



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

### Redaktionskommission

*Thomas Dorn | Zürich  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Reinhard Ganz | Zürich  
Hennric Jokeit | Zürich  
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
Klaus Meyer | Tschugg  
Eliane Roulet-Perez | Lausanne  
Kaspar Schindler | Bern  
Margitta Seeck | Genève  
Gabriele Wohlrab | Zürich*

### Beirat

*Andrea Capone Mori | Aarau  
Paul-André Despland | Lausanne  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri  
Christian W. Hess | Bern  
Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern  
Max Kaufmann | Basel  
Günter Krämer | Zürich  
Theodor Landis | Genève  
Klaus Meyer | Tschugg  
Christoph Pachlatko | Zürich  
Markus Schmutz | Basel  
Franco Vassella | Bremgarten*



### Inhalt

**Editorial** **1 – 2**

**EEG im Kindesalter: Besonderheiten, Fakten und unnötige Indikationen**

*Filippo Donati* **3 – 10**

**Electroencéphalographie et IRM fonctionnelle simultanées pour l'épilepsie**

*Frédéric Grouiller, Laurent Spinelli,  
Margitta Seeck et Christoph Michel* **11 – 20**

**EEG- und EP-Befunde bei psychiatrischen Störungen**

*Thomas Dierks und Thomas Müller* **21 – 27**

**EEG Analysis Applied to Sleep**

*Peter Achermann* **28 – 33**

**Functional Aspects of the Sleep EEG**

*Reto Huber* **34 – 41**

**Epilepsie-Liga-Mitteilungen | Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie**

**42 – 54**

**Kongresskalender** **55 – 56**

## Instructions to Authors

### General

“Epileptologie” publishes requested as well as unasked manuscripts on all aspects of epilepsy. In general only previously unpublished articles are accepted. Manuscripts, or the essence of their content, must be previously unpublished, and may not be under simultaneous consideration by another journal. Two reviews are generally obtained. No reprints of the articles will be made, however, the manuscripts will be published on the homepage of the Swiss League against Epilepsy ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) and can be downloaded as pdf-file.

### Submission of Manuscripts

Unasked manuscripts (accompanied by a letter to the editor) should be submitted to: *Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Phone: 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch*.

### Manuscript preparation

Manuscripts are only accepted if they meet the following criteria. Manuscripts which do not comply with these standards will be returned to the authors without detailed review.

1. **Language:** Besides German also English, French and Italian are possible.
2. **Spelling (German):** Use the German spelling with “z” and “k” (e.g. Karzinom), Latin technical terms keep their spelling (e.g. Arteria carotis).
3. **Form:** The whole text including references, tables and figure legends have to be typed as follows:
  - DIN-A4-Paper, one-sided (1 1/2- or double-spaced with a max. of 30 lines each page).
  - Arrange references in order of citation in the text and cite all references by Arabic numerals in square brackets in the text.
  - Tables and figure legends should be numbered consecutively with Arabic numerals.
4. **Order:** 1. Title page (if necessary incl. acknowledgements, sources of support from others or funding sources). 2. Summary in German, French and English, with key words, 3. Text, 4. References, 5. Tables, 6. Figure Legends and 7. Figures.
- On the title page provide the full title of the article (German and English), list author(s) with full names, highest degree, academic or professional affiliations, complete address of the lead author with phone, fax and e-mail details.

- Summary in German, French and English (including title of the article). Without literature references, acronyms and unusual abbreviations (with a maximum of 250 words).
- 3 to 6 key words in all three languages.
- **Text:** Full-length papers should be divided into Introduction, Methods (including research material, patients, experimental animals etc., if necessary also reference that the recommendations from the Declaration of Helsinki have been adhered to, incl. a vote from an ethic committee), Results and Discussions. Abbreviations are to be written in full length when appearing for the first time in the text.
- **References:** All references cited in the text should be listed at the end of the paper in the same order as they appear in the text and cited according to the example given below. Personal communications, unpublished data (which include manuscripts submitted but not in press) must be given in parentheses in the text, not as references. References cited as “in press” refer only to manuscripts which have already been accepted by a journal (please indicate journal – as far as known – edition and year of appearance). The citation of papers such as “in preparation” is not allowed. Congress communications can only be accepted as cited abstracts or as a contribution to a proceeding-edition.
- **Tables:** Each table should be on a separate page with a short explanatory title. Abbreviations or symbols should be explained in a footnote.
- **Figure Legends:** Submit the legend for each figure on a separate page, explaining all abbreviations and symbols.
- **Figures:** Illustrations or photographs (black and white or colour).
- **Form of citation:** Articles in journals: 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 (list all authors when there are 4 or fewer; for journal abbreviations use “List of Journals indexed in Index Medicus”); books: Shorvon S. *Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapter: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Katagai P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102.

### What should be submitted to the editor?

All manuscripts including figures and tables in three copies, with preference by e-mail (wordprocessing: MS Word), alternatively three hardcopies and a disc by postal mail (for figures and tables please indicate the programme used).



## EEG und Epilepsie

**Dr. med. Dr. sc. nat. Kaspar Schindler  
Prof. Dr. phil. nat. Jean-Marc Fritschy**



Die EEG-Untersuchung bietet eine einmalige Möglichkeit zur Erfassung der elektrischen Aktivität des Gehirns. Dank ihrer hohen temporalen Auflösung ist sie zum Beispiel eine klinisch wertvolle Methode zur Diagnostik in der Epilepsie. Die Aufschlüsselung des EEG-Signals ist aber beschränkt und die Bedeutung der aufgenommenen Signale bleibt weitgehend ein Rätsel. Die Wellen im EEG entstehen durch die koordinierte, selbst-organisierte elektrische Entladung von tausenden von Nervenzellen. Die Natur des Signals und vor allem die genaue Lokalisation der das Signal generierenden Strukturen bleiben aber häufig unbekannt oder können nur angenähert werden. Trotz dieser Einschränkungen werden im EEG typische Muster von Hirnaktivität erkannt, sowohl unter physiologischen (zum Beispiel Schlaf) wie auch pathologischen Bedingungen, wie zum Beispiel bei Epilepsien, bei komatösen oder bei an psychiatrischen Erkrankungen leidenden Patienten. Unser Ziel bei der Auswahl von Berichten für dieses Heft war, Ihnen das sehr breite Spektrum der Anwendungen von EEG-Analysen in der heutigen Klinik und Forschung vorzustellen:

Da viele Epilepsien im Kindesalter beginnen, wird bei Verdacht einer Epilepsie häufig eine EEG-Untersuchung verordnet. Dr. med. Filippo Donati erinnert uns aber in seinem Beitrag daran, dass falsche Diagnosen bei Kindern nicht selten sind, einerseits weil „epilepsieverdächtige“ aber physiologische Signale ebenfalls bei

gesunden Kindern registriert werden können, und andererseits weil bestimmte epilepsiebedingte Störungen nicht im EEG erkannt werden können. Auf jeden Fall sollten laut Dr. Donati das Wohlbefinden des Kindes stets im Vordergrund stehen und unnötige Interventionen vermieden werden! Sein Beitrag unterstreicht auch, dass das EEG – wie alle technischen Zusatzuntersuchungen – immer im klinischen Kontext interpretiert werden muss.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen mit etablierten und gut diagnostizierten Epilepsien, die sich aber als therapieresistent erweisen, kann es notwendig werden, den epileptogenen Kortex chirurgisch zu entfernen. Eine wesentliche Voraussetzung eines solchen Eingriffs ist die genaue Lokalisation der Anfallsursprungszone, um möglichst nur krankes Hirngewebe zu entfernen. Dr. Frédéric Grouiller und Kollegen berichten über eindrückliche Fortschritte der gleichzeitigen EEG-Analyse und fMRI-Aufnahmen. Beide Methoden ergänzen sich in Bezug auf räumliche und zeitliche Auflösung und erlauben damit eine bessere Lokalisation des epileptogenen Kortex. Die starken magnetischen Felder des fMRI-Scanners stellen aber erhebliche technische Probleme für die gleichzeitige Aufzeichnung von elektrischer neuronaler Aktivität. Dieser spannende Beitrag zeigt uns, dass scheinbar unlösbare Probleme beseitigt werden können, und lassen hoffen, dass die prächirurgische nicht-invasive Epilepsiediagnostik dramatisch verbessert werden kann.

Schon früh nach seiner Erfindung wurde gehofft, dass das EEG es erlauben würde, Störungen der Hirnaktivität und der neuronalen Funktion bei psychiatrischen Erkrankungen zu erkennen und die zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen. Der Bericht von Prof. Dr. med. Thomas Dierks und Dr. med. Thomas Müller zeigt, dass die Realität viel komplexer ist. Zwar prägen deutliche Veränderungen das EEG von Psychiatriepatienten. Ebenfalls zeigen Ableitungen evozierter Potenziale (EP), einer Methode zur Registrierung von neuronalen Signalen in grossen Hirngebieten, pathologische Signale. Die Ursachen dieser Veränderungen, und die Zusammenhänge mit der vielfältigen Symptomatik von psychiatrischen Erkrankungen, bleiben aber weitgehend unklar.

Die vielleicht deutlichsten Veränderungen des EEGs finden während des Schlafens statt. Folglich wurden grundlegende Aspekte der Schlafregulation mittels systematischer quantitativer Analysen des EEGs entschlüsselt. Prof. Dr. Peter Achermann erläutert zuerst in seinem Beitrag, wie das EEG quantitativ analysiert werden kann, um Schlaf-Mechanismen zu verstehen. Diese Analyse hat zum Beispiel ermöglicht, physiologische, pharmakologische sowie pathologische Einflüsse auf



den Schlaf zu verstehen. Ferner wurde damit der Weg eröffnet, die Rolle des Schlafens selbst zu untersuchen. Prof. Dr. Reto Huber berichtet über die neuesten Erkenntnisse, was während eines Drittels unseres Lebens, den wir im Zustand des Schlafens verbringen, in unserem Gehirn stattfindet...

Die Möglichkeit, nicht-invasiv die Aktivität unserer Nervenzellen „auszuspionieren“, hat Neurologen und Hirnforscher seit über 80 Jahren fasziniert. Wir hoffen, dass Sie am Ende dieses Heftes diese Faszination begreifen, oder vielleicht sogar teilen werden.

*Kaspar Schindler Jean-Marc Fritschy*  
Dr. med. Dr. sc. nat.  
Kaspar Schindler  
Prof. Dr. phil. nat.  
Jean-Marc Fritschy



## EEG im Kindesalter: Besonderheiten, Fakten und unnötige Indikationen\*

Filippo Donati, Neurologie,  
Spitalzentrum Biel und Inselspital Bern

### Zusammenfassung

In der pädiatrischen Epilepsie-Diagnostik spielt das EEG eine wichtige diagnostische Rolle, wird jedoch nicht selten unverhältnismässig eingesetzt und/oder missinterpretiert. Die Sensitivität des interiktalen EEGs für die Diagnose einer Epilepsie bleibt gering, ebenso dessen Spezifität in der Differenzialdiagnose zwischen epileptischen Anfällen und anderen paroxysmalen Störungen. In diesem Artikel werden einige Besonderheiten des pädiatrischen EEGs vorgestellt, und es wird auch versucht, einige Indikationen des EEGs im Kindesalter kritisch zu analysieren. Da das Wohlbefinden des Kindes im Vordergrund steht, sollte das EEG nur bei klaren diagnostischen und/oder therapeutischen Konsequenzen eingesetzt werden.

Epileptologie 2009; 26: 3 – 10

**Schlüsselwörter:** EEG, Kinder, Epilepsie, Indikationen

### EEG in Childhood: Peculiarities, Facts and Useless Indications

EEG in pediatric epilepsy has an important diagnostic function, but is frequently misutilized and misinterpreted. In general, the sensitivity of the interictal EEG for detecting epilepsy is limited and its specificity for distinguishing epileptic seizures from other paroxysmal disturbances is also limited. The aim of this article is to present some peculiarities of the pediatric EEG and to try to discuss critically some indications of EEG in children. The center of our preoccupations must be the well-being of the child and we must perform an EEG only if this examination has evident diagnostic and/or therapeutic consequences for the child.

**Key words:** EEG, children, epilepsy, indications

### EEG pédiatrique : Particularités, faits et indications inutiles

L'EEG en épilepsie pédiatrique joue un rôle diagnostique important, mais est, non rarement, mal utilisé et/ou mal interprété. La sensibilité de l'EEG interictal pour le diagnostic de l'épilepsie reste modeste, comme aussi modeste est sa spécificité pour différencier une crise épileptique d'autres troubles paroxystiques. Dans cet article on essayera de présenter quelques particularités de l'EEG pédiatrique et d'analyser de façon critique

quelques indications de l'EEG chez les enfants. Notre priorité en tant que médecins doit être toujours le bien-être des enfants et l'EEG doit être effectué seulement si cet examen a des évidentes conséquences diagnostiques et/ou thérapeutiques pour l'enfant.

**Mots-clés :** EEG, enfants, épilepsie, indications

### Einleitung

Die Rate der Fehldiagnosen bei Epilepsien im Kindesalter bleibt mit 4 – 26 % relativ hoch [1]; und ein Grund hierfür sind die niedrige bis sehr niedrige Sensitivität und Spezifität des EEGs [2]. Im besten Fall hat das EEG im Kindesalter eine Sensitivität von 61 % und eine Spezifität von 71 % [3]. Zusätzlich besteht eine ausgeprägte interpersonale Variabilität in der Beurteilung des EEGs [4].

In der Diagnose der Epilepsie sind wir weiterhin vor allem auf die altbewährten Mittel wie die Anamnese angewiesen. In der Tat basiert die Diagnose eines epileptischen Anfalls hauptsächlich auf der Anamnese und/oder Fremdanamnese. Das EEG bleibt weiterhin nur eine Zusatzuntersuchung, welche immer in Zusammenhang mit der Klinik interpretiert werden muss; das interiktale EEG ist äusserst selten eine diagnosesichrende Untersuchung. Im Gegensatz dazu ist das iktales EEG in der Regel diagnostisch, jedoch besteht nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, bei einem Kind mit sporadischen epileptischen Anfällen – die grosse Mehrheit der Kinder – ein solches zu registrieren [5]. Andererseits kann das iktales Skalpelektroden-EEG bei frontalen epileptischen Anfällen durchaus einen Normalbefund zeigen [6]. Interiktale EEG-Veränderungen können im Zusammenhang mit der Klinik in einigen Fällen pathognomonisch sein. Als Beispiele seien hier die hochgespannten generalisierten regelmässigen 3Hz „Spike“- und „Slow Wave“-Aktivitäten bei Absenzenepilepsie oder die zentrotemporalen „Sharp Waves“/„Sharp and Slow Wave“-Komplexe bei der Rolandischen Epilepsie genannt.

### \*Dankeschön

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Dr. med. Stefan Kipfer der Neurologischen Universitätsklinik des Inselspitals Bern für die äusserst sorgfältige deutsche Revision des Artikels und bei Frau Christine Catalano der Neurologischen Klinik des Spitalzentrums Biel für die sehr effiziente Sekretariatsarbeit.

Die Standardformulierungen der Epileptologen wie „ein normales EEG schliesst die Diagnose einer Epilepsie nicht aus“ und „epileptiforme Potenziale können auch bei gesunden Probanden registriert werden und sind nicht Epilepsie beweisend“ bleiben weiterhin Realität. Einerseits kann das interiktale EEG bei Patienten mit Epilepsie in 10 % der Fälle (nach wiederholten Wach- und Schlaf-EEGs) bis mehr als 50 % der Fälle (nach einem einzigen EEG im Wachzustand) normal bleiben. Andererseits können epileptiforme Potenziale bei 9 % der gesunden Kontroll-Kinder registriert werden [7].

Zweck dieses Artikels ist es einerseits, einige Besonderheiten des pädiatrischen EEGs vorzustellen, andererseits zu versuchen, einige Indikationen des EEGs im Kindesalter kritisch zu analysieren. Dieser kurze Übersichtsartikel kann natürlich nicht erschöpfend sein, ich hoffe jedoch, mit den gewählten Beispielen die täglichen Entscheidungen der Neuropädiater/Neurologen zu erleichtern.

## EEG-Besonderheiten

Im Folgenden werden einige EEG-Muster, welche typischerweise nur oder hauptsächlich im Kindesalter auftreten, vorgestellt. Einige dieser pädiatrischen EEG-Veränderungen können diagnostisch sein, andere sind im Kindesalter physiologisch und können trotzdem mit pathologischen Paroxysmen verwechselt werden.

## Hyperventilation

Die Hyperventilation ist eine klassische Provokationsmethode, um epileptische Anfälle, insbesondere epileptische Absenzen, auszulösen und wurde schon vor der EEG-Ära als Provokationsmanöver eingesetzt [8]. Die pathophysiologischen Mechanismen der Amplitudenzunahme und -verlangsamung der Aktivität, wie auch das Auftreten von eventuellen epileptiformen Potenzialen, sind nicht ganz klar. Dabei könnte die Hypoventilation als Konsequenz der Hyperventilation mit nachfolgender Inhibition der Substantia reticularis eine zentrale Rolle spielen [9]. Im Kindesalter werden während der Hyperventilation sehr häufig eine ausgeprägte Verlangsamung und Zunahme der Amplitude der Grundaktivität beobachtet, welche normalerweise deutlich länger anhält als bei Erwachsenen [10] (Abbildungen 1 und 2). Der Schweregrad der Amplitudenzunahme und -verlangsamung ist altersabhängig, und die maximale Intensität wird im Alter zwischen 8-12 Jahren erreicht [11, 12]. Diese, im Kindesalter übliche physiologische Hyperventilation-Reaktion wird nicht selten fälschlicherweise als „erhöhte Anfallsbereitschaft“ interpretiert und kann zu falschen therapeutischen Entscheiden führen. Es existiert keine Korrelation zwischen der ausgeprägten Hyperventilation-Reaktion und Epilepsie, wobei eine Verlangsamung und Amplitudenzu-

nahme der Grundaktivität bei bis 97 % der Kinder mit Epilepsie, aber auch bei bis 70 % der gesunden Kindern beobachtet werden kann [10].

## Typische diagnostische interiktale epileptiforme Potenziale

Deutlich häufiger als bei Erwachsenen werden im Kindesalter interiktale EEG-Veränderungen festgestellt, welche im Zusammenhang mit der Klinik diagnostisch sein können. Beispielsweise werden interiktale generalisierte, hochgespannte, regelmäßige 3Hz „Spike and Slow Wave“-Komplexe, die bei Hyperventilation und Schläfrigkeit signifikant zunehmen, bei mehr als 80 % der Kinder mit Absenzenepilepsie registriert [13] (Abbildung 3). Die Absenzenepilepsie ist eine der seltenen klinischen Situationen, bei welchen EEG-Nachkontrollen zu empfehlen sind, weil damit vom Patienten unbemerkte Absenzen registriert werden können und somit die Therapie angepasst werden kann [14]. Interiktale „Sharp Waves“ oder „Sharp and Slow Wave“-Komplexe in den zentrotemporalen Regionen, unilateral oder bilateral, werden typischerweise bei Kindern mit der benignen Epilepsie im Kindesalter, mit Fokus zentrotemporal (Rolandische Epilepsie), beobachtet [15] (Abbildung 4). Kleinkinder mit Rolandischer Epilepsie haben nicht selten einen okzipitalen Fokus, welcher im Verlauf der Entwicklung nach frontal wandern kann. Die Aktivierung (betreffend Frequenz und Ausbreitung) der fokalen epileptiformen Potenziale wird klassischerweise im Non-REM-Schlaf beobachtet. Bei ca. 30 % der Kinder werden die epileptiformen fokalen Potenziale sogar ausschließlich im Non-REM-Schlaf registriert [16]. Es existiert keine Korrelation zwischen der Häufigkeit der epileptiformen Potenziale und Frequenz, Intensität sowie Dauer der epileptischen Anfälle [15]. Die Hypsarrhythmie, gekennzeichnet durch eine sehr hochgespannte Delta-Theta-Aktivität, mit immer wieder Einlagerung multifokaler hochgespannter „Spikes“ und „Spikes and Slow Wave“-Komplexen, ist pathognomonisch für die infantilen Spasmen (West-Syndrom) [17]. Zu Beginn der klinischen Manifestation des West-Syndroms kann die Hypsarrhythmie bei einem geringen Anteil der Säuglinge und Kleinkinder noch nicht registriert werden oder kann nur im Schlaf auftreten [18]. Deshalb ist es bei Verdacht auf infantile Spasmen empfehlenswert, auch ein Schlaf-EEG abzuleiten. Schlussendlich ist die langsame, generalisierte, hochgespannte und unregelmäßige 2-2,5Hz-Aktivität diagnostisch für das Lennox-Gastaut-Syndrom [19].

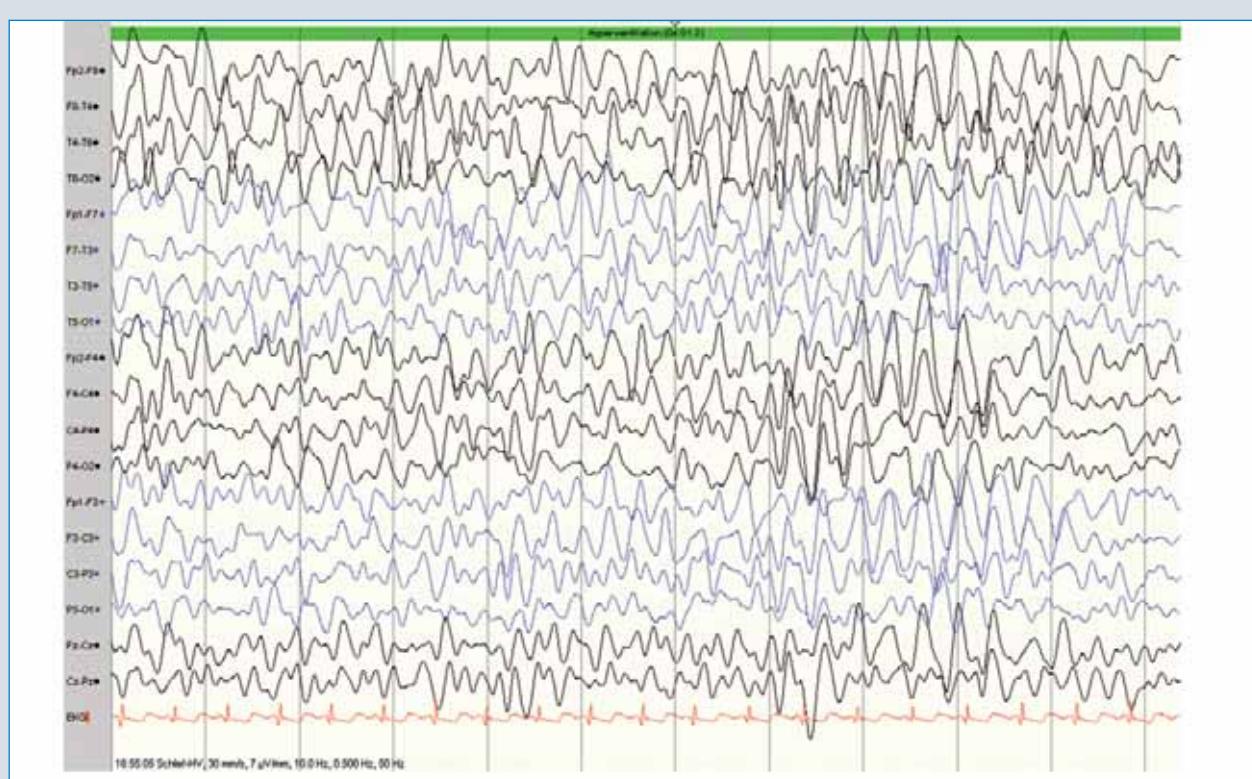
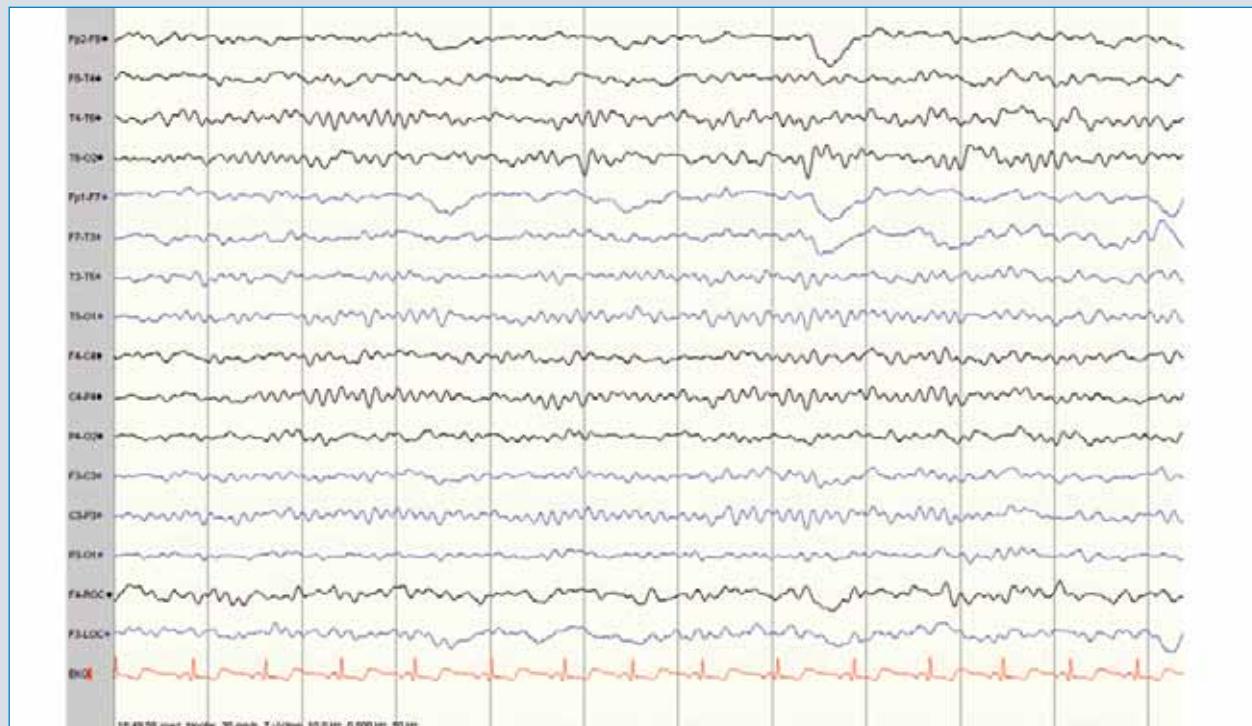


Abbildung 1 und 2: Oben: 11-jähriges Mädchen mit normaler 8 Hz Alpha-Aktivität im Wachzustand. Unten: Gleiches 11-jähriges Mädchen der Abbildung 1, während der Hyperventilation. Physiologisch ausgeprägte Verlangsamung und Amplitudenzunahme der Aktivität.

## Physiologische EEG-Muster und deren Missinterpretation

Die Grundaktivität des Neugeborenen-EEGs ändert sich abhängig vom Gestationsalter sehr rasch. Physiologische EEG-Veränderungen im Neugeborenenalter werden gerne mit pathologischen EEG-Paroxysmen verwechselt [20]. Die Interpretation des Neugeborenen-EEGs ist deshalb schwierig und sollte vor allem sehr erfahrenen Neuropädiatern/Neonatologen/Neurologen vorbehalten sein. Beispielsweise wird die physiologische rhythmische Theta-Aktivität der Frühgeborenen in der temporalen Region, die so genannten „*temporal sharp transients*“ oder „*theta bursts*“ [21], fälschlicherweise oft mit epileptiformen Potenzialen verwechselt. Ein anderes Beispiel von EEG-Muster-Verwechslungen im Neugeborenenalter ist das physiologische „*tracé alternant*“; eine normale Schlafaktivität der Neugeborenen, die durch das Alternieren zwischen sehr niedriggespannter Aktivität während einiger Sekunden und „Bursts“ von hochgespannter Delta-Theta-Alpha-Aktivität charakterisiert ist (**Abbildung 5**). Das physiologische „*tracé alternant*“ kann mit dem hochpathologischen „*Burst Suppression*“-Muster verwechselt werden, was gravierende prognostische Konsequenzen nach sich ziehen kann. Die „*Burst Suppression*“-Aktivität bei Neugeborenen ist in der Regel mit einer sehr schlechten bis infausten Prognose verbunden [22]. Schlussendlich ist bei Kleinkindern als typisches Verwechslungsbeispiel

die hypnagogie Theta-Aktivität zu nennen. Es handelt sich hierbei um eine sehr hochgespannte und regelmäßige Theta-Aktivität, die bei Schläfrigkeit auftritt und im Alter von sechs Jahren in der Regel verschwindet [20]. Wegen ihres paroxysmalen Charakters kann diese mit einer epileptiformen Aktivität verwechselt werden.

