note the circumscribed hypometabolic area in left middle temporal gyrus (arrows) and the hypermetabolic insula and slightly asymmetric putamen and thalamus with increased metabolism on the left. Scalp EEG showed a left mid-temporal sharp wave focus, but high resolution MRI was normal. Because of the auditory symptoms an "autosomal dominant partial epilepsy with auditory features" (ADPEAF) was considered but there is no epilepsy in the family of this patient. No genetic examination was done (ADPEAF is associated with a disponibility gene on chromosome 10q 24). Coronal and transversal views.

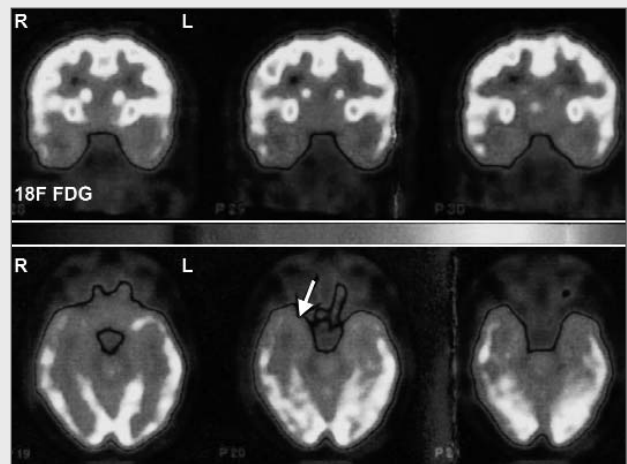


Figure 2. Interictal 18F-FDG-PET in a 32-years old male patient with severe bitemporal mesial hypometabolism, corresponding with bitemporal sharp-wave foci and bitemporal hippocampal sclerosis. Coronal and transversal views.

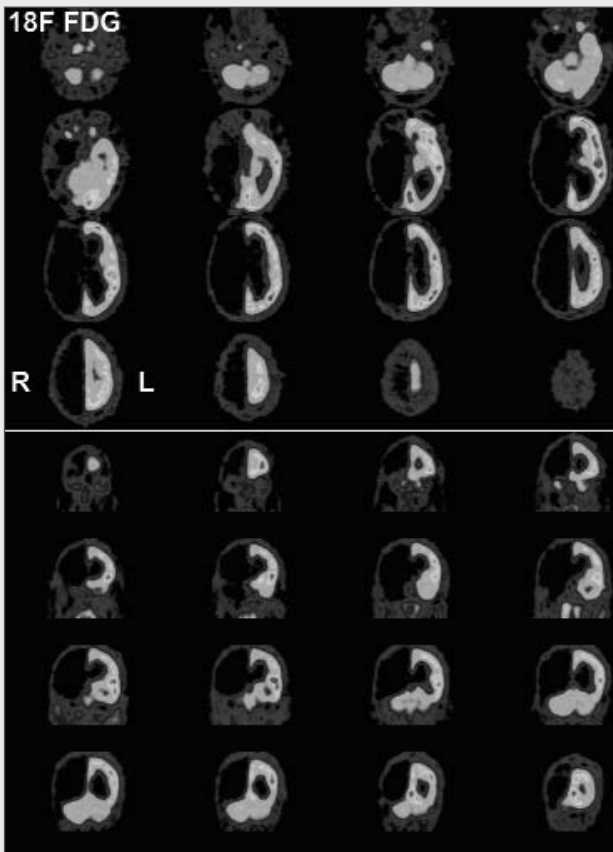


Figure 3. Interictal 18F-FDG-PET in a 30 year old female with Rasmussen's encephalitis and right hemispherectomy at age 23 years, following a limited right central resection at age 6 years.

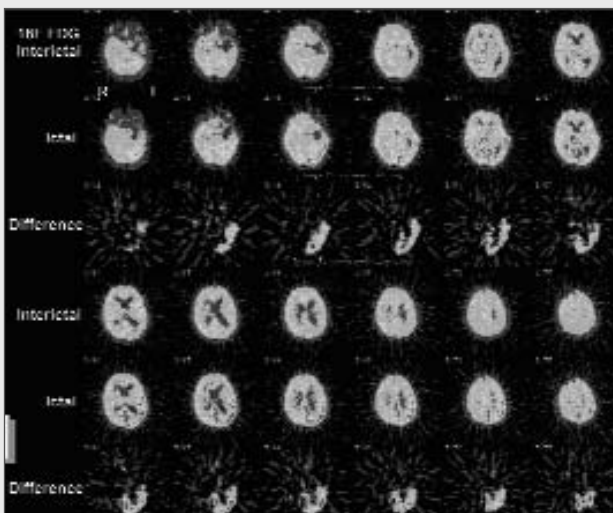


Figure 4. Ictal FDG PET study in a patient with a prolonged status-like seizure discharge in the left temporo-occipital cortex. This patient had been operated on with so-called "palliative" selective amygdalohippocampectomy with moderate success (see Interictal = Baseline). During the prolonged seizure discharge in the left temporo-occipital cortex (see Ictal and Difference between Interictal and Ictal) the patient presented with aphasic and visual symptoms, and was anxious with inadequate response to external stimuli.

b) Interictal 18F-FDG PET before and after selective amygdalohippocampectomy to study the postoperative changes of preoperatively present temporal hypometabolism

The results of this study were as follows [13]: Preoperatively patients with MTLE-HS had significantly reduced regional metabolic rates of glucose (rCMRglu) ipsilateral to the focus in the mesial temporal lobe. Postoperatively, the rCMRglu values were reduced in the operated mesial temporal structures, as expected. In the first postoperative PET study (at postoperative month 3) the ipsilateral lateral TL cortex showed significant reduced glucose utilization in comparison with the control group. One year after surgery, however, the rCMRglu values in the lateral TL cortex were no longer significantly changed compared with the control group. Indeed, patients with MTLE-HS and being seizure-free postoperatively showed increases of glucose utilization in all brain regions, including the contralateral hemisphere, except at the operation site and in the mesiobasal contralateral structures.

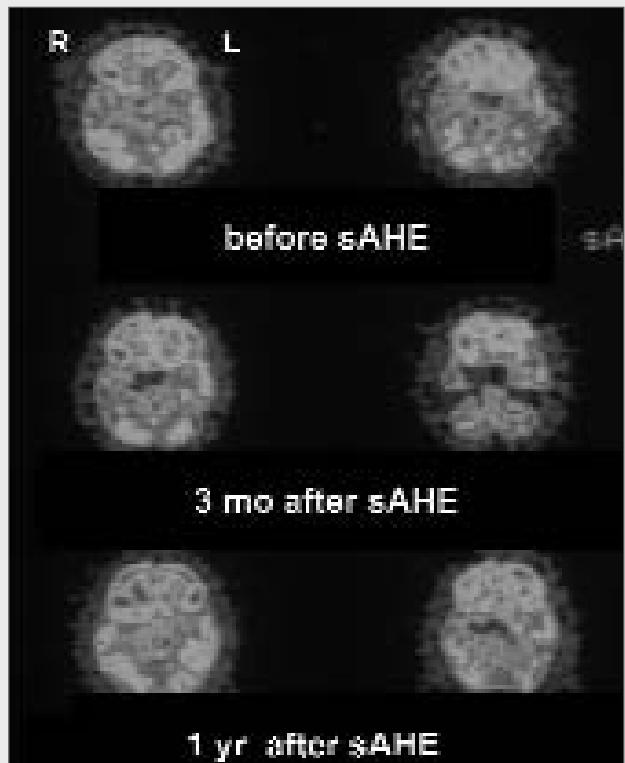


Figure 5. Interictal 18F-FDG-PET before, 3 months and 1 year after right selective amygdalohippocampectomy (sAHE) illustrating the late improvement of lateral temporal hypometabolism ipsilateral to the sAHE.

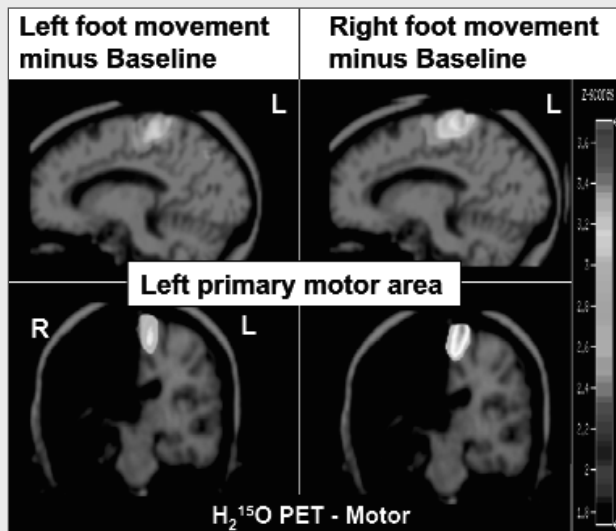


Figure 6. $H_2^{15}O$ PET study during sequential right and left foot movements and at rest in a patient with Rasmussen's encephalitis (same patient as in Figure 3). Fused with MR images significant blood flow increases in the left motor area are measured with $H_2^{15}O$ PET and result from the contrasts "left foot movement - baseline" and "right foot movement - baseline". Activation of left primary motor area is stronger during right than left foot movements. There is no activation in the diseased left hemisphere. The bar indicates the color-coded z-scores (sagittal view) (modified from Wieser et al.^[14]).

c) Studies of cortical motor function and memory using $H_2^{15}O$ PET

Figure 6 depicts a $H_2^{15}O$ PET study in a patient with Rasmussen's encephalitis in whom the question arose whether a hemispherectomy could be performed because of recurrence of seizures without additional motor deficits. This patient had had a right central resection at age 6 as a treatment for drug-resistant status epilepticus due to localized Rasmussen's encephalitis. She became seizure-free postoperatively, but suffered a left hemiplegia which improved to the extent that she could walk again without assistance. Because of the recurrence of seizures, an enlargement of the resection to a hemispherectomy was performed 17 years after the first operation without additional motor deficit. Prediction of this favorable postoperative outcome was possible because the PET findings suggested that a compensatory reinforcement of the ipsilateral uncrossed corticospinal and cortico-reticulospinal pathways had taken place, and that no additional motor deficits were to be expected after a right hemispherectomy.

Functional neuroimaging allows the non-invasive preoperative assessment of **memory** functions of the ipsilateral and contralateral mesial temporal lobe (MTL) in individual patients. Henke et al.^[15] examined memory-related activity within to-be-resected MTL structures in 12 candidates for sAHE with $H_2^{15}O$ PET be-

fore sAHE and studied the reallocation of memory functions to the contralateral MTL before and after surgery. Learning tasks were designed to activate predominantly the right or left MTL. Those patients who significantly activated to-be-resected ipsilateral MTL structures during the ipsilateral learning task (i.e. the left MTL during verbal learning or the right MTL during nonverbal learning) experienced a postoperative memory decline. Preoperative activation in the contralateral MTL during the ipsilateral learning task positively correlated with the postoperative outcome for ipsilateral memory. There was no significant postoperative reallocation of ipsilateral memory functions to the contralateral MTL.

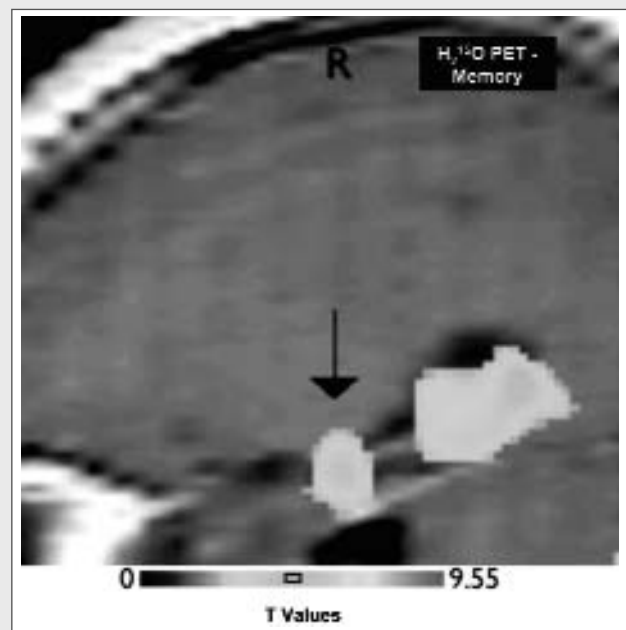


Figure 7. $H_2^{15}O$ PET memory study: Preoperative hippocampal activation in a patient with right MTL during the critical ipsilateral learning task versus the control task. The preoperative PET activations thresholded at 0.01 are superimposed on the individual postoperative clinical MR scans depicting the areas of resection. Activity increases during the ipsilateral learning task are located in the ipsilateral right hippocampal area (non-verbal learning vs. control). After sAHE the patient experienced a postoperative drop in memory performance. R, right side of brain. Arrow: hippocampal activations. Individual color scales represent T values; the top numbers correspond to the largest. (modified from Henke et al.^[15]; for technical details see this reference). Deep single word encoding (verbal learning), associative picture learning (non-verbal learning) and shallow single word encoding (a perceptual task for the control condition) was used. The instruction for verbal learning required patients to decide for each presented noun whether it was rather pleasant or unpleasant. The instruction for non-verbal learning required patients to decide for picture pairs consisting of a house and a person whether the person is an inhabitant or a visitor of the house. The control task required patients to count the vowels across a pair of nouns (for details see^{[16],[17]}).

In this study postoperative memory deficits were absent if the contralateral MTL had taken over memory functions of the pathological ipsilateral MTL. On the other hand, memory deficits occurred if the to-be-removed structures were still functionally active during ipsilateral memory tasks. Comparisons of the intraarterial amobarbital tests with functional neuroimaging of memory have yielded a high concordance between the two methods. Thus, functional neuroimaging may eventually replace the invasive amobarbital procedures for the prediction of memory outcome and for the counseling of patients.

4. Tumor-associated epilepsies: Imaging gliomas with PET (see [2])

Brain tumors can be visualized with PET. Several radioisotopes and radiopharmaceuticals have been used in clinical research studies. ^{15}O -water was used to measure tumor blood flow and $^{15}\text{O}_2$ to measure oxygen utilization. Nucleoside analogues such as ^{11}C -thymidine have been utilized with mixed success to detect cell division rates. Few reports have been published with this tracer for brain tumor imaging. Thymidine analogues are not transported well across the blood-brain barrier (BBB). Initial reports suggested the feasibility of imaging brain tumors with ^{11}C -thymidine. However, BBB disruptions appear to account for a significant proportion of the uptake when the label is attached to the methyl carbon. Other nucleoside analogues, such as [^{124}I]iododeoxyuridine-5-fluoro-2'-deoxyuridine have also been considered for PET imaging of brain tumors. Fluorothymidine has recently been proposed to measure tumor proliferation rate, but uses of this tracer for brain tumor imaging have not yet been published. Putrescine has also been labeled to evaluate polyamine metabolism.