## Epileptiforme Potenziale bei gesunden Kindern

Epileptiforme Potenziale werden bei gesunden Kindern signifikant häufiger registriert als bei gesunden Erwachsenen [7, 23, 24]. In der Tat werden fokale epileptiforme Potenziale bei 1,9 – 2,4 % der gesunden Kinder und bei nur 0,2 % der gesunden Erwachsenen (Piloten) registriert [7, 23, 24]. Während der Photostimulation werden generalisierte epileptiforme Potenziale bei bis 9 % der gesunden Kinder und nur bei 2,4 % der gesunden Erwachsenen beobachtet [7, 23, 24]. In Anbetracht dieser Daten muss nochmals betont werden, dass die Anwesenheit von vereinzelten epileptiformen Potenzialen im Kindesalter keinen Beweis für eine Epilepsie darstellt, weil solche EEG-Veränderungen bei ca. einem Zehntel der gesunden Kindern registriert werden können.

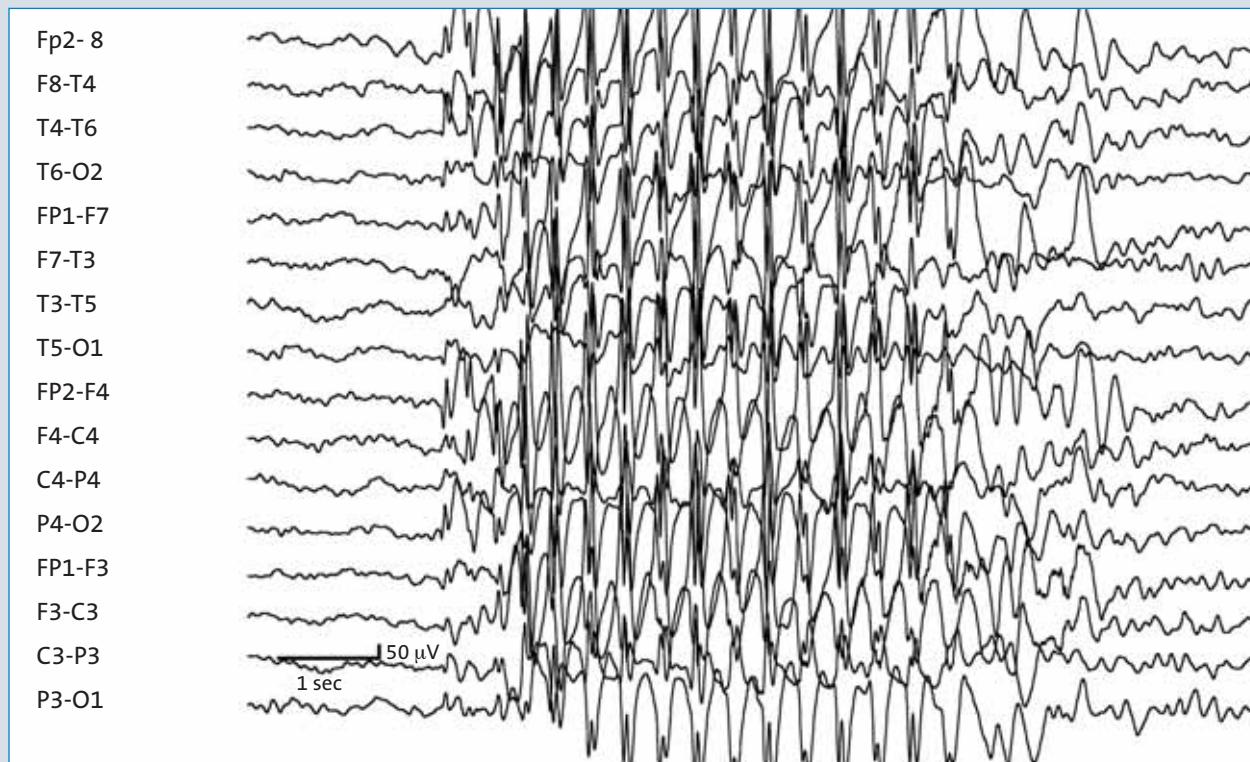


Abbildung 3: 5-jähriges Mädchen mit Absenzenepilepsie, hochgespannte regelmäßige generalisierte 3 Hz „Spike and Slow Wave“-Aktivität.

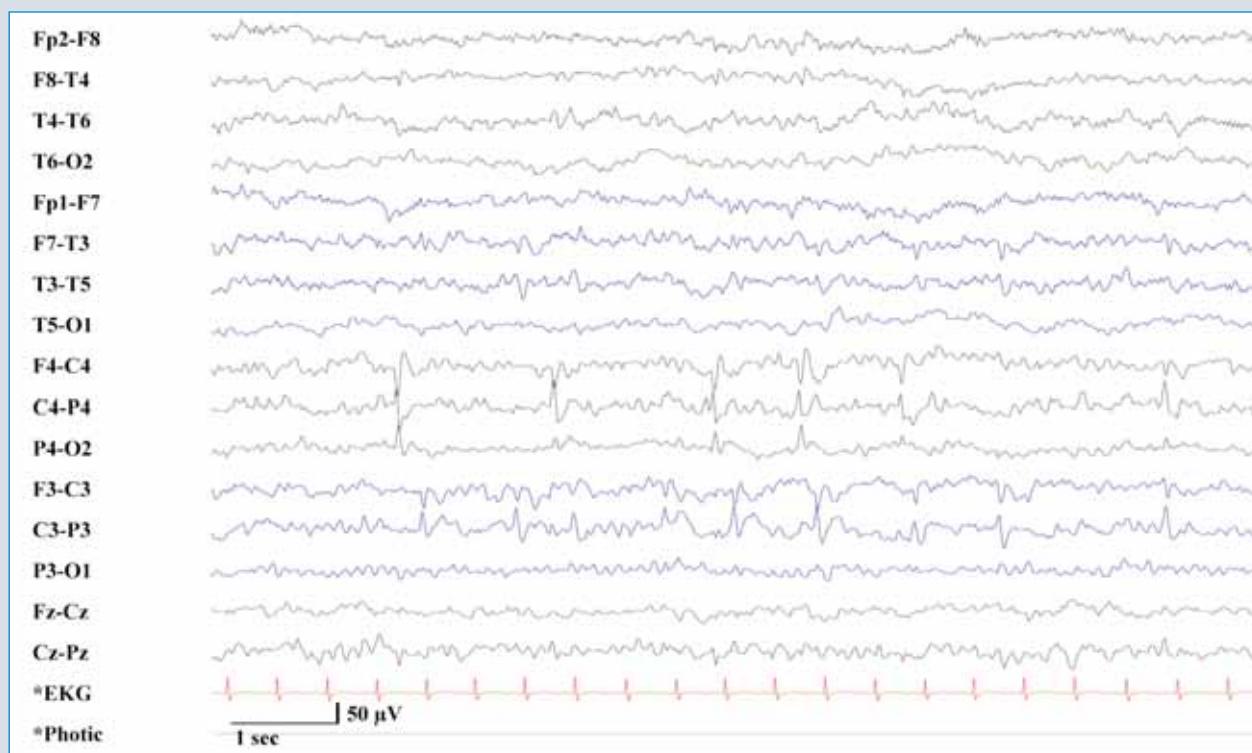


Abbildung 4: 8-jähriger Knabe mit benigner Epilepsie des Kindesalters mit Fokus zentrotemporal (Rolandische Epilepsie), „Sharp Wave“- und „Sharp and Slow Wave“- Komplexe zentrotemporal seitenwechselnd.

### Landau-Kleffner-Syndrom

Das Landau-Kleffner-Syndrom (erworbene Aphasie im Kindesalter mit Epilepsie) ist eine seltene pädiatrische Störung, charakterisiert durch eine erworbene rezeptive und expressive Aphasie, durch eher seltene epileptische Anfälle sowie durch eine äusserst aktive epileptiforme Tätigkeit mit Schwerpunkt über den temporalen Regionen im Schlaf [25].

Die Patienten präsentieren in der Regel eine rasche Verminderung der spontanen verbalen Expression oder können gar nicht mehr sprechen und verhalten sich wie autistische Kinder. Ca. 3/4 der Kinder erleiden sporadische epileptische Anfälle mit vielgestaltigen Anfallstypen. Das EEG im Wachzustand kann normal sein aber auch „Sharp and Slow Wave“-Komplexe, vor allem über den temporalen Regionen oder auch multifokal zeigen. Im Non-REM-Schlaf ist eine deutliche Aktivierung der epileptiformen Aktivität mit Auftreten einer kontinuierlichen oder fast kontinuierlichen „Sharp and Slow Wave“-Aktivität, häufig temporal, jedoch auch generalisiert beschrieben. Das frühe Auftreten einer epileptiformen Tätigkeit ist mit einer schlechten Prognose in Bezug auf Sprachstörungen verbunden [26].

Die epileptischen Anfälle sind normalerweise problemlos mit Antiepileptika behandelbar, die kognitiven Störungen bereiten jedoch oft persistierende Probleme. Durch eine Polytherapie mit Antiepileptika, Kortikosteroiden und hochdosierten i.v.-Gammaglobulinen kann

bei einem Teil der Kinder eine Regredienz der Sprachstörungen erreicht werden [26 - 28]. In einigen Fällen werden chirurgische Interventionen mit subpialen Transsektionen beschrieben. Es ist deshalb sehr wichtig, beim Vorliegen einer Kombination von Epilepsie und progressiver Sprachstörung im Kindesalter an die Möglichkeit eines Landau-Kleffner-Syndroms zu denken und unbedingt ein Schlaf-EEG durchführen zu lassen. Bei einem Teil der Kinder kann eine aggressive Polytherapie auch zu einer Regredienz der kognitiven Störungen führen.

### Nicht begründete EEG-Indikationen

Es gibt klinische Situationen, bei denen die diagnostische Rolle des EEGs klar ist: Beispielsweise bei Verdacht auf einen Status epilepticus nicht convulsivus oder im Fall von prächirurgischen Abklärungen bei therapieresistenter Epilepsie, um den epileptogenen Fokus zu lokalisieren. Bei anderen klinischen Bildern dagegen sind die Indikationen für eine EEG-Untersuchung entweder nicht gegeben oder zumindest fraglich. In diesem zweiten Teil des Artikels wird versucht, einige unnötige Indikationen für EEG-Untersuchungen kritisch zu analysieren und zu begründen.

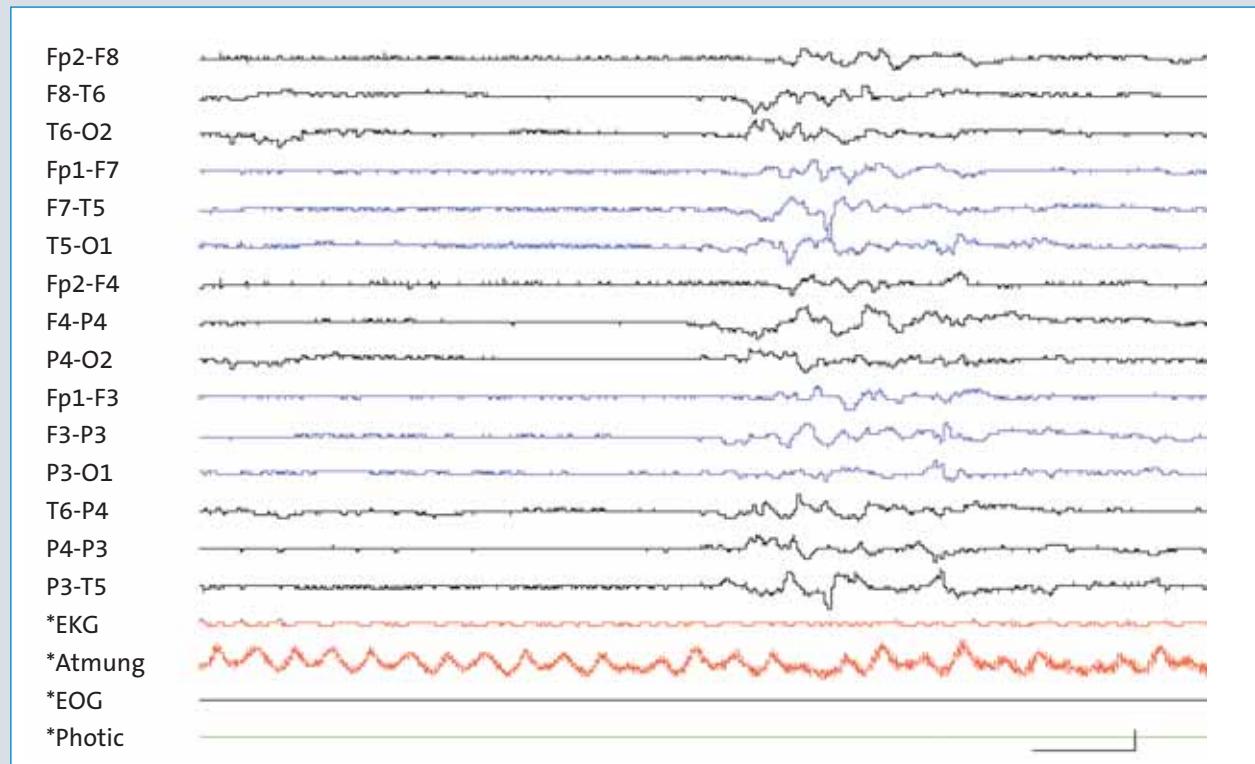


Abbildung 5: Termingeschorener Knabe, physiologisches „tracé alternant“ im Schlaf: alternierend zwischen sehr niedriggespannter Aktivität während mehrerer Sekunden und hochgespannter Aktivität während ein paar Sekunden.

### Sofortiges EEG nach einem epileptischen Anfall

Nicht selten wird sofort nach einem epileptischen Anfall aus diagnostischen Gründen ein EEG mit der Frage nach postiktalen Veränderungen (vor allem fokale oder generalisierte Verlangsamung) verlangt. Dieses Vorgehen ist in der Regel nicht begründet, was auf folgenden Aussagen basiert:

1. Wie bereits vorgängig erwähnt, basiert die Diagnose eines epileptischen Anfalls in der Regel auf der Anamnese und/oder Fremdanamnese.
2. Die EEG-Kurve kann sich bei Kindern innerhalb von Minuten nach einem Anfall normalisieren. Aus logistischen Gründen ist es unmöglich, ein EEG innerhalb der folgenden Minuten durchzuführen [29].
3. Der diagnostische Wert eines sofort durchgeführten EEGs ist mit einer Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt (Zeitraum von einigen Tagen oder Wochen) vergleichbar, da es zu keiner signifikanten Abnahme von EEG-Veränderungen im unmittelbaren Verlauf kommt [29].

### Schlaf-EEG

Das Schlaf-EEG, in der Regel im Kindesalter nach nächtlichem Schlafentzug am folgenden Morgen abgeleitet, spielt eine der bedeutendsten diagnostischen

Rollen, zum Beispiel bei Verdacht auf nächtliche epileptische Anfälle oder bei progredienten kognitiven Störungen (zum Beispiel Landau-Kleffner-Syndrom). Dagegen ist bei normalem Wach-EEG nach einem ersten epileptischen Anfall oder nach einigen epileptischen Anfällen die Durchführung von so genannten „Routine-Schlaf-EEGs“ nicht gerechtfertigt. Diese Aussage basiert auf folgenden Punkten:

1. *Keine prognostische Aussagekraft:* Obwohl das Auftreten eines ersten epileptischen Anfalls im Schlaf mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist [30, 31], gibt es keine Beweise, dass neu auftretende epileptiforme Potenziale im Schlaf-EEG mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden sind.
2. *Keine therapeutische Konsequenz:* Die Entscheidung, eine antiepileptische Therapie zu beginnen, basiert auf der Häufigkeit der epileptischen Anfälle, deren Typ sowie auf der Präsenz von Faktoren, welche für ein erhöhtes Rezidivrisiko sprechen, wie zum Beispiel ein pathologischer Neurostatus, eine psychomotorische Retardierung, verschiedene Arten von epileptischen Anfällen oder gehäuftes Auftreten von epileptischen Anfällen in kurzem Zeitraum [32]. Alle diese Elemente, welche für eine antiepileptische Therapie sprechen, sind in der Regel bereits vor dem Schlaf-EEG bekannt und werden durch ein solches nicht beeinflusst. Dazu ist wissenschaftlich nicht bewiesen, dass das eventuelle Auftreten von neuen EEG-Verände-

rungen ausschliesslich im Schlaf mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist und hat somit keine therapeutischen Konsequenzen.

3. **Keine diagnostische Aussagekraft:** Das Neuauftreten von epileptiformen Potenzialen im Schlaf-EEG ist nicht Epilepsie beweisend, da ca. 1/10 der gesunden Kinder epileptiforme Potenziale im EEG präsentieren [7]. Andererseits ist das Risiko, durch einen Schlafentzug einen epileptischen Anfall zu provozieren und zu registrieren, sehr klein. Wenn ein Anfall durch eine vom Arzt verordnete Massnahme provoziert wird, wird dieser in der Regel vom Kind und seinen Eltern sehr schlecht erlebt.
4. **Grosse Belastung für Kind und Eltern:** In der Regel werden bei Kindern Schlaf-EEGs am Morgen nach Schlafentzug abgeleitet. Das heisst das Kind sollte in der vorangehenden Nacht nur wenige Stunden schlafen, und die Eltern müssen demzufolge auch wach bleiben. Dies bedeutet eine grosse Belastung für das Kind und die Eltern, was gemäss unserer Erfahrung vom Patienten und dessen Umfeld als sehr unangenehm empfunden wird.

## EEG bei Fieberkrämpfen

Fieberkrämpfe sind eine häufige paroxysmale Manifestation im Kindesalter, ca. 5 % der Kinder werden im Verlauf des Lebens einen Fieberkrampf erleiden [33]. Obwohl das EEG, insbesondere bei prolongierten/wiederholten Fieberkrämpfen oder bei familiärer Belastung mit Epilepsie, immer wieder veranlasst wird, hat es in diesem Fall weder eine diagnostische, noch eine prognostische oder therapeutische Bedeutung. Ein sehr kleiner Teil der Kinder mit Fieberkrämpfen zeigt im EEG epileptiforme Potenziale [34]. Nach einem ersten Fieberkrampf liegt das Fieberkrampf-Rezidivrisiko bei ca. 30 % und das Risiko, epileptische Anfälle ohne Fieber zu erleiden, bei 2 – 3 % [35]. Es besteht in jedem Fall, gemäss verschiedener epidemiologischer Studien, keine Korrelation zwischen EEG-Veränderungen und Fieberkrampf-Rezidiv oder Entwicklung einer späteren Epilepsie [34 - 36]. Das Risiko, einen erneuten Fieberkrampf zu erleiden, korreliert mit dem jungen Alter des Kindes, den wiederholten Fieberzuständen, der familiären Belastung mit Fieberkrämpfen und nicht mit dem pathologischen EEG [34]. Andererseits korreliert das Risiko, epileptische Anfälle ohne Fieber zu präsentieren, mit der familiären Belastung mit Epilepsie, dem Auftreten komplizierter Fieberkrämpfe, einem pathologischen Neurostatus, aber nicht mit dem pathologischen EEG [35].

Es bestehen somit in der Regel keine medizinischen Indikationen für die Durchführung eines EEGs bei Fieberkrämpfen. In sehr seltenen Fällen, bei denen die Eltern grosse Angst haben und durch unsere „wissenschaftlichen Überlegungen“ nicht beruhigt werden können, kann man aus „psychologischen Gründen“ ein EEG ableiten. Beim Gespräch nach dem EEG muss man

den Eltern natürlich mitteilen, dass das EEG normal ist, wenn auch eventuell diskrete unspezifische Veränderungen vorhanden sind. Die Mitteilung, dass das EEG normal sei, wird in der Regel die verständlicherweise besorgten Eltern deutlich beruhigen.

## Schlussfolgerung

Das EEG bleibt in selektierten klinischen Situationen auch nach 80 Jahren noch eine ausgezeichnete diagnostische Untersuchungsmethode. Wir sollten jedoch in keinem Fall die Interpretation der EEG-Veränderungen und deren klinische Bedeutung überschätzen und sollten deswegen die Indikationen des EEGs im Kindesalter kritisch hinterfragen. Unsere absolute Priorität muss das Wohlbefinden des Kindes sein, weshalb EEG-Untersuchungen nur bei klaren diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen veranlasst werden sollten. Das EEG soll dem Wohle des Kindes und nicht dem des Arztes dienen.

## Referenzen

1. Baxter P. *Diagnosing epilepsy*. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 323
2. Binnie CD, Stefan H. *Modern electroencephalography: Its role in epilepsy management*. Clinical Neurophysiology 1999; 110: 1671-1697
3. Gilbert DL, Bunker CR. *An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood*. Neurology 2000; 54: 635-641
4. Gilbert DL, Sethuraman G, Kotagal U, Bunker CR. *Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies*. Neurology 2002; 60: 564-570
5. Asano E, Pawlak C, Shah A et al. *The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children, review of 1000 cases*. Epilepsy Res 2005; 66: 129-135
6. Battaglia D, Lettori D, Contaldo I et al. *Seizure semiology of lesional frontal lobe epilepsy in children*. Neuropediatrics 2007; 38: 287-291
7. Eeg-Olofsson O, Petersen I, Selden U. *The development of electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: Paroxysmal activity*. Neuropadiatrie 1971; 2: 375-404
8. Foerster O. *Hyperventilationsepilepsie*. Dtsch Z Nervenheilkd 1924; 83: 347-356
9. Patel VM, Maulsby RL. *How hyperventilation alters the EEG: A review of controversial viewpoints emphasizing neurophysiological mechanisms*. J Clin Neurophysiol 1987; 4: 101-120
10. Takahashi T. *Activation methods*. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva P (eds): *Encephalography*, 4th ed. Baltimore: Williams und Wilkins, 1999: 261-284
11. Petersen I, Eeg-Olofsson O. *The development of electroencephalogram in normal children from age 1 through 15 years, non paroxysmal activity*. Neuropadiatrie 1971; 2: 247-304
12. Ziegler DK, Hassanein RS, Dick AR. *Effect of age and depth of hyperventilation and quantitative electroencephalographic response*. Clin Electroencephalogr 1975; 6: 184-190
13. Loiseau P. *Childhood absence epilepsy*. In: Roger J, Dravet C, Dreifuss FE et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London und Paris: John Libbey, 1992: 135-150
14. Appleton RE, Beirne M. *Absence epilepsy in children: The role of EEG in mo-*

- nitoring response to treatment. *Seizure* 1996; 5: 147-148
15. Lerman P. Benign partial epilepsy with centro-temporal spikes. In: Roger J, Dravet C, Dreifuss FE et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London und Paris: John Libbey, 1992: 189-200
  16. Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrot temporal foci: Discharge rate during sleep. *Epilepsia* 1975; 16: 133-140
  17. Jeavons PM, Livet MO. West syndrome: Infantile spasms. In: Roger J, Dravet C, Dreifuss FE et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London und Paris: John Libbey, 1992: 53-65
  18. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: Clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158
  19. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Dravet C, Dreifuss FE et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London und Paris: John Libbey, 1992: 115-132
  20. Niedermeyer E. Maturation of the EEG: Development of walking and sleep patterns. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva P (eds): *Encephalography*, 4th ed. Baltimore: Williams und Wilkins, 1999: 189-214
  21. Dreyfus-Brisac C. Neonatal electroencephalography. In: Scarpelli EM, Cosmi V (eds): *Reviews of Perinatal Medicine*. New York: Raven Press, 1979: 379-483
  22. Pezzani C, Radvanyi E, Bouvet MF et al. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in fullterm newborn infants. *Neuropediatrics* 1986; 17: 11-18
  23. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21: 43-55
  24. Trajaborg W. EEG abnormalities in 5893 jet pilot applicants in a 20-years period. *Clin Electroencephalogr* 1992; 23: 72-78
  25. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530
  26. Smith MC, Hoeppli TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave Sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 462-472
  27. Mikati MA, Fayed M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 399-400
  28. Tsuru T, Mori M, Mitzuguchi M, Momoi MY. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner Syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 145-147
  29. Hamiwka L, Singh N, Kozlik S, Wirrell E. Feasibility and clinical utility of early electroencephalogram (EEG) in children with first seizure. *J Child Neurol* 2008; 23: 762-765
  30. Ramos Lizana J, Cassinello Garcia E, Carrasco Marina LL et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-1013
  31. Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1993; 43: 701-706
  32. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shewell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2005; 20: 898-904
  33. Sillanpää M, Camfield P, Camfield C et al. Incidence of febrile seizure in Finland: Prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 391-394
  34. Pavlidou E, Tzitiridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain and Development* 2008; 30: 7-13
  35. Berg AT. Febrile seizures and epilepsy: The contributions of epidemiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6: 145-152
  36. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr* 1994; 124: 574-584

**Korrespondenzadresse:****Dr. med. Filippo Donati****Chefarzt Neurologie Kinder und Erwachsene****Spitalzentrum Biel****Vogelsang 84****CH 2501 Biel-Bienne****Tel. 0041 32 3241137****Fax 0041 32 3255541****[filippo.donati@spital-biel.ch](mailto:filippo.donati@spital-biel.ch)**

## Electroencéphalographie et IRM fonctionnelle simultanées pour l'épilepsie

**Frédéric Grouiller<sup>1</sup>, Laurent Spinelli<sup>2</sup>, Margitta Seeck<sup>2</sup>  
et Christoph Michel<sup>1</sup>**

**1 Functional Brain Mapping Laboratory, HUG/UNIGE,  
Genève**

**2 Unité d'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie,  
HUG, Genève**

### Résumé

La possibilité d'enregistrer l'EEG dans l'environnement magnétique de l'IRM a suscité un intérêt grandissant ces dernières années. Son application clinique principale est l'épilepsie. Cette technique non invasive permet de localiser les régions dont l'activité hémodynamique enregistrée par IRMf correspond aux événements épileptiques détectés sur l'EEG. Grâce aux améliorations techniques considérables, il est désormais possible de corriger les artefacts liés à l'environnement magnétique sur l'EEG et ainsi d'acquérir en continu l'EEG et l'IRMf. Toutefois, l'IRMf/EEG a des limites imposées par le modèle de réponse hémodynamique caractérisant le couplage neurovasculaire entre décharges épileptiques et la modification de perfusion cérébrale. De plus, l'activité épileptique peut se propager très rapidement ce qui rend difficile la caractérisation du foyer par rapport aux zones de propagation. Ainsi l'interprétation des cartes d'activations en IRMf peut être délicate et nécessiter l'emploi de techniques complémentaires telles que la localisation de sources électriques. L'IRMf/EEG est une méthode non invasive très prometteuse pour les investigations préchirurgicales en épilepsie. La combinaison de ces méthodes non invasives pourrait alors devenir un outil intéressant pour l'identification du foyer épileptique lors des évaluations préchirurgicales tout en se rapprochant des performances des explorations intra-cérébrales.

**Epileptologie 2009; 26: 11 – 20**

**Mots clés :** Epilepsie, IRMf-EEG, réponse BOLD, localisation de sources, couplage neurovasculaire

### Simultaneous EEG and Functional MRI Used for Epilepsy

The possibility to record EEG in the magnetic environment of MRI has given rise to a growing interest for these last years. Its main clinical application is epilepsy. This non invasive technique allows identifying regions in which hemodynamic activity recorded with fMRI is associated with epileptic events detected with EEG. With the recent technical advances, it is now possible to correct magnetic related artefacts from the EEG and to

record continuously EEG and fMRI. However, fMRI/EEG has limitations imposed by hemodynamic response model characterising neurovascular coupling between epileptic discharges and cerebral perfusion modification. Moreover, electrical activity propagates very quickly and makes it difficult to identify epileptic focus from propagation network. fMRI/EEG is a promising non invasive method for presurgical investigations in epilepsy. Due to the heterogeneity of the neurovascular coupling, interpretation of the activation maps remains difficult and needs the use of complementary methods such as electrical source imaging. Combination of these non invasive methods could thus become an interesting tool for the identification of the epileptic focus in the framework of presurgical epilepsy evaluations.