Therapeutic agents such as carmustine have been labeled with positron emitters for imaging tumors as well as for performing in vivo pharmacokinetic studies. Another interesting area of research is the development of ^{18}F labeled compounds for imaging tumor hypoxia for correlation with the response to radiation therapy.

These radiopharmaceuticals, including radio-labeled choline analogues and amino acids (O- ^{11}C)-methyl-L-tyrosine and O- ^{18}F)-fluoromethyl-L-tyrosine as well as O-(2- ^{18}F)-fluoroethyl-L-tyrosine (FET) (see **figure 9**) and S-(2- ^{18}F)-fluoroethyl-L-methionine (18FEMET), ^{11}C -methyl-methionine (MET) and ^{11}C -leucine) present definite research interest, but no clear practical clinical utility has yet been defined for these tracers. They are used, together with ^{18}F FDG PET, to differentiate between tumor and inflammatory tissue, and to evaluate the grading of a tumor.

However, FDG remains the keystone of PET imaging in oncology. Malignant cells have highly elevated rates of glucose uptake and metabolism compared to non-

malignant cells. Tumor cells with high glycolytic rates have high levels of enzymes that control glycolysis such as hexokinase, phosphofructokinase and pyruvate dehydrogenase. Changes in glucose transport rate are not simply related to the accelerated growth rate but are transformation specific. Increased membrane glucose transport capability has been shown to occur with neoplastic transformation. There is a significant increase in the number of functional glucose transporters at the transformed cell's surface, and nearly all cellular oncogenes activate glucose transport. Six mammalian glucose transporters have been identified and overexpres-

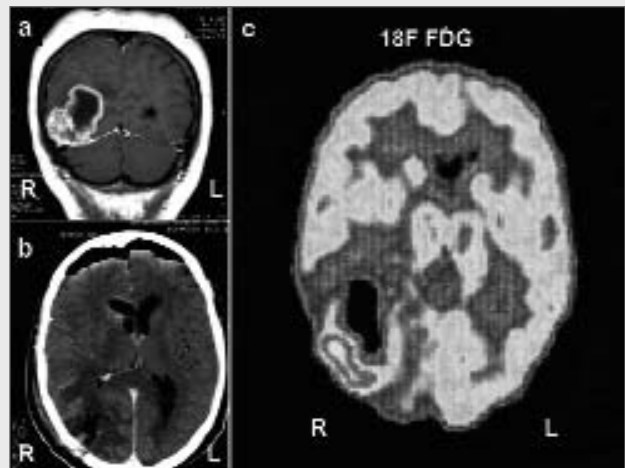


Figure 8. Preoperative MRI (a), postoperative CT (b) and preoperative ^{18}F FDG PET (c) in a 65-year-old female patient with a cystic tumor (histology: metastasis of mamma carcinoma) and symptomatic epilepsy with simple and complex partial seizures. The aura consisted of simple geometric figures and complex scenic pictures in the left visual half-field.

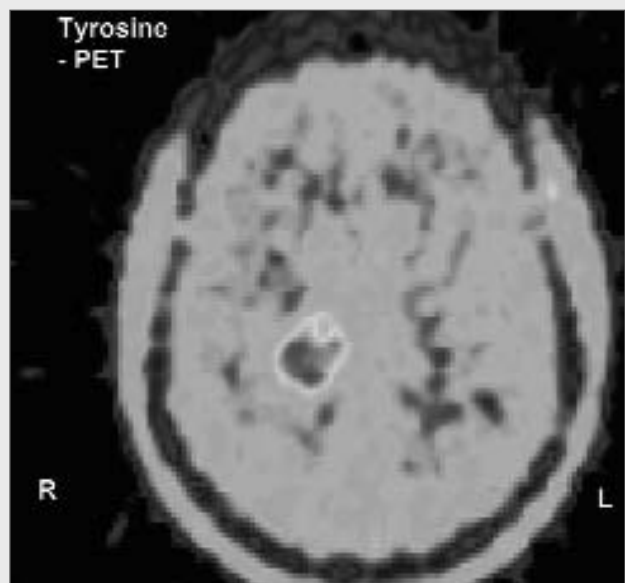


Figure 9. Tyrosine PET in a 35-year-old female patient who presented with asymmetric tonic seizures. MRI revealed an unclear lesion in the right thalamus and the tyrosine PET study suggested that it could be a higher graded tumor.

sion of both GLUT-1 and GLUT-3 mRNA has been demonstrated in brain tumors, with a higher ratio of GLUT-3 in more aggressive lesions. PET can capitalize on this increased capacity for glucose transport observed in malignant glial cells to image brain tumors with FDG (see **figure 8**).

While low-grade tumors reveal low levels of metabolism, those with high grade appear hypermetabolic compared to normal brain tissue, as illustrated in **figure 9**.

References

1. Wieser HG for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714
2. Bénard F, Romas J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 148-162
3. Hajek M, Antonini A, Leenders KL, Wieser HG. Mesial versus lateral temporal lobe epilepsy: Metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal 18F-FDG positron emission tomography. *Neurology* 1993; 43: 79-86
4. Hajek M, Khan N, Leenders KL, Wieser HG. Temporal lobe epilepsy with bilateral seizure origin studied by 18F-FDG positron emission tomography. *Europ J Neurology* 1995; 2: 211-217
5. Khan N, Hajek M, Antonini A et al. Cerebral metabolic changes (18F-FDG PET) during selective anterior temporal lobe amobarbital test. *Eur Neurol* 1997; 38: 268-275
6. Khan N, Leenders KL, Hajek M et al. Thalamic glucose metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F-FDG positron emission tomography (PET). *Epilepsy Res* 1997; 28: 233-243
7. Hajek M, Antonini A, Leenders KL, Wieser HG. Epilepsia partialis continua studied by PET. *Epilepsy Res* 1991; 9: 44-48
8. Bartenstein PA, Prevett MC, Duncan JS et al. Quantification of opiate receptors in two patients with mesial temporal lobe epilepsy, before and after selective amygdalo-hippocampectomy, using positron emission tomography. *Epilepsy Res* 1994; 18: 119-125
9. Juhasz C, Chugani HT. Imaging the epileptic brain with positron emission tomography. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 705-716
10. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 960-968
11. Buck A, Wieser HG. PET imaging in epilepsy In: von Schulthess GK (ed): *Clinical Molecular Anatomic Imaging*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003: 181-188
12. Chugani DC, Chugani HT, Muzik O et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44: 858-866
13. Hajek M, Wieser HG, Khan N et al. Preoperative and postoperative glucose consumption in mesial and lateral temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 2125-2132
14. Wieser HG, Henke K, Zumsteg D et al. Activation of left motor cortex during left leg movements following right central resection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 487-491
15. Henke K, Treyer V, Weber B et al. Functional neuroimaging predicts individual memory outcome after amygdalohippocampectomy. *NeuroReport* 2003; 14: 1197-1202
16. Henke K, Weber B, Kneifel S et al. Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5884-5889
17. Wieser S, Wieser HG. Event related brain potentials in memory: correlates of episodic, semantic and implicit memory. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1144-1152

Address for correspondence:

Prof. Dr. med. Heinz Gregor Wieser

Department of Epileptology and
Electroencephalography

Neurology Clinic of the University Hospital

CH 8091 Zurich

Tel. 0041 1 255 55 30 (or 31)

Fax 0041 1 255 44 29

hgwepi@neurolog.unizh.ch

Göran Lantz, MD, PhD, and Christoph M. Michel, PhD,
Functional Brain Mapping Laboratory,
Neurology Clinic, University Hospital of Geneva

Summary

In this article we outline how EEG source modeling can be used in clinical practice, especially as an additional tool during phase I of a presurgical epilepsy workup. The importance of number and positioning of the electrodes is addressed, together with the recent development in multi-channel EEG recordings. It is also described how the choice of time period for source localizations of the epileptic activity may affect the source localization results. Different inverse solution approaches are discussed, together with the usefulness of realistic head shape models, and the possibility to integrate EEG source imaging with MRI. Finally a study demonstrating the clinical usefulness of multichannel EEG source imaging is presented.

Epileptologie 2004; 21: 117 – 121

Localisation des foyers épileptiques par imagerie électrique

Dans cet article nous décrivons l'utilisation de la modélisation de sources EEG dans la pratique clinique, particulièrement en tant qu'outil complémentaire lors de la phase I du bilan préchirurgical des épilepsies pharmacorésistantes. Nous discutons de l'importance du nombre et du positionnement des électrodes ainsi que des progrès récents lors des enregistrements EEG multicanaux. Nous décrivons également la répercussion qu'a le choix de la période temporelle à analyser sur les résultats de la localisation de la source. Différentes approches de solutions inverses ainsi que l'utilité des modèles de tête réalistes sont discutées, de même que la possibilité d'intégrer la reconstruction des sources électriques à base d'EEG multicanaux.

Lokalisation epileptischer Aktivität mittels elektrischer Bildgebung

In diesem Artikel möchten wir darlegen, wie EEG-Quellenlokalisierung in der klinischen Praxis sowie in der prächirurgischen Phase I der Epilepsie-Evaluation angewandt werden kann. Die Wichtigkeit der Anzahl und Positionierung der Elektroden wird angesprochen, zusammen mit den neuesten Entwicklungen von Multikanal-EEG-Ableitungen. Inwieweit der ausgewählte Zeitpunkt die Quellenlokalisierung beeinflusst, wird ebenfalls besprochen. Verschiedene inverse Lösungsalgorithmen sowie die Anwendbarkeit von realistischen Kopfmodellen werden diskutiert; die Möglichkeit ihrer Integration in die klinische Praxis wird dargestellt.

Introduction

Distributed neuronal networks assure correct functioning of the human brain^[1], but it is also to a large extent through these neural networks that initiation and spread of epileptiform activity is mediated. Localization of the different modules of these – normal or pathological – networks is the principal aim of functional neuroimaging studies, for instance with PET or functional MRI^[2]. However, due to their limited temporal resolution these methods are not the most suitable for addressing the question of when the different modules become active (sequential versus parallel activation, feedforward versus feedback processes, etc). This issue is particularly important with respect to the localization of epileptic foci. Due to fast propagation of the epileptic activity^[3] imaging methods with high temporal resolution are highly demanded. Electro- and magneto-encephalography (EEG, MEG) offer this possibility by measuring the electrical activity of neuronal cell assemblies on a sub-millisecond time scale. From this kind of data the location and sequential activation of electric sources in the brain can be estimated with the use of source localization algorithms, so called inverse models. These models, however, require that some a priori assumptions are made about the generation of the EEG and MEG signals. The more appropriate these assumptions, in the form of mathematical, biophysical, statistical, anatomical or functional constraints, the more trustworthy are the source estimations.

However, in electromagnetic source imaging many more analysis steps have to be involved than the mere application of a certain source localization algorithm to the data. The accurateness of all these different analysis steps determines the validity of the results. In this article we will therefore discuss not only different inverse solution algorithms, but also other issues of importance, such as the number and positioning of electrodes and the determination of relevant time points or periods for source localization. We also discuss how the source estimations can be integrated with MRI. This article concentrates on EEG recordings, though most of the aspects discussed here are also valid for MEG.

The choice of the inverse model

The first and still most often used inverse model is based on the attempt to find the one or a few equivalent dipoles in the brain that best explain the recorded electric field on the scalp. The basic a priori assumption

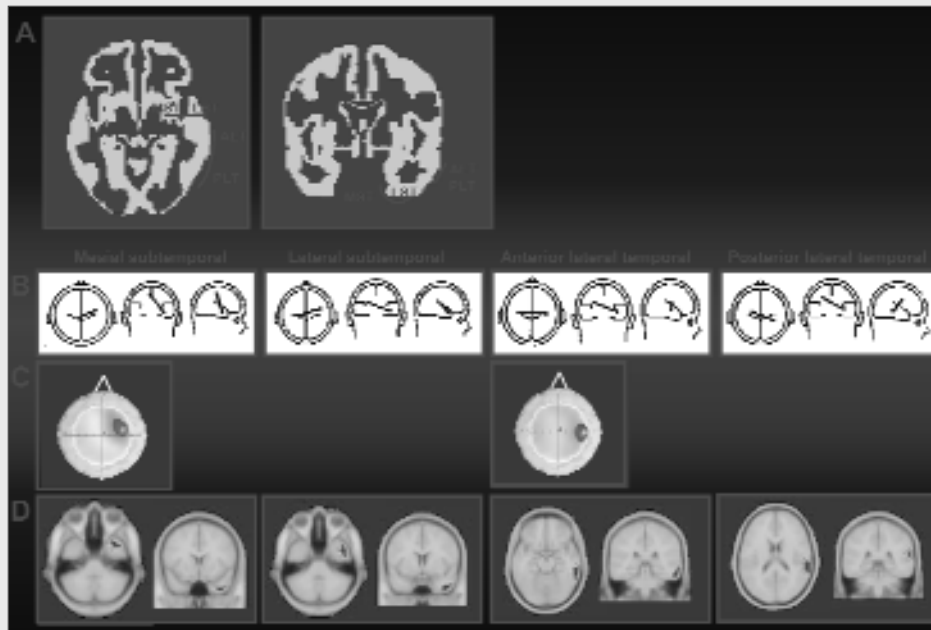


Figure 1. The same data set (epileptic spikes recorded simultaneously from 10 subdural and 22 surface electrodes), analyzed with 3 different source reconstruction algorithms. (A) Location of the subdural electrodes MST=mesial subtemporal, LST=lateral subtemporal, ALT=anterior lateral temporal, PLT= posterior lateral temporal. Below is seen the source reconstructions of the surface data corresponding to intracranial spikes in the 4 subdural regions. (B) With the dipole technique (BESA) the different spike categories are separable mainly through the dipole orientations (more elevated and posteriorly oriented dipoles for subtemporal compared to lateral temporal spikes)^[20]. (C) With the Minimum Norm technique (LORETA) there is a physiologically reasonable location difference in the sense that subtemporal spikes have a more anterior source location^[21]. (D) With the EPIFOCUS technique differences can be demonstrated also between the subgroups of subtemporal and lateral temporal spikes (mesial subtemporal deeper than lateral subtemporal, posterior lateral temporal more dorsal than anterior lateral temporal)^[17].

underlying dipolar models is that a small number of current sources in the brain can adequately model the surface measurements. The key is thus to obtain the correct estimates of the number of sources. Most often the choice is based on expectancies based on physiological knowledge, for instance to model auditory evoked potentials with bilateral temporal sources^[4]. Another approach proposed in several cognitive studies is to define the number of dipoles based on other functional imaging data such as the fMRI^[5-8]. However, since the relation between hemodynamic and electric activity is not yet known, in particular with respect to the duration and strength of neuronal activity^[9], source constraints based on the fMRI are not justified^[10].

In view of the intrinsic problem that the exact number of dipole sources generally cannot be determined a priori, methods that do not need this assumption have received increased attention. These so-called distributed source models are based on reconstruction of the brain electric activity in each point of a 3-dimensional grid of solution points, where the number of solution points is much larger than the number of measurement points on the surface. Each solution point is considered as a possible location of a current source, and the task is to find a unique configuration of activity at all these solution points that unequivocally explains the surface measurements. Unfortunately, this leads to a situation where an infinite number of intracranial source distributions exactly explain the same data, again making it necessary to make assumptions about which is the “optimal” or “most likely” source distribution. The distributed inverse solutions that have been proposed in the literature differ in their choice of these assumptions or “constraints”. Some are purely mathematical, some incorporate biophysical or physiological knowledge and others even incorporate findings from other structural or functional imaging modalities. Which of all these con-

straints that are the most appropriate depends on the data to be analyzed, and any such constraint is only valid if source distributions fulfilling these restrictions are more likely to occur than other distributions. Examples of different distributed source models are the different classes of weighted Minimum Norm (MN) solutions^[11-14], the Laplacian Minimization (LORETA^[14]), and the local autoregressive average (LAURA^[15]). Another technique that has been developed at our department specifically for epilepsy applications is EPIFOCUS^[15, 16]. This technique shows a high spatial accuracy in cases where a single, dominant source with a certain spatial extent can be assumed^[3, 17-19]. It is particularly easy to implement in realistic head models based on the individual MRI of the patient.

Number and positioning of the electrodes

An important issue in EEG source imaging is to determine the optimal number of recording electrodes. Simulation studies have shown that a higher number of electrodes lead to a better resolution of the topographic features of the brain activity and consequently to a better localization of the sources (see [20] for a review). In reality, however, the spatial frequency might be limited due to smearing. In a recent investigation we directly studied this question with real data. Interictal discharges were collected from 14 patients with partial epilepsy, in whom the epileptic focus was unequivocally identified. EEG was recorded with 123 channels and down-sampled to 63 and 31 electrodes. A distributed source model (EPIFOCUS) was then applied to the individual spikes using the different electrode densities. This analysis revealed a significant increase of the localization precision from 31 to 63 electrodes while the difference between 63 and 123 channels was less conspicuous. The results illustrate the importance of a sufficient number of recording electrodes for the accuracy of the source localization results. Recently, several high density electrode systems have been made available, which allow very fast electrode application of up to 125 electrodes, and which provide excellent signal quality [3, 18, 19, 21-24].

Incorrect assumptions about the positions of the electrodes on the scalp can also lead to less accurate source localization, and to avoid this problem the exact 3D electrode positions can be measured with a digitizer [21, 25]. However, studies that directly evaluated the dipole localization error induced by electrode misplacements have indicated that the localization error is small and might be negligible compared to the error induced by noise [26-28]. Likewise, currently used electrode caps/nets conserve electrode spacing and positions (provided they are placed appropriately on the head in the first place). In such cases, the measurement of some landmarks might be sufficient to reconstruct the positions of the rest of the electrodes [29, 30]. Important, however, is the distribution of the electrodes. It is an error to assume that a dense placement of electrodes around the region of interest and no electrodes at other places would lead to better source localization. In fact, a homogenous distribution of the electrodes is crucial [20].

Choice of time period for source localizations

Even though it has been demonstrated that intra spike propagation may occur [3, 31, 32], the peak of the spike is still often used as indicator of the site of ictal onset. In [3] we specifically investigated the question of propagation of interictal activity. Averaged epileptic spikes in several patients were analysed over time and periods within which the surface maps remained stable were identified. The source locations of these maps were

then compared to the location and extension of the MR lesion. In only 3/16 cases was the entire rising phase of the spike accounted for by one single map, and in 8 patients parts of the rising phase had source locations outside the epileptogenic lesion. On the average 80% of the rising time had within lesion locations, the most reliable time period being halfway between onset and peak. The results illustrate that intra spike propagation has to be considered in source localizations, and indicate that some time-point halfway between the spike onset and the spike peak may be the most appropriate for source locations.

Integration of EEG source imaging with MRI

The ultimate goal of modern EEG source imaging is the localization of the EEG sources in anatomically defined brain structures, making it possible to directly compare the results to those of other imaging methods, to anatomical lesions, or to the results of intracranial recordings. In order to be able to define the inverse solution results within the structural MRI, a so-called co-registration between these two imaging modalities has to be performed. This means that the EEG electrode positions have to be matched to the scalp surface defined by the MRI using some transformation (rotation and translations) operations, usually by measuring some "common" landmarks during both the EEG as well as the MRI acquisition.

The mostly used techniques for realistic head modeling are the BEM (Boundary Element Method) and the FEM (Finite Element Method). The BEM [33] uses triangulations of the interfaces between compartments of equal isotropic conductivities as a geometric model. In contrast, the FEM [34-36] includes the whole volume and allows therefore to consider individual, anisotropic conductivities for each element. In practical terms this implies that contrary to the BEM model, the FEM model can take skull-breaches and anisotropies into account. However, since detailed anatomical information about tissue conductivities is rarely available [37], the advantages of the FEM model are not yet fully exploited.

The disadvantage of the above described realistic head models is their complexity and the computational load necessary for the calculations. As an alternative we have proposed a spherical head model with anatomical constraints (SMAC[38]). In this approach a best-fitting sphere is calculated for the individual head surface derived from the segmented MRI. Through the transformation of the MRI to a sphere the inverse problem can be calculated analytically (using a spherical model), but the solutions are directly calculated for this (though slightly deformed) MRI. The major advantage (besides the simplicity of the calculation) is the fact that it directly allows excluding areas (within a sphere) that are not expected to contribute to the solution, such as white matter or lesions.

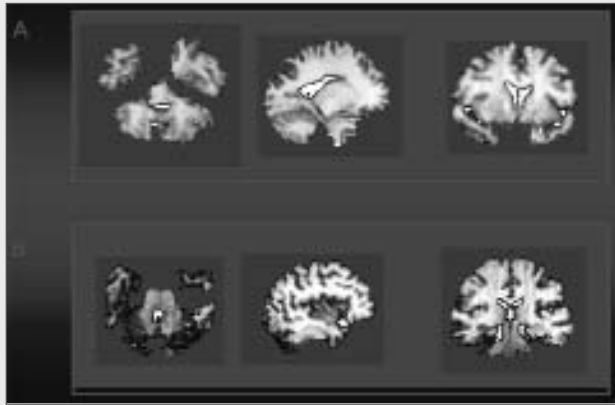


Figure 2. Source localizations of 2 patients, one with a mesial temporal (A) and one with a lateral temporal (B) focus. The data is recorded with 123 electrodes, the source reconstructions are performed with the EPIFOCUS algorithm, and the results are co-registered with the patients own MRI. Note the physiologically reasonable location difference between the mesial and the lateral temporal focus both in the antero-posterior and the mesio-lateral direction.

When the EEG source is integrated with the MRI, the solution is restricted to the gray matter of the individual patient. This means that the solution space (that is the volume in which the solutions will be allowed to localize) will be discontinuous. This poses particularly severe problems for dipole models with their non-linear iterative search algorithms, whereas distributed source models with their fixed location of solution points are less hampered by such a non-continuous solution space.

EEG versus MEG source locations

In principle all the analysis steps discussed above could also be used to localize epileptiform activity recorded with MEG. However, in recent review articles it has been argued that the source localization accuracy of EEG and MEG should actually be comparable^[39]. With the recently introduced techniques for multichannel EEG recordings described in this article, the previously often used argument that MEG should be more useful due to the higher number of recording electrodes is also no longer valid. Thus, in the absence of clear advantages with MEG over EEG, we find it questionable whether the use of the much more expensive MEG technique is really motivated.

Clinical usefulness of multichannel EEG source imaging

In a recent study we evaluated the clinical yield and localization precision of high-resolution EEG source imaging in clinical epilepsy evaluations. A consecutive

series of 44 patients with intractable epilepsy of various origins, who were undergoing a presurgical epilepsy workup, were subjected to a 128-channel EEG recording. A standardized source imaging procedure (EPIFOCUS, see above) constrained to the individual gray matter (SMAC, see above) was applied to the averaged spikes of each patient. In 32 patients the presurgical workup identified a focal epileptogenic area. The 128-channel EEG source imaging correctly localized this area in 30 of these patients (93.7%). In the cases where the localizations were imprecise, this could be explained by simplifications of the recordings and analysis procedure, which we had accepted for the benefit of speed and standardization. In a subgroup of 24 patients who had also undergone epilepsy surgery, the sublobar precision of the 128-channel EEG source imaging was evaluated by calculating the distance from the source maximum to the resected area. This analysis revealed zero distance in 19 cases (79%).

Conclusion

EEG source imaging has made tremendous progress in recent years, and many recent publications using new source analysis techniques have shown that this approach makes it possible to consider the temporal and spatial dimension of brain activity simultaneously. The source imaging procedure includes not only the application of a source localization algorithm to the data, but also several pre-processing steps, such as the proper selection of the electrode setup and the measurement of electrode location. For the selection of inverse solution algorithm, differences between different approaches in terms of their a priori constraints and assumptions have to be considered.

In summary, the combination of high resolution EEG, modern inverse solution approaches, realistic head shape models, and proper pre- and post-processing techniques are about to establish EEG as a true neuroimaging procedure. The speed, ease, flexibility, and low cost of high-resolution source imaging warrant its use in clinical practice, especially as an additional tool during phase I of a presurgical epilepsy workup.

References

1. Mesulam MM. *From sensation to cognition. Brain* 1998; 121: 1013-1052
2. Cabeza R, Nyberg L. *Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. J Cogn Neurosci* 2000; 12: 1-47
3. Lantz G, Spinelli L, Seeck M et al. *Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: A 128 channel EEG mapping study. J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 311-319
4. Scherg M, Von Cramon D. *Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 65: 344-360
5. Foxe JJ, McCourt ME, Javitt DC. *Right hemisphere control of visuospatial attention: line-bisection judgments evaluated with high-density electrical*

- mapping and source analysis. *Neuroimage* 2003; 19: 710-726
6. George JS, Aine CJ, Mosher JC et al. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 406-431
 7. Korvenoja A, Huttunen J, Salli E et al. Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 13-27
 8. Menon V, Ford JM, Lim KO et al. Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 1997; 8: 3029-3037
 9. Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150-157
 10. Ahlfors SP, Simpson GV, Dale AM et al. Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2545-2555
 11. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. *Interpreting Measured Magnetic Fields of the Brain: Estimation of Current Distributions*. Helsinki: Helsinki University of Technology, 1984
 12. Gorodnitsky IF, George JS, Rao BD. Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 231-251
 13. Grave de Peralta Menendez R, Gonzalez Andino SL. A critical analysis of linear inverse solutions. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 440-448
 14. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994; 18: 49-65
 15. Grave de Peralta R, Gonzalez S, Lantz G et al. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr* 2001; 14: 131-137
 16. Grave de Peralta R, Gonzalez S. Comparison of algorithms for the localization of focal sources: Evaluation with simulated data and analysis of experimental data. *International Journal of Bioelectromagnetism* 2002; 4
 17. Lantz G, Grave de Peralta R, Gonzalez S et al. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain Topogr* 2001; 14: 139-147
 18. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 63-69
 19. Michel CM, Lantz G, Spinelli L et al. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83
 20. Michel CM, Murray MM, Lantz G et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2195 - 2222
 21. Tucker DM. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 154-163
 22. Suarez E, Viegas MD, Adjouadi M et al. Relating induced changes in EEG signals to orientation of visual stimuli using the ESL-256 machine. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36: 33-38
 23. Praamstra P, Oostenveld R. Attention and movement-related motor cortex activation: a high-density EEG study of spatial stimulus-response compatibility. *Cognitive Brain Research* 2003; 16: 309-322
 24. Murray MM, Michel CM, Grave de Peralta R et al. The sound and the memory: rapid, incidental discrimination of visual and multisensory memories. *Neuroimage* 2004; 21: 125-135
 25. Towle VL, Bolanos J, Suarez D et al. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86: 1-6
 26. Wang Y, Gotman J. The influence of electrode location errors on EEG dipole source localization with a realistic head model. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1777-1780
 27. Van Hoey G, De Clercq J, Vanrumste B et al. EEG dipole source localization using artificial neural networks. *Phys Med Biol* 2000; 45: 997-1011
 28. Khosla D, Don M, Kwong B. Spatial mislocalization of EEG electrodes-effects on accuracy of dipole estimation. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 261-271
 29. Le J, Lu M, Pellouchoud E et al. A rapid method for determining standard 10/10 electrode positions for high resolution EEG studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 554-558
 30. De Munck JC, Vijn PC, Spekreijse H. A practical method for determining electrode positions on the head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 85-87
 31. Scherg M, Bast T, Berg P. Multiple source analysis of interictal spikes: goals, requirements, and clinical value. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 214-224
 32. Huppertz HJ, Hoegg S, Sick C et al. Cortical current density reconstruction of interictal epileptiform activity in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1761-1772
 33. Hämäläinen M, Sarvas J. Realistic conductor geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 165-171
 34. Bertrand O, Thevenet M, Perrin F. Finite element method in brain electrical activity studies. In: Nenonen J, Rajala HM, Katila T (eds): *Biomagnetic Localization and 3D modeling*. Otaniemi, 1991
 35. Miller CE, Henriquez CS. Finite element analysis of bioelectric phenomena. *Crit Rev Biomed Eng* 1990; 18: 207-233
 36. Yan Y, Nunez PL, Hart RT. Finite-element model of human head: scalp potentials due to dipole sources. *Med Biol Eng Comput* 1991; 29: 475-481
 37. Hoekema R, Wieneke GH, Leijten FS et al. Measurement of the conductivity of skull, temporarily removed during epilepsy surgery. *Brain Topogr* 2003; 16: 29-38
 38. Spinelli L, Gonzalez Andino S, Lantz G et al. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr* 2000; 13: 115-125
 39. Barkley GL, Baumgartner C. MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 163-178

Address for correspondence:
Göran Lantz, MD, PhD
Functional Brain Mapping Laboratory
Department of Neurology
University Hospital
24 Rue Micheli-du-Crest
CH 1211 Genève 14
Tel. 0041 22 372 83 39
Fax 0041 22 372 83 33
Goran.Lantz@medecine.unige.ch

Malin Maeder-Ingvar, Damien Debatisse, Etienne Pralong, Paul-André Despland and Jean-Guy Villemure, Department of Neurology and UNN-Neurosurgery, CHUV, Lausanne

Summary

Intraoperative electrocortigraphy (ECoG) has been used as a complementary method in the surgical management of medically refractory partial epilepsies to identify the location and limits of the epileptic region at the time of the resection. This summary will describe technical aspects as well as advantages as limits in interpretation. The actual application in temporal and frontal lobe epilepsy as well as in highly epileptogenic tissue will be discussed, with particular interest in cortical dysplasia. Although the method has been used for several decades one must bear in mind that ECoG cannot be used to predict the outcome of surgery.