**Key words:** Epilepsy, EEG-fMRI, BOLD response, sources localisation, neurovascular coupling

### Simultanees EEG und funktionelles MRI in der Epilepsie

Die Möglichkeit, EEG im magnetischen Feld des MRI aufzunehmen, hat in den letzten Jahren ein grosses Interesse an der Kombination dieser beiden Messverfahren wachsen lassen. Die Hauptanwendung liegt in der Epileptologie. Die nicht-invasive Technik erlaubt es, Hirnregionen zu identifizieren, in denen hämodynamische Aktivitäten an epileptogene Ereignisse gekoppelt sind. Dank neuester technischer Innovationen ist es möglich, MR-Artefakte im EEG zu korrigieren und fortlaufend EEG und fMRI aufzunehmen. Dennoch, fMRI/EEG ist limitiert durch das gewählte hämodynamische Modell, welches die neurovaskuläre Koppelung zwischen epileptogenen Entladungen und zerebralen Perfusionsveränderungen beschreibt. Darüber hinaus propagiert die elektrische Aktivität sehr schnell, und die Differenzierung zwischen Fokus und Propagations-Netzwerk ist mit dem fMRI wegen der limitierten zeitlichen Auflösung alleine oft schwierig. Komplementäre Methoden wie die Quellenlokalisation ausgehend vom hochauflösenden EEG sind deshalb ein interessanter Ansatz, um die hohe räumliche Auflösung des fMRI mit der hohen zeitlichen Auflösung des EEG zu vereinen und so den primären Fokus von propagierenden Arealen zu differenzieren.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, fMRI-EEG, BOLD-Antwort, Quellenlokalisation, neurovaskuläre Koppelung

## Introduction

Pour les patients épileptiques pharmacorésistants candidats à la chirurgie résective, l'identification de la zone épileptogène est cruciale pour le succès de la chirurgie. Malgré l'utilisation de plusieurs méthodes d'imagerie complémentaires, la localisation rigoureuse de cette zone n'est pas toujours évidente. La possibilité d'acquérir simultanément l'EEG et l'IRMf offre l'opportunité de bénéficier des avantages de chacune de ces méthodes.

En effet, malgré une excellente résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde et l'utilisation d'un grand nombre d'électrodes, la reconstruction de sources à base de l'EEG souffre d'une résolution spatiale relativement faible notamment au niveau des structures profondes qui jouent un rôle fondamental en épilepsie. L'IRM fonctionnelle quant à elle, peut détecter des modifications hémodynamiques avec une sensibilité spatiale homogène de l'ordre de 2 à 3 millimètres, mais avec une résolution temporelle relativement faible.

Le couplage de l'IRMf et de l'EEG apparaît alors comme un outil non invasif très prometteur pour localiser les régions dont les caractéristiques hémodynamiques sont corrélées à l'activité paroxystique enregistrée avec l'EEG. Dans le cadre des évaluations préchirurgicales de l'épilepsie, cette nouvelle technique pourrait potentiellement permettre de se rapprocher des performances des enregistrements intracérébraux tout en restant non invasif.

## Principe de l'IRMf/EEG

L'IRMf permet de localiser les régions cérébrales dont les variations de l'activité hémodynamique sont induites par des événements d'origine neuronale pendant une condition expérimentale, par rapport à une condition de contrôle. C'est une méthode fréquemment utilisée pour réaliser des études cognitives permettant un contrôle par l'expérimentateur des conditions expérimentales et de repos. La technique la plus courante utilise l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) [1] dont le principe repose sur les variations de débit et de flux sanguins, et sur les propriétés magnétiques de l'hémoglobine. En effet, l'hémoglobine chargée d'acheminer l'oxygène depuis les poumons jusqu'au cerveau est rencontrée sous deux formes : l'oxyhémoglobine ( $\text{HbO}_2$ ) et la désoxyhémoglobine (Hb). L'oxyhémoglobine qui transporte des molécules d'oxygène a des propriétés diamagnétiques comme la plupart des tissus biologiques alors que la désoxyhémoglobine qui est dépourvue d'oxygène est paramagnétique. Lors de l'activation d'une population neuronale, le besoin en oxygène de ces neurones est plus important. Cette modification de la consommation

en oxygène entraîne une augmentation locale du flux sanguin par vasodilatation qui est beaucoup plus importante que l'accroissement de la consommation en oxygène. Ce découplage entre les variations du débit sanguin et de la consommation en oxygène engendre une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine dans les régions activées. Ce processus induit une modification de la susceptibilité magnétique et donc une augmentation du signal RMN enregistré. Toutefois, cette évolution n'est pas immédiate et la variation de signal BOLD n'est qu'un effet indirect de l'activation neuronale. La variation de signal BOLD associée à une stimulation ponctuelle peut être modélisée par la fonction de réponse hémodynamique (HRF : Hemodynamic Response Function) [2]. Cette fonction est l'équivalent de la réponse impulsionnelle d'un filtre linéaire et caractérise les processus hémodynamiques mis en jeu. Afin d'étudier les variations hémodynamiques au cours du temps, des acquisitions de la totalité du volume cérébral sont répétées de façon très rapide. Les séquences IRM de type « Echo-Planar Imaging » (EPI) [3] sont les plus fréquemment utilisées en IRM fonctionnelle. Ces séquences très rapides permettent d'obtenir des images entières du cerveau pondérées en  $T2^*$  en seulement une à trois secondes.

En IRMf, nous recherchons donc les voxels dont la variation de signal est significativement corrélée à la condition expérimentale après prise en compte de la HRF. Pour ces voxels, le signal BOLD recueilli peut augmenter (corrélation positive) ou diminuer (corrélation négative) par rapport à la ligne de base. Nous parlons alors respectivement d'activations ou de désactivations.

Pour les acquisitions IRMf couplées à l'EEG réalisées chez les patients épileptiques, la condition expérimentale est déterminée par la survenue d'une décharge épileptique sur l'EEG alors que la condition de contrôle correspond à une période durant laquelle l'EEG est normal. Étant donné que l'enregistrement d'une crise dans l'IRM est difficilement réalisable, ce sont généralement les activités intercritiques qui servent de marqueurs des événements d'intérêts en IRMf/EEG. Les événements épileptiques extraits de l'EEG sont ensuite convolus par la fonction de réponse hémodynamique (HRF) afin de modéliser la variation de signal BOLD attendue dans les régions cérébrales générant cette activité électrique.

L'acquisition simultanée de l'EEG et de l'IRMf dure environ 30 minutes afin de s'assurer que suffisamment de pointes intercritiques seront enregistrées pendant l'examen. Le patient doit donc être confortablement installé dans l'IRM et a pour instruction de rester immobile. L'acquisition d'une IRM anatomique est nécessaire pour superposer la localisation des réseaux épileptiques obtenue par IRMf sur l'anatomie cérébrale afin d'obtenir une localisation précise en trois dimensions.

## Enregistrements de l'EEG dans un milieu magnétique

L'EEG qui permet d'enregistrer des différences de potentiel électrique de l'ordre du microvolt est un outil extrêmement sensible aux perturbations mécaniques et électromagnétiques du milieu extérieur et aux différents mouvements du patient (saccades oculaires, déglutition, contractions musculaires, respiration, ...). L'acquisition de l'EEG dans un milieu aussi hostile que l'environnement magnétique de l'IRM semble alors relever du défi. Un certain nombre de précautions sont donc indispensables pour recueillir des données exploitablest tout en assurant la sécurité du patient et le bon déroulement de l'examen.

## Sécurité du patient et qualité des enregistrements

Un courant électrique induit peut être créé sur l'EEG par une variation du champ magnétique ou par un simple mouvement des câbles ou des électrodes dans le champ magnétique. Dans notre cas, le champ magnétique statique de l'IRM a une valeur considérable (1,5 ou 3 Tesla) et le moindre mouvement des conducteurs électriques peut induire des courants, remettant en cause la qualité des enregistrements et la sécurité du patient.

En prenant le soin de bien immobiliser les câbles et les électrodes dans le scanner tout en évitant les boucles et en utilisant des résistances de protection avant chaque électrode, aucun échauffement n'est mesurable [4].

## Artefacts engendrés sur l'EEG par l'environnement magnétique

Malgré l'ensemble des précautions prises pour limiter les mouvements du sujet et des câbles, deux principaux artefacts subsistent et dégradent fortement les enregistrements EEG. Il s'agit, d'une part, des artefacts liés aux battements cardiaques et, d'autre part, des artefacts engendrés par l'acquisition des images IRM.

Les artefacts cardiaques appelés ballistocardiogramme [5] sont causés par le léger mouvement de la tête qui suit chaque battement cardiaque lorsque le patient est allongé [6]. Localement, les électrodes situées à proximité d'une artère peuvent être sujettes à un mouvement supplémentaire. En vertu de la loi de Faraday, des forces électromotrices induites prennent donc naissance au niveau de chaque voie de l'EEG à la suite de chaque battement cardiaque. Ces artefacts proportionnels à l'intensité du champ magnétique statique peuvent facilement atteindre des amplitudes supérieures à 100 $\mu$ V. Toutefois, l'amplitude du ballistocardiogramme semble être très variable d'un sujet à l'autre

pouvant ainsi être très ample et très gênant pour certains, alors qu'il est à peine perceptible pour d'autres. L'aspect de ces artefacts peut parfois ressembler à celui des pointes intercritiques et il devient alors très difficile de les différencier. Malgré la non-stationnarité et l'hétérogénéité de ces artefacts, de nombreuses méthodes ont été proposées pour tenter de les supprimer [5 - 9]. La plupart d'entre elles requièrent l'enregistrement de l'électrocardiogramme pour détecter précisément la survenue des battements cardiaques.

D'autres artefacts sont dus à l'acquisition des images IRM qui requiert l'émission d'ondes radiofréquences pour basculer les spins dans le plan transverse et l'utilisation de gradients de champ magnétique pour réaliser l'encodage spatial des images. Chacun de ces deux phénomènes peut produire des perturbations considérables sur le signal EEG [10, 11].

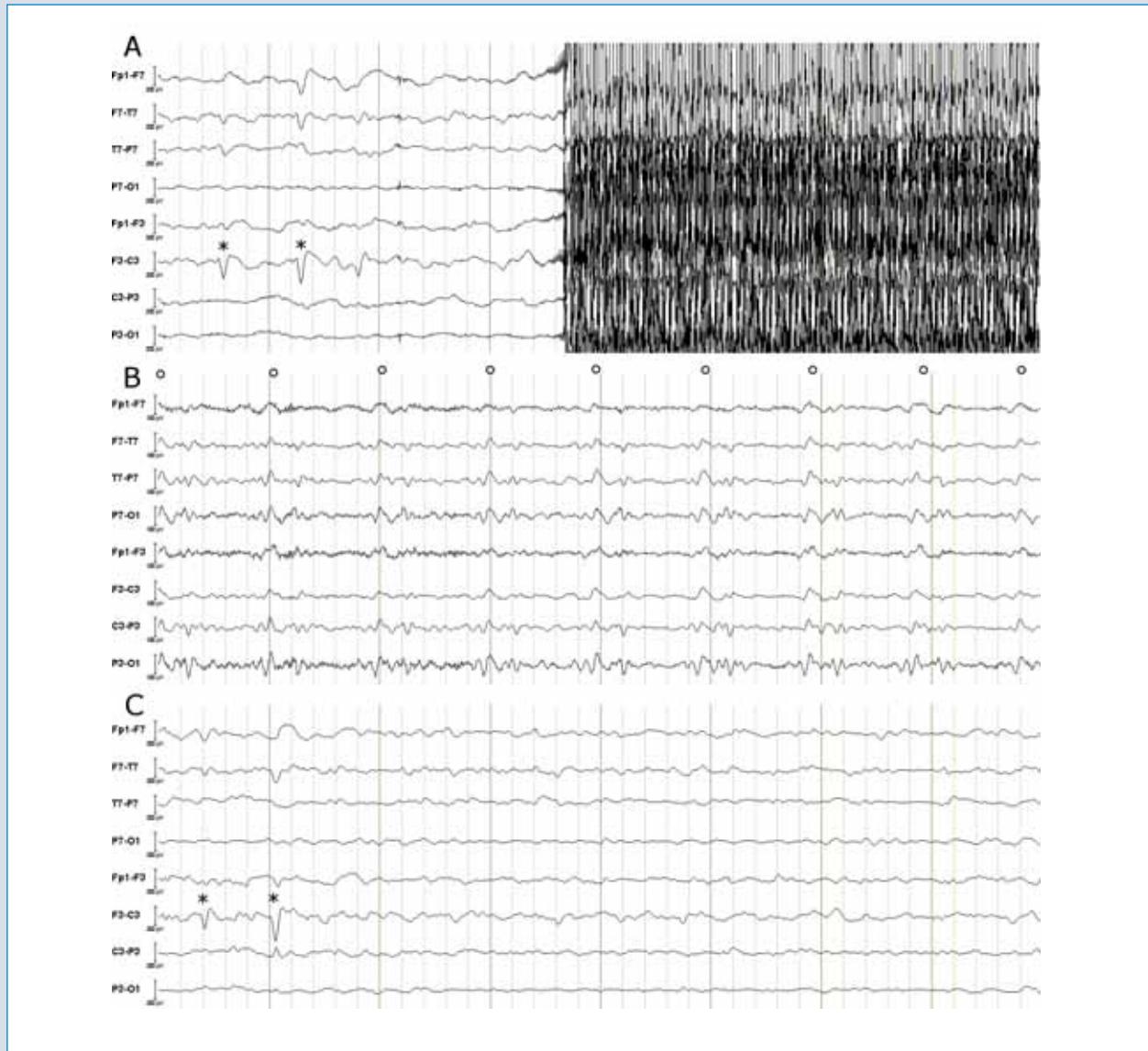
Les artefacts produits par les variations de champ magnétique nécessaires à l'acquisition des images sont problématiques car leur amplitude peut atteindre plusieurs millivolts. Ils occultent ainsi totalement le signal EEG pendant toute la durée de l'acquisition des images. Plusieurs méthodes ont été proposées pour supprimer ces artefacts et permettre de réaliser des acquisitions continues [7, 8, 10, 12, 13].

Le choix de l'algorithme de correction, aussi bien pour les artefacts cardiaques que pour les artefacts de gradients, est important pour la qualité du signal et dépend des paramètres expérimentaux (fréquence d'acquisition, intensité du champ magnétique, mouvements du sujet, ...) [14]. L'effet de la correction des artefacts de gradients et des artefacts cardiaques est illustré en **Figure 1**.

## Acquisitions de l'IRMf

Les acquisitions déclenchées, ou « triggered », sur des événements épileptiques [15] ont été la première méthode utilisée pour étudier les modifications hémodynamiques suivant un événement épileptique sur l'EEG. Cette méthode bénéficie du fait que la réponse BOLD à une stimulation (ici, un événement épileptique) est maximale après un délai d'environ 5 secondes. Les acquisitions de type EPI sont donc déclenchées manuellement 2 à 3 secondes après l'apparition d'un événement épileptique sur l'EEG afin d'acquérir des images lorsque la variation de signal BOLD est optimale. De la même façon, des images sont aussi acquises alors qu'aucune anomalie n'est présente sur l'EEG pour être utilisées comme condition de contrôle. Par comparaison des images déclenchées sur un événement épileptique et des images de contrôle, il est ainsi possible de localiser les zones cérébrales dont la variation de signal BOLD est significative.

Le principal avantage de cette méthode est qu'il n'est pas nécessaire de corriger les artefacts de gradients sur l'EEG. Par contre, des événements intercritiques



**Figure 1 : Correction des artefacts liés à l'environnement magnétique. (A)** Artefacts de gradients provoqués par l'acquisition des images IRMf. **(B)** Artefacts cardiaques (indiqué par un rond sur l'EEG) induits par chaque battement cardiaque. **(C)** EEG après correction des artefacts de gradients et des artefacts cardiaques. Des pointes intercritiques sont visibles sur F3-C3 (symbolisées par une étoile sur l'EEG).

peuvent être dissimulés par ces artefacts pendant les périodes d'acquisition des images correspondant à la condition expérimentale (déclenchement suite à une pointe intercritique) ou à la condition de contrôle (déclenchement sur un EEG normal). De plus, après chaque acquisition, un délai de quelques secondes doit être respecté avant de pouvoir lancer une nouvelle acquisition afin d'attendre le retour à l'équilibre des noyaux après l'excitation électromagnétique. Les examens réalisés avec ce type d'acquisition doivent donc durer longtemps pour avoir suffisamment d'images. Depuis qu'il existe des algorithmes performants pour corriger les artefacts de gradients, cette méthode a été abandonnée en faveur d'acquisitions continues.

Grâce à l'utilisation d'algorithme efficace conservant l'intégrité du signal d'origine neuronale, la qualité

de l'EEG enregistré pendant l'acquisition des images est satisfaisante et permet de détecter des pointes intercritiques ou la modulation des rythmes physiologiques. Ces méthodes de correction qui sont appliquées après l'examen offrent la possibilité de réaliser des acquisitions continues d'IRMf/EEG. Ce type d'acquisition permet de s'affranchir des inconvénients des acquisitions déclenchées, et ainsi de raccourcir considérablement la durée de l'examen.

# LYRICA® bei Epilepsie: Die Zusatztherapie mit besonderem Profil



- Starke Wirksamkeit<sup>1</sup>
- Verbesserung der Schlafqualität<sup>2</sup>
- Anxiolytische Wirkung<sup>3</sup>
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen<sup>4</sup>



**Referenzen:** 1 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003; 60(10): 1631-1637. 2 de Haas et al. Exploratory Polysomnographic Evaluation of Pregabalin on Sleep Disturbance in Patients with Epilepsy. J Clin Sleep Med. 2007; 3(5): 473-8 3 Bumb A, Meyer K: Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht. Epileptologie 2008; 25: 10-18 4 Arzneimittel Kompendium der Schweiz

**Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)**

**Indikation:** Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Sturzgefahr bei älteren Patienten (Benommenheit, Schläfrigkeit), Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption. Nach dem Absetzen einer Therapie können Entzugsymptome auftreten (Schlafstörungen, Kopfschmerzen u.a.). Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann zu respiratorischer Insuffizienz oder Koma führen. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 16.JUL.07

66640-226-JUL08



Pfizer AG  
Schildmattenstrasse 99  
CH-8052 Zürich  
[www.pfizer.ch](http://www.pfizer.ch)

## Signs of Epileptic Seizures

Es freut uns ausserordentlich, Sie auf die DVD „Signs of Epileptic Seizures“ aufmerksam zu machen. Sie ist die Erste in einer Reihe von DVDs für Fachpersonen, welche die Schweizerische Liga gegen Epilepsie in nächster Zeit vorlegen wird. An dieser Stelle sei der International League Against Epilepsy gedankt für die Erlaubnis, diese DVD in unsere Serie aufzunehmen.

Die DVD „Signs of Epileptic Seizures“ richtet sich an Fachleute. Sie ist auch als Lehrmittel zum Selbststudium geeignet. Sprache: Englisch.

**Erhältlich bei der Epilepsie-Liga, [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch), Tel. 043 488 67 77.**



### Preisgekrönte DVD für Fachleute

Die DVD „Signs of Epileptic Seizures“ wurde 2001 mit einem Preis ausgezeichnet. Lesen Sie zur Entstehungsgeschichte das Booklet-Vorwort von Ian Mothersill, Zürich:

„Seizure diagnosis and the classification of seizures are still primarily based on the clinical picture presented. Accurate identification of the individual seizure signs, occurring sequentially or simultaneously, is not only a prerequisite for this, but also allows a more accurate analysis of symptomatic zones and pathways of propagation.

From written descriptions of seizure signs alone it is very difficult to visualise what actually happens, in addition the variations of the different signs that undoubtedly exist can not be adequately differentiated.

Existing terminology had hardly, if at all, been adequately defined and was therefore open to individual interpretation. Certain terms such as „Akinetic“, „Astasic“ and „Atonic“ although different were often used as synonyms. For this reason the ILAE commission for the Video Classification of Seizures chaired by the late Arthur Sonnen (one of the pioneers in the use of video

recordings of seizures for teaching purposes) decided to produce a CD-ROM defining and illustrating the signs which can occur during epileptic seizures in which video-clips of each sign are presented, and what is very important their individual variations, the aim being to supply a tool which will aid in the correct diagnosis and classification of seizures.

All authors, I.W. Mothersill, P. Hilfiker, T. Grunwald, A. Sonnen, J Alving, were chosen for their experience and expertise in the recording and interpretation of ictal video-EEG recordings of epileptic seizures.

In 2001 this CD-ROM won one of the most prestigious prizes for medical education at the „communique awards“.

## Bilan des études réalisées en IRMf/EEG

Depuis la première acquisition simultanée d'IRMf/EEG chez l'homme [16], cette méthode non invasive a suscité un intérêt grandissant dans plusieurs domaines de recherche.

### IRMf/EEG pour l'étude du sommeil

Quelques rares études ont utilisé l'IRMf/EEG pendant le sommeil. Une activation du lobe occipital et une désactivation du lobe frontal ont pu ainsi être mises en évidence pendant le sommeil paradoxal [17]. L'IRMf/EEG a aussi permis de caractériser différents types de spindles pendant le sommeil et de comparer leur localisation [18]. D'autres études ont concerné la stimulation auditive [19, 20] et la stimulation visuelle [21] pendant le sommeil. Ce type d'étude est confronté à la nuisance sonore générée par l'acquisition qui peut troubler le sommeil malgré l'utilisation de séquences plus silencieuses [17]. La deuxième difficulté vient de la durée des acquisitions qui peuvent atteindre 5 à 7 heures pour réaliser des enregistrements pendant le sommeil paradoxal.

### IRMf/EEG et potentiels évoqués

De part leur faible amplitude qui requiert une excellente qualité du signal EEG, l'étude de Potentiels Évoqués (PE) en IRMf/EEG est assez délicate. Les PE obtenus dans l'IRM semblent similaires à ceux obtenus hors de l'IRM [22]. La plupart des études dédiées aux potentiels évoqués par IRMf/EEG se sont intéressées à la localisation spatiale de ceux-ci. La première étude de PE réalisée simultanément avec l'IRMf concernait les potentiels évoqués visuels [23]. Elle a montré que les sources électriques des potentiels évoqués correspondaient aux activations hémodynamiques en IRMf. Toutefois, les différentes composantes des potentiels évoqués peuvent être associées soit à une activation ou à une désactivation d'un point de vue hémodynamique [24].

### IRMf/EEG et activité rythmique spontanée

Quelques études se sont intéressées à la localisation du rythme alpha par IRMf/EEG [25 - 28]. Ce rythme apparaît sur l'EEG, en particulier au niveau des régions postérieures, lorsque le sujet ferme les yeux [29]. Ces études ont mis en évidence une activation du thalamus et parfois du lobe occipital accompagnée par une désactivation des régions pariétales et frontales correspondant aux régions actives pendant l'état de repos conscient, appelé « default mode » [30]. Cet état correspond aux périodes pendant lesquelles le cerveau fonctionne sans consigne particulière.

## IRMf/EEG en épilepsie

Le premier enregistrement d'une crise en IRMf a été rapporté par Jackson et collaborateurs [31]. Cette étude ne bénéficiait pas encore de l'enregistrement simultané de l'EEG, mais en comparant les images obtenues pendant la crise aux images de repos, elle a mis en évidence une variation de signal BOLD dans des zones proches du foyer épileptique. D'autres études, en IRMf seule, ont ensuite confirmé qu'il était possible d'observer une variation de signal BOLD concordante avec la localisation du foyer pendant les crises [32] ou même en dehors des crises [33]. Ces résultats montrent qu'il est possible de localiser les régions épileptiques en IRMf dans l'état critique ou intercritique. Pour augmenter la sensibilité de cette technique, un marquage temporel des crises avec l'EEG est nécessaire. L'IRMf/EEG critique est toutefois difficilement réalisable en routine clinique car le sujet doit rester parfaitement immobile pendant l'acquisition et la probabilité d'occurrence d'une crise, pendant l'examen, est généralement assez faible.

Les épilepsies généralisées idiopathiques, et plus particulièrement les épilepsies de type absence, sont néanmoins une exception étant donné que ce type de crises ne provoque généralement pas de mouvement particulier et que la fréquence des crises est souvent élevée. De plus, l'activité critique se présente sous forme de bouffées d'ondes rythmiques très amples aisément détectables, même sur un EEG de qualité médiocre. C'est pourquoi plusieurs études se sont intéressées aux épilepsies généralisées idiopathiques et ont montré des résultats assez similaires. La plupart d'entre elles ont permis de mettre en évidence une activation du thalamus et une désactivation très étendue de la major partie du cortex, particulièrement des lobes pariétaux et frontaux [34 - 38]. Les désactivations corticales observées coïncident avec les régions qui sont actives pendant l'état de conscience [37]. Les désactivations correspondent alors à une baisse de signal dans les régions impliquées dans l'état de repos conscient concordant avec l'état d'absence du patient. Les résultats obtenus en IRMf/EEG pour les épilepsies généralisées idiopathiques apparaissent alors cohérents avec l'implication du système thalamo-cortical dans ce type de crises.

La plupart des études se sont toutefois intéressées aux épilepsies focales en période intercritique. Les premières études intercritiques ont été réalisées en acquisitions déclenchées [15, 39 - 44]. Ces études mesurent la différence de signal BOLD entre des images acquises juste après l'apparition d'une décharge intercritique et des images acquises au repos. Lorsque des activations significatives sont obtenues, celles-ci sont généralement concordantes avec la localisation du foyer sur l'EEG. L'étude regroupant le plus grand nombre de patients en acquisition déclenchée a été réalisée par Krakow et collaborateurs [39]. Parmi les 24 patients inclus, des activations significatives ont été détectées pour



seulement 14 patients. Ces activations étaient concordantes pour 12 d'entre eux et discordantes pour les 2 patients restants.

L'utilisation d'acquisitions continues s'est alors imposée comme une méthode incontournable pour augmenter la sensibilité de ces examens. La plupart des études, présentées dans la littérature pour cartographier la réponse BOLD relative aux pointes intercritiques, ont été réalisées par les équipes de Montréal et de Londres. A Montréal, Aghakhani et collaborateurs ont dressé un bilan des examens IRMf/EEG continus réalisés chez 64 patients souffrant d'épilepsie focale [45]. Parmi ces patients, l'EEG de 24 d'entre eux ne présentait pas d'activité épileptique intercritique pendant l'acquisition. Pour ces patients, il n'était donc pas possible d'analyser les données et de dresser des conclusions quant à la localisation du foyer épileptogène. Les 40 patients restant ont été divisés en deux groupes : (i) les patients dont les pointes intercritiques étaient focales ; (ii) les patients dont les décharges intercritiques étaient bilatérales et synchrones. Pour le premier groupe, 45 % des examens ont révélé une variation significative du signal BOLD alors que pour le deuxième groupe, tous les examens ont permis d'obtenir une variation significative de signal. A Londres, Salek-Haddadi et collaborateurs ont publié un bilan sur 63 patients atteints d'une épilepsie focale [46]. Pour 40 % des patients étudiés, aucune activité intercritique n'a pu être enregistrée pendant toute la durée de l'examen. Parmi les 60 % de patients chez qui des événements intercritiques ont pu être identifiés, seulement un tiers d'entre eux ont présenté des activations concordantes avec leur type d'épilepsie. Pour les autres examens, soit aucune variation significative du signal BOLD n'a été observée en corrélation avec les pointes intercritiques localisées, soit les activations étaient partiellement ou entièrement discordantes avec les résultats attendus.

### Limitations de l'IRMf/EEG

Les résultats obtenus en IRMf/EEG montrent des limites. Le faible nombre d'examens concordants avec la localisation présumée du foyer épileptique suggère, entre autres, la nécessité de mieux comprendre le couplage entre activité épileptique et variation du signal hémodynamique. Le développement de l'IRMf/EEG passe donc sans doute par une meilleure caractérisation de la réponse hémodynamique estimée pour des tâches de stimulation sensorielle chez le volontaire sain [47].

### Modification de la réponse hémodynamique chez les patients épileptiques

Plusieurs études utilisant différentes réponses hémodynamiques chez les patients épileptiques ont suggéré une modification significative de la réponse hémodynamique par rapport à la réponse canonique habituellement observée lors des tâches cognitives chez des volontaires sains [48, 49].