Epileptologie 2004; 21: 122 – 125

Peroperative Kortikographie (ECoG)

Intraoperative Elektrokortikographie (ECoG) wird als komplementäre epilepsiechirurgische Methode der Fokus-Lokalisation sowie der Bestimmung der Ausdehnung der epileptogenen Region zum Zeitpunkt der Resektion eingesetzt. Diese Übersicht beschreibt technische Aspekte sowie Vorteile und Begrenzungen der Methode. Ihr Einsatz bei der Temporal- und Frontallappen-Epilepsie sowie bei der Resektion von hochepileptogenen Geweben, wie zum Beispiel der kortikalen Dysplasie, wird diskutiert. Obwohl die Methode seit mehreren Jahrzehnten angewandt wird, sollte nicht vergessen werden, dass ECoG sich als nicht brauchbar zur Voraussage des chirurgischen Ergebnisses erwiesen hat.

Corticographie per-opératoire (ECoG)

L'électrocorticographie per-opératoire (ECoG) est une technique complémentaire utilisée dans le traitement chirurgical des épilepsies pharmacorésistantes afin de préciser la localisation et les limites du foyer épileptogène pendant l'intervention. Dans cet article nous décrivons ses aspects techniques ainsi que les avantages et les limites dans l'interprétation des résultats. Nous décrivons l'utilisation de cette méthode dans les cas d'épilepsie temporale et frontale ainsi qu'en présence de tissu hautement épileptogène tel que la dysplasie corticale. Malgré le fait que cette méthode a été utilisée depuis plusieurs décennies, il est important de souligner qu'elle ne peut pas être utilisée pour prédire l'évolution post-opératoire.

Introduction

Surgical treatment in medically refractory epilepsy is a therapeutic option if there is evidence of a focalisation. However the demonstrated lesion by magnetic resonance imaging is not always corresponding to the epileptic zone where the seizures start. The scalp EEG and corresponding video further identifies the origin of the seizures. PET and ictal and interictal SPECT findings are other non-invasive methods helping to further define the focus. The key to successful surgery depends on the total resection of the epileptogenic tissue. In this sense preoperative electrocortigraphy (ECoG) can be of some potential help to guide the surgical resection of the lesion as well as of the epileptogenic zone. However, following the technological development in imaging, the identification of the epileptic syndrome, the improved comprehension of the epileptogenic process, the surgical strategy will be clearly defined prior to surgery, and will rely less on not benefit from intraoperative recordings. Furthermore, in instances where recording appears necessary to guide the extent of surgery, on our days, this will be obtained in a Phase II investigation, through implantation of subdural grids or intracerebral electrodes.

Neurophysiological considerations

Corticography (ECoG) consists in the same type of registration of brain potentials as the scalp electroencephalogram (EEG) but without attenuation by scalp and skull tissue. Penfield and Jasper^[1] pioneered this technique in the 1930, recording interictal spiking to decide the extent of the resection in epilepsy surgery. Since then, the intraoperative ECoG has been used to localise the epileptic zone; stimulating through the cortical electrode allows the possibility to map cortical functions. Despite the widespread use of the technique, corticography does not help to predict results of surgery^[2, 3, 4].

Technical aspects

The recording of ECoG is made in the operating room and is interpreted on line by the neurophysiologist in close communication with the surgeon. The position of the electrodes as well as the montages can be adapted progressively. There exists different equipment used for corticography, consisting either of flexible electrodes mounted on a frame fixed to the skull, while some use grids layed over the cortex. A standard EEG

equipment with minimum 20 channels is used to register 16 electrodes and EEG. The electrodes are mounted on a frame with a flexible system to reduce artefacts from pulsation (Montreal corticography frame). Usually 4 electrodes are positioned with equidistance in 4 horizontal rows with the possibility to make horizontal and vertical bipolar montages. Interpretation is done both with monopolar and bipolar montages. The registration time varies around 15-30 minutes.

Peroperative recording of electrical activity directly on the brain surface offers some advantages: 1) flexibility concerning the localisation of the electrodes, 2) recordings that can be done before as well as after the resection, to estimate the potential residual epileptic activity in the neighbouring of the resection zone, 3) use of electrodes for intraoperative electrical stimulation to map cortical functions, identify and spare eloquent cortex.

However there are several non-negligible disadvantages: 1) the limited placement of the electrodes to the craniotomy, 2) the limited sampling time, 3) recording almost exclusively of spontaneous interictal epileptic activity and very rarely epileptic seizures, 4) the difficulty to differentiate between primary epileptic discharges from secondarily propagated discharges from a distant epileptic zone, 5) the alterations by anaesthetics and analgesics as well as the surgery, of both the background activity as well as the epileptic discharges, 6) ambient artefacts in the operating room.

What has emanated from the previous application is that this technique can never substitute the presurgical investigation but can be applied in the surgical phase to confirm or adapt the strategy of excision. One must remember that the scalp electrode recording of interictal or ictal activity has a very defined role to determine the lateralisation and the epileptogenic zone. The cortical electrodes are very sensitive in recording the electrical activity on the brain surface, thus eliminating the attenuation of surrounding tissue like the scalp and bone. The signal is of higher voltage (400-800 microvolts) and withholding an increased amount of rapid frequencies as compared to the scalp EEG.

Anaesthesia

Another confounding factor to take into consideration is the effect of anaesthesia on brain activity and especially regarding epileptic activity^[5]. In a minority of cases, when one can obtain the collaboration of the patient, the ECoG can be done in local anaesthesia. In this situation it is possible to stimulate electrically certain areas and obtain a functional mapping of eloquent brain areas. However in the majority of operations it is often necessary to induce general anaesthesia to obtain an optimal condition during the planned resection. Concerning the halogenated inhalation

anaesthetics (for example halothane, nitrous oxide, and isoflurane), they all reduce both frequency and amplitude of the EEG after an initial activation. Concerning narcotics, most of them do not influence brain activity. However one exception is remifentanyl, which is used very frequently, a short acting opioid with a half-life less than 10 minutes, which has been shown to increase spikes in the epileptogenic zone as opposed to suppress activity in normal tissue. This can give some helpful indices to minimise the resection of brain tissue. Intravenous sedative-hypnotic drugs (barbiturates, benzodiazepines, propofol) all induce a dose related depression of EEG activity after an initial activation. In this way, enhancement of spike activity can in certain situations be obtained by low doses of either methohexital or etomidate to study persistent spike activity, especially in border tissue where the resection can be adapted. In the case of muscle relaxants, they do not have any significant effect on EEG.

Temporal lobe epilepsy

Resection of the anterior temporal lobe in mesial temporal sclerosis is a standardised operation with anatomical landmarks, developed by Falconer^[6] 50 years ago. Even if ECoG was undertaken during the operation, before and after resection, this information was not initially included in the strategy of the resection. Schwarz^[7] proceeded with pre- and post-resection intraoperative ECoG in 29 patients with a follow up of 25 months. Almost half (48%) of the patients had active interictal discharges outside the area of planned resection (revealed by pre-resection ECoG). They observed an increase of frequency in spikes in all outcome groups. They found no relation either between the increase of spikes and the mean frequency of spikes, regarding seizure outcome.

The extension of the hippocampal resection is of great concern. A maximal resection is thought to improve the outcome with respect to seizures. However the extended hippocampal resection can potentially increase the risk of verbal and non-verbal memory impairment in dominant versus non-dominant temporal resection, respectively. Studies indicate that the lack of pathologically confirmed hippocampal neuronal loss is closely related to postoperative memory decline. The integrity of the hippocampus can be assessed during phase I presurgical evaluation using MRI and neuropsychology. These non-invasive methods in experienced centers allowed to predict eventual memory deficits. In this sense some surgeons have advocated that intraoperative hippocampal ECoG could theoretically indicate the limit of resection, in order to spare as much as possible the functional hippocampus^[8]. It is also important to point out that during selective amygdalohippocampectomies there is an important increase of interictal spiking (so called green spikes) without relation to sei-

zure outcome. In this way ECoG can give information, which can be misleading.

Extratemporal lobe epilepsy

Extratemporal epilepsy is a very heterogeneous group as opposed to temporal lobe epilepsy. This group comprises frontal, parietal and occipital epilepsy. The definition of the epileptic foci relies almost always on the semiology but the localisation can be difficult due to the higher variability of the semiology compared to temporal lobe epilepsy. The most frequent aetiologies are either cortical dysplasia or tumours present in 40 to 70% of the patients^[9], according to the literature. In these instances, the ECoG has been a more valuable tool to identify the epileptic zone beyond the structural lesion. In this respect, it is important to look for dual pathologies^[10] to obtain a tailored resection strategy for optimal clinical outcome. Coexisting pathologies, for example mesial temporal sclerosis concomitant with a cortical dysplasia, periventricular heterotopias or porencephalic cyst, are not uncommon and represent a challenge in the surgical strategy.

Frontal lobe epilepsy is the second largest group after temporal lobe epilepsy. The preoperative investigation with interictal and ictal EEG can be sparse (no interictal abnormalities) or showing multifocal epileptic discharges or secondary generalised discharges (without focal interictal findings) as compared to temporal lobe epilepsy. Results from ECoG often show a widespread distribution of interictal spikes without any clear relationship to the amount of resected tissue to obtain seizure control. Interictal spikes have been observed in up to 75% to 91% of the patients undergoing either frontal lobe resection or cortectomies in different locations^[11].

However more promising results of ECoG have been reported in pathologies like cortical dysplasia. Palmi^[12] has reported continuous or frequent epileptic discharges in peroperative recordings. He described 3 patterns: 1) repetitive electrographic seizures, 2) repetitive bursting discharges and 3) continuous or almost continuous rhythmic spiking. The latter pattern was observed in up to 67 % of the patient but only recognized in 2.5% of patients with intractable partial epilepsy with other aetiology than cortical dysplasia. The outcome was favourable in 75% of the patients where the cortical tissue showing continuous spiking could be included in the resection. These results were compared to the group showing remaining post resection continued spiking, where the clinical outcome was uniformly poor. Thus, ECoG of highly epileptogenic developmental, neoplastic or scar lesions can substantially help to define the epileptogenic surrounding tissue and improve the clinical outcome. The evidence that the resection of the whole lesion or/and epileptogenic area correlates with a good seizure outcome

is clearly emphasized.

Electrical stimulation and functional mapping have shortly been mentioned before and are often applied in the presurgical phase when chronic subdural grids or depth electrodes are implanted. This will not further be discussed here. Similarly, stimulating through the electrodes placed over the cortex intraoperatively remains an option for functional mapping.

ECoG in Lausanne

We report our personal experience at Lausanne University Hospital (CHUV) where we have conducted 32 ECoG since 1999. The age of the patients ranged from 4 months to 39 years. There were 29 children in this group. All patients presented medically refractory epilepsy evaluated in the Lausanne-Geneva presurgical epilepsy program (presurgical evaluation at University Hospital of Geneva (HUG)). The most frequent pathology, found in 12 of 32 patients, was cortical dysplasia (focal, lobar or multilobar). Temporal lobe epilepsy (with or without mesial sclerosis) was found in 5 patients. Another 5 patients presented a tumour (dysneuroembryoblastic tumour, ganglioglioma, tuberous sclerosis). 5 patients presented lesions due to a probable perinatal vascular lesion (porencephaly, post hemorrhagic gliosis). The other 5 patients presented various lesions (Rasmussen's encephalitis, arteriovenous malformation, Sturge-Weber, contusion and severe hemispheric atrophy of unknown cause). The operations varied from lobectomy with or without amygdalohippocampectomy, cortectomy, lesionectomy, peri-insular hemispherotomy (functional hemispherectomy) or partial so called hemi-hemispherectomy. The ECoG were all made during general anaesthesia with sevoflurane and fentanyl. We used the Montreal designed corticography frame with 16 electrodes. In a selected number of cases, presenting contralateral independent or generalised discharges, a restricted number of scalp electrodes were positioned contralateral to monitor changes after callosal section (in hemispherectomy). Recording time varied between 15 to 35 minutes depending on the condition (anomalies, artefacts). In selected cases ethomidate (0.1mg/kg) was administered looking for regional increase in spike activity. We have interpreted the focal absence of pharmacological activation as evidence for damaged tissue being unable to generate potentials. We observed regional physiological changes in background activity, for example relative increase in rapid frequencies in frontal region, while slowing was observed either in relation to abnormal tissue like dysplasia or mesial sclerosis. Cortical dysplasia showed very variable patterns from the absence of spike activity to repetitive or rhythmic continuous spike activity. This latter pattern was only rarely found in other pathologies. No ictal spike activity has been observed in any of these cases. Not only the major spike activity,

such as bursts or rhythmic spikes, was recorded but also asynchronous spike activity. Of particular interest were not only the site of maximal spike activity but also the border zone of the planned resection. Exceptionally, it changed the initial surgical plan.

Conclusions

ECoG has been used for several decades in the management of patients with medically refractory epilepsy. There are many restrictions in the use; the limited registration time and area of recording, the impact of anaesthesia, and the interpretation of the spike activity. Quesney and Niedermeyer [2] concluded that ECoG hold a firm place as an explorative method in the mapping of interictal activity during seizure surgery, although interpretation of findings can be difficult. Since then ECoG is still used as a complementary method in epileptic surgery, where it may help to characterize highly epileptogenic tissue, e.g. cortical dysplasia known to exhibit a particular ECoG pattern. It can also give information of spike activity of the resection border and provide the possibility to tailor the surgical strategy. However one must bear in mind that so far ECoG cannot be used to predict the outcome of surgery.

References

1. Penfield W, Jasper H. *Electrocorticography*. In: Penfield W, Jasper H (eds): *Functional Anatomy of the Brain*. Boston: Little Brown, 1954: 692-738
2. Quesney LF, Niedermeyer E. *Electrocorticography*. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds): *Electrocorticography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Baltimore, MD, USA: Williams and Wilkins, 1993: 695-699
3. Keene DL, Whiting S, Ventureyra EC. *Electrocorticography*. *Epileptic Disord* 2000; 2: 57–63
4. Kuruvilla A, Flink R. *Intraoperative electrocortigraphy in epilepsy surgery: useful or not?* *Seizure* 2003; 12(8): 577-584
5. Mustaki JP, Villemure JG, Ravussin P. *Anesthesia for epilepsy surgery*. *Anesth Reanim* 2001; 20(2): 145-158
6. Falconer MA, Hill D, Myer A et al. *Treatment of temporal lobe epilepsy by temporal lobectomy: a survey of findings and results*. *Lancet* 1955; 1: 827-835
7. Schwartz TH, Bazil CW, Walczak TS et al. *The predictive value of intraoperative electrocorticography in resection of limbic epilepsy associated with mesial temporal sclerosis*. *Neurosurgery* 1997; 40: 302-311
8. McKhann GM, II, Schoenfeld-Mcneill J, Born DE et al. *Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery*. *J Neurosurg* 2000; 93: 44-52
9. Pasquier B, Bost F, Peoc'h M, Barnoud R, Pasquier D. *Neuropathologic data in drug resistant partial epilepsy. Report of a series of 195 cases*. *Ann Pathol* 1996; 16: 174-181
10. Raymond AA, Fish RD, Stevens JM et al. *Association of hippocampal sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy*. *Neurology* 1994; 44: 1841-1845
11. McBride MC, Binnie CD, Janota I, Polkey CE. *Predictive value of operative electrocorticograms in resective epilepsy surgery*. *Ann Neurol* 1991; 30: 526-532
12. Palimini A, Gambardella A, Andermann F et al. *Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results*. *Ann Neurol* 1995; 37(4): 476-487

Address for correspondence:
Malin Maeder-Ingvar, MD
Service de Neurologie
Centre Hospitalier Universitaire
Rue de Bugnon
CH 1011 Lausanne
Tel. 0041 21 314 12 49
Fax 0041 21 314 12 90
Malin.Maeder-Ingvar@chuv.hospvd.ch

*Olga Prilipko, Margitta Seeck, Programme « Neurologie et Neurochirurgie fonctionnelle Vaud-Genève »,
Clinique de Neurologie, HUG, Genève*

Résumé

Au cours des dernières années, l'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie s'est enrichie de plusieurs techniques de pointe dans le domaine de l'imagerie cérébrale structurale et métabolique. Parmi ces nouvelles méthodes l'IRM fonctionnelle triggée par l'EEG est une technique d'évaluation non-invasive qui permet la localisation de l'activité de foyers interictaux chez les patients épileptiques. Les différentes études effectuées jusqu'à présent rapportent une localisation des foyers dans environ 50% des patients analysables. Les résultats ainsi obtenus permettent de mieux cibler les régions suspectes, notamment chez les patients avec une épilepsie non-lésionnelle, en vue d'investigations telles que l'implantation d'électrodes intracrâniennes avec comme but final une meilleure localisation du foyer de résection.

Epileptologie 2004; 21: 126 – 129

EEG-Tiggered Functional MRI

During these last years a considerable development was made in the field of different neuroimaging techniques used in the context of presurgical evaluation of pharmacoresistant epileptic patients. Among these new methods functional MRI triggered by EEG is a non-invasive technique enabling the localization of metabolic activity of interictal foci in epileptic patients. Various studies report a focus localization in more or less 50% of analysable patients. The information provided by EEG-triggered fMRI enables a better targeting of suspect regions, especially in non-lesional epilepsy cases, for further evaluations such as MR spectroscopy and/or implantation of intracerebral or subdural electrodes thus permitting a better localization of epileptogenic focus prior to its resection.

Introduction

Environ 20% des patients épileptiques souffrent de crises pharmacorésistantes et sont, pour un certain nombre d'entre eux, des candidats potentiels à un traitement chirurgical. Afin de déterminer si un patient donné peut ou non bénéficier d'une intervention, une évaluation préchirurgicale complète de son épilepsie est capitale. Le but de celle-ci est d'identifier avec précision le foyer épileptogène et les relations de celui-ci avec le cortex éloquent (centres du langage, cortex moteur). Au cours des dernières années, les techniques du bilan d'évaluation préchirurgical de l'épilepsie ont connu un essor important. En effet, en plus de l'enregistrement vidéo-électroencéphalographique de longue durée, plusieurs examens d'imagerie structurale et fonctionnelle ont été développés tels que l'IRM de haute résolution en coupes millimétriques, la scintigraphie PET scan pour l'évaluation du métabolisme cérébral et le SPECT ictal et interictal mettant en évidence les différences de perfusion cérébrale. Le degré de concordance de ces différentes techniques est déterminant pour la décision d'effectuer ou non le traitement chirurgical. Plusieurs études ont démontré une excellente efficacité de la chirurgie notamment chez les patients souffrant d'épilepsie temporale secondaire à la sclérose hippocampique. Dans ce groupe, 80% des patients n'ont plus présenté de crises après l'intervention et 10% supplémentaires ont eu une diminution nette de la fréquence des crises. Toutefois les résultats sont moins bons dans les cas d'épilepsie extratemporale et non-lésionnelle où l'on retrouve environ 50% de cas de guérison^[1]. Ceci est dû au fait que l'absence de lésion structurale rend la localisation du foyer épileptogène beaucoup plus difficile, d'autant plus que les foyers extratemporaux ont souvent des propagations très rapides vers d'autres régions du cerveau. De ce fait, les informations supplémentaires apportées par le PET et SPECT scan deviennent cruciales. Toutefois, la résolution spatiale du PET/SPECT n'est souvent pas suffisante pour permettre d'indiquer avec exactitude la zone à réséquer, surtout en l'absence de lésion structurale. Afin de pallier à ce manque d'informations, d'autres techniques de pointe telles que l'IRM fonctionnelle triggée par l'EEG ont été développées.

Le principe de l'IRMf

L'IRM fonctionnelle est une technique non-invasive dont le principe est basé sur la détection des changements hémodynamiques liés aux changements d'activité neuronale, provoqués entre autres par l'exécution d'une tâche cognitive ou par des décharges épileptiques. En effet, l'enregistrement IRM avec des séquences ultrarapides d'échoplanar permet de détecter des variations du taux de déoxyhémoglobine du compartiment veineux du lit vasculaire, secondaires aux changements du flux sanguin. Ce dernier change en fonction des besoins métaboliques des populations cellulaires cérébrales avec une augmentation lors de l'activation neuronale. Le signal IRM ainsi obtenu est connu sous le terme de l'« effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) »^[2]. Cette réponse hémodynamique n'est pas instantanée mais survient environ 2 à 3 sec après le stimulus, atteint son maximum à 5-6 sec et retourne à la valeur de départ après 10-12 sec.

L'IRMf triggée par l'EEG

La méthode d'IRMf a donc été utilisée avec succès avec différents paradigmes cognitifs, moteurs et sensitifs afin de délimiter les zones spécifiques impliquées dans le traitement du langage, ainsi que les activations des corti moteur et sensitif. La question s'est posée de savoir si l'IRMf pouvait également permettre de visualiser une activité neuronale pathologique comme en épilepsie. Il a été observé que l'enregistrement de l'effet BOLD permettait une bonne localisation du foyer ictal chez des patients ayant présenté des crises partielles sans mouvement lors de l'examen IRMf^[3]. Cependant, cette approche présentait encore deux problèmes de taille : d'une part la technique de l'IRMf est très sensible aux artefacts de mouvements qui accompagnent la plupart des crises et d'autre part la difficulté à pouvoir enregistrer une crise pendant la période de l'examen. En revanche, les anomalies interictales ne s'accompagnent généralement pas de mouvements. L'équipe du Dr. Ives a démontré qu'il était possible d'enregistrer le signal EEG à l'intérieur de l'aimant de l'IRM, permettant de lancer les acquisitions d'images en rapport avec les phénomènes observés en temps réel sur le tracé^[4]. Une nouvelle étape a ainsi été franchie et plusieurs études ont pu démontrer qu'il était possible de localiser le foyer épileptogène par l'examen IRMf des anomalies interictales^[5-7].

Plusieurs questions concernant la sécurité du patient et l'élimination d'artefacts notamment quant à l'application directe de l'IRMf pour la localisation des foyers épileptiques, soulevées au début de l'étude, ont pu être résolues par la suite. En effet, plusieurs études ont prouvé que l'utilisation d'un matériel adapté permet d'effectuer des enregistrements EEG dans l'aimant de l'IRM dans les limites de sécurité pour le patient^[8,9].

D'autres travaux plus récents rapportent l'utilisation d'algorithmes de soustraction d'artefacts cardiaques et induits par les acquisitions IRM en temps réel permettant une excellente visualisation du tracé EEG complet on-line^[10].

Séries cliniques

Plusieurs groupes de patients ont pu être évalués avec l'IRMf triggée par l'EEG et les résultats ont été comparés aux données d'autres investigations. Il existe deux méthodes d'acquisition : 1) les acquisitions IRM sont manuellement triggées par un spécialiste détectant les anomalies EEG (pointes ou ondes à front raide) en temps réel sur l'EEG, 2) les acquisitions IRM se font de manière continue avec une analyse EEG consécutive (une relecture différée du tracé EEG permet de déterminer quelles images ont été précédées par des décharges sur le tracé)^[11]. Dans notre centre, la méthode 1) est la plus utilisée et consiste en une acquisition répétée d'images dans deux conditions : « activée » et « contrôle ». Ces deux types d'acquisitions sont effectuées soit de manière alternée, soit de manière séquentielle. Dans le deuxième cas, toutes les conditions « contrôle » sont effectuées après les conditions « activée », suite à l'injection intraveineuse de benzodiazépines afin de diminuer la quantité de pointes interictales^[12]. L'activation BOLD est par la suite exprimée sur l'IRM anatomique du patient en pourcentage du changement de signal entre les moyennes de chaque condition.



Figure 1. IRMf EEG triggée d'un patient de 45 ans connu pour une épilepsie pharmacorésistante temporo-occipitale droite, symptomatique, après résection d'une tumeur. Une activation du cortex résiduel autour du kyste porencéphalique a été notée. L'hémisphère gauche se trouve à droite de l'image.

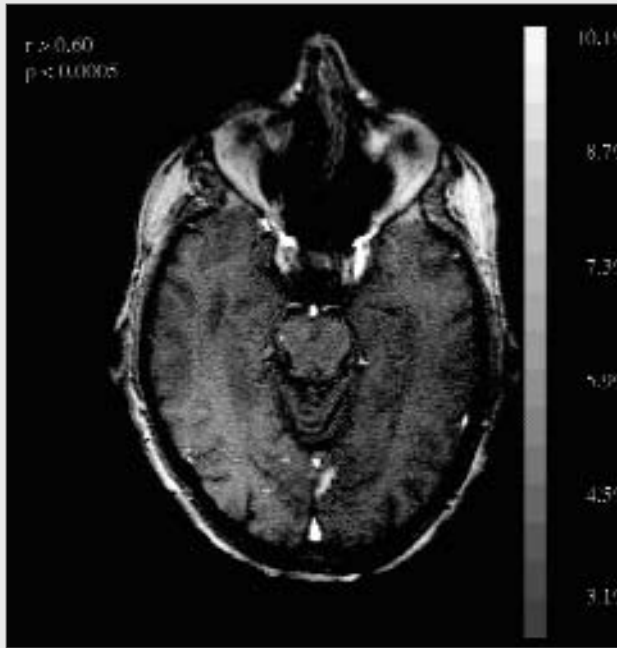


Figure 2. Patient connu pour une épilepsie occipitale gauche, non-lésionnelle. L'activation de l'IRMf triggée par l'EEG est retrouvée dans le cortex calcarien; les crises ont été caractérisées par une hémianopsie droite intermittente. L'hémisphère gauche se trouve à droite de l'image.

Dans diverses études effectuées, les résultats de localisation du foyer varient entre 35 et 60% [5, 13, 14]. Ceci peut être en partie expliqué par le fait qu'il n'existe pas de protocole uniforme d'IRMf EEG triggée pour le moment et que les critères de sélection des patients ainsi que le design de l'étude varient d'un centre à l'autre.

Toutefois, plusieurs autres paramètres semblent jouer un rôle dans la détection de l'effet BOLD du foyer interictal: le nombre et l'amplitude de pointes enregistrées, la proximité du foyer des cavités aériennes anatomiques et possiblement d'autres facteurs physiologiques.

Ainsi Krakow et al. [5] ont reporté un minimum de 34 pointes requises pour permettre la localisation du foyer alors que seulement 19 pointes ont été nécessaires pour un patient du groupe étudié par Al-Asmi et al. [11]. Ceci a conduit ce dernier groupe à envisager que différents types de pointes pourraient avoir différents types de réponses hémodynamiques.

Plusieurs études ont rapporté la difficulté de détection des foyers temporaux, trouvaille qui pourrait être expliquée par un petit rapport signal/bruit à proximité des cavités aériennes anatomiques telles que les sinus [6].

Finalement, une étude récente de Noseworthy et al. a démontré une diminution significative de l'effet BOLD 40 à 100 minutes suite à l'ingestion de lipides, suggérant un impact non-négligeable de différents paramètres physiologiques [15].

Implications cliniques

L'IRMf EEG triggée présente l'avantage d'une technique non-invasive permettant une détection de l'activité métabolique d'un foyer interictal avec une haute résolution spatiale (de l'ordre d'un millimètre cube). Les travaux effectués jusqu'à présent indiquent que parmi les patients qui ont pu être analysés (qui ont présenté des pointes lors de l'examen) environ 60% ont présenté une activation. De plus, un certain nombre de patients a subi par la suite une évaluation par électrodes implantées qui a pu confirmer les résultats de l'IRMf [6, 11]. Ceci suggère que l'IRMf triggée par l'EEG pourrait prochainement devenir un examen important faisant partie du bilan préchirurgical de base. Elle pourrait être particulièrement utile chez des patients souffrant d'épilepsie non-lésionnelle et/ou extratemporale. Toutefois, la résolution temporelle de cet examen n'est pas excellente, ce qui pourrait expliquer la fréquente activation de plusieurs foyers BOLD. Il a été suggéré que certains foyers d'activation pourraient correspondre aux régions de propagation des anomalies épileptiques [16]. Dans ce cas l'association d'une technique de localisation à haute résolution temporelle telle que l'analyse EEG 3D pourrait permettre de résoudre ce biais.