Pour certains patients, nous pouvons observer une réponse hémodynamique en avance par rapport à la réponse canonique, pouvant même aller jusqu'à une précédence de la réponse hémodynamique sur l'activité épileptique [50, 51]. Une première hypothèse permettant d'expliquer ce phénomène serait que les variations de débit sanguin cérébral enregistrées avec le contraste BOLD pourraient être une cause plutôt qu'une conséquence de l'activité épileptique [52, 53]. Une seconde hypothèse serait qu'un événement invisible sur l'EEG se déroule avant l'apparition de l'événement épileptique sur l'EEG. Il pourrait s'agir d'une activation des structures profondes ou d'une activation non synchronisée d'une population de neurones. Une dernière explication pourrait être qu'un événement non neuronal, invisible à l'EEG, soit à l'origine de la variation hémodynamique observée. Des études récentes suggèrent que la glie, et en particulier les astrocytes, pourrait être impliquée dans l'épilepsie et dans le contrôle du débit sanguin cérébral [54 - 56].

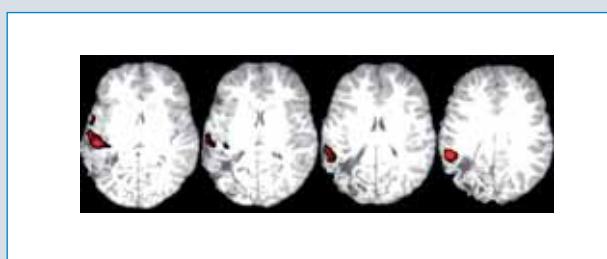
Pour d'autres patients, la réponse hémodynamique est plus lente suggérant une possible altération du couplage neurovasculaire qui ralentirait le mécanisme hémodynamique. Il a récemment été montré que, pour certains types d'épilepsie focale lésionnelle comme l'épilepsie du lobe mésio-temporal, une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique pendant les crises pouvait induire une angiogénèse et une modification de l'architecture vasculaire au niveau du foyer épileptique qui entraînerait un découplage neurovasculaire [57]. Certaines équipes ont commencé à s'intéresser au problème en étudiant le couplage entre la perfusion cérébrale et le signal BOLD. Ces études ont montré que bien qu'un découplage soit possible pour une activité intercritique de type pointe [58 - 61], le couplage entre le signal BOLD et le débit sanguin cérébral serait préservé pour les épilepsies généralisées idiopathiques [62 - 64].

La vasoréactivité cérébrale à l'hypercapnie est une technique qui pourrait être intéressante pour caractériser la réponse vasculaire cérébrale. L'hypercapnie entraîne normalement une augmentation du signal BOLD dans l'ensemble du cortex. Une région cérébrale ne répondant pas à l'hypercapnie ne fournira vraisemblablement pas de modifications du signal BOLD en IRMf et pourrait expliquer pourquoi nous n'obtenons pas d'activation en IRMf/EEG pour certains patients.

### Signification des désactivations

La survenue d'une décharge épileptique, due à une activité synchrone d'une large population de neurones, est supposée induire une activation en IRMf. Toutefois, pour de nombreux patients, l'IRMf/EEG montre aussi

des désactivations qui sont souvent concordantes avec la localisation du foyer épileptique. Ceci est illustré en **Figure 2**, montrant les résultats de l'IRMf/EEG réalisée chez un patient épileptique dont l'IRM anatomique montre une large lésion pariétale gauche ainsi que le long du gyrus temporal supérieur. Ce patient a présenté une activité électrique interictale fronto-temporale gauche abondante pendant l'examen. Les voxels dont le signal IRMf corrélait négativement avec les pointes (donc une désactivation) ont été localisés en avant de la lésion et le long du gyrus temporal supérieur. L'interprétation physiologique de ces désactivations n'est pas évidente [65].



**Figure 2 : Résultats de l'IRMf/EEG réalisée chez un patient épileptique dont l'IRM anatomique montre une large lésion pariétale gauche. Les nombreuses pointes frontales gauches enregistrées pendant l'IRM ont permis d'obtenir une désactivation à proximité de la lésion.**

L'hypothèse la plus intuitive serait que les désactivations correspondent à une diminution du débit sanguin cérébral induit par une baisse de l'activité neuronale. Une autre possibilité serait que ces désactivations pourraient être dues à une forte augmentation de la consommation en oxygène pour laquelle l'augmentation du débit sanguin n'est pas suivie, en raison d'un couplage neurovasculaire anormal. Enfin, il peut être envisagé que des zones très actives, comme peut l'être un foyer épileptique, s'approprient le débit sanguin destiné aux aires voisines engendrant une désactivation à proximité du foyer.

Cette dernière explication n'est pas plausible pour les épilepsies absences pour lesquelles nous constatons généralement une désactivation très étendue mais une activation assez restreinte. Le couplage neurovasculaire ne semble pas en question non plus concernant ce type d'épilepsie [62 - 64] pour lesquelles seule l'hypothèse de diminution de l'activité neuronale reste plausible.

Concernant les épilepsies focales, une altération du couplage neurovasculaire [58 - 61] et la présence de zones très actives correspondant au foyer sont possibles. Nous ne pouvons donc pas connaître l'origine des désactivations pour les épilepsies focales sans comprendre les relations entre perfusion et consommation en oxygène chez le patient épileptique.

## Activation des réseaux épileptiques

Les activations obtenues, après ajustement du modèle hémodynamique en fonction du patient sont souvent assez étendues et ne se limitent généralement pas à la zone épileptogène dans le cas des épilepsies focales.

L'activité épileptique peut se propager très rapidement dans les régions voisines, mais aussi dans des régions éloignées en utilisant des voies de propagation. Nous supposons donc que les activations obtenues correspondent aussi aux différentes régions dans lesquelles se propage l'activité épileptique de façon directe ou indirecte. Cette diffusion de l'activité épileptique dans les régions voisines de la zone épileptogène et dans les régions distantes via les fibres associatives a été observée chez l'animal [66, 67], chez le patient épileptique lors des enregistrements intracérébraux [68, 69], et lors de l'EEG du scalp [69].

Nous obtenons donc généralement des clusters d'activation cohérents avec la localisation du foyer mais aussi l'activation de régions qui peuvent être très éloignées de la zone épileptogène. Sans connaissance a priori de la localisation du foyer épileptique, il peut s'avérer difficile de tirer des conclusions.

La résolution temporelle de l'IRMf, de l'ordre de la seconde, ne peut donc pas permettre de cartographier la propagation de l'activité épileptique, qui intervient en quelques dizaines de millisecondes. Toutefois, la solution pourrait résider dans l'utilisation de cartes de paramètres hémodynamiques. En effet, nous pouvons supposer que le foyer épileptique a un comportement hémodynamique différent par rapport aux régions activées secondairement [70]. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la nature de cette modification pour pouvoir la localiser de façon fiable à l'aide des cartes hémodynamiques.

## Perspectives

Par son manque de sensibilité temporelle qui induit souvent une activation étendue à l'ensemble du réseau épileptique, l'IRMf/EEG ne suffit pas à localiser précisément le foyer épileptique. Toutefois, son utilisation combinée à d'autres méthodes non invasive est très prometteuse.

Ainsi, l'utilisation des techniques d'ESI (Electromagnetic Source Imaging) peuvent permettre de localiser les sources intracérébrales génératrices de l'activité épileptique enregistrée sur le scalp [71]. Toutefois, la résolution du problème inverse nécessite un certain nombre d'a priori. En utilisant un nombre d'électrodes suffisant correctement réparties sur le scalp [72] et en choisissant un modèle de tête réaliste [73], l'ESI permet de localiser le foyer épileptique de façon fiable [74 - 76].

La localisation de sources est basée sur l'enregistrement des signaux électrophysiologiques alors que

l'IRMf repose sur l'acquisition d'un signal hémodynamique. La superposition de ces deux méthodes peut apporter des informations complémentaires importantes sur la localisation du foyer et sur la propagation de l'activité épileptique. Les résultats obtenus en IRMf et en ESI chez le même patient que la figure précédente sont présentés en **Figure 3**. Ces résultats montrent que l'ESI et l'IRMf donnent des renseignements complémentaires.

Les régions connectées. L'interprétation des cartes et la localisation du foyer épileptique peuvent alors être délicates. Son utilisation avec des techniques d'imagerie complémentaires telle que l'ESI permet d'obtenir une localisation plus précise de la zone épileptogène en superposant les différents résultats. L'IRMf/EEG pourrait alors devenir un outil incontournable pour les investigations préchirurgicales qui permettrait à la fois de localiser le foyer épileptique à enlever et les aires fonctionnelles à préserver.

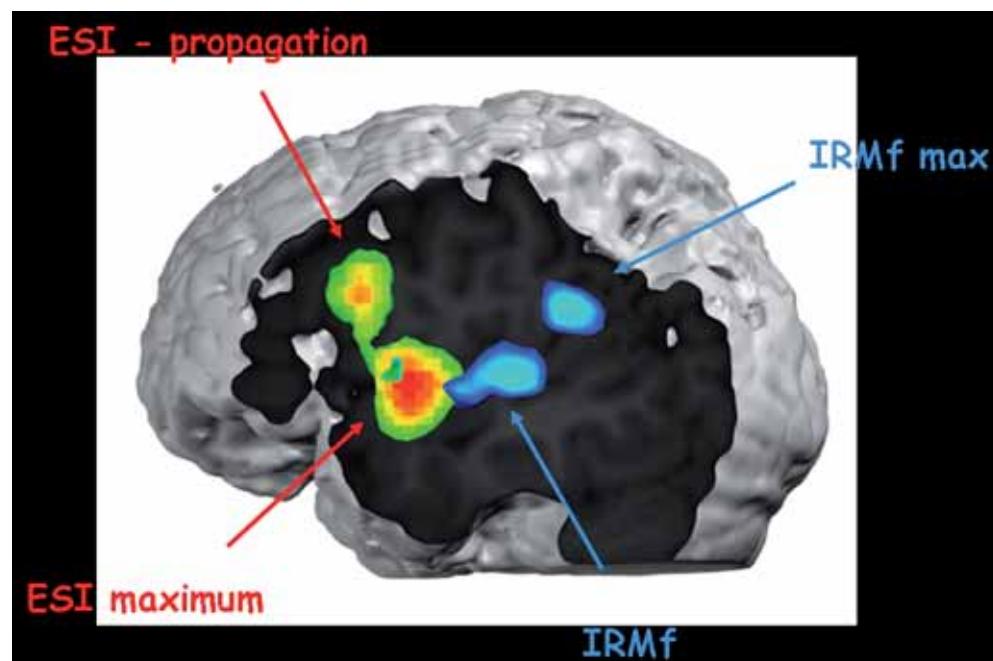


Figure 3 : Superposition de l'IRMf et de l'ESI (Electromagnetic Source Imaging) pour le même patient que sur la Figure 2. L'ESI et l'IRMf donne des informations complémentaires et se recouvrent partiellement.

## Conclusion

L'IRMf/EEG peut être utilisée en tant qu'outil d'évaluation préchirurgicale en épilepsie à condition de ne pas négliger quelques points cruciaux de l'analyse des données. La correction des artefacts doit être rigoureusement contrôlée afin d'obtenir un EEG de qualité suffisante pour permettre une détection correcte des événements épileptiques. La pertinence des résultats requiert la prise en compte des éventuelles modifications des propriétés hémodynamiques. Cette technique permet aussi de caractériser les modifications hémodynamiques qui peuvent être induites par l'épilepsie.

Toutefois, les activations obtenues sont rarement restreintes au foyer épileptique et s'étendent à des

## Références

- Ogawa S, Tank DW, Menon R et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5951-5955
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998; 39: 855-864
- Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991; 254: 43-50
- Lazeyras F, Zimine I, Blanke O et al. Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 943-948
- Bonmassar G, Purdon PL, Jaaskelainen IP et al. Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI.

- Neuroimage* 2002; 16: 1127-1141
6. Allen PJ, Polizzi G, Krakow K et al. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1998; 8: 229-239
  7. Benar C, Aghakhani Y, Wang Y et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 569-580
  8. Niazy RK, Beckmann CF, Iannetti GD et al. Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets. *Neuroimage* 2005; 28: 720-737
  9. Srivastava G, Crottaz-Herbette S, Lau KM et al. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *Neuroimage* 2005; 24: 50-60
  10. Hoffmann A, Jager L, Werhahn KJ et al. Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods. *Magn Reson Med* 2000; 44: 791-798
  11. Negishi M, Pinus BI, Pinus AB, Constable RT. Origin of the radio frequency pulse artifact in simultaneous EEG-fMRI recording: rectification at the carbon-metal interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 1725-1727
  12. Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 230-239
  13. Sijbers J, Michiels I, Verhoeve M et al. Restoration of MR-induced artifacts in simultaneously recorded MR/EEG data. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1383-1391
  14. Grouiller F, Vercueil L, Krainik A et al. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage* 2007; 38: 124-137
  15. Warach S, Ives JR, Schlaug G et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93
  16. Ives JR, Warach S, Schmitt F et al. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 417-420
  17. Lovblad KO, Thomas R, Jakob PM et al. Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology* 1999; 53: 2193-2195
  18. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13164-13169
  19. Czisch M, Wehrle R, Kaufmann C et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 566-574
  20. Portas CM, Krakow K, Allen P et al. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 2000; 28: 991-999
  21. Born AP, Law I, Lund TE et al. Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep. *Neuroimage* 2002; 17: 1325-1335
  22. Kruggel F, Wiggins CJ, Herrmann CS, von Cramon DY. Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magn Reson Med* 2000; 44: 277-282
  23. Bonmassar G, Anami K, Ives J, Belliveau JW. Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport* 1999; 10: 1893-1897
  24. Whittingstall K, Wilson D, Schmidt M, Stroink G. Correspondence of visual evoked potentials with fMRI signals in human visual cortex. *Brain Topogr* 2008; 21: 86-92
  25. Goldman RI, Stern JM, Engel Jr JJ, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 2002; 13: 2487-2492
  26. Goncalves SI, de Munck JC, Pouwels PJ et al. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *Neuroimage* 2006; 30: 203-213
  27. Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage* 2003; 19: 1463-1476
  28. Moosmann M, Ritter P, Krastel I et al. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2003; 20: 145-158
  29. Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol* 1997; 26: 31-49
  30. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-682
  31. Jackson GD, Connelly A, Cross JH et al. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856
  32. Krings T, Topper R, Reinges MH et al. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study. *Neurology* 2000; 54: 524-527
  33. Detre JA, Sirven JL, Alsop DC et al. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995; 38: 618-624
  34. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144
  35. Archer JS, Abbott DF, Waites AB, Jackson GD. fMRI "deactivation" of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 2003; 20: 1915-1922
  36. Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H et al. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006; 31: 1700-1710
  37. Laufs H, Lengler U, Hamandi K et al. Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 444-448
  38. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M et al. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol* 2003; 53: 663-667
  39. Krakow K, Lemieux L, Messina D et al. Spatio-temporal imaging of focal interictal epileptiform activity using EEG-triggered functional MRI. *Epileptic Disord* 2001; 3: 67-74
  40. Krakow K, Woermann FG, Symms MR et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122(Pt 9): 1679-1688
  41. Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 177-185
  42. Patel MR, Blum A, Pearlman JD et al. Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *AJR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1916-1919
  43. 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
  44. Symms MR, Allen PJ, Woermann FG et al. Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys Med Biol* 1999; 44: N161-168
  45. Aghakhani Y, Kobayashi E, Bagshaw AP et al. Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 177-191
  46. Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Res* 2006; 1088: 148-166
  47. Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* 1999; 9: 416-429
  48. Bagshaw AP, Aghakhani Y, Benar CG et al. EEG-fMRI of focal epileptic

- spikes: analysis with multiple haemodynamic functions and comparison with gadolinium-enhanced MR angiograms. *Hum Brain Mapp* 2004; 22: 179-192
49. Grouiller F, Vercueil L, Krainik A et al. Evaluation of the hemodynamic response function for interictal epileptiform discharges. 13th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 2007; *Neuroimage* 36: S54
50. Hawco CS, Bagshaw AP, Lu Y et al. BOLD changes occur prior to epileptic spikes seen on scalp EEG. *Neuroimage* 2007; 35: 1450-1458
51. Moeller F, Siebner HR, Wolff S et al. Simultaneous EEG-fMRI in drug-naïve children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1510-1519
52. Federico P, Abbott DF, Briellmann RS et al. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain* 2005; 128: 1811-1817
53. Weinand ME. Vascular steal model of human temporal lobe epileptogenicity: the relationship between electrocorticographic interhemispheric propagation time and cerebral blood flow. *Med Hypotheses* 2000; 54: 717-720
54. Takano T, Tian GF, Peng W et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9: 260-267
55. Tian GF, Azmi H, Takano T et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005; 11: 973-981
56. Rouach N, Koulakoff A, Abudara V et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science* 2008; 322: 1551-1555
57. Rigau V, Morin M, Rousset MC et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 1942-1956
58. Breier JI, Mullani NA, Thomas AB et al. Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology* 1997; 48: 1047-1053
59. Bruehl C, Hagemann G, Witte OW. Uncoupling of blood flow and metabolism in focal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1235-1242
60. Fink GR, Pawlik G, Stefan H et al. Temporal lobe epilepsy: evidence for interictal uncoupling of blood flow and glucose metabolism in temporo-mesial structures. *J Neurol Sci* 1996; 137: 28-34
61. Gaillard WD, Fazilat S, White S et al. Interictal metabolism and blood flow are uncoupled in temporal lobe cortex of patients with complex partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 1841-1847
62. Carmichael DW, Hamandi K, Laufs H et al. An investigation of the relationship between BOLD and perfusion signal changes during epileptic generalised spike wave activity. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 870-873
63. Hamandi K, Laufs H, Noth U et al. BOLD and perfusion changes during epileptic generalised spike wave activity. *Neuroimage* 2008; 39: 608-618
64. Stefanovic B, Warnking JM, Kobayashi E et al. Hemodynamic and metabolic responses to activation, deactivation and epileptic discharges. *Neuroimage* 2005; 28: 205-215
65. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C et al. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 488-497
66. Biella G, Forti M, de Curtis M. Propagation of epileptiform potentials in the guinea-pig piriform cortex is sustained by associative fibres. *Epilepsy Res* 1996; 24: 137-146
67. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1079-1085
68. Catenoix H, Magnin M, Guenot M et al. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1779-1784
69. 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
70. David O, Guillemain I, Sainlet S et al. Identifying neural drivers and circuitry with functional MRI: An electrophysiological validation. *PLoS Biol* 2008; 6: 2683-2697
71. Michel CM, Murray MM, Lantz G et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2195-2222
72. 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
73. Spinelli L, Andino SG, Lantz G et al. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr* 2000; 13: 115-125
74. 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
75. Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia* 2008; 49: 201-218
76. Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981-990

#### Adresse de correspondance :

**Dr Frédéric Grouiller, Ph.D.**

Unité d'évaluation préchirurgicale de l'épilepsie

Service de Neurologie / HUG

Rue Micheli du Crest, 24

CH 1211 Genève 14

Tél. 0041 22 3728334

Fax 0041 22 3728475

[Frederic.Grouiller@hcuge.ch](mailto:Frederic.Grouiller@hcuge.ch)

## EEG und EP-Befunde bei psychiatrischen Störungen

**Thomas Dierks und Thomas Müller**

**Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität Bern**

### Zusammenfassung

Obwohl die Elektroenzephalographie zunächst in der Psychiatrie beschrieben worden ist, verlor das EEG in der Psychiatrie vorerst im Verlauf der Zeit seine Bedeutung. Für eine längere Zeit wurde es in erster Linie als Ausschluss-Methode von organischen Veränderungen eingesetzt, bis die moderneren bildgebenden Verfahren zum Einsatz kamen. Der Bedeutungsverlust lag zum Teil daran, dass die diagnostischen Klassifikationssysteme für psychiatrische Störungen zum Teil explizit nicht auf neurobiologischen Kenntnissen der Hirnfunktion basierten, sondern vielmehr auf phänomenologischen Verhaltenskriterien. Zunehmend wird aber erkannt, dass die neurophysiologischen Methoden, wie das EEG und die evozierten Potenziale (EP), bedeutsam sind für das Verständnis von neurobiologischen Ursachen bei psychopathologischen Phänomenen wie zum Beispiel Halluzinationen und Denkstörungen. In dieser Arbeit werden eine Übersicht über die Ergebnisse von zum Teil diagnostischen Studien psychiatrischer Hauptdiagnose-Gruppen sowie die Studien präsentiert, die eher neuere Ansätze benutzen, vermehrt weg vom expliziten diagnostischen Nutzen des EEGs und hin zum Verständnis von Hirnfunktionsstörungen, die zu psychiatrischer Symptomatik führen.

**Epileptologie 2009; 26: 21 – 27**

**Schlüsselwörter:** Schizophrenie, affektive Störungen, Demenz, Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen

### EEG and EP in Psychiatric Disorders

Even though the EEG was first described in a psychiatric setting, it lost its importance in the course of time. For a longer period it was mainly used as an exclusion technology for organic brain disorders until newer imaging technologies were available. This decrement of significance was partly due to the fact that clinical diagnostic classification systems for psychiatric disorders were to a certain extent explicitly not based on neurobiological knowledge of brain function, but rather on phenomenological behavioural criteria. However, increasingly it is being realized that the neurophysiological techniques like EEG and evoked potentials are important tools for understanding the neurobiological ba-

sis of psychopathological phenomena like e.g. hallucinations and thought disorders. Here we provide a general view of the diagnostic studies of the main classification entities of psychiatric disorders as well as more recent studies which focus less on the diagnostic significance of EEG and related technologies but rather on the importance in understanding the brain dysfunctions leading to psychiatric symptoms.

**Key words:** Schizophrenia, affective disorders, dementia, posttraumatic stress disorders

### Résultats des examens EEG et PE en cas de troubles psychiatriques

C'est en psychiatrie que l'électroencéphalographie a été décrite en premier et pourtant, l'EEG n'a joué qu'un rôle très secondaire dans la psychiatrie dans un premier temps. Jusqu'à l'avènement des méthodes plus modernes de l'imagerie médicale, il a principalement été utilisé comme méthode d'exclusion d'altérations organiques. Une explication du peu de cas qui a été fait de l'EEG réside dans le fait que les systèmes de classification diagnostique des troubles psychiatriques étaient en partie explicitement fondés non pas sur les connaissances neurobiologiques du fonctionnement du cerveau, mais plutôt sur des critères de comportement phénoménologiques. Or, on se rend de plus en plus compte que les méthodes neurophysiologiques telles que l'EEG et les potentiels évoqués (PE) jouent un rôle important dans la compréhension des origines neurobiologiques de phénomènes psychopathologiques tels que par exemple les hallucinations ou les troubles cognitifs. Ce travail présente un aperçu des résultats d'études en partie diagnostiques de principaux groupes de diagnostics psychiatriques, ainsi que d'études employant des approches plus récentes qui tendent à s'éloigner de la valeur explicitement diagnostique de l'EEG pour accentuer la compréhension des troubles fonctionnels du cerveau pouvant déboucher sur une symptomatique psychiatrique..

**Mots clés :** Schizophrénie, troubles affectifs, démence, troubles obsessionnels compulsifs, troubles de stress post-traumatique

## Einleitung

Diese Übersicht geht ohne Anspruch auf Vollständigkeit auf die Vielzahl von EEG- und EP-Befunden bei verschiedenen psychiatrischen Störungen ein, welche in der beinahe 80-jährigen Geschichte des EEGs veröffentlicht wurden (**Tabelle 1**). Somit kann sie nur als Einführung in das Thema dienen und einen Anstoß zum vertieften Studium über die zitierten Literaturangaben geben. Die heutige Einteilung der psychiatrischen Störungen folgt weitestgehend phänomenologischen Beschreibungen, die kategorial und teilweise dimensional zugeordnet sind. Nur selten sind diese Beschreibungen mit der zu vermutenden oder gar bewiesenen Ätiologie verknüpft. Insofern stehen wir als psychiatrische Neurophysiologen diesen Einteilungssystemen (DSM-IV und ICD-10) kritisch gegenüber. Da aber die Mehrzahl

## Schizophrene Störungen

### EEG

EEG-Untersuchungen zur Schizophrenie wurden seit langem und häufig durchgeführt, wobei verschiedene Aspekte der Krankheit beleuchtet wurden. Trotz grosser Zahl der Untersuchungen ist die Anzahl der Studien für gematchte Parameter wie klinische Subgruppen, Symptomatik, Therapie, Alter und andere Faktoren deutlich geringer.

Der häufigste beschriebene Befund bei der Schizophrenie ist eine Abnahme der Alpha-Aktivität, die sich relativ einheitlich bei einer überwiegenden Zahl der Studien zeigt. Besonders bei akuten Patienten zeigt sich eine Verminderung der Alpha-Amplitude, jedoch zeigt

**Tabelle 1:**

| Diagnose                                    | Delta | Theta | Alpha | Beta | Bemerkungen                 |
|---|-------|-------|-------|------|-----------------------------|
| <b>Schizophrene</b>                         |       |       |       |      |                             |
| Akut  | (+)   | +     | --    | ++   |                             |
| Chronisch                                   | +     | ++    | -     | +    |                             |
| <b>Affektive Störungen</b>                  |       |       |       |      |                             |
| Depression                                  | (-)   | +     | (+)   |      |                             |
| Manie                                       |       |       | -     | ++   |                             |
| <b>Demenz</b>                               |       |       |       |      |                             |
| Alzheimer                                   | +     | ++    | --    | -    |                             |
| Vaskulär                                    | (+)   | +     | -     | (-)  | Fokale Veränderungen        |
| Frontotemporal                              | (+)   | +     | -     | (-)  |                             |
| Lewy-Körperchen                             | +     | ++    | --    | -    | Fluktuierende Veränderungen |
| <b>Zwangsstörungen</b>                      |       |       |       |      |                             |
| <b>Posttraumatische Belastungsstörungen</b> |       |       |       |      |                             |
|   |       | +     |       |      |                             |
|   |       | +     |       | +    |                             |

der EEG-Studien diesen Einteilungen folgen, ist es sinnvoll sich zunächst an diese zu halten [1, 2]. Nachfolgend skizzieren wir die wichtigsten Befunde, welche bei den grossen psychiatrischen Störungen zu finden sind.

ten auch chronische Patienten eine Alpha-Reduktion, obwohl nicht so deutlich wie bei den akuten Patienten (zum Beispiel [3]).

Häufig wurde eine generelle Zunahme der langsamten Theta- und zum Teil auch der Delta-Aktivität besonders über den frontalen Elektroden berichtet. Dieser Befund wurde kontrovers diskutiert, da schizophrene Patienten häufiger als Gesunde ausgeprägtere Augenbewegungen auch in Ruhe aufzeigen. Somit wurden die Ergebnisse unter dem Aspekt eines stärkeren Vorhandenseins von Augenartefakten bei schizophrenen Patienten gesehen. Jedoch zeigte sich bei einer Beschränkung nur auf Studien, die relativ rigoros Augenartefakte

ausgeschlossen haben, eine Zunahme der langsamen Aktivität im Theta- aber auch im Delta-Bereich, nicht nur über frontalen Bereichen. Somit scheint tatsächlich eine Zunahme der langsamen Aktivität ein Charakteristikum der EEG-Aktivität schizophrener Patienten zu sein.

Ein weiterer relativ konsistenter Befund bei der Schizophrenie ist eine Zunahme der schnellen Beta-Aktivität [4 - 5]. Dieser Befund mag nicht überraschen, da der Zustand des Ruhe-EEGs schlecht definiert und bei vielen Patienten der akute Zustand mit einer erhöhten mentalen Aktivität verbunden ist. Dies kann sich in einer allgemeinen Desynchronisierung und Zunahme der raschen EEG-Aktivität äußern.

Obwohl das angedeutete EEG-Profil bei schizophrenen Patienten mit einer Zunahme der langsamen und raschen und Abnahme der normalen Alpha-EEG-Aktivität relativ häufig repliziert wurde, sind diese Veränderungen nicht pathognomonisch für die Schizophrenie, sondern können auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten [6].

Wie bekannt, ist die Symptomatik der Schizophrenie sehr heterogen. Deswegen wurden die EEG-Veränderungen bei verschiedenen Untergruppen der Schizophrenie untersucht [7 - 8]. Beim Auftreten von Positivsymptomatik wie Stimmenhören und Wahn bei der paranoiden Unterform der Schizophrenie kommt es insbesondere zu einer Abnahme der Alpha-Aktivität und einer Zunahme der Beta-Aktivität [9]. Bei einem Überwiegen von Negativsymptomen wie zum Beispiel bei der chronischen Schizophrenie ist die Abnahme der Alpha-Aktivität und die Zunahme der Beta-Aktivität weniger ausgeprägt, dagegen wurde die Zunahme der langsamten Wellen bis in den Delta-Bereich als besonders deutlich beschrieben. Diese Veränderungen überlappen, wie auch klinisch, mit den Befunden bei akuten und chronisch schizophrenen Patienten.

Ein wichtiger Einflussfaktor für die im EEG gemessene Hirnaktivität ist die psychopharmakologische Therapie. Die meisten Antipsychotika beeinflussen das EEG mehr oder weniger [10]. Als Grundregel gilt, dass eher sedierende Antipsychotika zu einer Frequenzverlangsamung und Desynchronisierung des EEGs führen, während die eher stark antipsychotisch wirkenden Substanzen, wie zum Beispiel Haloperidol, zu einer Synchronisierung und somit zu einer Zunahme der Alpha-Aktivität und allgemeinen Frequenzzunahme führen. Interessant ist der Ansatz, das EEG für Vorhersage des zu erwartenden therapeutischen Erfolges einzusetzen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die mit einer besonders starken Zunahme der Alpha-Aktivität nach einer einmaligen Antipsychotika-Gabe reagierten, später sehr gute Therapieerfolge aufwiesen [11 - 12]. Atypische Antipsychotika, insbesondere Clozapin, bewirken meist dosisabhängige EEG-Veränderungen, und im EEG kommt es zu Zeichen erhöhter zerebraler Erregbarkeit [13]. Andere „atypische“ Antipsychotika zeigen weniger ausgeprägte EEG-Veränderungen auf.

Zusammenfassend kann man bezüglich der Ruhe-Spektralanalyse des EEGs festhalten, dass das EEG bei der Schizophrenie so bunt ist wie die Symptomatik der Krankheit, was nicht verwundert, wenn man bedenkt, dass das EEG die Gehirnfunktion direkt widerspiegelt. Bisher ist es nicht gelungen, das EEG als Werkzeug für eine Schizophrenie-Diagnostik zu etablieren [14]. In Anbetracht der Diskussion über die Heterogenität der Schizophrenie und die pathophysiologischen Überlappungen zwischen „unterschiedlichen“ scheint dieser Weg auch nicht sehr erfolgversprechend. Eher könnte durch die Fokussierung auf charakteristische Symptome oder Untergruppen der Schizophrenie einheitliche Ergebnisse festgestellt werden. Durch einen klinischen Paradigmenwechsel in der Richtung der Untersuchungen von besonderer Symptomatik sowie einen methodischen Paradigmenwechsel in Richtung der Methoden, die die physiologischen Gegebenheiten der Hirnfunktion berücksichtigen, kann ein besseres Verständnis für die neurobiologischen Grundlagen der schizophrenen Symptomatik gewonnen werden. Aus diesem Grund scheint es auch angebracht, auf neuere Einzel-Studien mit physiologischeren und klinisch sinnvolleren Ansätzen kurz einzugehen.

Als mögliche Ursache für die Entstehung schizophrener Symptomatik wird eine Diskonnektivität verschiedener Hirngebiete diskutiert [15]. Diese Hypothese wird unter anderem durch Untersuchung der weissen Substanz, der neuronalen Verbindungen bei schizophrenen Patienten, wo sich relativ einheitlich eine reduzierte Konnektivität mittels „MRT Diffusions Tensor“-Bildgebung zeigte, gestützt [16]. Diese Diskonnektivität könnte zu einer veränderten Bindung zwischen verschiedenen funktionellen Zentren/Gebieten im Gehirn führen, was sich in einer veränderten Synchronisation zwischen Gebieten zeigen könnte. Aus diesem Grund wird zunehmend neben der klassischen Analyse der Ausprägung der EEG-Aktivität eines bestimmten Frequenzbandes an einem bestimmten Elektrodenort auf der Schädeloberfläche auch der Zusammenhang der Signale verschiedener EEG-Kanäle untersucht. Es wird postuliert, dass die Synchronisation der Signale die Informationsverarbeitung beziehungsweise die kognitive und andere Hirnfunktionen widerspiegelt. Synchronisation in verschiedenen Frequenzbändern ist mit verschiedenen Funktionen in Zusammenhang gebracht worden. Obwohl zunächst hauptsächlich Gamma- und Beta-Aktivität für die Synchronisation verschiedener Hirnprozesse verantwortlich gemacht wurden, haben auch Theta- und Alpha-Synchronisation Bedeutung erhalten. Während Synchronisation über kurze Distanzen scheinbar über die schnellere Beta- und Gamma-Aktivität realisiert wird, scheint die Theta-Aktivität der Synchronisation über längere Distanzen und die Alpha-Aktivität der Inhibition [17] und Regulierung der Gamma-Synchronisation zu dienen [18]. Neben der Untersuchung des Ruhe-EEGs, welches an sich sowieso schwer definierbar ist, erlaubt die Analyse der Synchronisation

von EEG-Signalen während definierter (kognitiver) Prozesse beziehungsweise die Analyse während des Auftretens bestimmter psychopathologischer Symptome, wie zum Beispiel Halluzinationen oder Denkstörungen, ein besseres Verständnis für die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen wie die Schizophrenie.

Ford et al. untersuchten die Synchronisation im Theta-Bereich zwischen den Frontal- und Temporal-Lappen bei halluzinierenden schizophrenen Patienten [19]. Halluzinierende Patienten zeigten dabei eine reduzierte Theta-Synchronisation zwischen den Frontal- und Temporallappen, ein Ergebnis, welches als gestörte Kommunikation zwischen Sprachproduktions- und Perzeptionsgebieten interpretiert werden kann. In eigenen Untersuchungen der weissen Hirnsubstanz, die diese Regionen verbinden, konnten wir strukturelle Hirnveränderungen bei halluzinierenden Patienten feststellen [20], was diese Hypothese unterstützt. Aber auch für andere kognitive Funktionen wurde über Veränderungen der Synchronisation bei schizophrenen Patienten berichtet [21]. Falls man dem grossen Spektrum und der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome der Schizophrenie und deren Auftreten in unterschiedlichen kognitiven Bereichen Berücksichtigung schenkt, scheint die zukünftige Richtung der Forschung auf symptombezogene Untersuchungen von Synchronisationsprozessen zwischen zerebral-distribuierten Vorgängen als eher Erfolg versprechend für das Verständnis der Schizophrenie zu sein als die klassische Analyse des EEG-Signals einzelner Elektroden. Somit dürfen mit diesem Ansatz der Auswertung des EEG-Signals und dem verstärkten Fokus auf psychopathologische Symptome und beziehungsweise oder Symptomkomplexe Fortschritte zum Verständnis der neurophysiologischen Grundlagen der Schizophrenie erwartet werden.

## EPs

Bezüglich der evozierten Potenziale und Schizophrenie ist die P300-Komponente die am häufigsten untersuchte Komponente. Das P300-Paradigma ist ein aktives „Odd-Ball“-Paradigma, bei welchem aktiv ein bestimmter Reiz beachtet werden muss. Obwohl ihr Entstehungsmechanismus weiterhin nur unvollständig verstanden ist, scheint sie durch die gleichzeitige Aktivierung einer Vielzahl von Hirnregionen, die in die kognitive Verarbeitung von verhaltensbedeutsamen Stimuli involviert sind, zu entstehen und ist zudem an Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse gekoppelt.

Am häufigsten wurde über eine verminderte Amplitude bei schizophrenen Patienten berichtet [22]. Weiterhin wird die P300-Amplitude kleiner mit einer ausgeprägteren Negativ-Symptomatik und ist mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft [23]. Eine verminderte P300-Amplitude links temporal und somit eine Rechtsverlagerung der Topographie wurde in Zusammenhang mit einem verkleinerten Temporallappen und

chronischer Schizophrenie berichtet [24]. Obwohl, wie erwähnt, die meisten P300-Untersuchungen eine verminderte Amplitude bei schizophrenen Patienten beschreiben, zeigten Patienten mit einer zykliden Psychose, einer prognostisch guten Unterform schizophrener Psychosen, eine erhöhte P300-Amplitude auf [25]. Eine Verminderung der P300-Amplitude würde auch unter Symptomfreiheit und nach Remission beschrieben [26].

Eine andere häufig untersuchte EP-Komponente ist die MMN (Mismatch Negativity) [22]. Ähnlich wie bei dem P300-Paradigma wird ein „Odd-Ball“-Paradigma benutzt, um die Komponente hervorzurufen, jedoch im Gegensatz zur aktiven P300-Komponente ist die MMN ein passives Paradigma, bei welchem die Aufmerksamkeit auf eine ablenkende Aufgabe gelenkt wird. Es soll angeblich eine automatische, präattentive zerebrale Antwort sein und repräsentiert einen der initialen Verarbeitungsschritte bei der Steuerung der Aufmerksamkeit auf abweichende beziehungsweise neu auftretende, potenziell bedeutsame Umgebungsreize. Während die MMN bei akuten schizophrenen Patienten vorwiegend als normal beschrieben worden ist, ist sie bei chronisch schizophrenen Patienten verändert in Richtung einer erniedrigten Amplitude. Diese Amplitudenerniedrigung scheint relativ spezifisch für die Schizophrenie zu sein, da sie nicht bei uni- oder bipolaren Depressionen auftritt. Allerdings wurden bei einigen neurologischen Erkrankungen ähnliche Effekte beschrieben. Zwillingstudien deuten auch darauf hin, dass es sich um einen „State-Marker“ und nicht um einen „Trait-Marker“ handelt.

Auch andere Komponenten der evozierten Potenziale sind bei schizophrenen Patienten untersucht worden (AEP-N100, VEP-P100, P50 etc.), die Ergebnisse sind jedoch zum Teil widersprüchlich und wenig spezifisch für die Schizophrenie.

## Affektive Störungen

### EEG

Das Wach-EEG wurde bei der Depression insgesamt als eher wenig verändert beschrieben. Eine leichte Erhöhung der Alpha- und Beta-Aktivität wurde vereinzelt berichtet [27 - 28]. Uneinheitlich diskutiert wurde ein Auftreten von Asymmetrien in verschiedenen Frequenzbändern und Gebieten [27, 29]. Eine stärkere topografische Variabilität bei der Mikrozustandsanalyse bei depressiven Patienten wurde beschrieben und als eine Störung der Verkettung kognitiver Prozesse interpretiert [30]. EEG-Parameter wurden als Prädiktoren für Behandlungserfolge bei verschiedenen Antidepressiva eingesetzt, unter anderem wurde berichtet, dass eine niedrige Theta-Amplitude neben anderen EEG-Parametern den Therapieerfolg von Antidepressiva vorhersa-

gen kann [31].

Neben Veränderungen der Schlafarchitektur bei depressiven Patienten wurde auch über Veränderungen bei der EEG-Spektralanalyse im Schlaf bei depressiven Patienten berichtet, unter anderem konnten eine verminderte Delta-Aktivität im Initialschlaf und Veränderungen der schnellen EEG-Aktivität beschrieben werden [32].

Nur eine beschränkte Anzahl Studien wurde zu EEG-Veränderungen bei der Manie veröffentlicht, eventuell zeigen manische Patienten eine Zunahme der schnellen Hirnaktivität als Ausdruck eines erhöhten „Arousal“ [33].

## EP

Bei den evozierten Potenzialen wurde die akustisch generierte P300-Amplitude relativ konsistent als vermindert beschrieben. Jedoch scheint die P300 weniger stark betroffen zu sein als bei der Schizophrenie, weiterhin scheinen die Amplitudenveränderungen nach erfolgreicher Therapie reversibel zu sein [34]. Sie wurde deswegen als „State-Marker“ bei der Depression und eher als „Trait-Marker“ bei der Schizophrenie angesehen. Bei der Manie ergaben sich Hinweise auf eine reduzierte frontale Hirnaktivität [35]. Das EP-Muster konnte dabei gut von zykliden Psychosen unterschieden werden.

Im Gegensatz zu der Schizophrenie wurden viele Studien zu den früheren evozierten Potenzialen wie im akustischen (N100) und visuellen (P100) Bereich durchgeführt. Bei der Depression wird unter anderem eine Störung des serotonergen Neurotransmittersystems angenommen. Es wurde postuliert, dass die Lautstärkeabhängigkeit des N100/P200-Komplexes der AEP's (akustisch evozierte Potenziale) ein Mass des serotonergen Stoffwechsels sei und somit bei der Diagnostik und Therapie der Depression eine Bedeutung hat [36].

## Demenz

### EEG

Zur Demenz als neuropsychiatrische Erkrankung liegt eine Vielzahl von Studien vor. Untersucht wurden EEG-Veränderungen nicht nur im Vergleich zu gesunden und zu anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen sondern auch im Verhältnis zum Schweregrad der Demenz. Auch wurde innerhalb des Demenzbegriffs zwischen verschiedenen Demenzarten unterschieden, zum Beispiel Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und andere. In den aktuellen Empfehlungen zur Demenz-Diagnostik wird das EEG, insbesondere bei der Differenzialdiagnostik der unterschiedlichen Demenzformen empfohlen [37].

Im Prinzip sind die EEG-Veränderungen bei der Demenz durch Allgemeinveränderungen, das heisst Zu-

nahme der langsamen, Delta- und Theta-Aktivität sowie eine Abnahme der Alpha- und Beta-Aktivität charakterisiert. Bei der Schweregradabhängigkeit der EEG-Veränderungen wurde von einer engen Korrelation zwischen dem Schweregrad der kognitiven Einschränkungen und Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität berichtet zum Beispiel [38 - 40]. Mit zunehmender Demenz nimmt die langsame Hirnaktivität, zunächst die Theta-Aktivität und später die Delta-Aktivität, relativ linear zu. Während die Alpha-Aktivität in den Anfangsstadien der Demenz relativ unverändert bleibt, sogar im Rahmen einer Generalisierung der Alpha-Aktivität ansteigt, nimmt sie mit zunehmendem Schweregrad ab [41 - 44]. Die Beta-Aktivität verringert sich schon frühzeitig im Verlauf der Krankheit und bleibt dann niedrig, oft verbunden mit einer Anteriorisierung der Aktivität [38]; letzteres konnte auch mit SPECT-Untersuchungen korreliert werden [45].

Mehrere Studien haben berichtet, dass das EEG ein Prädiktor für die Progression eines „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) zu einer Alzheimer-Demenz sein kann [46].

Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz sind die EEG-Veränderungen bei der vaskulären Demenz weniger stark ausgeprägt und zum Teil eher fokal abhängig von der Ausprägung der vaskulären Störungen [47 - 48]. Auch bei der Frontalhirndemenz ist das EEG vorwiegend pathologisch, jedoch eher relativ wenig verändert im Vergleich zum Schweregrad [49]. Die Lewy-Körperchen-Demenz die unter anderem durch Vigilanzfluktuationen und visuelle Halluzinationen klinisch charakterisiert ist, zeigt eine Zunahme der EEG-Variabilität im Verlauf der Untersuchung im Vergleich zu anderen Demenzformen [50]. Besonders bei der Creutzfeld-Jakob-Krankheit kommt es zu charakteristischen EEG-Veränderungen mit periodischem Auftreten von triphasischen Wellenkomplexen, jedoch treten diese nicht obligat auf. Auch eine fokale Temporallappen-Epilepsie mit transiente Amnesie kann sich als Demenz präsentieren, hier ist das EEG differenzialdiagnostisch hilfreich.

## EP

Neben konsistenten Resultaten einer Amplituden-Reduktion und Latenz-Verlängerungen bei der Alzheimer-Demenz [51] konnte gezeigt werden, dass die P300-Latenz zwischen einer Alzheimer-Demenz und einer depressiven Pseudo-Demenz unterscheiden kann, was ihre klinische Bedeutung demonstriert [52].

## Zwangsstörungen

Bezüglich EEG-Veränderungen bei den Zwangsstörungen konnten, obwohl einige Studien auf Frontal- und Temporallappen-EEG-Veränderungen hinwiesen,

keine einheitlichen Befunde erhoben werden, was mit der Heterogenität des Krankheitsbildes zusammenhängen kann. Häufig wurden eine gestörte Lateralität der EEG-Aktivität und EEG-Dipol-Quellen sowie vereinzelt auch Korrelationen zwischen Alpha-Aktivität und zerebraler Hirndurchblutung während einer Symptomprovokation beschrieben [53, 54]. Von eventuell klinischer Bedeutung kann der Befund einer erhöhten frontalen Theta-Aktivität bei Non-Respondern und einer erhöhten Alpha-Aktivität bei Respondern auf Serotonin-Antagonisten sein [55]. Es gibt auch Hinweise, dass die EEG-Aktivität mit Ausprägung der Zwangssymptomatik korrelieren könnte [56].

### Posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD)

Auch bei der PTSD liegen nicht sehr viele Untersuchungen vor, es wurde eine Erhöhung der Theta- und Beta-Aktivität beschrieben, und es wurde beschrieben, dass sich mit Hilfe des Ausmaßes der Beta-Aktivität zwischen verschiedenen Arten von PTSD differenzieren lässt [57].

Bei der PTSD wurde die MMN-Amplitude als erhöht beschrieben, und diese soll mit der Ausprägung der Symptomatik korrelieren [58].

### Zusammenfassung und Ausblick

Die klinischen diagnostischen Klassifizierungssysteme, die heute in der Psychiatrie verwendet werden, fusionen, zum Teil explizit, nicht auf neurobiologischen Erkenntnissen zur Hirnphysiologie. Vielmehr bauen sie eher auf phänomenologische Beschreibungen. Aus diesem Grund ist es nicht überraschend, wenn die EEG/EP-Befunde bei den verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen unterschiedliche Wertigkeit besitzen. Infolgedessen werden in immer mehr Studien, die die neurophysiologischen Grundlagen von psychiatrischen Störungen untersuchen, zunehmend auf die einzelnen Symptome fokussiert und nicht mehr so stark auf die diagnostische Klassifikationseinteilung. Es ist zu erwarten, dass je näher sich diese Systeme kommen, desto bedeutsamer diese Verfahren für die Diagnostik und Therapie in der Klinik werden, siehe zum Beispiel Therapieresponsvorhersage bei der Schizophrenie und Differenzialdiagnose der Demenzformen. Nur durch die Erforschung der Pathophysiologie der psychiatrischen Erkrankungen wird diese Annäherung zu erreichen sein. Das EEG steht nicht in Konkurrenz zu anderen bildgebenden Verfahren, wie fMRI und PET, sondern vielmehr wird realisiert, dass das EEG und die evozierten Potenziale Einblicke in die Hirnphysiologie erlauben, die den anderen Bildgebungs-Technologien verwahrt bleiben. Aus diesem Grund werden das EEG und die EPs neben und ergänzend zu den anderen bildgebenden Verfahren durch ihre verschiedenen Vorzüge einen wichtigen Bei-

trag zur Erforschung und Diagnostik psychiatrischer Störungen auch in der Zukunft leisten können.

### Referenzen

- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 190-208
- Gruzelier J, Galderisi S, Strik W. Neurophysiological research in psychiatry. In: Lopez-Ibor J, Gaebel W, Maj M, Sartorius N (eds): *Psychiatry as a Neuroscience*. London: John Wiley & Sons, 2002: 125-180
- Fenton GW, Fenwick PB, Dollimore J et al. EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 445-455
- Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1977; 3: 61-79
- Dierks T, Strik WK, Maurer K. Electrical brain activity in schizophrenia described by equivalent dipoles of FFT-data. *Schizophr Res* 1995; 14: 145-154
- Coutin-Churchman P, Anez Y, Uzcategui M et al. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 2294-2306
- Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1992; 8: 11-20
- Inui K, Motomura E, Okushima R et al. Electroencephalographic findings in patients with DSM-IV mood disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 69-75
- Begic D, Hotujac L, Jokic-Begic N. Quantitative EEG in 'positive' and 'negative' schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 307-311
- Amann BL, Pogarell O, Mergl R et al. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 641-646
- Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 367-374
- Galderisi S, Bucci P, Mucci A. Predicting response to antipsychotics by electrophysiological indices. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24(Suppl D): 79
- Gunther W, Baghai T, Naber D et al. EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 69-74
- Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 99: 225-237
- Friston KJ. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999; 395: 68-79
- Kyriakopoulos M, Bargiota T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 255-273
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 2007; 53: 63-88
- Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci* 2007; 30: 150-158
- Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S et al. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 485-492
- Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 658-668
- Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pa-

- thophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 927-943
22. van der Stelt O, Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 955-970
23. Strik WK, Dierks T, Kulke H et al. The predictive value of P300-amplitudes in the course of schizophrenic disorders. *J Neural Transm* 1996; 103: 1351-1359
24. Muller TJ, Kalus P, Strik WK. The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 9-17
25. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoerber G et al. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 67-72
26. Ford JM. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology* 1999; 36: 667-682
27. Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 753-762
28. John ER, Prichet S, Friedman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988; 239: 162-169
29. Henriques JB, Davidson RJ. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol* 1990; 99: 22-31
30. Strik WK, Dierks T, Becker T, Lehmann D. Larger topographical variance and decreased duration of brain electric microstates in depression. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99: 213-222
31. Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The promise of the quantitative electroencephalogram as a predictor of antidepressant treatment outcomes in major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 105-124
32. Armitage R. Microarchitectural findings in sleep EEG in depression: diagnostic implications. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 72-84
33. Shagass C, Roemer RA, Straumanis JJ, Josiassen RC. Psychiatric diagnostic discriminations with combinations of quantitative EEG variables. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 581-592
34. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 456-479
35. Strik WK, Ruchow M, Abele S et al. Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 459-466
36. Hegerl U, Juckel G. Identifying psychiatric patients with serotonergic dysfunctions by event-related potentials. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 112-118
37. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-26
38. Dierks T, Fröhlich L, Ihl R, Maurer K. Correlation between cognitive brain function and electrical brain activity in dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 99: 55-62
39. Kowalski JW, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M. The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 570-575
40. Knott V, Mohr E, Mahoney C, Ilivitsky V. Quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: comparison with a control group, population norms and mental status. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 106-116
41. Coben A, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 101-112
42. Breslau J, Starr A, Sicotte N et al. Topographic EEG changes with normal aging and SDAT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72: 281-289
43. Dierks T, Perisic I, Fröhlich L et al. Topography of the quantitative electroen-
- cephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res* 1991; 40: 181-194
44. Duffy FH, McAnulty GB, Albert MS. Temporoparietal electrophysiological differences characterize patients with Alzheimer's disease: a split-half replication study. *Cereb Cortex* 1995; 5: 215-221
45. Muller TJ, Thome J, Chiaramonti R et al. A comparison of qEEG and HMPAO-SPECT in relation to the clinical severity of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 259-263
46. Huang C, Wahlund L, Dierks T et al. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1961-1967
47. Erkinjuntti T, Larsen T, Sulkava R et al. EEG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 36-43
48. Logar C, Schmidt R, Freidl W et al. EEG mapping in middle aged normal volunteers: the impact of cerebrovascular risk factors. *Brain Topogr* 1993; 6: 111-115
49. Chan D, Walters RJ, Sampson EL et al. EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1628-1630
50. Andersson M, Hansson O, Minthon L et al. Electroencephalogram variability in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and controls. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 284-290
51. Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 515-525
52. Sumi N, Nan'no H, Fujimoto O et al. Interpeak latency of auditory event-related potentials (P300) in senile depression and dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 679-684
53. Simpson HB, Tenke CE, Towey JB et al. Symptom provocation alters behavioral ratings and brain electrical activity in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2000; 95: 149-155
54. Kim YY, Roh AY, Yoo SY et al. Impairment of source memory in patients with obsessive-compulsive disorder: Equivalent current dipole analysis. *Psychiatry Res* 2009; 165: 47-59
55. Prichet S, Mas F, Hollander E et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 50: 25-32
56. Pogarell O, Juckel G, Mavrogios P et al. Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychophysiol* 2006; 62: 87-92
57. Begic D, Hotajac L, Jokic-Begic N. Electroencephalographic comparison of veterans with combat-related post-traumatic stress disorder and healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 2001; 40: 167-172
58. Morgan CA 3rd, Grillon C. Abnormal mismatch negativity in women with sexual assault-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 827-832

#### Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. med. Thomas Dierks**

**Abt. für Psychiatrische Neurophysiologie**

**Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Bern**

**Bolligenstr. 111**

**CH 3000 Bern 60**

**Tel. 0041 31 9309330**

**Fax 0041 31 9309961**

**[thomas.dierks@puk.unibe.ch](mailto:thomas.dierks@puk.unibe.ch)**



## EEG Analysis Applied to Sleep\*

Peter Achermann,

University of Zurich, Institute of Pharmacology and Toxicology; Neuroscience Center Zurich; Zurich Center for Integrative Human Physiology, Zurich

### Summary

The electroencephalogram (EEG) is a complex signal and an important brain state indicator (e.g. waking, sleep, seizure). Modern brain research is intimately linked to the feasibility to record the EEG and to its quantitative analysis. EEG spectral analysis (decomposing a signal into its constituent frequency components) is an important method to investigate brain activity. Basic principals of signal analysis (filtering, sampling, and spectral analysis) are reviewed and illustrated with applications to the sleep EEG.

Epileptologie 2009; 26: 28 – 33

**Key words:** Electroencephalogram, power density spectrum, power, spectral analysis

### EEG-Analyse am Beispiel des Schlafes

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein komplexes Signal und liefert wichtige Hinweise über die Zustände des Gehirns wie zum Beispiel Wachsein, Schlaf oder Anfallsaktivität. Die moderne Hirnforschung ist eng verbunden mit der Möglichkeit, das EEG zu registrieren und zu quantifizieren. Die Spektralanalyse (Zerlegung eines Signals in die zugrundeliegenden Frequenzanteile) ist eine wichtige Methode zur Untersuchung der Hirnaktivität. Die Grundlagen dieser Auswertung (Filtern, Abtastfrequenz, Spektralanalyse) werden zusammengefasst und am Beispiel des Schlaf-EEGs erläutert.

**Schlüsselwörter:** Elektroenzephalogramm, Leistungsdichtespektrum, Leistung, Spektralanalyse

### L'analyse de l'EEG appliquée pour l'étude du sommeil

L'electroencéphalogramme (EEG) est un signal complexe qui reflète et permet d'identifier les différents états de l'activité cérébrale (e.g, éveil, sommeil, attaque cérébrale). La recherche sur le cerveau est intimement liée à la capacité d'enregistrer l'EEG ainsi qu'à son analyse quantitative. L'analyse spectrale consiste à décomposer le signal en fréquences le composant. C'est une importante méthode pour étudier l'activité cérébrale. Les

principes de ce type d'analyse sont exposés dans cette revue et illustrés pour ces applications dans l'étude de l'EEG au cours du sommeil.

**Mots clés :** Electroencéphalogramme, densité spectrale de puissance, analyse spectrale

### Introduction

The electroencephalogram (EEG; brain waves) can be recorded by electrodes placed on the scalp. It is a complex signal resulting from postsynaptic potentials of cortical pyramidal cells. The EEG is an important brain state indicator (e.g. waking, sleep, seizure) with specific state dependent features. Crucial aspects of the signal might not be recognized by visual inspection of the EEG. Therefore, additional quantitative analysis is fundamental to investigate the EEG in more detail. Hans Berger, the German psychiatrist and pioneer in human EEG recordings, had already recognized this need in the 1930's. At his suggestion, Dietsch performed the first Fourier analysis of short EEG segments in 1932 [1]. Dietsch enlarged EEG curves and then measured manually the data points and calculated the harmonic components using mathematical tables.

Some brain waves such as for example "alpha activity" (encompassing frequencies between 8 and 12 Hz) in the resting EEG during relaxed wakefulness and sleep spindles in the nonREM sleep EEG are rhythmic. Thus, spectral analysis, which decomposes a signal into its constituent frequency components, is an important method to investigate brain activity. The focus of this paper will be on theory and application of spectral analysis on the sleep EEG. Sleep stages and sleep structure will be briefly introduced in order to provide the background for the analyses that follow.

### \*Acknowledgements

I thank Drs. I. Tobler and L. Tarokh for comments on the manuscript and A. Bersagliere and T. Rusterholz for support in preparing the illustrations. The mapping software (**Figure 4**) was from the EEGLAB toolbox (Swartz Center for Computational Neuroscience, University of California San Diego, CA; USA). Support received from SNSF grant 320000-112674 and EU LSHM-CT-2005-518189.

## Sleep states and structure

Characteristic features of the EEG, in conjunction with the electrooculogram (EOG) and the electromyogram (EMG), serve to discriminate sleep and waking. Since the classic EEG studies performed in the 1920's and 1930's, it has been known that human brain waves become slower and increase in amplitude during the transition from waking to sleep and even more so in deep sleep (see [2] for a review). A night of sleep is typically divided into two states, rapid eye movement (REM) and non-REM sleep, based on visual inspection of the EEG, EOG and EMG. REM sleep (**Figures 1A and 2A**) occupies 20 - 25 % of sleep in human adults, and is characterized by rapid eye movements, which occur phasically under closed eyelids, in conjunction with a loss of muscle tone. In addition, autonomic nervous activity shows increased variations that are manifested as fluctuations in heart rate, blood pressure and respiration. Non-REM sleep is traditionally subdivided into stages 1 to 4 [3], with stages 3 and 4 referred to as slow wave sleep (N3 according to new scoring rules [4a]); see companion article [4b] for more details. Slow waves (defined as waves encompassing frequencies below 4.5 Hz) during non-REM sleep have proven to be valuable markers of sleep intensity, and indirectly, of sleep need. The cyclic alternation of the two basic sleep states (non-

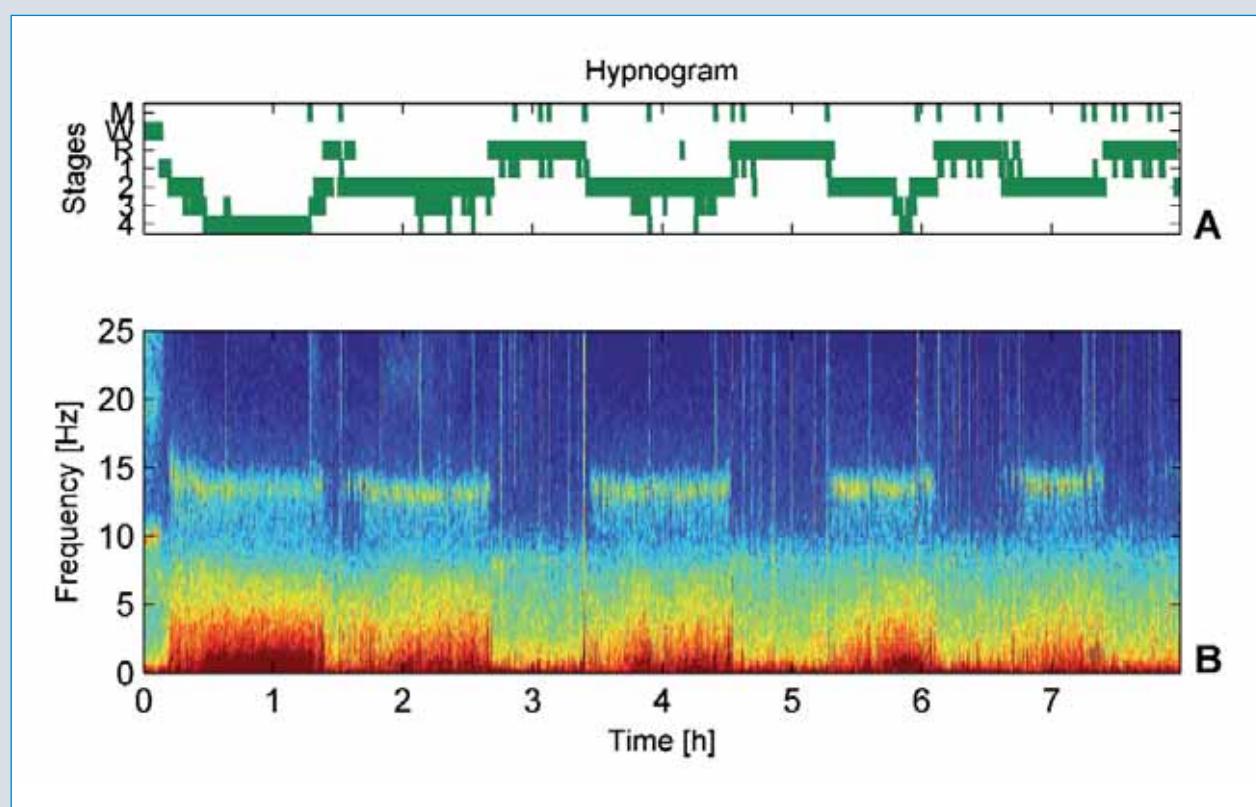
REM sleep and REM sleep; **Figures 1A and 2A**) is one of the hallmarks of sleep. In the human adult the non-REM-REM sleep cycle exhibits a periodicity of 90 - 100 min.

The conventional method of sleep scoring which is used to differentiate sleep stages is inadequate for quantitative EEG analysis because the definition of sleep stages is based on rather general and arbitrary criteria. Assessment of EEG variables by computer-aided methods of signal analysis, such as spectral analysis, provides complementary information to sleep stages.

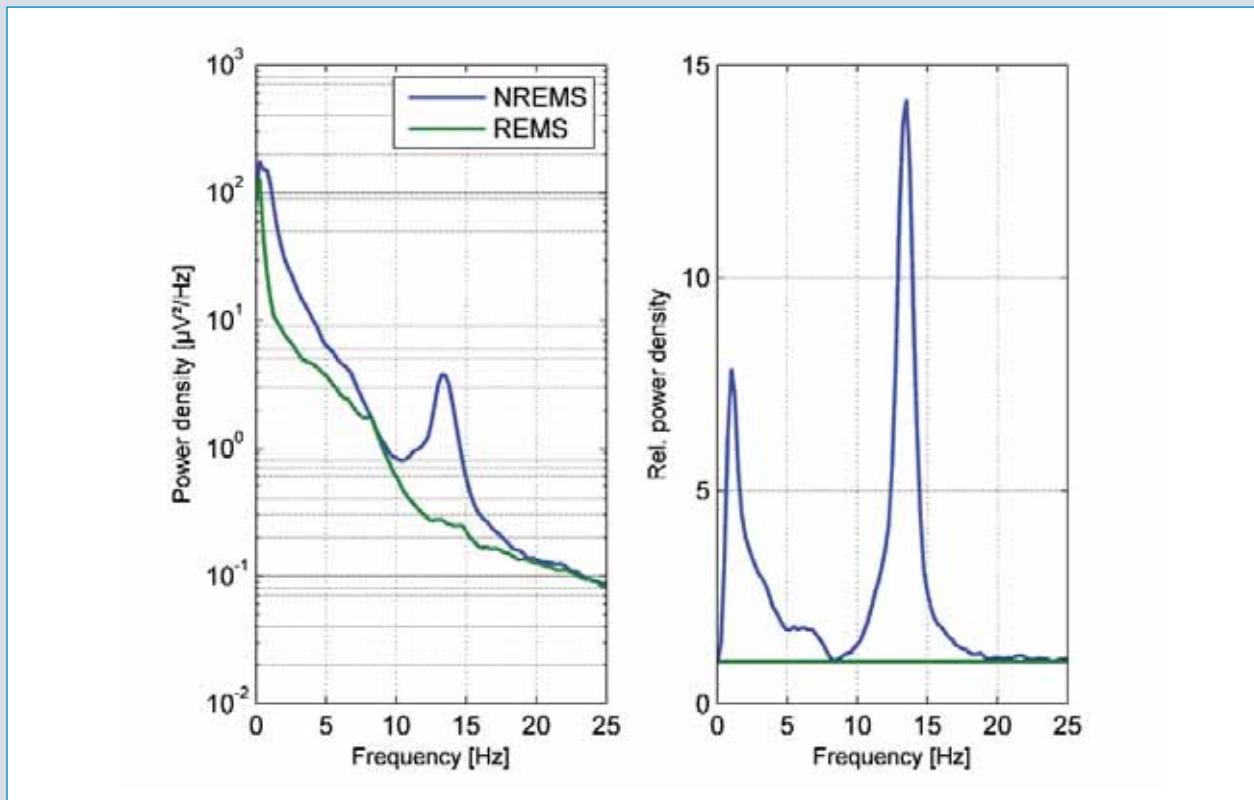
## Spectral analysis of the sleep EEG: theoretical background

Spectral analysis is a mathematical approach to quantify the EEG. It does not provide a biophysical model of EEG generation. Its purpose is the decomposition of signals such as the EEG, into its constituting frequency components. The fast Fourier transform (FFT; [5]) is a widely applied method for obtaining the EEG spectrum.

*Analog-to-digital (A/D) conversion, anti-aliasing filtering and calibration.* EEG signals are electrical potential differences that vary continuously over time. For data processing with a digital computer, signals need to be digitized. Analog-to-digital (A/D) conversion involves



**Figure 1:** **A** Sleep profile (hypnogram) and **B** color-coded power spectra of consecutive 20-s epochs (average of 5 spectra calculated for 4-s epochs; Hanning window). Data were sampled with 256 Hz. Spectra (derivation C3A2) are color coded on a logarithmic scale (0 dB = 1  $\mu$ V $^2$ /Hz; -10 dB  $\square$  20 dB). Sleep stages were visually scored for 20-s epochs (W: waking; M: movement time; R: REM sleep; 1 to 4: non-REM sleep stages 1 to 4).



**Figure 2:** **Left:** Average spectra of non-REM sleep (stages 2, 3, and 4) and REM sleep. **Right:** Non-REM sleep spectrum plotted relative to the REM sleep spectrum. Only 20-s epochs without artifacts were included in the average spectra. Same recording as in Figure 1.

sampling and quantization of the signals. The sampling frequency must respect the sampling theorem to avoid aliasing, i.e. mirroring of fast frequency components onto the low frequency range. This means that the sampling frequency must be equal to or higher than twice the frequency of the highest component present in the signal. In practice, adequate low-pass filtering is necessary prior to sampling to avoid aliasing. As a rule of thumb, the cut-off frequency of a low-pass anti-aliasing filter should be set at approximately 1/5 of the sampling rate. It should be kept in mind that after A/D conversion, aliasing effects can not be recognized or eliminated. The problem of aliasing is independent of the method used for further processing of the signal.

Prior to each recording, calibration of the recording equipment is highly recommended. One approach is to record a calibration signal (e.g. a 10 Hz sine wave with an amplitude of 50  $\mu$ V) of 20-s duration or longer. By doing so, the gain can easily be calculated and the spectra scaled properly.

**Spectral analysis.** Spectral analysis seeks to describe the frequency content of a signal based on a finite set of data. The literature on spectral estimation and time series is extensive. For a sound mathematical background see e.g. [6 - 8]; for tutorial texts on spectral analysis of the EEG see e.g. [9 - 11].

The **power density spectrum or power spectrum** displays the distribution of power or variance over the frequency components of a signal. It is defined as the Fou-

rier transform of the autocorrelation function.

In practical applications, spectra are estimated by the discrete Fourier transformation based on data of finite length. Power density spectra can be estimated by the "periodogram method" [12]. To this effect, the signal is divided into segments, which may overlap. These segments are weighted (multiplied) by a non-rectangular window function to reduce edge effects (leakage) prior to the FFT. The FFT results in a complex spectrum. The absolute values are squared to obtain power density values. To estimate the power density spectrum it is advisable to average over several segments or smooth over frequency bins in order to reduce the variance of the estimate.

The frequency resolution is given by the inverse of the length of the segment in time. For example, with a segment length of 4 s the frequency resolution is 0.25 Hz; averaging over 5 segments will then provide a power density spectrum for a 20-s epoch, a commonly used time interval for scoring sleep stages. A further constraint in some FFT routines is that the number of data points used has to be a power of 2 (i.e. 64, 128, 256, 512, etc). Therefore, the segment length may also depend on the sampling rate, e.g. with a rate of 100 Hz possible segment lengths are 1.28 s, 2.56 s, 5.12 s, etc.

The units of power density values are expressed either in  $V^2/Hz$  or  $\mu V^2/Hz$ . When looking at broad bands, e.g. the delta band (0.7 - 4.5 Hz; **Figure 3B**), one must integrate (sum) over the appropriate frequency range

while taking into account the frequency resolution (bin width). The resulting units of power are  $V^2$  or  $\mu V^2$ .

A requirement of the Fourier transform is that the signal is stationary in the time window over which the transform is applied. The EEG, and in particular the sleep EEG, however, is a non-stationary signal with typical changes in total power as a function of the non-

EEG signal. The major problem is the dependency of measures in higher frequency bands on those in lower frequency bands. Particularly, incidence measures of higher frequencies are a mirror image of low frequency activity and thus may lead to misinterpretations [15]. Therefore, PAA should be applied only to band-pass filtered signals. Signal distortion through filtering can be

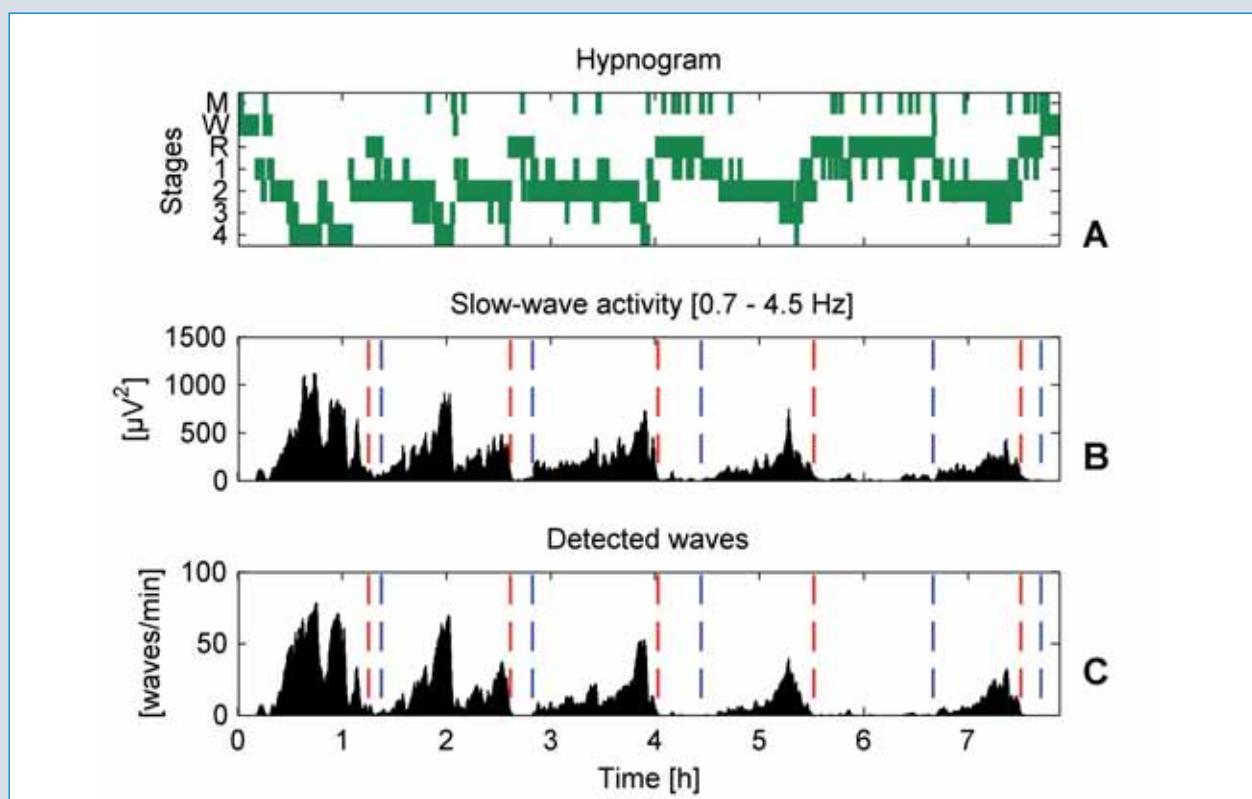


Figure 3: Sleep profile (hypnogram), slow-wave activity and number of detected waves of a single individual during baseline sleep. **A** Hypnogram (M: movement time; W: wake; R: REM sleep; 1-4: NREM sleep stages 1-4). **B** Slow-wave activity (spectral power in the range of 0.7-4.5 Hz). **C** Number of half-waves per min detected with an absolute threshold of 37.5  $\mu V$ . Dashed lines delimit the beginning (red) and end (blue) of REM sleep episodes. Data were sampled with 128 Hz.

REM-REM sleep cycle (Figure 3B). Nevertheless, by selecting short epochs in which the parameters of interest vary minimally, the requirements for stationarity may be fulfilled (quasi stationarity). The choice of the epoch length is a compromise between frequency resolution and stationarity. For spectral analysis of the sleep EEG, epochs of 2 to 10 s are most often used.

**Period-amplitude analysis (PAA).** An alternative approach to spectral analysis is analyzing signals in the time domain. Salzberg et al. [13] introduced period analysis of the EEG by classifying intervals between zero crossings into various frequency bands. Feinberg et al. [14] published a detailed description of an algorithm for period-amplitude analysis (PAA), which promoted its application in sleep research. PAA appears to be an attractive method because (1) its concept is straightforward and easy to understand and (2) it provides separate measures for the incidence and amplitude of waves. Problems arise, however, if PAA is applied to the raw

avoided by using digital filters with zero or linear phase-shifts. PAA after band-pass filtering can be useful to analyze phasic events.

#### Spectral analysis of the sleep EEG: applications

Figure 1 illustrates color-coded power spectra of an entire nights' sleep. Spectral activity is markedly modulated by the non-REM-REM sleep cycle. Delta activity (<4.5 Hz) and spindle frequency activity (12 - 14 Hz) are distinct features of non-REM sleep. They can be identified in the color plot by the presence of warm colors. The absence of activity in these frequency bands is a marker of REM sleep. Alpha activity (approx. 10 Hz) is present during waking prior to sleep onset. This quantitative analysis provides a clear overview of the structure of a sleep recording even if sleep stages have not yet been visually scored.

All-night average EEG power spectra in non-REM and REM sleep are depicted in **Figure 2**. In the non-REM sleep spectrum the greatest power is observed in the delta range and a clear peak is present in the spindle frequency range (around 13 Hz). To visualize the differences between non-REM and REM sleep spectra, their ratios were calculated (**Figure 2**, right). The relative spectrum revealed peaks in the delta and spindle range that are typical of non-REM sleep. Below 15 Hz, power in non-REM sleep usually exceeds power in REM sleep.

One of the most important functional EEG variables is referred to as "slow-wave activity". It is equivalent to "delta activity" and encompasses components of the EEG signal in the frequency range of approximately 0.5 to 4.5 Hz as obtained by spectral analysis (**Figure 3B**) or other methods of EEG analysis (**Figure 3C**). It is modulated by the non-REM-REM sleep cycle and exhibits a declining trend in the course of the night. Slow-wave activity in the first non-REM sleep episode increases proportional to the duration of prior wakefulness and is enhanced after prolonged wakefulness compared to the corresponding baseline sleep period.

An example of PAA is illustrated in **Figure 3**. Half-waves were determined as negative or positive deflections between two consecutive zero crossings in the band-pass filtered signal (0.5 - 2 Hz) and an amplitude threshold of  $\pm 37.5 \mu\text{V}$  was applied, corresponding to the scoring rules of slow waves ( $75 \mu\text{V}$  peak-to-peak; [3]). The frequency of the half-waves was calculated as the inverse of the period, i.e. twice the time interval between the two zero crossings characterizing the half-wave. Data of a single individual during baseline sleep are illustrated in **Figure 3**. Slow-wave activity showed the typical decline in the course of sleep and is markedly modulated by the non-REM-REM sleep cycle (**Figure 3A, B**). The number of waves per min with an absolute amplitude larger than  $37.5 \mu\text{V}$  (**Figure 3C**) closely resembled the profile of slow-wave activity (Pearson's correlation coefficient  $r=0.724$ ).

### EEG topography: Global versus local aspects of sleep

The increasing ease of recording the sleep EEG from multiple derivations combined with the availability of computer programs to analyse and visualize the data, have made it possible to explore the sleep process as a function of brain region. A number of researchers have investigated whether sleep represents a global or a local brain process (see [2] for an overview). The observations that dolphins do not exhibit "deep" slow wave sleep in both hemispheres simultaneously, and that the selective deprivation of slow wave sleep in one hemisphere gives rise to a unihemispheric slow wave sleep rebound in the hemisphere kept awake [16, 17] showed that the sleep process does not necessarily encompass the entire brain. Hypotheses have been advanced im-

plying that regional increases in neuronal activity and metabolic demand during wakefulness may result in selective changes in EEG synchronization of these neuronal populations during NREM sleep [18, 19]. There is recent experimental support for a local, use-dependent facet of sleep regulation. In humans and rodents selective regional cerebral activation during waking was shown to give rise to a predominant increase of sleep intensity in the previously activated brain region as reflected by enhancement of slow-wave activity [20-22].

Furthermore, topographical analyses of the sleep EEG have revealed regional differences. In particular, a sleep-dependent hyperfrontality of slow-wave activity was observed, both in baseline and recovery sleep after 40 h of sustained wakefulness (**Figure 4**, middle panels). Moreover, sleep deprivation was associated with an accentuation of the frontal predominance of the low-frequency EEG activity (**Figure 4**, right). It was hypothesized that the predominant increase of low frequency power in frontal areas after sleep deprivation may be due to a high 'recovery need' of the frontal heteromodal association areas of the cortex [23]. This is supported by PET studies showing a selective deactivation of frontal areas in non-REM sleep compared to waking [24] as well as during prolonged waking [25].

Further topographical aspects and their functional relevance are addressed and discussed in [23, 26] and functional aspects of sleep in a companion article within this issue [4b].

### Concluding remarks

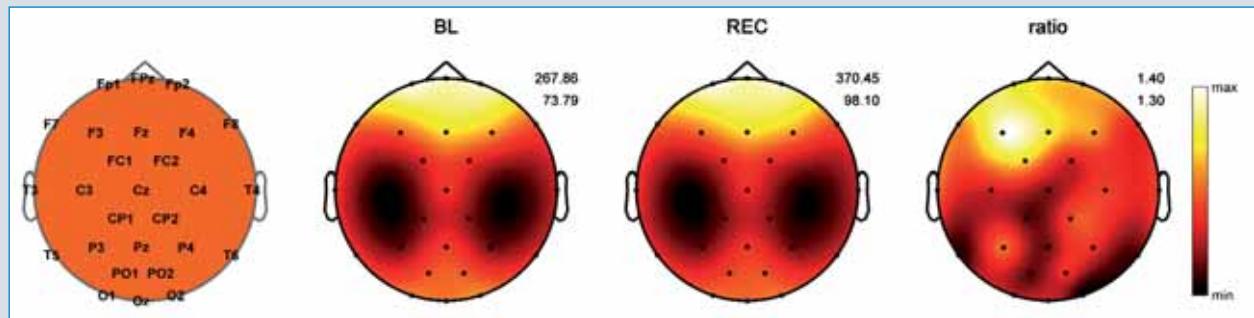
The basic steps of data acquisition and processing with a focus on spectral analysis have been discussed with an emphasis on sleep EEG data.

There is no standard representation of spectral EEG data. Spectra may be plotted in absolute units ( $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ ) or in relative units (%). Many standardization methods are possible: Each bin expressed as a percentage of the total power accentuates the predominance of certain frequency ranges; when expressed relative to the first non-REM sleep episode temporal changes are illustrated; if spectra of an experimental condition are expressed with respect to a baseline or placebo condition, treatment effects can be demonstrated.

If adequate attention and prudence are applied to the proper collection of EEG data, there are many interesting ways to analyze the data using quantitative methods. Further methods include wavelet analysis, independent component analysis, time-frequency and non-linear approaches.

### References

1. Dietsch G. Fourier-Analyse von Elektroenzephalogrammen des Menschen. *Pflügers Arch* 1932; 230: 106-112



**Figure 4:** Functional topography of non-REM sleep EEG power in the delta (0.75 - 4.5 Hz; slow-wave activity) band. **Left to right:** electrode placement according to the extended 10-20 system; slow-wave activity during baseline (BL); slow-wave activity during recovery sleep (REC) after 40 h of sustained wakefulness; ratio (recovery/baseline). Average data of 8 subjects are illustrated. Maps are based on 27 EEG derivations (average reference). Values are color coded and plotted at the corresponding position on the planar projection of the hemispheric scalp model. Values between electrodes were interpolated (biharmonic spline interpolation). Power and ratio maps were scaled separately to optimize contrast by using the full color range. Minima (min) and maxima (max) are indicated next to each map.

2. Borbély AA, Achermann P. *Sleep homeostasis and models of sleep regulation*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 405-417
3. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 1968
- 4a. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* 1st ed. Westchester, Illinois, USA: American Academy of Sleep Medicine, 2007
- 4b. Huber R. *Functional aspects of the sleep EEG*. *Epileptologie* 2009; 26: 34-41
5. Cooley WJ, Tukey JW. *An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series*. *Math Comput* 1965; 19: 297-301
6. Brigham EO. *The Fast Fourier Transform and Its Applications*. Englewood Cliffs NJ: Prentice-Hall, 1988
7. Kay SM. *Modern Spectral Estimation: Theory and Application*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1988
8. Priestley MB. *Spectral Analysis and Time Series*. London: Academic Press, 1981
9. Dumermuth G, Molinari L. *Spectral analysis of the EEG. Some fundamentals revisited and some open problems*. *Neuropsychobiology* 1987; 17: 85-99
10. Gasser T, Molinari L. *The analysis of the EEG*. *Stat Methods Med Res* 1996; 5: 67-99
11. Dumermuth G, Molinari L. *Spectral analysis of EEG background activity*. In: Gevins AS, Rémond A (eds): *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook*. Amsterdam: Elsevier, 1987: 85-130
12. Welch PD. *The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms*. *IEEE Trans Audio Electroacoustics* 1967; 15: 70-73
13. Salzberg B, Burch NR, McLennan MA et al. *A new approach to signal analysis in electroencephalography*. *IRE Trans med Electron* 1957; 8: 24-30
14. Feinberg I, March JD, Fein G et al. *Period and amplitude analysis of 0.5-3 Hz activity in NREM sleep of young adults*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 202-213
15. Geering BA, Achermann P, Eggimann F et al. *Period-amplitude analysis and power spectral analysis: a comparison based on all-night sleep EEG recordings*. *J Sleep Res* 1993; 2: 121-129
16. Mukhametov LM, Supin AY, Polyakova IG. *Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins*. *Brain Res* 1977; 134: 581-584
17. Mukhametov LM. *Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, Inia geoffrensis*. *Neurosci Lett* 1987; 79: 128-132
18. Krueger JM, Obá F, Jr. *A neuronal group theory of sleep function*. *J Sleep Res* 1993; 2: 63-69
19. Benington JH, Heller HC. *Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep*. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 347-360
20. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M et al. *Local sleep and learning*. *Nature* 2004; 430: 78-81
21. Kattler H, Dijk DJ, Borbély AA. *Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans*. *J Sleep Res* 1994; 3: 159-164
22. Vyazovskiy VV, Borbély AA, Tobler I. *Interhemispheric sleep EEG asymmetry in the rat is enhanced by sleep deprivation*. *J Neurophysiol* 2002; 88: 2280-2286
23. Finelli LA, Borbély AA, Achermann P. *Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram*. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 2282-2290
24. Maquet P. *Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography*. *J Sleep Res* 2000; 9: 207-231
25. Thomas M, Sing H, Belenky G et al. *Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity*. *J Sleep Res* 2000; 9: 335-352
26. Tinguely G, Finelli LA, Landolt HP et al. *Functional EEG topography in sleep and waking: State-dependent and state-independent features*. *Neuroimage* 2006; 32: 283-292

#### Address for correspondence:

**Prof. Peter Achermann**  
**University of Zurich**  
**Institute of Pharmacology and Toxicology**  
**Section of Chronobiology & Sleep Research**  
**Winterthurerstrasse 190**  
**CH 8057 Zurich**  
**phone 0041 44 6355954**  
**fax 0041 44 6355707**  
**acherman@pharma.uzh.ch**

## Functional Aspects of the Sleep EEG\*

**Reto Huber,**  
University Children's Hospital, Zurich

### Summary

Only the recording of brain electrical activity (electroencephalogram, EEG) during sleep revealed that sleep is an active process that is tightly regulated. Thus, every night we cycle through a seemingly predefined series of discrete states (NREM and REM sleep) each with its characteristic EEG activity pattern. Sleep need is also regulated and depends to a large extent on how long we stay awake. Moreover, the longer we stay awake the more intense sleep becomes. The quantitative analysis of the sleep EEG led to the discovery of slow-wave activity (EEG power below 4.5 Hz) as a marker of sleep intensity, which closely reflects the homeostatic regulation of sleep. A recent hypothesis about the function of sleep attributes a central role in the maintenance of cortical connections, i.e. synapses, to this major EEG characteristic of NREM sleep. According to the synaptic homeostasis hypothesis, NREM sleep rich of slow waves favours the cleaning or recalibration of cortical connections, making them more efficient for signal transduction. Such increased efficiency of synapses might be responsible for the widely observed sleep dependent performance improvements. The clinical impact of the synaptic homeostasis hypothesis is exemplified by a potential relationship between the increased seizure risk during deep NREM sleep and changes in cortical signal transduction.

Epileptologie 2009; 26: 34 – 41

**Key words:** Electroencephalogram, slow waves, sleep homeostasis, synaptic plasticity

### Funktionelle Aspekte des Schlaf-EEGs

Erst die Ableitung der elektrischen Hirnaktivität (Elektroenzephalogramm, EEG) während des Schlafes zeigte, dass der Schlaf ein aktiver, eng regulierter Prozess ist. So durchleben wir jede Nacht eine scheinbar vordefinierte Serie von diskreten Stadien (NREM- und REM-Schlaf), jedes mit seinem charakteristischen EEG-Aktivitätsmuster. Auch das Schlafbedürfnis ist reguliert und hängt grösstenteils von der vorgängigen Wachdauer ab. Ausserdem nimmt die Schlafintensität mit zunehmender Wachdauer zu. Die quantitative Analyse des Schlaf-EEGs führte zur Entdeckung der langsamwelligen Aktivität (EEG-Aktivität unter 4.5 Hz) als Marker der Schlafintensität, welche die homöostatische Regulation des Schlafes präzise reflektiert. Eine kürzlich

postulierte Hypothese über die Funktion des Schlafes weist dieser langsamwelligen Aktivität eine zentrale Rolle in der Erhaltung kortikaler Verbindungen oder Synapsen zu. Die synaptische Homöostase-Hypothese besagt, dass NREM-Schlaf mit vielen langsamten Wellen verantwortlich für das „Säubern“ oder Kalibrieren von kortikalen Verbindungen ist. Dies führt zu einer Effizienzsteigerung der Signalübertragung, welche für die vielfach beobachtete schlafabhängige Leistungssteigerung verantwortlich sein könnte. Der klinische Einfluss der synaptischen Homöostase-Hypothese wird anhand des möglichen Zusammenhangs zwischen dem erhöhten Epilepsieanfallsrisiko im Tiefschlaf und Änderungen der kortikalen Signalübertragung dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Elektroenzephalogramm, langsame Wellen, Schlafhomöostase, synaptische Plastizität

### Aspects fonctionnels de l'EEG du sommeil

Il a fallu l'invention de l'électroencéphalogramme (EEG), donc la possibilité d'étudier les signaux électriques produits par le cerveau pendant le sommeil, pour prouver que le sommeil était un processus actif étroitement régulé. Ainsi, nous traversons chaque nuit une série de stades discrets (sommeil NREM et REM) apparemment prédefinis dont chacun présente un schéma d'activité EEG caractéristique. Le besoin de dormir est lui aussi régulé et dépend en grande partie de la durée de la phase d'éveil qui l'a précédé. De plus, l'intensité du sommeil croît à mesure que la phase d'éveil a été longue. L'analyse quantitative de l'EEG du sommeil a révélé l'activité à ondes lentes (activité EEG inférieure à 4.5 Hz) en tant que marqueur de l'intensité du sommeil qui reflète avec précision la régulation homéostatique du sommeil. Une hypothèse récemment postulée au sujet de la fonction du sommeil attribue à cette activité à ondes lentes un rôle central dans la conservation des liaisons corticales ou synapses. L'hypothèse de l'homéostasie synaptique postule que le sommeil NREM avec ses nombreuses ondes lentes est responsable de « l'épuration » ou du calibrage des liaisons corticales. Il en résulte une meilleure efficience dans la transmission des signaux qui pourrait être responsable de l'augmentation de performance dépendante du sommeil souvent

### \*Acknowledgments

Work supported by SNF Professorship grant PP00A-114923



ein Medikament, zwei Indikationen

40 Jahre



## 40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie

APA 2002\*



## Stimmungsstabilisator erster Wahl

**DEPAKINE®.** Zusammensetzung: Chrono 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg; Natrii valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg; Natrii valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natrii valproas 400 mg/4 ml Sirup; Natrii valproas 300 mg/5 ml Lösung; Natrii valproas 300 mg/1 ml. **Indikationen:** Generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundär generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chrono: Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. Dosisierung: Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronoform. Bipolaren Störungen: Empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss den individuellen klinischen Antworten angepasst werden. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentös. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrin. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten, notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Unerwünschte Wirkungen: Thrombozytopenie, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Somnolenz, Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe, Hepatopathien. Interaktionen: Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). Schwangerschaft/Stillzeit: Wenn eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. Packungen: Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100\*, Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60\*. Depakine Sirup 300 mg/5ml 300 ml\*, Depakine Trockensub c solv 400 mg Stechamp 4 ml, Depakine Tropfen 300 mg/ml 60 ml\*. Verkaufsform: B. Vertrieb: sanofi aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / GE. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder [www.documed.ch](http://www.documed.ch). \*Kassenzulässig.

\* American Psychiatric Association 2002. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder.



# Orfiril® Injektionslösung Valproat



## **Neu:**

**3 ml Ampulle à 300 mg / 5 Stk.**

## **Orfiril® Injektionslösung – die weltweit erste spritzfertige Valproat-Injektionslösung**

[www.desitin.ch](http://www.desitin.ch)

 DESITIN

ZNS im Fokus - Menschen im Blick

constatée. L'influence clinique de l'hypothèse de l'homéostasie synaptique est présentée à l'appui de la relation possible entre le risque accru de crises épileptiques en phase de sommeil profond et des modifications de la transmission de signaux corticaux.

**Mots clés :** électroencéphalogramme, ondes lentes, homéostase du sommeil, plasticité synaptique

## Introduction

For a long time it was believed that sleep is a passive process, whereby a brain deprived of sensory input would shut down its activity and fall asleep. However, we know by now that during sleep the brain does not shut down at all. On the contrary, it shows orchestrated and well defined patterns of activity [1]. In particular the introduction of continuous recordings of brain electrical activity (electroencephalogram, EEG) during sleep and wakefulness [2] has greatly enriched the study of sleep. Not only has it allowed to better distinguish waking from sleep but it also has led to the discovery of rapid eye-movement (REM) sleep as a specific state, different from non-REM (NREM) sleep [3].

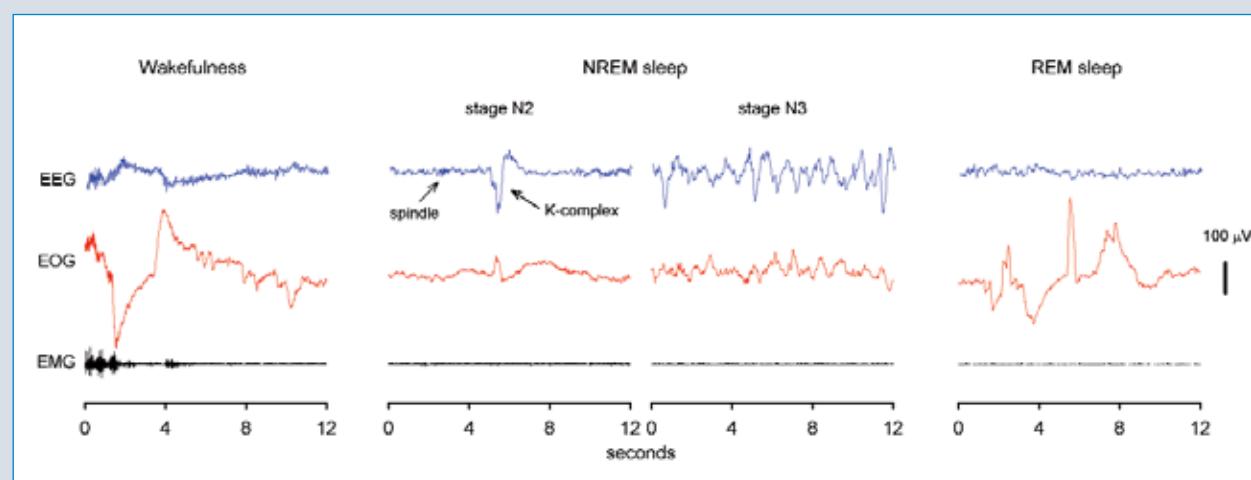
## Sleep stages

EEG recordings revealed specific activity patterns for each vigilance state (Figure 1). Thus, wakefulness is reflected in the EEG by low voltage, fast frequency activities – also called as desynchronized or activated EEG. When eyes close in preparation for sleep, EEG alpha activity (8-13 Hz) becomes prominent, particularly in occipital regions. Such alpha activity is thought to correspond to an “idling” rhythm in visual areas. When we

fall asleep we gradually disconnect from the environment. Under normal circumstances we enter sleep via NREM sleep. NREM sleep is subdivided into different stages: A transitional state, stage 1 (N1), characterized by loss of alpha activity and the appearance of a low-voltage mixed-frequency EEG pattern with prominent theta activity (3-7 Hz). Stage 1 progresses into NREM sleep stage 2 (N2), in which the EEG shows prominent sleep spindles, brief sequences of waves at around 12-15 Hz. Finally, we enter deep NREM sleep, stage 3 (N3), where the EEG dramatically changes and now shows high voltage, slow frequency waves at around 1-2 Hz, which is why this stage is also known as slow wave sleep. During NREM sleep the transition from the low-voltage, fast activity EEG observed during wakefulness to the characteristic EEG of NREM sleep is due to the occurrence of brief periods of hyperpolarization, also called *down states*, in thalamocortical and cortical neurons (for reviews see: [4]). The resulting slow oscillation is found in virtually every cortical neuron, and is synchronized across much of the cortical mantle by cortico-cortical connections, which is why the EEG records high-voltage, low frequency waves. In the course of a night NREM sleep alternates with REM sleep. During REM sleep the EEG shows low voltage, fast activity similar to wakefulness, which is why it is also referred to as paradoxical sleep [5].

## Sleep quality and sleep homeostasis

It was discovered early on that arousal thresholds – measured for example as the duration of an acoustic stimulus required to awaken a sleeping subject – is positively correlated with the amount of slow-waves in the EEG of NREM sleep. It was also noticed that high amplitude slow waves predominate the first two hours



**Figure 1: Vigilance states.** 12-s Electroencephalogram (EEG), electromyogram (EMG) and electrooculogram (EOG) traces are plotted for the three vigilance states wakefulness, NREM sleep and REM sleep. NREM sleep is subdivided into 3 sub-states of which stage N2 and N3 are illustrated. Stage N3 is also called slow-wave sleep. The typical EEG features of human stage 2 sleep, spindles and K-complexes are highlighted by arrows. EEG calibration marks correspond to 100 µV2/0.25Hz.

of sleep and decrease thereafter [6]. It was later shown that the amount of slow wave sleep is positively correlated with the duration of prior waking [7]. The positive relationship between slow waves and the duration of wakefulness is best seen under the influence of sleep deprivation. If we are not allowed to sleep and are forced to stay awake longer than usual, sleep pressure mounts and soon becomes overwhelming. Thus, sleep is homeostatically regulated: the longer we stay awake, the longer and more intensely we sleep afterwards: arousal thresholds increase, and during NREM sleep the amplitude and prevalence of slow waves becomes much higher.

## Two process model of sleep regulation

The two process model of sleep regulation provides a conceptual framework that is frequently used in the interpretation of sleep studies. This model postulates that sleep propensity is determined by the interaction of a homeostatic process S and a circadian process C [8]. Process S increases during waking and decreases during sleep. An important advance has been the demonstration that Process S is reflected accurately by the amount of slow wave activity (SWA, electroencephalographic (EEG) power in the low frequency range between 0.5 and 4.5 Hz) during NREM sleep [8, 9]. As repeatedly shown in both humans and mammals, SWA increases exponentially with the duration of prior wakefulness and decreases exponentially during sleep, thus reflecting the accumulation of sleep pressure during wake-

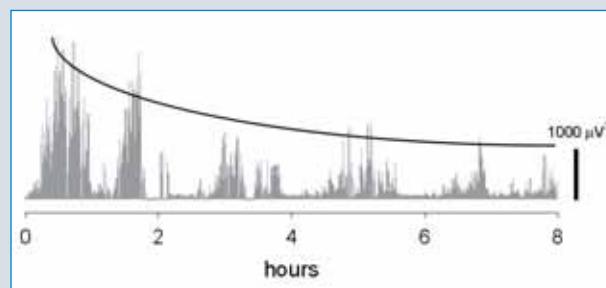
olds is reached by process S a sleep episode is terminated or initiated.

One important concept of the model is that NREM sleep loss can be recovered by an intensification of NREM sleep, reflected in a SWA increase, and not necessarily by an increase in duration. A second important concept is that the homeostatic and the circadian processes operate independently. This has been confirmed by sleep deprivation studies in SCN-lesioned rats. These animals no longer exhibit circadian modulation of sleep and wakefulness. Nevertheless sleep deprivation still results in an increase of SWA [10].

The two process model of sleep regulation has been tested under numerous experimental designs [11] and in several mammalian species including: rats, guinea pigs, and mice [12]. In these studies predictions of the time course of Process S are based on a mathematical model of its dynamics [13]. Such an approach allows a precise quantification of the dynamics of Process S and has been used to search for genes underlying the homeostatic regulation of sleep [14].

## Functions of sleep

Why we sleep is one of the most mysterious remaining questions in biology. The simplest possible answer would be that sleep is just a time filler, a way to avoid trouble at times of day (or night) during which it is not safe to look for food or mates. Depending on the species, both the amount and the quality of sleep might be adjusted so as to fit the ecological niche. However, such an ecological hypothesis seems at odds with some key observations. First, sleep appears to be universal. All animal species studied so far sleep, from invertebrates such as fruit flies and bees to birds and mammals [12]. Even animals who need continuous vigilance while swimming or flying, for example certain dolphins and migrating birds, have developed alternating unihemispheric sleep rather than eliminating sleep altogether [15]. If sleep were dispensable, one would think that in such cases it would have disappeared. Second, sleep is carefully regulated. As we have seen, the longer we stay awake, the more and the more intensely do we need to sleep. This homeostatic regulation of sleep appears too to be universal, not just in mammals and birds, but even in fruit flies [12, 16]. Usually, if something is regulated, it serves some important function. Third, lack of sleep has deleterious consequences, especially for the brain. In humans, for example, the most prominent effect of total sleep deprivation, and even of sleep restriction (for several nights), is cognitive impairment, with striking practical consequences [17]. A sleep-deprived person tends to take longer to respond to stimuli, particularly when tasks are monotonous and low in cognitive demands. However, sleep deprivation produces more than just decreased alertness. Tasks emphasizing higher cognitive functions, such as logical reasoning,



**Figure 2: Slow-wave activity.** Time course of EEG slow-wave activity (power density in the 0.75–4.5 Hz frequency range) during an 8-h nocturnal sleep episode of a 23-year-old, healthy man. The solid line indicates the exponential decline of SWA during the night.

fulness and its release during sleep (Figure 2). Therefore, the immediate history of sleep and waking determines the level of Process S.

In contrast, process C does not depend on the prior history of sleep but is generated by an intrinsic pacemaker located in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus. Process C is thought to modulate the timing of sleep episodes by enforcing an upper and a lower threshold so that whenever one of these thresh-

encoding, decoding and parsing complex sentences; complex subtraction tasks and tasks involving a flexible thinking style and the ability to focus on a large number of goals simultaneously, are all significantly affected even after one single night of sleep deprivation [18]. Tasks requiring sustained attention, such as those including goal-directed activities, can be impaired by even a few hours of sleep loss [18]. For example, a recent study showed that medical interns make more frequent serious diagnostic errors when they worked frequent shifts of 24 hours or more than when they worked shorter shifts [19]. Only sleep and not rest can reverse these detrimental effects of sleep deprivation. As Dr. Rechtschaffen says: "You can rest all you like and you still need sleep." And finally, unless sleep served an important function, why should we engage every night in prolonged periods of immobility during which we are dangerously out of touch with the environment?

### Sleep and memory

In the last decade, numerous studies appeared that seem to support a role for sleep in learning and memory. Specifically, a growing number of studies have demonstrated that sleep can enhance performance of tasks learned during prior wakefulness [20]. This enhancement is not merely time-dependent, but specifically requires sleep, and is independent of circadian factors [21]. Using a variety of behavioral paradigms, evidence of sleep-dependent memory enhancement has been found in humans and nonhuman primates such as cats, rats, mice, and zebra finches [21]. Initial studies focused on a role for REM sleep [22], but more recent studies have emphasized the importance of NREM sleep [23], of specific components within NREM sleep such as spindles [24] and slow waves [16, 25], and of a combination of NREM and REM sleep [26]. Taken together, behavioral studies in humans and other species leave little doubt that sleep plays a critical role in learning and memory.

How sleep might promote performance enhancement is not yet understood. An intriguing possibility is that the off-line reactivation during sleep of circuits involved in learning during wakefulness, and perhaps the involvement of other, connected circuits, might promote memory consolidation. Several studies in animals have shown that, during NREM sleep after learning, there is an increased correlation in the firing of cells co-activated during learning tasks in prior waking, primarily in the hippocampus [27]. In humans, neuroimaging studies have shown that hippocampal areas that are activated during route learning in a virtual town are likewise activated during subsequent NREM sleep [28]. EEG studies have shown an increase in NREM spindle density after learning pairs of unrelated words as compared to a non-learning task [24]. Similar findings have been reported after learning a maze task [29]. Finally, high-

density EEG recordings show that a visuomotor learning task, compared to a control non-learning task, produces an increase in SWA that is localized to the brain region (right parietal cortex) that is known to be involved in learning the task [30]. Many unknowns remain, however. Whether sleep may favor the consolidation of newly established memories or the maintenance of older ones is not clear. The molecular correlates of such processes are still unclear. For example, molecular markers of memory acquisition are turned off during sleep [31], which may be advantageous given that the intense neural activity of sleep occurs while the animal is disconnected from the environment. Nevertheless, evidence exists that neural activity during NREM sleep may promote brain plasticity [32], especially in developing animals [33].

### Sleep and brain restitution

When we have been awake too long we say we are tired, and after sleep we feel refreshed. Not surprisingly, the most intuitively compelling idea about the function of sleep is that sleep may restore some precious fuel or energy charge that was depleted during wakefulness. It is likely that sleep may indeed reduce energy waste by enforcing body rest in animals with high metabolic rates. However, in humans the metabolic savings of spending the night asleep rather than quietly awake are no more than a slice of bread [34]. Moreover, we also say we are tired after muscle exertions, yet most bodily organs can recover through quiet wakefulness and do not need sleep. The notable exception is the brain: if we do not sleep, even though we may remain immobile, we rapidly suffer cognitive impairment. Therefore most researchers agree that sleep may be especially important for restoring the brain, and provide something not afforded by quiet waking. However, there is great uncertainty when it comes to what might actually accumulate (or deplete) during waking and be restored during sleep. A long search for humoral factors that might accumulate in the brain during wakefulness has not been successful [35]. One of the best studied substances is adenosine, not surprising given the well-known anti-sleep effect of the A1 antagonist caffeine [36]. Extracellular adenosine accumulates in the basal forebrain area during wakefulness, inhibiting cholinergic neurons and promoting sleep [37], although the importance of this feedback mechanism has recently been disputed [38]. Also, in humans, extracellular adenosine does not seem to accumulate in several brain areas as a function of previous wakefulness [39]. Prostaglandin D2, another sleep promoting substance, acting on the prostaglandin D (PGD) receptor, indirectly activates adenosine A2A-dependent pathways in the basal forebrain [40]. However, neither A1 nor PGD receptor knockout mice have abnormal baseline sleep. Similarly, a number of lymphokines, such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necro-

sis factor (TNF) alpha, modulate sleep. These effects are often species-specific and could be most relevant in the context of acute inflammation or infection. However, the TNF and IL-1 type I receptor knockouts have abnormal sleep, suggesting also a role in baseline sleep regulation [41].

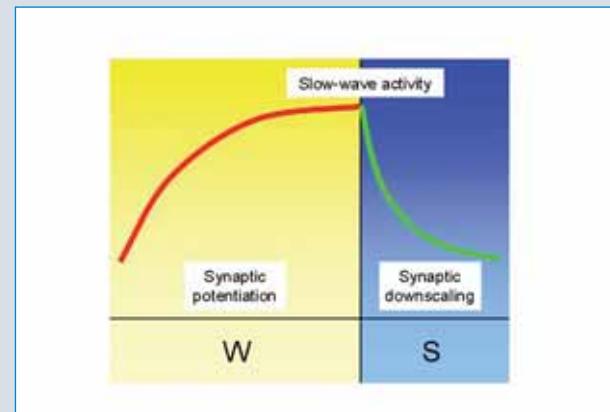
As an alternative, it has been suggested that sleep may favor not so much the elimination of some toxic factors accumulated during wakefulness, but rather the replenishment of some important resource, for instance glycogen in glial stores [42]. However, recent evidence shows that glycogen depletion may only occur in a few brain regions and only in certain strains of animals [43, 44]. The molecular changes that take place between wakefulness and sleep suggest other possibilities as well [45]: sleep could counteract synaptic fatigue by favoring the replenishment of calcium in presynaptic stores, the replenishment of glutamate vesicles, the resting of mitochondria, the synthesis of proteins, or the trafficking and recycling of membranes. Unfortunately, most of these possibilities remain unexplored.

Finally, sleep may not only be for the brain. There are indications that sleep plays a role in metabolic and endocrine regulation. For example, a recent study showed a close relationship between insulin sensitivity and the amount of slow-wave sleep [46].

### Sleep and synaptic homeostasis

Memory consolidation and brain restitution are important perspectives on the function of sleep that are not mutually exclusive. Recently a comprehensive hypothesis concerning the function of NREM sleep has been advanced, the synaptic homeostasis hypothesis [47, 48]; **Figure 3**). The hypothesis, which is broadly consistent with a large body of evidence, also makes specific suggestions concerning the mechanisms leading to the increase of EEG SWA as a function of prior wakefulness. The synaptic homeostasis hypothesis proposes that plastic processes occurring during wakefulness result in a net increase in synaptic strength in many brain circuits. The main function performed by sleep is to downscale synaptic strength to a baseline level that is energetically sustainable and beneficial for memory and performance. In other words, according to the synaptic homeostasis hypothesis, sleep is the price we have to pay for plasticity, and its goal is the homeostatic regulation of the total synaptic weight impinging on neurons. An appealing feature of the synaptic homeostasis hypothesis is that it reconciles the restorative, homeostatic function of sleep with its beneficial effects on learning and memory.

The main points of the hypothesis are as follows. During wakefulness, we interact with the environment and acquire information about it. The EEG is activated, neurons are tonically depolarized and spontaneously active [1], and the neuromodulatory milieu (for exam-



**Figure 3:** Synaptic homeostasis hypothesis. Synaptic strength increases during wakefulness (W) and is downscaled during sleep (S). The hypothesis proposes a close relationship between synaptic strength and sleep slow-wave activity (Figure reproduced from Tononi and Cirelli, 2006 [48]).

ple, a high level of noradrenaline, NA; [49]) favors the storage of information, which occurs largely through synaptic potentiation [50]. This potentiation occurs when the firing of a presynaptic neuron is followed by the depolarization or firing of a postsynaptic neuron, and the neuromodulatory milieu signals the occurrence of salient events [51]. A key functional corollary of the hypothesis is that, due to the net increase in synaptic strength, waking plasticity has a cost in terms of energy requirements, space requirements, supplies of key cellular constituents, and progressively saturates our capacity to learn. When we go to sleep, we become virtually disconnected from the environment [1]. Changes in neuromodulatory milieu trigger slow oscillations, comprising depolarized and hyperpolarized phases, which affect every neuron in the cortex, and that are reflected in the EEG as SWA [52]. The changed neuromodulatory milieu (e.g. low noradrenalin; [49]) also ensures that synaptic activity is not followed by synaptic potentiation, which makes adaptive sense given that synaptic activity during sleep is not driven by interactions with the environment. Since the average strength of synaptic interactions at the end of the wake period is high, neurons synchronize their firing better and the slow oscillations of early sleep are of high amplitude [53]. The slow oscillations, however, are not just an epiphenomenon of increased synaptic strength, but would have a role to play. Specifically, the repeated sequences of depolarization – hyperpolarization would lead to the downscaling of the synapses impinging on each neuron [54], meaning that they all would decrease in strength proportionally. The reduced synaptic strength reduces the amplitude and synchronization of the slow oscillations, which is reflected in a reduced SWA in the sleep EEG. Because of the dampening of the slow oscillation, downscaling is progressively reduced, making the process self-limiting when synaptic strength reaches a baseline level. By returning total synaptic weight to an appropriate baseline level, sleep enforces synaptic ho-

meostasis. Again, the key functional corollary is that synaptic homeostasis has benefits in terms of energy and space requirements, of the supply of key cellular constituents and, due to increased signal-to-noise ratios, in terms of learning and memory. Thus, when we wake up, neural circuits do preserve a trace of previous experiences, but are kept efficient at a recalibrated level of synaptic strength, and the cycle can begin again. The synaptic homeostasis hypothesis is based on a large number of observations at many different levels, from molecular and cellular biology to systems neurophysiology and neuroimaging (for more details see [47, 48]. The best electrophysiological and molecular evidence comes from a study in rats showing that wakefulness is associated with markers of cortical synaptic potentiation (e.g. increased number of synaptic AMPARs containing GluR1 subunits), whereas sleep is associated with markers of synaptic depression (e.g. dephosphorylation of synaptic GluR1; [55]). Moreover, the slopes of cortical evoked potentials, reflecting cortical excitability, increased after wakefulness and decreased after sleep. Other electrophysiological and behavioral evidence support the hypothesis [30, 56], but there are alternative explanations, and critical tests still need to be performed.

### Functions of sleep and epilepsy

Seizure activity is increased during NREM sleep. More specifically, a relationship between spike and wave (SW) seizures and the EEG correlates of slow-wave sleep was repeatedly demonstrated [57]. Moreover, the frequency of interictal spiking progressively increases with the depth of NREM sleep, reaching a maximum in stage N3 [58]. By contrast, SW seizures are decreased or totally absent during REM sleep [59]. Thus, the most salient state-specific components affecting seizure activity seem to be the degree to which cellular discharge patterns are synchronized [60]. As introduced above, during NREM sleep, virtually every cell in the brain discharges synchronously [1]. On the contrary, during REM sleep and alert waking, cells discharge asynchronously [61].

Sleep deprivation is a powerful activator of seizures in nearly all types of epilepsy [62]. The effect of sleep deprivation in provoking seizures is frequently exploited in epilepsy monitoring units [63]. And even healthy subjects without a previous history of seizure have an increased seizure risk after sleep deprivation [64]. This relationship between increased sleep pressure, i.e. after sleep deprivation, and the increased seizure risk might not be by coincidence. A possible explanation is related to the function of sleep. As proposed by the synaptic homeostasis hypothesis [47, 48] synaptic strength is highest at the beginning of a night, even more so after sleep deprivation. The level of synaptic strength or weight directly relates to the level of cortical excitability. The increased excitability might be responsible for

the increased seizure probability at the beginning of a night during deep sleep or after sleep deprivation. Increased excitability results in increased synchronization of activity particularly in the slow-wave frequency range [53]. Thus, the increased synchronization might be responsible for the increased seizure risk. In the course of a night, according to the synaptic homeostasis hypothesis, downscaling occurs and as a result cortical excitability progressively decreases, decreasing the risk for seizures. Sleep deprivation, on the other hand, results in increased cortical excitability as shown in normal volunteers by means of transcranial magnetic stimulation [65]. There are even indications that the increase in cortical excitability after sleep deprivation is syndrome dependently increased in epilepsy patients [66].

### What about REM sleep?

Even though much of the early research about the function of sleep was related to REM sleep, in the last decade NREM sleep got the center stage. Thus, right now, we even know less about functional aspects of the EEG during REM sleep [67]. We know that, as for NREM sleep, the amount of REM sleep is regulated. For example, when REM sleep is selectively deprived, the need for REM sleep increases and during recovery sleep is partially recovered [68]. Furthermore, several intensity parameters have been proposed for REM sleep. For example, rapid eye movement density and also EEG theta activity change as a function of prior sleep and waking [69, 70]. Most recently, theta activity during REM sleep was related to consolidation of emotional memories [71]. Using a nap paradigm the authors demonstrated a selective offline benefit of REM sleep on the consolidation of negative emotional memories. Specifically, the extent of right-dominant prefrontal theta activity during REM sleep correlated with the offline emotional memory advantage.

The controversy about the role of REM sleep in memory consolidation is best illustrated by a study where pharmacological REM sleep deprivation was used to study the effect of REM sleep suppression on memory consolidation [72]. In this study, the administration of selective serotonin or norepinephrine re-uptake inhibitors strongly reduced the amount of REM sleep, however, did not impair consolidation of skills or word-pairs in healthy men but rather enhanced gains in finger tapping accuracy.

Given the high spontaneous cortical activity, REM sleep could play a converse or similar role in synapse homeostasis as NREM sleep does [47]. Its steady depolarization and high spontaneous activity may result in strengthening of synaptic connections that are still effective after the downscaling during NREM sleep. Such a mechanism might be of particular importance during development when a high number of cortical connections are newly formed [73]. Interestingly, REM sleep

percentage is much higher in the first years of life [74]. An alternative functional consequence of the high spontaneous activity during REM sleep could be the cleansing of synapses. Uncorrelated spontaneous activity can lead to the cleansing of synapses, whereas correlated activity to a relative consolidation [73]. Thus, REM sleep could achieve, with different means, an effect partly similar to the downscaling of synapses during NREM sleep postulated by the synaptic homeostasis hypothesis [47].

### Concluding remarks

Sleep is tightly regulated and its EEG shows stage specific patterns. Several of these EEG patterns seem to be related to sleep functions. Particularly, slow-waves during NREM sleep appear to be closely related to synaptic homeostasis. If indeed sleep is responsible for synaptic downscaling, as proposed by the synaptic homeostasis hypothesis [47, 48], sleep may play a central role in maintaining a balance of synaptic strength, allowing us to continuously acquire new information throughout life. Finally, the manipulation or disturbance of sleep may interact with brain diseases related to changes in cortical connectivity and excitability. One example might be the amelioration of depressive symptoms after one night of sleep deprivation in depressed subjects [75]. Nevertheless, until we fully understand the mechanism underlying the regulation of sleep such relationships between alteration in cortical functioning and sleep remain purely correlative.

### References

1. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-685
2. Berger H. On the electroencephalogram of man. *Archiv Psychiatrie* 1929; 87: 527-570
3. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274
4. Llinás RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006; 95: 3297-3308
5. Jouvet M. Paradoxical sleep – a study of its nature and mechanisms. *Prog Brain Res* 1965; 18: 20-62
6. Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. *Am J Physiol* 1937; 119: 692-703
7. Webb WB, Agnew HW Jr. Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science* 1971; 174: 1354-1356
8. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204
9. Borbély AA, Achermann P. Homeostasis of human sleep and models of sleep regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 377-390
10. Tobler I, Borbély AA, Groos G. The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions. *Neuroscience letters* 1983; 42: 49-54
11. Daan S, Domien GMB, Borbély AA. Timing of human sleep – recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984; 246: R161-R178
12. Tobler I. Phylogeny of sleep regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 72-81
13. Achermann P, Borbély AA. Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci* 2003; 8: S683-S693
14. Franken P, Chollet D, Tafti M. The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control. *J Neurosci* 2001; 21: 2610-2621
15. Mukhametov LM. Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin, *Inia geoffrensis*. *Neuroscience Letters* 1987; 79: 128-132
16. Huber R, Hill SL, Holladay C et al. Sleep homeostasis in *Drosophila melanogaster*. *Sleep* 2004; 27: 628-639
17. Dinges DF. The state of sleep deprivation: From functional biology to functional consequences. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 303-305
18. Lim J, Dinges DF. Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 305-322
19. Barger LK, Ayas NT, Cade BE et al. Impact of extended-duration shifts on medical errors, adverse events, and attentional failures. *PLoS Med* 2006; 3: e487
20. Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to remember. *Neuroscientist* 2006; 12: 410-424
21. Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 2004; 44: 121-133
22. Karni A, Tanne D, Rubenstein BS et al. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 1994; 265: 679-682
23. Gais S, Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 2004; 11: 679-685
24. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 2002; 22: 6830-6834
25. Aeschbach D, Cutler AJ, Ronda JM. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J Neurosci* 2008; 28: 2766-2772
26. Stickgold R, James L, Hobson JA. Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1237-1238
27. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994; 265: 676-679
28. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 2004; 44: 535-545
29. Meier-Koll A, Bussmann B, Schmidt C, Neuschwander D. Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Percept Mot Skills* 1999; 88: 1141-1159
30. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature* 2004; 430: 78-81
31. Cirelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci* 2000; 20: 9187-9194
32. Jha SK, Jones BE, Coleman T et al. Sleep-dependent plasticity requires cortical activity. *J Neurosci* 2005; 25: 9266-9274
33. Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron* 2001; 30: 275-287
34. Horne JA. Sleep and body restitution. *Experientia* 1980; 36: 11-13
35. Borbély AA, Tononi G. The quest for the essence of sleep. *Daedalus* 1998; 127: 167-196
36. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004; 73: 379-396
37. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M et al. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265-1268

38. Blanco-Centurion C, Xu M, Murillo-Rodriguez E et al. Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. *J Neurosci* 2006; 26: 8092-8100
39. Zeitzer JM, Morales-Villagra A, Maidment NT et al. Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study. *Sleep* 2006; 29: 455-461
40. Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 33-38
41. Krueger JM, Obal FJ, Fang J et al. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann NY Acad Sci* 2001; 933: 211-221
42. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 347-360
43. Franken P, Gip P, Hagiwara G et al. Changes in brain glycogen after sleep deprivation vary with genotype. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R413-419
44. Gip P, Hagiwara G, Ruby NF, Heller HC. Sleep deprivation decreases glycogen in the cerebellum but not in the cortex of young rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R54-59
45. Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron* 2004; 41: 35-43
46. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1044-1049
47. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 2003; 62: 143-150
48. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 49-62
49. Cirelli C, Tononi G. Locus ceruleus control of state-dependent gene expression. *J Neurosci* 2004; 24: 5410-5419
50. Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 2002; 420: 788-794
51. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-39
52. Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 2003; 37: 563-576
53. Esser SK, Hill S, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep* 2007; 30: 1617-1630
54. Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 97-107
55. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M et al. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience* 2008; 11: 200-208
56. Huber R, Tononi G, Cirelli C. Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep* 2007; 30: 129-139
57. Kellaway P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26(Suppl 1): S15-30
58. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 290-297
59. Frank G. A study of the inter-relations of spike discharge density and sleep stages in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 26: 238
60. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(Suppl 2): S9-S18
61. Siegel JM. Mechanisms generating REM sleep. In: Dement WC, Kryger MH, Roth T (eds): *Principles and Practice of Sleep Disorders Medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994: 125-144
62. Gastaut H, Tassinari CA. Triggering mechanisms in epilepsy. The electro-clinical point of view. *Epilepsia* 1966; 7: 85-138
63. Kotagal P, Yardi N. The relationship between sleep and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 42-49
64. Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol* 1984; 1: 83-101
65. Scalise A, Desaiato MT, Gigli GL et al. Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. *Sleep* 2006; 29: 1595-1598
66. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M et al. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. *Neurology* 2006; 67: 1018-1022
67. Horne JA. REM sleep – by default? *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 777-797
68. Endo T, Roth C, Landolt HP et al. Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am J Physiol* 1998; 274: R1186-1194
69. Lucidi F, Devoto A, Violani C et al. Rapid eye movements density as a measure of sleep need: REM density decreases linearly with the reduction of prior sleep duration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 556-561
70. Tinguley G, Finelli LA, Landolt HP et al. Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage* 2006; 32: 283-292
71. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP. REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex* 2008 (Epub ahead of print)
72. Rasch B, Pommer J, Diekelmann S, Born J. Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci* 2008 (Epub ahead of print)
73. Cohen-Cory S. The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science* 2002; 298: 770-776
74. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966; 152: 604-619
75. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361-377

#### Address for correspondence:

**Prof. Dr. Reto Huber, PhD**  
**University Children's Hospital Zurich**  
**Steinwiesstrasse 75**  
**CH 8032 Zurich**  
**phone 0041 44 2668160**  
**fax 0041 44 2667165**  
**reto.huber@kispi.uzh.ch**

## Epilepsie-Liga-Mitteilungen

### Palliative Epilepsiechirurgie

Nach entsprechenden Vorarbeiten einer Kommission „Palliative Epilepsiechirurgie“ der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie unter der Federführung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. Thomas Grunwald vom Schweizerischen Epilepsie-Zentrum hat das Bundesamt für Gesundheit am 10. Dezember 2008 mitgeteilt, dass die Eidg. Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK) in ihrer Sitzung vom 11.9.2008 die Gesundheitsleistung "Palliative Chirurgie der Epilepsie" anhand der über mehrere Jahre eingereichten Dokumentationen (letztes Reporting am 15.4.2008) bewertet hat.

Das Eidg. Departement des Innern (EDI) hat am 10.12.2008 daraufhin in Kenntnis der Empfehlungen der ELGK eine Änderung der Krankenpflege-Leistungsverordnung Anhang 1 vorgenommen, wonach die Palliative Chirurgie der Epilepsie durch Balkendurchtrennung (Kallosotomie), Multiple subpiale Operation nach Morrell-Whisler (multiple subpiale Transsektion, MST) sowie die Vagusnervstimulation (VNS) aus der Registerpflicht herausgenommen wurden und die Leistung damit definitiv leistungspflichtig ist.

Konkret gelten dabei die folgenden drei Voraussetzungen:

- Kostenübernahme nur auf vorgängige besondere Gutsprache des Versicherers und mit ausdrücklicher Bewilligung des Vertrauensarztes oder der Vertrauensärztin.
- Sofern die Abklärung ergibt, dass eine kurative "Herdchirurgie" nicht indiziert ist und mit einem palliativen Verfahren eine verbesserte Anfallskontrolle und Lebensqualität ermöglicht wird.
- Abklärung und Durchführung an einem Epilepsiezentrums, das über die nötige diagnostische Infrastruktur, insbesondere Elektrophysiologie, MRI über Neuropsychologie sowie über die chirurgisch-therapeutische Erfahrung und adäquate Nachbehandlungsmöglichkeiten verfügt.

Es ist sowohl für die betroffenen Patienten als auch für die behandelnden und betreuenden Ärzte sehr erfreulich, dass die mehrjährige Arbeit der Kommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie dazu geführt hat, dass kein jährliches Register mehr geführt werden muss, keine entsprechende Berichte mehr verfasst und keine weiteren Anträge auf Entlassung aus der Evaluation mehr gestellt werden müssen!

*Dr. med. Günter Krämer*

### Mitgliederversammlung 2009

Die nächste Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga findet statt am **Donnerstag, 14. Mai 2009**, um 18 Uhr in Luzern anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN).



# Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

**Epilepsie und Autofahren**

Richtlinien zur Fahrtauglichkeit der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Epilepsie-Verkehrsrichtlinien  
Fahrtauglichkeitsschein für Epileptiker  
Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.



Bestellgutschein

D F I Senden Sie mir bitte:

- Flyer „Epilepsie im Alter“
  - Flyer „Mann und Epilepsie“
  - Flyer „Was ist Epilepsie“
  - Flyer „Ursachen von Epilepsien“
  - Flyer „Merkmale von Anfällen“
  - Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
  - Flyer „Medikamentöse Behandlung“
  - Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
  - Flyer „Frau und Epilepsie“
  - Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
  - Flyer „Reisen und Epilepsie“
  - Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
  - Flyer „Autofahren und Epilepsie“
  - Liste des Informationsmaterials
  - Fachzeitschrift „Epileptologie“
  - „Epilepsie News“
  - Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
  - Ratgeber für Legate
  - Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“
  - DVD „Signs of Epileptic Seizures“
- (englisch)

Ich (wir) möchte(n):

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



## Informationsflyer

Die Informationsflyer der Epilepsie-Liga über die gefragtesten Themen rund um die Krankheit Epilepsie eignen sich gut fürs Wartezimmer oder für die Abgabe an Patientinnen und Patienten.

Schüler, die eine Arbeit schreiben wollen, Samaritervereine, die eine Schulung planen, Angehörige von Epilepsiebetroffenen, die sich Sorgen machen: Sie alle finden in den Informationsflyern nützliche Antworten.

Bestellen Sie unter [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch), Tel. 043 488 67 77 oder mit der angehefteten Bestellkarte.

|       |         |           |               |                |
|-------|---------|-----------|---------------|----------------|
| eMail | Telefon | PLZ   Ort | Strasse   Nr. | Name   Vorname |
|       |         |           |               |                |
|       |         |           |               |                |
|       |         |           |               |                |
|       |         |           |               |                |



Bitte frankieren

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**

Seefeldstrasse 84  
Postfach 1084  
CH 8034 Zürich

## Epilepsie-Liga-Mitteilungen

### Ausschreibung – Forschungsförderung

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

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

**CHF 20'000.–**

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte 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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2010**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084  
8034 Zürich  
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78  
info@epi.ch**

### Vorschau Epileptologie 2 | 2009

#### Status epilepticus and its frontiers

##### Definition and epidemiology

*Prof. Giancarlo Logroscino | Bari*

##### Pathophysiology

*PD Dr. Martin Holtkamp | Berlin*

##### Nonconvulsive SE

*PD Dr. Stephan Rüegg | Basel*

##### Imitators

*Prof. Pierre Thomas | Nice*

##### Treatment

*Dr. Andrea O. Rossetti | Lausanne*

##### Prognosis

*Prof. Peter W. Kaplan | Baltimore*

### Ausschreibung – Promotionspreis

**Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) 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 Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind bis zum **31.12.09** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 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).

## Epilepsie-Liga-Mitteilungen

### Alfred-Hauptmann-Preis

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 – 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenzarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

**10'000 Euro**

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

**31.12.2010**

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

**Herrn Dr. med. Günter Krämer  
Medizinischer Direktor  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH 8008 Zürich**

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck.

### Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

**Einzureichen bis: Ende Mai 2010.**

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2010** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

#### Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Dr. med. Günter Krämer, Präsident  
Postfach 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Preisrichterkollegium:** Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

### Prix Kahn de l'Epileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

**jusqu'à 10'000 francs.**

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2010.**

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2010** à :

**Ligue Suisse contre l'Epilepsie**  
Dr. Günter Krämer, Président  
Case postale 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zurich  
Tél. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Collège des juges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

### Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

**up to 10,000 Swiss francs**

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

**To be submitted by: the end of May 2010.**

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2010** to:

**Swiss League Against Epilepsy**  
Dr. Günter Krämer, Chairman  
P.O. Box 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zurich  
Tel. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

**Panel of Judges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.



# 6. Gemeinsame Jahrestagung

der Deutschen, Österreichischen und  
Schweizerischen Sektionen der  
Internationalen Liga gegen Epilepsie

**Abstract-Deadline** 15. Januar 2009

**Kongresspräsident**

Professor Dr. Rüdiger Köhling  
Institut für Physiologie  
Universität Rostock  
Gertrudenstraße 9  
18055 Rostock  
Tel: 0381-494 8001  
Fax: 0381-494 8002  
E-Mail: Ruediger.koehling@uni-rostock.de

**Leitung der Fortbildungsakademie**

Prof. Dr. Hajo Hamer  
Klinik für Neurologie  
Universität Marburg  
Rudolf-Bultmann-Straße 8  
35033 Marburg  
E-Mail: hamer@staff.uni-marburg.de

**Kongress- und Ausstellungsorganisation**

AKM Congress Service GmbH  
Hauptstraße 18  
79576 Weil am Rhein  
Tel: 07621-98 33 0  
Fax: 07621-7 87 14  
E-Mail: info@akmcongress.com

[www.akmcongress.com/epilepsie2009](http://www.akmcongress.com/epilepsie2009)



**20. – 23. Mai 2009 in Rostock**



## Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

### Mise au concours – Soutien de la recherche

**Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)**

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

**CHF 20'000.—**

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

**Délai de remise des demandes : 31 mars 2010**

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Seefeldstrasse 84  
Case postale 1084  
8034 Zurich  
Tél. 043 488 67 77  
Fax 043 488 67 78  
[info@epi.ch](mailto:info@epi.ch)

### Mise au concours – Prix de promotion

**La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de**

**CHF 2'500.—**

**pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.**

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au 31.12.2009** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).



## Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

### Chirurgie palliative de l'épilepsie

**Sur la base des travaux de préparation menés par une commission de « Chirurgie palliative de l'épilepsie» de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie sous la houlette du prof. Dr. Thomas Grunwald du Centre suisse d'épilepsie, l'Office fédéral de la santé a annoncé le 10 décembre 2008 que la Commission fédérale des prestations générales et des principes avait évalué la prestation de santé « chirurgie palliative de l'épilepsie » lors de sa séance du 11.9.2008 à l'appui de la documentation fournie sur une période de plusieurs années (dernier reporting le 15.4.2008).**

Par la suite, le Département féd. de l'intérieur (DFI), en s'appuyant sur les recommandations de ladite Commission des prestations générales et des principes, a procédé le 10.12.2008 à un amendement à l'ordonnance sur les prestations de l'assurance de soins, Annexe 1, aux termes duquel la chirurgie palliative de l'épilepsie par sectionnement du corps calleux (callosotomie), opération sous-apiale multiple selon Russell-Whisler et stimulation du nerf vague (SNV) est désormais exempte de l'obligation de registre, ce qui fait que ces prestations sont définitivement remboursables par les caisses.

Concrètement, les trois conditions suivantes devront être remplies :

- Prise en charge des coûts seulement après confirmation préalable spéciale de prise en charge par l'assureur et avec le consentement formel du médecin de confiance.
- Les investigations ont révélé qu'une « chirurgie de foyer » curative n'était pas indiquée et qu'un procédé palliatif permettrait de mieux contrôler les crises et d'obtenir une meilleure qualité de vie.
- Les investigations et l'exécution doivent reposer aux mains d'un Centre d'épilepsie disposant de l'infrastructure diagnostique nécessaire (notamment électrophysiologie, IRM par la neuropsychologie), ainsi que de l'expérience chirurgicale et thérapeutique et des possibilités de suivi complémentaire appropriées.

Il est extrêmement gratifiant pour les patients concernés comme pour les médecins qui les traitent et les suivent de constater que plusieurs années de travail de la commission de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie ont abouti à l'abolition du registre annuel, de sorte qu'il n'est plus nécessaire de rédiger des rapports, ni de faire des nouvelles demandes d'exemption de l'évaluation!

*Dr. med. Günter Krämer*

### Assemblée générale 2009

La prochaine assemblée générale de la Ligue contre l'Epilepsie se tiendra le jeudi, **14 mai 2009 à 18 heures** à Lucerne dans le cadre de la réunion annuelle de la Société Suisse de Neurophysiologie Clinique (SSNC).

## Kongresskalender

### 2009

**27.-31.3.2009 | Marseille, Frankreich**

**Marseille Neurosurgery 2009 Joint Meeting (EANS-SFNC)**

Information: Marseille Neurosurgery 2009 Joint Meeting (EANS-SFNC) 1-3, Rue du Chantepoulet; Case postale 1726, 1211 Genève 1, Tel: 0041 / 22 / 9080488, Fax: 0041 / 22 / 7322850, e-mail: reg\_eans-sfnc@kenes.com, www.kenes.com/eans.sfnc

**2.-4.4.2009 | Innsbruck, Österreich**

**The Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus 2009**

Information: Pco tyrol congress – Congress und Messe GmbH, Frau Ina Kähler, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich, Tel. 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 57560, www.pco-tyrolcongress.at

**4.4.2009 | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum 9 Uhr Frühjahrssymposium**

Information: Leonie Müller, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich, Tel. 0041 44 387 63 02, Fax 0041 44 387 63 96, leonie.mueller@swissepi.ch www.swissepi.ch

**25.4.2009 | Kleinwachau, Deutschland**

**12. Kleinwachauer Frühjahrs-Symposium „Epilepsie und psychische Störungen“**

Information: Dr. Thomas Mayer, Ärztlicher Leiter Kleinwachau, Sächsisches Epilepsiezentrums Radeberg, Wachauer Str. 30, 01454 Radeberg, Deutschland

**25.4.-2.5.2009 | Seattle, WA, USA**

**61th Annual Meeting of the American Academy of Neurology**

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

**26.-29.4.2009 | Gargnano/Gardasee, Italien**

**21. Praxisseminar über Epilepsie**

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland, Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559, www.stiftungmichael.de

**3.-6.5. 2009 | Lyon, Frankreich**

**2nd International Epilepsy Colloquium Pediatric Epilepsy Surgery**

Information: Fax 076 / 2178714, www.international-epilepsy-colloquium.com, www.neurologie.med.uni-marburg.de, www.munich-epi.de

**7.5.2009 | Bern, Inselspital**

**130. Epilepsie- und EEG-Kolloquium**

Information: M. Mazzamuto, Sekretariat EEG, Neurologische Klinik und Poliklinik, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 0041 / 31 / 6329461 Fax 0041 / 31 / 6329448 marilena.mazzamuto@insel.ch

**8.5.2009 | Bern, Inselspital**

**Epilepsieveranstaltung für Laien**

Information: M. Mazzamuto, Sekretariat EEG, Neurologische Klinik und Poliklinik, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 0041 / 31 / 6329461 Fax 0041 / 31 / 6329448 marilena.mazzamuto@insel.ch

**9.5.2009 | Luxemburg**

**7th International Luxembourg Symposium on Current Issues in Epileptology (mit europäischer CME-Zertifizierung)**

Information: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Beyenburg, Centre Hospitalier de Luxembourg, Département des Neurosciences, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Tel. 00352 / 44116627, Fax 00352 / 44114020, e-mail: beyenburg.stefan@chl.lu

**13.-16.5.2009 | Vilnius, Litauen**

**6th Baltic Congress of Neurology (BALCONE)**

Information: AIM Group – Conbaltas UAB, Baltic Conference Organizer – PCO, Konstitucijos 15 / Kernaves 5, 09319 Vilnius, Lithuania, Tel. 00370 / 52101436, Fax 00370 / 52120013, e-mail: info@balcone2009.com, www.balcone2009.com

**20.-24.5.2009 | Rostock, Deutschland**

**6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie**

Information: Congrex Deutschland GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: info@akmcongress.com



## Kongresskalender

**28.5.2009** | Bad Ragaz, 16 Uhr

**Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie**  
 Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,  
 Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
 Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778,  
 e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**28.5.2009** | Bad Ragaz, 18.30 Uhr

**Publikumsveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie**

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,  
 Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
 Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778,  
 e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**11.-13.6.2009** | Interlaken, Casino Kursaal

**182. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)**

Information: www.swissneuro.ch

**19.-20.6.2009** | Erlangen, Deutschland

**5th Epilepsy Colloquium Erlangen, Networks and Epilepsies**

Information: Claudia Saint-Lôt, Epilepsiezentrums, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland, Tel. 0049 / 9131 / 8539116, Fax 0049 / 931 / 8536460, e-mail: claudia.saint-lot@uk-erlangen.de, www.epilepsiezentrums-erlange.de

**20.-24.6.2009** | Mailand, Italien

**19th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**

Information: ENS Administrative Secretariat c/o AKM Congress Service, PO Box, 4005 Basel, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788, e-mail: ensinfo@akm.ch, www.ensinfo.com

**28.6.-2.7.2009** | Budapest, Ungarn

**28th International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)**

Information: ILAE / IBE Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: info@epilepsycongress.org., www.epilepsycongress.org

**3.-5.7.2009** | Hamburg, Deutschland

**Richard-Jung-Kolleg: Elektroenzephalografie (EEG) – Epilepsie – Schlafstörungen**

Information: Thieme.congress, in Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Deutschland, Tel. 0049 / 711 / 8931554, Fax 0049 / 711 / 8931370, e-mail: info@richard-jung-kolleg.de, www.richard-jung-kolleg.de

**27.-30.8.2009** | München, Deutschland

**1st International Congress on Clinical Neuroepidemiology (ICCN) 2009**

Information: K.I.T. GmbH, Association & Conference Management Group & Co. KG, Kurfürstendamm 71, 10709 Berlin, Deutschland, Tel. 0049 / 30 / 24603261, Fax: 0049 / 30 / 24603200, e-mail: iccn2009info@kit-group.org, www.neuro2009.com

**6.-13.9.2009** | Eilat, Israel

**3rd Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy**

Information: Target Conferences, P.O. Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155, e-mail: eilatedu@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

**12.-15.9.2009** | Florenz, Italien

**13th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850, e-mail: efns09@kenes.com, www.efns.org/efns2009

**27.9.-2.10.2009** | Ascona

**6th International Narcolepsy Symposium**

Prof. Dr. Claudio Bassetti, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich, e-mail: claudio.bassetti@usz.ch

**30.9.-3.10.2009** | North Yorkshire, England

**8th European Paediatric Neurology Society Conference (EPNS)**

Information: Diane Rodie, EPNS 2009 Congress, c/o BPNA Secretariat, Bridge House, Harrow Road, Bolton, BL1 4NH, England, Tel: 0044 / 1204 / 492888, Fax: 0044 / 1204 / 493003, e-mail: epns2009@bpna.org.uk, www\_bpna.org.uk/epns2009

**1.-3.10.2009** | Schluchsee bei Freiburg, Deutschland  
**15. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer**

### **Arbeitskreises für Epilepsie**

Information: Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Ärztlicher Direktor, Epilepsiezentrums Kork, Landstrasse 1, 77694 Kehl-Kork, Deutschland, Tel. 0049 / 7851 / 842250, Fax 0049 / 7851 / 842555, e-mail: bsteinhoff@epilepsiezentrum.de, www.diakonie-kork.de

**8.10.2009** | Lugano, Ospedale Civico, 17.00 Uhr  
**Manifestazione specialistica della Lega contro l'Epilessia**

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**8.10.2009** | Lugano, Ospedale Civico, 19.30 Uhr  
**Manifestazione pubblica della Lega contro l'Epilessia**

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**11.-14.10.2009** | Baltimore, USA  
**Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)**

Information: American Neurological Association, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA, Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073, e-mail: ana@llmsi.com

**24.-30.10.2009** | BITEC, Bangkok, Thailand

### **19th World Congress of Neurology**

Information: WCN 2009 Secretariat, c/o Congrex Sweden, P.O. Box 5619, 11486 Stockholm, Sweden, Tel. 0046 / 8 / 4596600, Fax 0046 / 8 / 6619125, e-mail: wcn2009@congrex.com, www.wcn2009bangkok.com

**12.-14.11.2009** | Leipzig, Deutschland

### **17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Jana Radoi, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3533221, Fax 0049 / 3641 / 3533271, e-mail: dgsm@conventus.de, www.conventus.de

**14.11.2009** | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum, 10 Uhr

### **Patiententag: Stress**

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**3.-5.12.2009** | Berlin, Deutschland

### **Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) und der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation (DGNKN): 20 Jahre moderne Neurorehabilitation – Von der Intensivstation bis zur Versorgung des chronischen Patienten zu Hause**

Information: Karola Mannigel, Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3 / 533265, Fax 0049 / 3641 / 3 / 53321, e-mail: karola.mannigel@conventus.de, www.conventus.de/dgnkn

**4.-8.12.2009** | Boston, Massachusetts, USA

### **63th 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

## **2010**

**10.-17.4.2010** | Toronto, ON, Canada

### **62th Annual Meeting of the American Academy of Neurology**

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

**June 2010** | Cleveland, USA

### **3rd International Epilepsy Colloquium Higher Cortical Function in the Epilepsies**

Information: Fax 076 / 2178714, www.international-epilepsy-colloquium.com, www.neurologie.med.uni-marburg.de, www.munich-epi.de



**Fall 2010 | Genf, Schweiz**  
**14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**  
Information: headoffice@efns.org,  
[www.efns.org/efns2010](http://www.efns.org/efns2010)

**12.-15.10.2010 | San Francisco, USA**  
**Annual Meeting of the Ameriacan Neurology Association (ANA)**  
Information: American Neurological Association,  
5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis,  
MN 55416, USA,  
Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073,  
e-mail: ana@llmsi.com



#### Impressum

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

**Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**  
screenblue mediendesign | Birgit Depping  
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg  
bd@screenblue.de, [www.screenblue.de](http://www.screenblue.de)

**Belichtung | Druck**  
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, [www.jccbruns.de](http://www.jccbruns.de)

**Auflage**  
1.750 Exemplare

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