En effet, notre groupe a rapporté le cas d'un patient avec un foyer bi-frontal non-lésionnel ou l'IRMf a mis en évidence plusieurs foyers frontaux et ou l'analyse EEG digitale 3D a permis de localiser le foyer de départ dans le lobe frontal gauche [17]. Ces résultats ont pu être confirmés par la suite par l'évaluation par électrodes invasives et le patient n'a présenté que de rares crises suite à la résection de ce foyer.

Conclusion

L'IRMf triggée par l'EEG est une technique d'évaluation non-invasive permettant la localisation métabolique de foyers interictaux dans environ la moitié des patients chez qui l'analyse a été possible. Elle présente l'avantage d'une excellente résolution spatiale. Couplée à une analyse EEG 3D si nécessaire (voir l'article Lantz et Michel, du même éditeur), une excellente résolution temporelle pourrait également être obtenue. Les résultats IRMf-EEG permettent de mieux cibler les régions suspectes chez les patients avec une épilepsie non-lésionnelle pour les investigations telles que l'implantation d'électrodes profondes ou sous-durales avec comme but final la possibilité de bien délimiter le foyer de résection.

Sibylle - Ried - Preis

Ausschreibung 2003 | 2004

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (der Preis 2002 anlässlich der Tagung vom 3.– 6.4. 2003 in Berlin). Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2004 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg

Références

1. Cascino GD, Boon PEJM, Fish DR. Surgically remediable lesional syndromes. In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, 2nd Edition. New York: Raven Press, 1993: 77-86
2. Schomer DL, Bonmassar G, Lazeyras F et al. EEG-linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 43-58
3. Jackson GD, Connelly A, Cross JH et al. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856
4. Ives JR, Warach S, Schmitt F et al. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 417-420
5. Krakow K, Woermann FG, Symms MR et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122: 1679-1688
6. Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Magn Reson Med* 2000; 12: 177-185
7. Warach S, Ives JR, Schlaug G et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93
8. Lemieux L, Allen PJ, Franconi F et al. Recording of EEG during fMRI experiments: patients safety. *Magn Reson Med* 1997; 38: 943-952
9. Lazeyras F, Zimine I, Blanke O et al. Functional MRI with simultaneous EEG recording: Feasibility and application to motor and visual activation. *Magn Reson Med* 2001; 13: 943-948
10. Allen PJ, Polizzi G, Krakow K et al. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artefact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1998; 8: 229-239
11. Al-Asmi A, Benar CG, Gross DW et al. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 2003; 44: 1328-1339
12. Seeck M, Michel CM, Spinnelli L, Lazeyras F. EEG mapping and functional MRI in presurgical epilepsy evaluation. *Rev Neurol* 2001; 157: 747-751
13. Patel MR, Blum A, Pearlman JD et al. Echo-planar MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1916-1919
14. Kikuchi S, Kubota F, Nishijima K et al. Electroencephalogram-triggered functional magnetic resonance imaging in focal epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 319-323
15. Noseworthy MD, Alfonsi J, Bells S. Attenuation of brain BOLD response following lipid ingestion. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 116-121
16. Lantz G, Spinelli L, Grave de Peralta R et al. Localization of distributed sources and comparison with functional MRI. *Epileptic Disord* 2001; 3: 45-58
17. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non-invasive epileptic focus localisation using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512

Correspondance à:
Dr. Margitta Seeck, PD
Unité d'évaluation préchirurgicale
des épilepsies « Vaud-Genève »
Hôpital Universitaire de Genève
Rue Micheli-du-Crest 24
CH 1211 Genève 14
Tel. 0041 22 372 84 76
Fax 0041 22 372 84 75
margitta.seeck@hcuge.ch

François Lazeyras, PhD, Frank Henry, TRM, et Jacqueline Delavelle, MD, Service de Radiodiagnostic et Radiologie Interventionnelle, Département de Radiologie et Informatique Médicale, Hôpital Universitaire de Genève

Résumé

La localisation précise du foyer épileptique, en particulier lorsqu'il est extratemporal, est un pré requis à toute intervention chirurgicale des épilepsies réfractaires. Une meilleure identification et caractérisation du ou des foyers épileptiques, en terme de foyer primaire, secondaire et routes de propagation, restent le but principal du bilan préchirurgical de l'épilepsie. Dans ce contexte, la spectroscopie du proton (^1H -SRM) est particulièrement attractive car elle fournit des informations sur le niveau de certains métabolites tels que le N-acetyl-aspartate (marqueur neuronal), le pic de la choline ou encore l'acide lactique, témoin d'une activité neuronale anormale. Ainsi, la ^1H -SRM constitue un complément fonctionnelle à l'IRM anatomique, maintenant pratiquée en routine. Le rôle de la spectroscopie dans l'appréciation des épilepsies va certainement s'accroître dans le future avec d'une part l'émergence de techniques de quantification fiables, permettant d'accéder à d'autres composés comme la glutamine et le glutamate, et le développement de techniques d'imagerie spectroscopique.

Epileptologie 2004; 21: 130 – 134

Proton MR-spectroscopy in epilepsy

Precise localization of epileptic focus, especially in extra-temporal lobe epilepsy, is a prerequisite of all surgical therapy of pharmaco-resistant epilepsy. Better identification and characterization of seizure network, in term of primary, secondary focus and propagation routes remain the main goal of the presurgical epilepsy evaluation. In this context, proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) is particularly attractive as it provides in vivo information about metabolites level, such as N-acetyl-aspartate (neuronal marker), choline containing moieties or lactic acid, which reflects abnormal neuronal activity and/or cortical dysfunction. Therefore, ^1H -MRS constitutes a functional complement to anatomical MRI, and is nowadays well established clinically. The role of MR-spectroscopy in epilepsy will certainly increase in the near future with the advent of reliable quantification methods, allowing the assessment of other compounds like glutamine and glutamate as well as the development of spectroscopic imaging techniques.

* Remerciements

Les auteurs remercient Dominique Joliat pour son support technique. Ces travaux sont soutenus par le Fonds National de la Recherche Scientifique (No 2100B0-100717)

Introduction

Principes

Les principes physiques qui régissent la spectroscopie par résonance magnétique (SMR) sont les mêmes que ceux de l'IRM. Certains atomes, comme l'hydrogène (^1H), le phosphore (^{31}P), le fluor (^{19}F) ou encore le carbone (^{13}C) ont un noyau qui possède un moment magnétique, associé à son moment cinétique, ou spin. Ces moments magnétiques (au même titre qu'une boussole s'aligne sur les lignes du champ magnétique terrestre pour indiquer le Nord) vont s'aligner le long des lignes du champ magnétique (B_0) pour ainsi former une magnétisation macroscopique. Il est possible à l'aide d'une impulsion radiofréquence d'exciter cette magnétisation et de la détecter à l'aide d'une antenne réceptrice. La fréquence de cette impulsion est unique, d'où le terme de « résonance ». Cette fréquence propre dépend uniquement du facteur gyromagnétique du noyau (chaque atome aura sa fréquence propre de résonance) et du champ appliqué : c'est la relation de Larmor ($f = \gamma \times B_0$).

La spectroscopie du proton

Comme pour l'IRM, le noyau le plus utilisé en spectroscopie est celui de ^1H , ou proton. La spectroscopie du proton (^1H -SRM) est basée sur le fait que chaque atome ^1H lorsqu'il se trouve intégré à une molécule possède une fréquence de résonance légèrement déviée par rapport à celle de l'atome isolé. Ce petit déplacement (quelques dizaines de Hz), appelé « déplacement chimique », reflète la légère variation de champ magnétique local due à l'environnement électronique de la molécule. La ^1H -SMR permet ainsi de détecter différents composés chimiques *in vivo*.

La spectroscopie du proton, contrairement à celle des autres noyaux, nécessite la suppression des signaux de l'eau et de la graisse dont l'intensité est 1000 à 10000 fois supérieure à celle des métabolites à étudier. La suppression de l'eau se fait grâce à des méthodes

SRM appropriées et nécessite une excellente homogénéité de champ magnétique (B0) ainsi qu'un contrôle constant et rigoureux des paramètres instrumentaux. La suppression du signal de la graisse est difficile à réaliser et requiert des techniques particulières d'acquisition du signal (techniques d'editing). On comprend donc que le cerveau est un organe particulièrement approprié à la SRM du proton, car il ne contient pas de tissu graisseux.

Localisation

L'avantage majeur de la SRM du proton est sa sensibilité, qui permet une meilleure localisation spatiale, et la relative simplicité de sa mise en œuvre. En effet la SRM du proton utilise strictement le même équipement que l'IRM et aucune manipulation n'est nécessaire pour passer de l'une à l'autre. La SRM s'utilise en mode « monovoxel », qui interroge une seule région d'intérêt à la fois, ou en mode « multivoxel », dans lequel une large région est sélectionnée, région ensuite sub-divisée par une technique d'imagerie. On parle de « Chemical Shift Imaging », ou CSI. Son avantage principal est que les spectres de plusieurs régions adjacentes peuvent être acquis simultanément.

Quantification

Les systèmes commerciaux modernes effectuent les reconstructions automatiques des spectres. Il est aisé de revoir les résultats de spectroscopie définis sur les images anatomiques haute-résolution. Cependant, pour que la SRM devienne un outil clinique, il est nécessaire d'automatiser et de quantifier les métabolites mesurés. Bien que cette mesure soit en principe simple, car l'air des pics est proportionnelle à la concentration moléculaire, il n'en est pas de même *in vivo*. Les raisons principales sont un signal de faible intensité, présence de distorsions des pics dû à des imperfections techniques (homogénéité du champ magnétique, courant de Foucault, mauvaise suppression du signal de l'eau), superposition de résonances voisines, distorsion de la ligne de base. Ainsi, l'estimation des aires des pics par intégration n'est souvent pas possible, et des approches plus sophistiquées, utilisant des informations a priori, est nécessaire. Deux de ces méthodes sont largement utilisées, MRUI [1] et LCModel [2]. A Genève, nous avons adapté le LCModel, en utilisant le signal de l'eau comme référence interne [3]. Finalement il est nécessaire d'obtenir ses propres valeurs normatives avant d'appliquer la SRM en routine.

Application de la SRM à l'épilepsie

Bien qu'historiquement, c'est la spectroscopie du ³¹P qui la première a été appliquée à l'épilepsie, la majorité des études utilise aujourd'hui la spectroscopie de proton (¹H-SRM). Une fois le signal de l'eau supprimé, la ¹H-SRM révèle les résonances des principaux métabolites du système nerveux central: N-acétyl-aspartate (NAA), créatine et phosphocréatine (Cre), les composés de choline [4] et l'acide lactique (Lac). Des études de cultures cellulaires ont montrés que le NAA se trouve principalement dans les cellules neuronales [5]. Ainsi, une diminution du NAA indique une perte ou une dysfonction neuronale. Cho et Cre se trouvent aussi bien dans les neurones que dans les cellules gliales, avec cependant une concentration plus élevée dans les cellules gliales [5, 6]. Ces deux conditions sont présentes dans la sclérose de l'hippocampe. Aussi, une relative diminution du NAA par rapport à la choline et/ou à la Cre a été mise en évidence par de nombreux groupes, démontrant la sensibilité de la ¹H-SRM à localiser le foyer épileptique. La ¹H-SRM s'est révélée être un complément important aux techniques d'imagerie standards car elle permet de définir les régions qui montrent les atteintes métaboliques les plus sévères dans la location du foyer épileptique [7]. Une augmentation du lactate en phase ictale a aussi été observée, qui peut refléter, avec une perte neuronale, une dysfonction neuronale dans les aires épileptogènes. Cette observation a été décrite en premier par Matthews et al. chez deux patients porteurs du syndrome de Rasmussen [8].

Epilepsie méso-temporale (MTLE)

La ¹H-SRM des hippocampes permet de latéraliser correctement l'hémisphère atteint [9-11]. En moyenne, 80 à 90% des patients avec un foyer temporal unilatéral montrent une diminution du rapport NAA/Cho ou NAA/(Cre+Cho) ipsilatéral au foyer. De telles diminutions ont aussi été observées chez des patients souffrant d'une épilepsie temporelle non-lésionnelle [12], ce qui tend à montrer que la SRM est une technique sensible qui peut détecter des changements histopathologiques discrets. Notre propre série portant sur 28 patients avec épilepsie méso-temporale prouvée par histologie, a montré une diminution du rapport NAA de l'hippocampe dans 77% des cas [13]. Couplé à la spectroscopie du cortex temporal, ce rapport s'élève à 89% (**Figure 1**).

A noter aussi, environ 50% des patients MTLE présentent des anomalies contralatérales. Sur une trentaine de MTLE [14], nous avons conclu que les MTLE unilatérales sont souvent associées avec des anomalies métaboliques étendues, qui peuvent impliquer l'hippocampe contralatéral ainsi que les structures néocorticales temporales. Ces anomalies peuvent être réversibles [15] et ne sont pas indicatrices d'une moins bonne issue chirurgicale [16], ce qui plaide en faveur d'un effet de

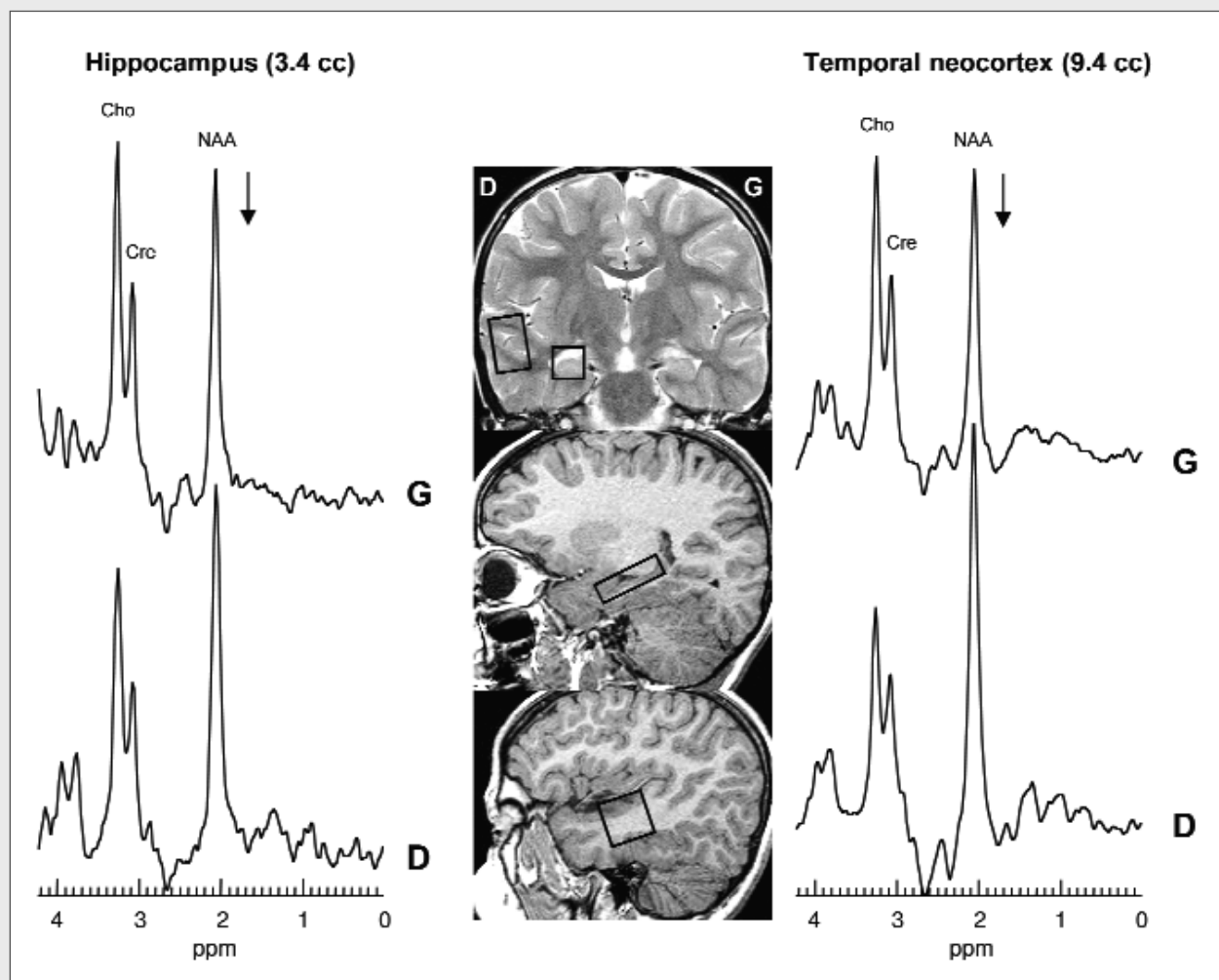


Figure 1. Examen 1H-SRM d'une épilepsie temporale gauche. Les niveaux des métabolites des hippocampes et du néocortex temporal mesurés chez un enfant de 7 ans, montrent une diminution du NAA et du rapport NAA/Cho de l'hippocampe gauche, en accord avec une sclérose mésiale. Le néocortex temporal gauche présente un niveau de NAA anormalement bas, témoin d'une atteinte du lobe temporal gauche.

propagation entre les lobes temporaux, plutôt qu'à l'existence d'un foyer secondaire dû à une activité ictale répétée.

Epilepsie extratemporale (ETLE)

Peu d'études spectroscopiques se sont intéressées aux épilepsies extratemporales [17,18]. La localisation et la latéralisation du foyer semblent moins favorables que dans le cas de MTLE, probablement dû à la difficulté de localiser correctement la zone épileptogène, et ainsi de définir la position du voxel d'une manière précise. Une solution consisterait à utiliser la spectroscopie en mode multivoxel (CSI), afin de couvrir une région anatomique plus étendue. Cependant cette méthode souffre encore d'artéfacts importants, dûs à la fonction de dispersion spatiale qui rend les données peu fiables et difficilement quantifiables. En général, les études 1H-SRM montrent une atteinte étendue en dehors du foyer primaire [19]

et il est souvent nécessaire de recourir à plusieurs acquisitions afin de déterminer la région qui montre l'atteinte spectroscopique la plus importante (Figure 2). Une application clinique intéressante est à souligner: la détermination des tubers épileptogènes dans les cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Un autre signe important est la présence d'acide lactique dans un foyer actif. Nous avons pu suivre un patient présentant un status epilepticus occipital pendant la période critique et après contrôle complet de son épilepsie [20]. Cette étude a révélé une augmentation importante d'acide lactique et une diminution du NAA. Après contrôle des crises, les métabolites, excepté le NAA sont revenus à un niveau normal. Ces observations permettent de définir une fenêtre temporelle d'environ une semaine après le status épilepticus pendant laquelle l'acide lactique est encore visible localement. Une autre approche prometteuse consiste à guider le placement du voxel de 1H-SRM sur la base de l'IRM fonctionnelle triggée par EEG [21]. Chez 5 patients, l'EEG-IRMf a pu mettre en évi-

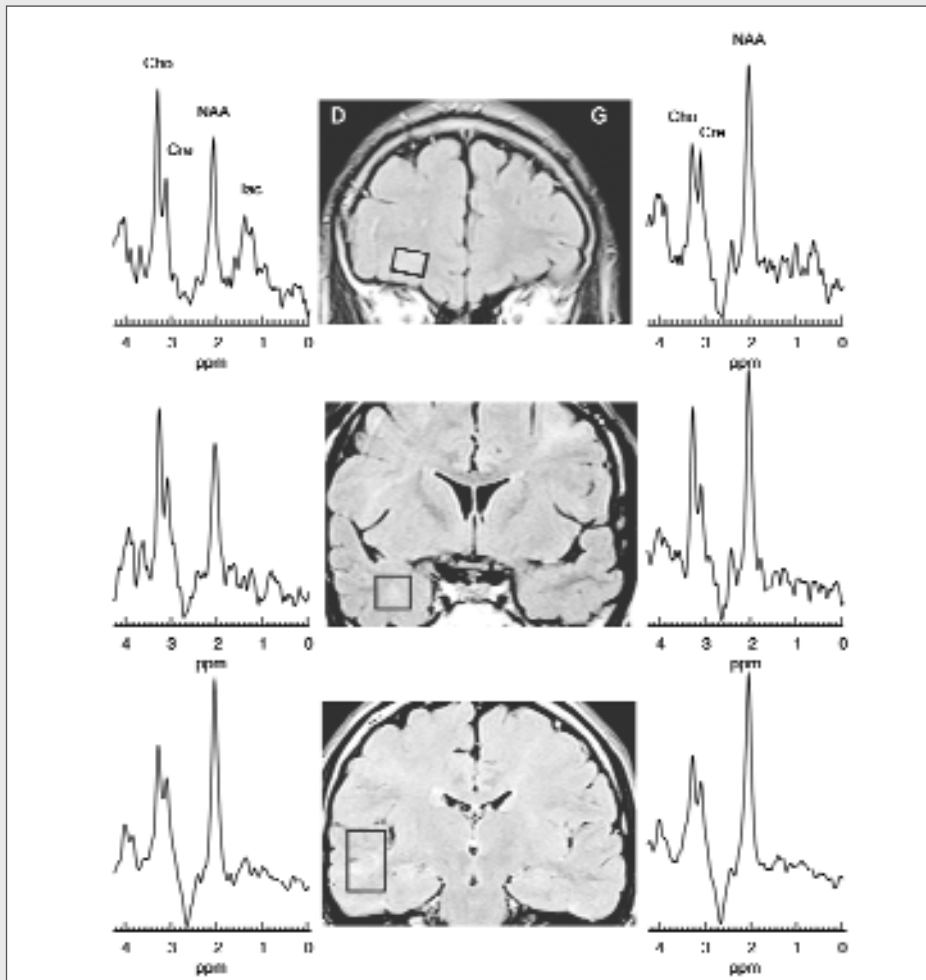


Figure 2. Exemple d'un examen SRM du proton d'une épilepsie extratemporale multifocale. Ce patient de 31 ans présente une sclérose tubéreuse de Bourneville dont plusieurs foyers sont visibles sur l'IRM. Les spectres montrent des atteintes distinctes, avec des niveaux proches de la norme dans le lobe temporal médian (rang du bas), une nette diminution du niveau de NAA dans le pôle antérieur du lobe temporal droit (rang du centre), ainsi que sur le foyer fronto-orbital droit (rang supérieur), qui suggèrent une atteinte neuronale importante. Le doublet du lactate (lac, à 1.3 ppm) est clairement visible, témoin d'une activité neuronale épileptique.

dence des aires d'activation discrètes, et a permis de guider le placement du voxel d'intérêt de la ^1H -SRM. Les données spectroscopiques ont montrés une nette diminution du rapport NAA/Cho ipsilatéral au foyer épileptique chez tous les patients. Ces résultats préliminaires suggèrent que la combinaison de l'EEG-IRMf et de la spectroscopie permet de mieux caractériser les foyers extratemporaux. Cependant, lorsque le foyer ne peut pas être mis en évidence par IRM ou IRMf, la ^1H -SRM à volume unique est souvent non conclusive dû au mauvais placement du voxel d'intérêt. Dans ce cas, une ^1H -SRM multivoxel devrait être appliquée. Cette approche permettrait d'une part de mieux localiser le foyer épileptique et d'autre part de déterminer l'étendue des dommages corticaux au voisinage du foyer. Sur une série limitée de patients, nous avons pu observer une diminution de NAA et parfois une augmentation de lactate locale (Figure 3).

Conclusions et perspectives

La spectroscopie du proton s'est avérée être un complément précieux à l'imagerie anatomique et fonctionnelle. La diminution du NAA et du rapport NAA/Cho, témoin de perte ou dysfonction neuronale,

permet de déterminer la latéralisation du foyer épileptique et d'évaluer les dommages corticaux éloignés du foyer. Grâce aux nouvelles techniques de quantification, il est maintenant possible de déterminer avec plus de précision des métabolites plus complexes comme la glutamine ou le glutamate. Enfin, afin d'obtenir une cartographie métabolite plus fiable, particulièrement au niveau cortical, il faudra développer de nouvelles reconstructions d'imagerie métabolite qui n'utilisent pas de reconstruction de Fourier. Ces progrès sont en cours et l'imagerie spectroscopique jouera un rôle important dans l'évaluation des patients épileptiques, au même titre que les autres modalités d'imagerie.

Références

1. Naressi A, Couturier C, Castang I et al. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med* 2001; 31: 269-286
2. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30: 672-679
3. Alger JR, Symko SC, Bizzi A et al. Absolute quantitation of short TE brain ^1H -MR spectra and spectroscopic imaging data. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 191-199
4. Lee D, Chung C, Hwang Y et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor:

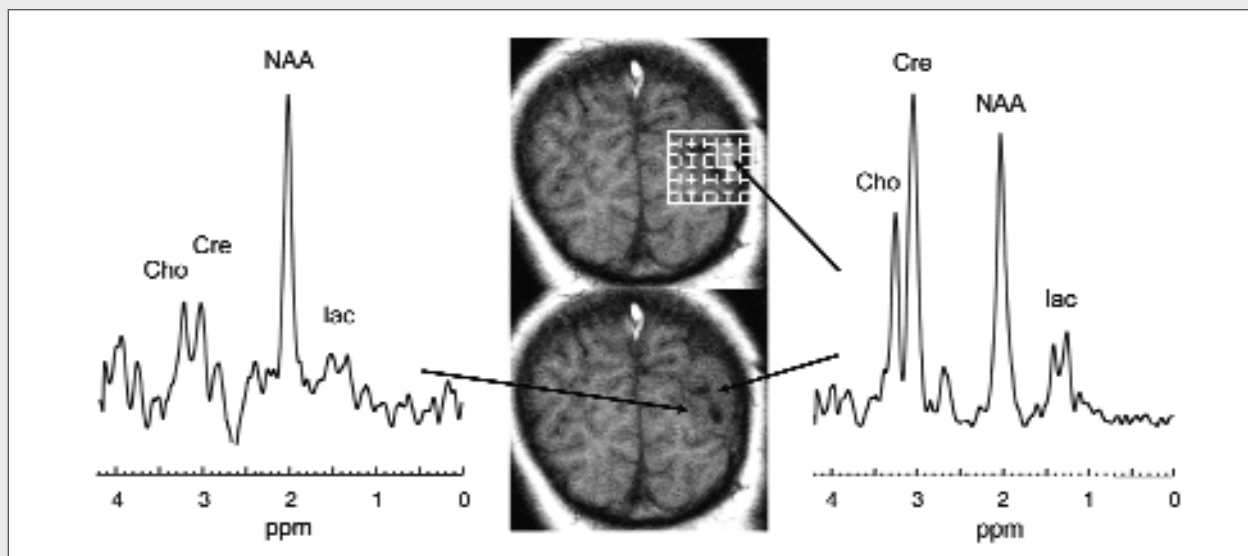


Figure 3. Chemical Shift Imaging (CSI) d'une lésion épileptogène occipitale gauche (ramollissement). Le mapping métabolite permet de distinguer une zone active (aire hachurée sur l'IRM) avec une présence de lactate et une zone mésiale moins atteinte. La réduction du niveau de NAA est souvent observée sur une région périphérique plus étendue que celle avec présence de lactate.

- radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. *J Neurooncol* 2000; 47: 167-174
5. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993; 13: 981-989
 6. Koller KJ, Zaczek R, Coyle JT. N-acetyl-aspartyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *J Neurochem* 1984; 43: 1136-1142
 7. Hajek M, Dezortova M, Komarek V. ^1H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. *MAGMA* 1998; 7: 95-114
 8. Matthews PM, Andermann F, Arnold DL. A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 1990; 40: 985-989
 9. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 737-746
 10. Ende G, Laxer K, Knowlton R et al. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1997; 202: 809-817
 11. Li L, Caramanos Z, Cendes F et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia* 2000; 41: 832-842
 12. Connelly A, Van PW, Porter D et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61-66
 13. Lazeyras F, Delavelle J, Blanke O et al. Hippocampal and temporal lobe ^1H -MRS in mesio-temporal lobe epilepsy with proven gliosis. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Glasgow, UK, 2001
 14. Zubler F, Seeck M, Landis T et al. Contralateral medial temporal lobe damage in right but not left temporal lobe epilepsy: a (^1H) magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1240-1244
 15. Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG et al. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by ^1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1996; 40: 236-239
 16. Knowlton R, Laxer K, Ende G et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42: 829-837
 17. Stanley JA, Cendes F, Dubeau F et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 267-273
 18. Kikuchi S, Kubota F, Akata T et al. A study of the relationship between the seizure focus and ^1H -MRS in temporal lobe epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 455-459
 19. Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 666-674
 20. Lazeyras F, Blanke O, Zimine I et al. MRI, (^1H) -MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seizure activity. *Neurology* 2000; 55: 1677-1682
 21. Zimine I, Lazeyras F, Seghier ML et al. Combined EEG-fMRI and ^1H spectroscopy in the localization of extratemporal epileptic activity. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Toronto, CA, 2003
- Correspondance à:**
François Lazeyras, PhD
 Hôpital Universitaire de Genève
 Département de Radiologie et
 Informatique Médicale
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH 1211 Genève 14
 Tel. 0041 22 372 71 22
 Fax 0041 22 372 70 72
 francois.lazeyras@sim.hcuge.ch



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wir freuen uns, Sie zur 4. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, die vom 05. bis 07. Mai 2005 in Innsbruck stattfindet, einzuladen.

Die gemeinsame Tagung dient sowohl der Fort- und Weiterbildung von Kolleginnen und Kollegen in den neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die uns in der Behandlung epilepsiekranker Patienten zur Verfügung stehen, als auch dem Wissens- und Erfahrungsaustausch von Nachwuchswissenschaftlern aus allen drei Teilnehmerländern, die ihre Ergebnisse in Innsbruck vorstellen können.

Besondere Schwerpunkte der Tagung sind Themen der Neuropsychologie und ihrer Entwicklungen auf dem Gebiet der funktionellen Bildgebung, der Epilepsiechirurgie mit neuen innovativen Ansätzen, sowie der Thematik Epilepsie und Hormone, die nicht nur im Bereich der Fertilität des Stoffwechsels, sondern auch im Bereich der Osteoporose, insbesondere bei Langzeiteinnahme von Antiepileptika eine grosse Rolle spielen. Besonders ermutigen wollen wir junge Nachwuchswissenschaftler, die nicht nur im Rahmen der drei Hauptthemen, sondern vor allem auch in Form von freien Vorträgen und einer ausgedehnten Postersitzung die Möglichkeit haben, ihre Forschungsergebnisse zu präsentieren.

Das Congress Innsbruck stellt mit seinen ausgezeichneten räumlichen Möglichkeiten ein angenehmes Ambiente für diesen Kongress dar.

Die Sport- und Kulturstadt Innsbruck und ihre Umgebung bieten vielfältige Möglichkeiten für ein attraktives und spannendes Rahmenprogramm.

Wir freuen uns, Sie zur Gemeinsamen Jahrestagung in Innsbruck begrüßen zu dürfen.

Univ.-Doz. Dr. E. Trinka
(Tagungspräsident)

Dr. I. Unterberger
(Tagungssekretärin)

4. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

5.-7. Mai 2005, Congress Innsbruck
www.epilepsie2005.at

Programm:

- Plenarsitzungen
- Satellitensymposien
- Fortbildungsakademie mit Praxis-Workshops
- Freie Vorträge
- Posterausstellung

Themenschwerpunkte:

- Neuropsychologie und funktionelle Bildgebung
- Epilepsiechirurgie und innovative therapeutische Ansätze
- Epilepsie, hormonelle Störungen und deren Auswirkungen

Weitere Plenarthemen:

- Pädiatrische Sitzungen: Epilepsiesyndrome im Kindes- und Jugendalter
- Elektrophysiologie: Anfallserkennung, Anfallsvorhersage, EEG und fMRI

Zielgruppe:

- Ärzte in Ausbildung zum Facharzt für Neurologie
- Facharzt für Psychiatrie oder Pädiatrie
- Fortbildung für neurologische, psychiatrische und pädiatrische Fachärzte
- Fortbildung für medizinisch technische Dienste

Auskunft:

PCO Tyrol Congress - Congress Innsbruck GmbH
Rennweg 3, 6020 Innsbruck
Tel.: +43-512-575600 Fax: +43-512-575607
epilepsie2005@congress-innsbruck.at
www.pco-tyrolcongress.at

Den aktuellen Flyer können sie downloaden:
www.epi.ch



Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der SLgE zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der SLgE, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils **bis zum 31.12.** an die Geschäftsstelle der SLgE (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Vorschau Epileptologie 1 | 2005

Epilepsiebehandlung in der neuropädiatrischen Praxis: Was ist möglich?

Dr. Max Kaufmann | Basel

Neue Antiepileptika im Kindesalter: Erwartungen und Realität

Dr. Ritva A. Sälke-Kellermann | Zürich

La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant: résultats et pronostics

Dr. Margitta Seeck | Genf

Vagusnervstimulation zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

PD Dr. Jürgen Sperner | Lübeck

Famoses - ein Schulungsprogramm für Kinder mit Epilepsie und ihre Eltern

Dr. Gabriele Wohlrab | Zürich

Epilepsie in Armenien: Die Versorgung der Kinder

PD Dr. Bernhard Schmitt und Prof. Ernst Leumann | Zürich

Les épilepsies réflexes de l'enfant

Dr. Virginia Chaves-Vischer | Genève

Neue Geschäftsführerin

Seit dem 1. Oktober ist Daniela Erb als Geschäftsführerin der Epilepsie-Liga tätig. Die studierte Ökonomin bringt reiche Erfahrung im Sozial- und Gesundheitswesen mit. Sie leitete jahrelang eine Fach- und Selbsthilfeorganisation, betrieb während neun Jahren Sozial- und Marktforschung und führte Studien zu wirtschaftlichen, gesellschaftlichen und politischen Themen durch, um schliesslich verschiedene private Unternehmen und Non-Profit-Organisationen zu beraten und für diese unterschiedliche Projekte zu realisieren. Es ist ihr ein grosses Anliegen, die Integration von Epilepsie-betroffenen zu fördern und sich dafür einzusetzen, dass das Wissen über das Krankheitsbild und seine Auswirkungen auf das tägliche Leben noch weiter verbreitet wird. Freizeit hat die engagierte Berufsfrau wenig. Am liebsten verbringt sie diese mit ihren zwei Kindern.



Une expédition splendide

Le lundi 6 septembre, quatre patients avec épilepsie, dont Marion Clignet, championne olympique à deux reprises et championne du monde de poursuite cycliste, ont gravi les pentes du Bisshorn (4152 mètres).

Cette initiative genevoise a pu être possible grâce à la collaboration du Pr Jallon et deux de ces confrères – Stephen Perrig et Anne Chantal Héritier tous deux valaisans – et de deux guides de haute montagne, ainsi qu'un collègue des laboratoires Janssen-Cilag, Freddy Zompa. L'ascension s'est déroulée sans aucun problème par un temps merveilleux. Ce fut un enchantement pour tous même si au retour quelques ampoules aux pieds ont rendu la descente de la cabane Tracuit un peu laborieuse ! Cette expédition au Bisshorn vient démontrer s'il le fallait que la pratique des sports – et particulièrement de la haute montagne – est non seulement possible pour les patients avec épilepsie mais fortement recommandée. Merci ! pj

Liga-Mitgliederversammlung

Freitag, 29. April 2005
17.30 – ca. 18.00 Uhr
Biel | Kongresshaus

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Die SLgE unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 1. Oktober 2005

Formulare und Wegleitung für Gesuchsteller können angefordert werden bei:

Geschäftsstelle SLgE
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seestr. 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Telefon 043 488 67 77
Telefax 043 488 67 78
info@epi.ch



Sport treiben macht glücklich

Gute Kollegen und vielleicht Freundschaften fürs Leben zu gewinnen, sei noch wichtiger als siegen. Mit diesem Fazit zu ihrer sportlichen Karriere sprach Vreni Schneider am Hauptanlass zum Tag der Epilepsie vom 11. September 04 in Luzern vielen Betroffenen aus dem Herzen.

Sport hat nicht nur mit Fitness zu tun, sondern sehr viel mit Geselligkeit, mit Selbsterkenntnis und Spass. Dies bestätigte die Jahrsportlerin Vreni Schneider, welche das Patronat des diesjährigen Tags der Epilepsie übernommen hatte, um möglichst viele Menschen mit Epilepsie zu sportlicher Aktivität zu motivieren. Sie erzählte aus ihrem Sportlerleben, davon, wie diszipliniert sie trainierte, wie stark ihr Wille war, das Beste aus sich herauszuholen. Diese Eigenschaften müssen auch Epilepsiebetreffende entwickeln, wollen sie ihren oft schwierigen Alltag bewältigen. Dass für sie Sport durchaus möglich ist und sogar eine sehr wichtige Rolle spielen kann, zeigte das von Marianne Erdin geleitete Podiumsgespräch im Mittelschulzentrum.

Echte Vorbilder

Eine Balletttänzerin erlitt auf der Bühne einen ersten epileptischen Anfall. Sie musste von einem Tag auf den anderen den Spitzentanz in „Giselle“ oder „Schwanensee“ aufgeben, wurde operiert und widmet sich heute dem Renaissancetanz. So ist der Sport unter veränderten Bedingungen für sie immer noch eine Quelle der Freude. Ein junger Kampfsportler trainiert momentan für die Weltmeisterschaft. Dass er seit seinem siebten Lebensjahr Epilepsie hat, bremst seine Begeisterung nicht. Als einer der besten Kung-Fu-Spezialisten in der Schweiz machte er anderen Betroffenen Mut. Der dritte Podiumsteilnehmer blickte auf Jahrzehnte als aktiver Turner zurück. Heute steht er als Trainer und Jurymitglied seinen jungen Kollegen zur Verfügung, die alle wissen, dass er seit einem unverschuldeten Verkehrsunfall Epilepsie hat. Dieser Einblick in drei Schicksale bestärkte die zahlreichen Anwesenden darin, ihre sportlichen Träume zu verwirklichen. mb

3.-8.12.2004 | New Orleans, USA

58th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

10.-12.12.2004 | Genua, Italien

8th Congress of the European Society of Magnetic Resonance in Neuropediatrics (ESMRN)

Information: Studio P.R. & Congressi, Alessandra Benatelli, Via Venezia, 45/47, 5100 Alessandria, Italien, Tel. 0039 / 0131 / 236155, Fax 0039 / 0131 / 445858, e-mail: prcongr@tin.it, www.eshg2004@medacad.org

2005

8.-15.1.2005 | Klosters

44. Fachtagung für Neurophysiologie und angrenzende Gebiete

Information: PD Dr. J. Mathis, Leitender Arzt, Neurologische Klinik, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 0041 / 31 / 6329461, Fax 0041 / 31 / 6329448, e-mail: esther.delaquis@insel.ch, www.neurobern.ch/congress/skimeeting/skimeeting.htm

14.-16.1.2005 | San Diego, Kalifornien, USA

2005 Winter Conference of the American Academy of Neurology (AAN)

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder http://am.aan.com/

11.-13.2.2005 | Recklinghausen, Deutschland

Klinische Neurophysiologie: Evozierte Potenziale – Neurovegetative Funktionsdiagnostik

Information: Thieme Veranstaltungsmanagement in Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Deutschland Tel. 0049 / 711 / 8931104, Fax 0049 / 711 / 8931370, e-mail: fortbildung@thieme.de, www.thieme.de/knp

3.-5.3.2005 | Washington, USA

Annual Meeting of the American Society for Experimental Neurotherapeutics

Information: ASENT Executive Office, 611 East Wells St., Milwaukee, WI 53202, USA, Tel. 001 / 414 / 2738290, Fax 001 / 414 / 2763349, e-mail: info@asent.org, www.asent.org

2.4.2005 | Zürich

Frühjahrssymposium

Information: Leonie Müller, Schweiz. Epilepsie-Zentrum Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich Tel. 0041 / 1 / 3876302, Fax 0041 / 1 / 3876396 e-mail: leonie.mueller@swissepil.ch

2.-4.4.2005 | Innsbruck, Österreich

7th Neurochemistry Winter Conference

Information: Prof. Dr. Alois Saria, Division of Neurochemistry, Dept. of Psychiatry, University Hospital, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich, Tel. 0043 / 512 / 50423715, Fax 0043 / 512 / 50423716, e-mail: alois.saria@uibk.ac.at, www.sambax.com/nwc2005

7.-9.4.2005 | München, Deutschland

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neuropsychologie e.V. (DGNKN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation e.V. (DGNR)

Information: Postmann Kongresse GmbH, Alte Jakobstr. 77, 10179 Berlin, Deutschland, Tel. 0049 / 30 / 2844990, Fax 0049 / 30 / 28449911, e-mail: info@porstmann-kongresse.de

9.-16.4.2005 | Miami, USA

57th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder http://am.aan.com/

28.-30.4.2005 | Biel

175. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) zusammen mit der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Intensivmedizin

Information: www.swissneuro.ch

5.-7.5.2005 | Innsbruck, Österreich

4. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: PCO Tyrol Congress - Congress Innsbruck GmbH,
Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,
Tel: 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 575607,
e-mail: epilepsie2005@congress-innsbruck.at,
www.pco-tyrolcongress.at

5.-8.5.2005 | Melbourne, Australien

World Congress on Brain Injury

Information: ICMS Pty. Ltd., 84 Queensbridge St.,
Southbank, Victoria 3006, Australia,
Tel. 0061 / 3 / 96820244, Fax: 0061 / 3 / 96820288,
e-mail: braininjury@icms.com.au,
www.icms.com.au/braininjury

9.-12.5.2005 | Stockholm, Schweden

12th European Congress of Clinical Neurophysiology

Information: Stockholm Convention Bureau AB,

PO Box 6911, 10239 Stockholm, Sweden,
Tel. 0046 / 8 / 54651500, Fax 0046 / 8 / 54651599,
e-mail: eccn@stocon.se, www.eccn-stockholm-2005.se

18.-22.6.2005 | Wien, Österreich

15th Meeting of the European Neurological Society (ENS)

Information: AKM Congress Service,
Clarastr. 57, 4005 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 6867777, Fax 0041 / 61 / 6867788,
e-mail: info@akm.ch, www.ensinfo.com

20.-22.6.2005 | Bielefeld-Bethel, Deutschland

16th International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium

Information: Frau Irene Kujat,
Epilepsie-Zentrum Bethel,
Maraweg 21, 33617 Bielefeld, Deutschland,
Tel. 0049 / 521 / 1443686,
e-mail: bcs2005@mara.de,
www.bethel-cleveland-epilepsy-symposium.de

23.-25.6.2005 | Erlangen, Deutschland

International Symposium « Epileptogenesis and Therapeutic Strategies »

Information: Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik
und Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE),
Universität Erlangen
Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen,
Deutschland,
Tel. 0049 / 9131 / 8534541, Fax 0049 / 9131 8536469

24.-26.6.2005 | München, Deutschland

3rd University of Munich Epilepsy Course

Information: P. Wagenbüchler, Secretary to
Prof. Dr. S. Noachtar,
Dept. of Neurology, University of Munich,
Marchioninstr. 15, 81377 Munich, Germany,
Tel. 0049 / 89 / 70952685, Fax 0049 / 89 / 70956691,
e-mail: petra.wagenbuechler@nro.med.uni-muenchen.de,
www.munich-epi.de

Meldungen von Veranstaltungen:

Bitte spätestens vier Monate im voraus an die Redaktion.

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

Birgit Depping, Mediendesign
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

2.000 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich