

Magnetoencephalographie in der Funktionsdiagnostik

■ H. Stefan

Neurologische Klinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE) der Universität Erlangen-Nürnberg

Summary

Stefan H. Magnetoencephalography in functional diagnostic. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1998;149:284–8.

Diagnosis and treatment of epilepsies require more and more complex decisions based on long-term video/EEG-monitoring, multichannel MEG/EEG, neuro-imaging and telemedicine. The article discusses recent advances.

Keywords: MEG/EEG; diagnosis; presurgical evaluation; brain function; telemedicine

Zusammenfassung

Diagnostik und Therapie der Epilepsien haben sich in den letzten Jahren erheblich erweitert und erfordern eine immer differenziertere Betrachtungsweise. EEG-Ableitungen wurden zu Langzeit-Video-EEG oder digitaler Simultan-Doppelbildaufzeichnung von Anfallsverhalten und EEG entwickelt. Letztere erfolgen computergestützt, sozusagen als «papierlose Aufzeichnung». Für die klinische Analyse von Anfallsabläufen wurde das Kern-Schalen-Modell in die Praxis eingeführt. Dieses ermöglicht erste Hypothesen über die im Anfall involvierten Hirnregionen. Die bildgebende Diagnostik mit funktionellem MRT, Spektroskopie, SPECT und PET wurde weiter ausgebaut. Eine entscheidende Verbesserung erfuhr ausserdem die Multikanal-Magnetoencephalographie, bei der fokale funktionelle Veränderungen in bezug zur Hirnanatomie visuell dargestellt werden können. Die Korrelation fokaler epileptischer Aktivität und funktionell wichtiger Hirnregionen wird mit Hilfe neuer bildgebender

Verfahren und der Co-Registrierung von Magnetoencephalographie verbessert.

Schlüsselwörter: MEG/EEG; präoperative Diagnostik; zerebrale Funktionstüchtigkeit; Telemedizin

Langzeitmonitoring

Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Epilepsien haben in den vergangenen Jahren zu einer zunehmend differenzierten Analyse klinischer Befunde geführt. In der Diagnostik bestand ein wesentlicher Fortschritt in der Einführung von elektroencephalographischen oder simultanen Video-EEG-Langzeitregistrierungen. Die Differentialdiagnose epileptischer und nichtepileptischer Anfälle ist ein schwieriges diagnostisches Problem. Etwa 15% der Patienten werden infolge einer Fehldiagnose unter Umständen nicht adäquat behandelt. Interiktuelle epileptische EEG-Aktivität findet sich bei Routineableitungen bei etwa 40 bis 50% der Patienten mit Epilepsien, Anfallsregistrierungen gelingen dabei lediglich in 2 bis 7%. Selbst bei wiederholten Routineableitungen werden bei manchen Patienten mit Epilepsie stets negative EEG-Befunde erhoben. Mobile Langzeit-EEG-Ableitungen über 24 oder mehr Stunden haben im Vergleich zu Schlafentzugs-EEG-Registrierungen von 20 Minuten Dauer den Vorteil, dass hierdurch keine zusätzlichen Anfälle ausgelöst werden, die den Patienten gefährden können. Der physiologische Schlaf kann ohne weitere Provokation genutzt werden. In besonders schwierigen Fällen kann in bis zu 50% der Patienten mit psychogenen Attacken ein wesentlicher diagnostischer Hinweis durch die simultane Doppelbildaufzeichnung mit Polygraphie erzielt werden. Diese Diagnostik kann durch spezielle Provokationstests ergänzt werden. Die objektive Dokumentation von Anfällen und simultanen elektrophysiologischen Registrierungen hat systematische Analysen des zeitlichen Ablaufs von Anfallssymptomen ermöglicht. Durch zahlreiche simultane Langzeitanalysen hat sich die

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. H. Stefan,
Neurologische Klinik,
Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)
der Universität Erlangen-Nürnberg,
Schwabachanlage 6,
D-91054 Erlangen

Abbildung 1
Phasen der präoperativen Epilepsiediagnostik unter Einschluss von Multikanal-MEG/EEG.

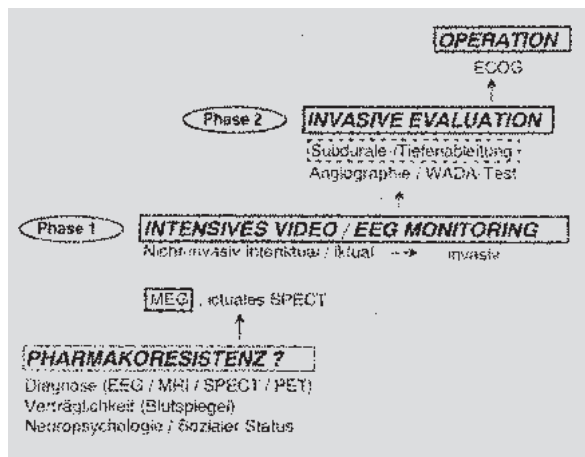
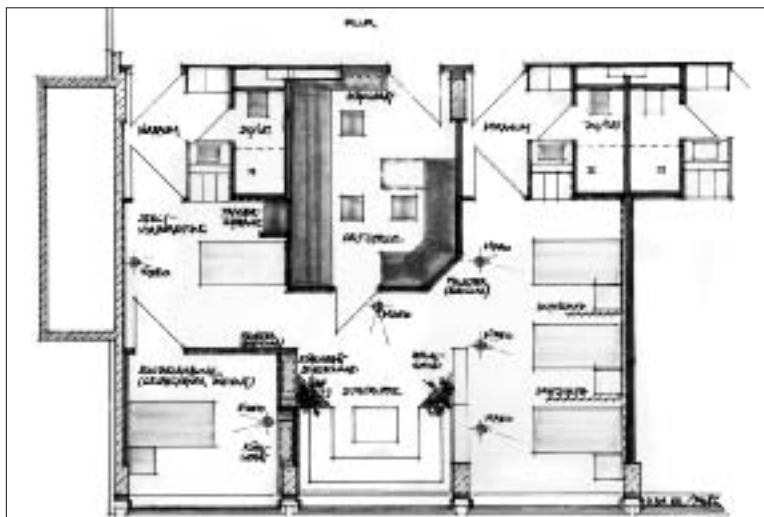


Abbildung 2 Aufbau der Station für präoperative Diagnostik am Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE). Die stationäre Einrichtung für Langzeit-Video-Monitoring, iktuales SPECT, Nah-Infrarotspektroskopie und interventionelle Neuropsychologie ist mit MR/Multikanal-EEG/MEG vernetzt.



Kenntnis der zeitlichen Anfallsstruktur erheblich verbessert. Vor allem zwischen den lokalisatorisch wertvollen initialen und später auftretenden Folge-Symptomen muss unterschieden werden. Für die praktische Anwendung wurde ein Kern-Schalen-Modell fokaler und sekundärer generalisierter Anfälle vorgeschlagen (Stefan 1996). Durch diese Erfassung des zeitlichen Ablaufs motorischer, sensorischer, vegetativer und psychischer Symptome wurde eine neue Dimension für die neurologische Lokalisationsdiagnostik und damit auch für die funktionelle Neurologie geschaffen. Auf der Grundlage der Erfahrung von vielen hundert Anfallsaufzeichnungen ergeben sich neue Ansätze für eine Verbesserung der Anfallsklassifikation [1, 2]. Das iktuale Video-EEG ermöglicht heute, in Ergänzung zu der sonstigen Erhebung des Neurostatus einen funktionellen neurologischen dynamischen Befund zu erheben und damit eine erste Lokalisierungshypothese be-

züglich der Hirnregionen zu erstellen, die in das Geschehen involviert sind. Langzeitableitungen ermöglichen Registrierungen während Wach- und Schlafaktivität und erhöhen damit den diagnostischen Informationsgewinn gegenüber reinen Tageszeitableitungen im Wachzustand. Untersuchungen am Erlanger Patientengut haben gezeigt, dass 37% der Anfälle im Verlauf der Untersuchungszeit zwischen 8.00 Uhr morgens und 16.00 Uhr, 30% zwischen 16.00 Uhr und 24.00 Uhr und 33% zwischen 24.00 Uhr und 8.00 Uhr morgens erfasst wurden. 22% der Patienten hatten keine Anfälle während der Routinetageszeit zwischen 8.00 Uhr morgens und 16.00 Uhr. Diese Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass ein kontinuierliches Monitoring einer beträchtlichen Anzahl von Patienten erlaubt, Anfälle zu erfassen, die sonst verpasst werden. Das Langzeitmonitoring kann damit helfen, den Aufenthalt in einem Krankenhaus zu verkürzen und Kosten einzusparen. Bei invasiven Ableitungen ist aus medizinischen Gründen eine möglichst kurze Ableitezeit zu fordern, um die Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten.

Kontinuierliche Langzeitableitungen über mehrere Tage, einschliesslich eines Wochenendes, erfordern die Präsenz eines speziellen stationären Teams im Krankenhaus. Neue Entwicklungen der Telemedizin ermöglichen seit kurzem die drahtlose Übermittlung von interiktualem und iktualem EEG über mobile Fax-Geräte einschliesslich computergestützter Auswertungen. Diese Geräte sind in einem Kommunikator integriert. Sie ermöglichen gleichzeitig die telefonische Besprechung der Interpretation der Befunde der mobilen Aussenstation mit dem stationären Monitoring-Team (Abb. 1–4).

Bei der Analyse funktionell involvierter Hirnregionen während epileptischer Anfälle kommt neben dem Video-EEG-Monitoring der Anfälle selbst der bildgebenden Diagnostik funktionsgeänderter Hirnareale zunehmend Bedeutung zu. Funktionelle und strukturelle Veränderungen können mit Hilfe der Kernspintomographie (MRT), Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT) und Positronen-Emissionstomographie (PET) erhoben werden. Eine neue diagnostische Ebene wird durch die multimodale Co-Registrierung von elektrophysiologischen Befunden, wie Elektroenzephalographie (EEG), Magnetoenzephalographie (MEG), im Verbund mit bildgebenden Verfahren erreicht.

Neue Entwicklungen in der Computertechnik werden vielleicht das konventionelle Video-EEG durch eine digitale Simultan-Doppelbilddarstellung des Verhaltens des Patienten und des EEGs

Abbildung 3

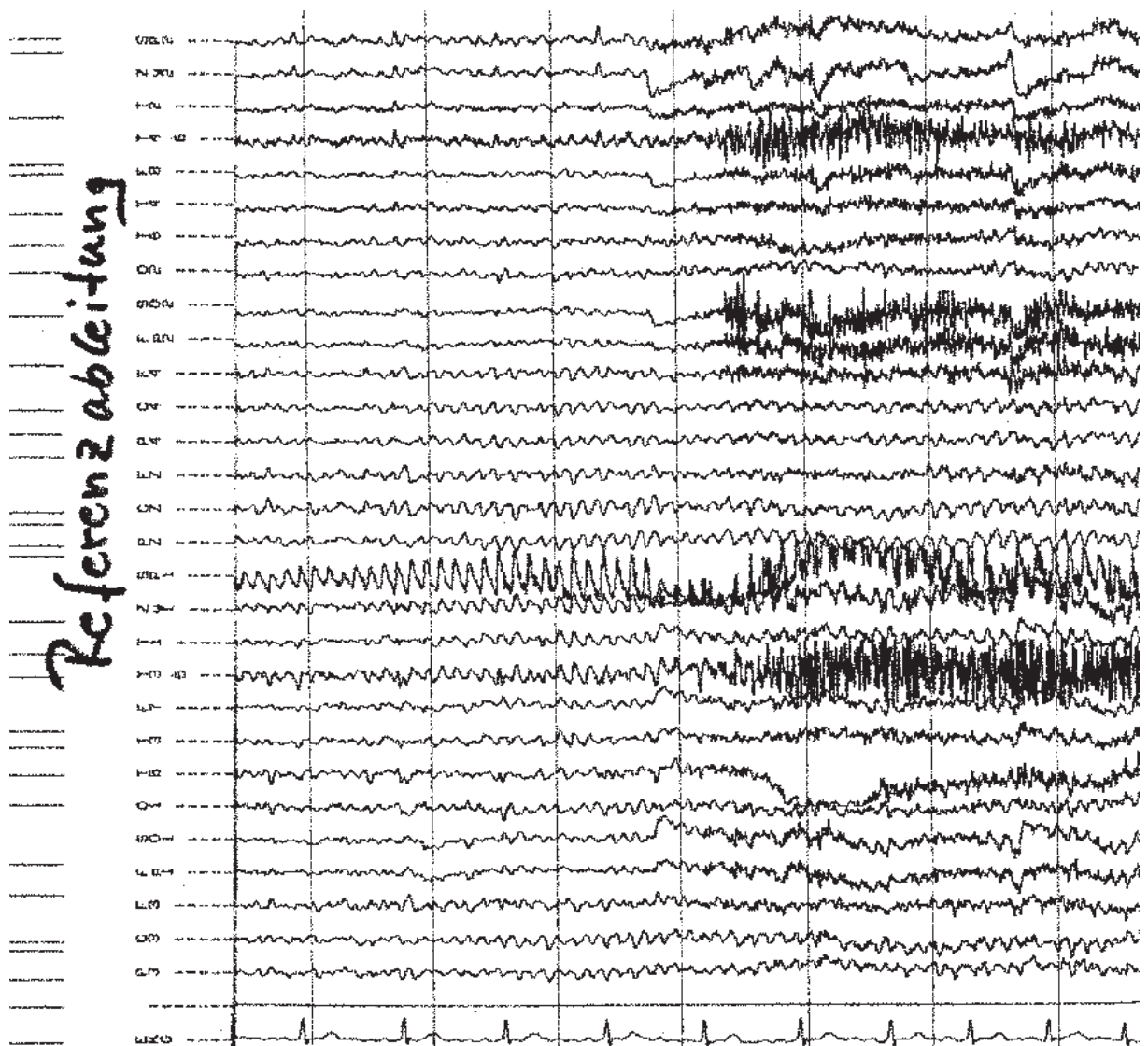
Ambulante Kommunikator-Aussenstation (Nokia-Kommunikator) für kontinuierlichen Informationsaustausch, einschliesslich mobilem, ichtualem EEG-Fax zur interaktiven telemedizinischen Supervision des Intensivmonitorings.



im Anfall ablösen. Computerbasierte EEG-Geräte werden unter dem Stichwort papierloses EEG seit längerer Zeit geführt. Der Personalcomputer bildet dabei das Kernstück. Mit dem neuen Medium sind sowohl neue Arbeitsabläufe als auch neue Dienste hinzugekommen. Das heisst, dass an Stelle von Papierausschrieben digitale Datenträger (z.B. CD-Rom) archiviert werden. Durch die Verbindung von EEG-Programmen mit existierenden PC-Programmen werden Daten ausgetauscht. Im Falle der Befunderstellung werden die notwendigen Elemente oder Ergebnisse der EEG-Auswertung in den vorgefertigten Befundtext eingeführt. Neuere Verfahren der Spikeerkennung, wie z.B. Templas [3] unter Verwendung künstlicher neuronaler Netze, werden eingesetzt.

Abbildung 4

Ausschnitt aus mobilem, ichtualem EEG-Fax eines Patienten mit kryptogener mesialer Temporallappenepilepsie, links. Das gefaxte EEG zeigt einen Anfallsbeginn mit rhythmischer Aktivität in der linken Sphenoidalelektrode (SP1). Faxmöglichkeiten bestehen auch über das Internet.



Im Forschungsstadium befinden sich Programme oder Datenbanken, welche kernspintomographische Bilder, Röntgenbilder oder Bildmaterial allgemein mit den EEG-Daten verknüpfen. Weitere Forschungsansätze zur Verbesserung der EEG-Auswertung betreffen nichtlineare Analysen [4, 5]. Morphologische Läsionen können bei Patienten mit fokalen Epilepsien wesentlich besser mit Hilfe der MRT-Technik dargestellt werden als früher. Dies betrifft vorwiegend kleine Läsionen in den temporo-basalen oder in extratemporalen Hirnregionen. Dabei kann es sich um kortikale Malformationen, diskrete Atrophien oder niedriggradige Gliome handeln. Ergänzend zum morphologischen Nachweis von Läsionen kommt der MR-Volumetrie, -Spektroskopie und T₂-Relaxationszeit-Messung zunehmend Bedeutung zu [6, 7]. Im eigenen Krankengut hat sich die Spektroskopie bei kryptogenen Temporallappenepilepsien als aussagekräftigste Methode zur Beurteilung der Prognose nach epilepsiechirurgischen Eingriffen bewährt. Kernspinuntersuchungen für die Epilepsiediagnostik sollten nach speziellen Richtlinien erfolgen, die von der Kommission der internationalen Liga gegen Epilepsie definiert wurden [8]. Neben der Erfassung fokaler epileptischer Aktivität kommt in der präoperativen Diagnostik der Lateralisation der Sprachregion grosse Bedeutung zu, bei der möglicherweise das funktionelle Kernspintomogramm eine wesentliche Bedeutung erhalten wird.

SPECT/PET

Die Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT) und Positronen-Emissionstomographie (PET) erlauben Aussagen über den Hirnmetabolismus und die Perfusion. Neben FDG-PET-Untersuchungen wurden Rezeptor-PET-Studien intensiviert [9–12]. Diese Untersuchungen sind sowohl bei Patienten mit grösseren Läsionen, wie z.B. kortikalen Malformationen, als auch bei kryptogenen Epilepsien sinnvoll, wo es darum geht, den Schwerpunkt der Anfallsgenerierung nicht invasiv zu postulieren. Die Untersuchungsergebnisse der genannten Methoden können die Implantation invasiver Elektroden steuern oder dazu führen, dass auf invasive EEG-Ableitungen ganz verzichtet werden kann. PET und SPECT sowie funktionelles MRT ermöglichen den Nachweis örtlicher Stoffwechsel- oder Durchblutungsveränderungen. Die fokale Aktivierung von umschriebenen Neuronenverbänden wird seit einigen Jahren durch die Multikanal-Magnetoenzephalographie bevorzugt analysiert.

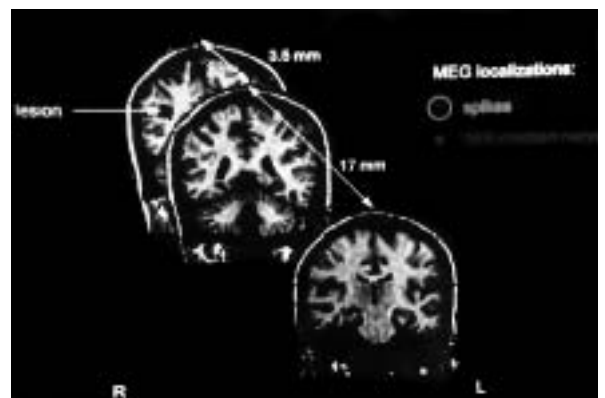
Abbildung 5

Multikanal-Magnetoenzephalographie, welche in Kombination mit Multikanal-EEG-Ableitungen zur Registrierung fokaler epileptischer Aktivität und Quellenanalyse herangezogen werden kann. Die Befunde der funktionellen Quellenlokalisierung können dann mit der individuellen Hirnanatomie im MR sowie mit Läsionen und funktionell wichtigen Hirnregionen korreliert werden.



Abbildung 6

Lokalisationen einer Läsion, parietal, rechts. Im Bereich der Läsion ebenfalls Lokalisation fokaler epileptischer Aktivität. Lokalisation der Generatoren für die somato-sensorisch evozierten Magnetfelder. Die simultane Multikanal-MEG/EEG-Registrierung liefert komplementäre Untersuchungsbedingungen für Quellenlokalisierung.



Während lokale Hirndurchblutungsänderungen zwar einen Indikator für Funktionszustandsänderung einer Hirnregion darstellen, bildet die neurovaskuläre Kopplung die Neuronalaktivität zeitlich verzögert und verzerrt ab. Daher wird die elektrophysiologische Registrierung mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung bevorzugt. Hierzu werden simultane Registrierungen von Multikanal-MEG und EEG durchgeführt, die die Analyse spontaner fokaler epileptischer Aktivität ermöglichen. Im Vordergrund dieser Analysen stehen interiktuelle fokale epileptische Spikes [13]. Während das EEG zur Zeit besser geeignet ist für Langzeitmonitoring, hat das MEG den Vorteil einer geringeren Einflussnahme der verschiedenen Leitfähigkeiten unterschiedlicher Gewebe im Kopf. Insgesamt lässt sich durch simultane

MEG/EEG-Vielkanal-Ableitungen eine komplimentäre Information über fokale epileptische Aktivität und ihre Beziehung zu funktionell wichtigen Hirnregionen gewinnen (Abb. 5 und 6).

Funktionelle anatomische Topo-Diagnose

Bei der Zuordnung von regionalen Funktionsänderungen im Zeitablauf können drei Ebenen herangezogen werden. Im folgenden werden diese Ebenen nach der Einfachheit der Lokalisationsmöglichkeit geordnet. Die einfachste und klarste Ebene wird als die Ebene erster Ordnung bezeichnet. Sie betrifft die Lokalisation einer Läsion im Kernspintomogramm. Kriterien der 2. Ebene stellen sogenannte «hot-spot»-Identifizierungen von funktionellen Funktionsänderungen in neuronalen Netzwerken dar. Sie können durch die Co-Registrierung von MEG/EEG, PET und SPECT erfolgen. Es bleibt jedoch die Frage, welche Beziehung diese «hot spots» zu komplexen Netzwerken des Gehirns haben. Diese komplexen Beziehungen werden durch neuropsychologische Zusatzuntersuchungen und die simultane Video-EEG-Analyse der Verhaltensänderungen im epileptischen Anfall ergänzt. Aus dem zeitlichen Ablauf der iktualen Verhaltensänderung können sich wichtige Hinweise für die involvierten Hirnregionen ergeben. Die örtliche Beziehung von epileptischer Aktivität zu funktionell wichtigen Hirnregionen kann die Indikationsstellung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff wesentlich beeinflussen. Im Falle des Überlappens beider Regionen und Inoperabilität kann in Einzelfällen eine fokale stereotaktische Radiotherapie in Betracht kommen [14].

Literatur

- 1 Lüders H, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology* 1993;43:1650–5.
- 2 Stefan H, Pauli E, Eberhard F et al. «Tailoring» von Resektionen bei pharmokoresistenten Temporallappen-epilepsien. *Nervenarzt* 1996;67:306–10.
- 3 Hellmann G, Stefan H, Eberhard F, Spreng M, Buchfelder M. Comparison of spike detection in ECoG using Templas software with visual evaluation. In: Witte, Zwiener U, eds. *Quantitative and topological EEG/MEG analysis*. Jena: Druckhaus Jena; 1997.
- 4 Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1995;95:108–17.
- 5 Leonidas DI, Sackellares CJ. Chaos theory and epilepsy. *The Neuroscientist* 1996;2:118–26.
- 6 Eberhardt KE, Stefan H, Schäfer J, et al. ¹H-Spektroskopie bei bilateraler TLE. 4. Symposium Epilepsiechirurgie in Deutschland, Bielefeld, 15.11.1997.
- 7 Shorvon SD. Magnetic resonance imaging in epilepsy: The central clinical research questions. In Shorvon SD, Fish DR, Andermann F, et al. (eds). *Magnetic resonance scanning and epilepsy*. New York: Plenum Press; 1994. p. 3–13.
- 8 Berkovic SF, Duncan JS, Barkovich A, et al. ILAE Neuroimaging Commission Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1–2.
- 9 Heiss WD. Klinische Wertigkeit in Neurologie und Psychiatrie. *Deutsches Ärzteblatt* 1995;92:372–82.
- 10 Koepp MJ, Wörmann FG, Richardson MP, et al. Regionale Veränderungen bei Hippokampussklerose – Teil 2: Vergleich von quantitativem ¹¹C-Flumazenil PET, volumetrischen MRT und Neuropathologie. *Epilepsie-Blätter* 1997;10:84–6.
- 11 Mayberg H. Neuroimaging in establishment of epileptic syndromes and diagnosis of patients. In Homan RW, Leppik IE, Lothman EW, et al. (eds). *Rational polypharmacy (Epilepsy Research, Suppl. 11)*. Amsterdam: Elsevier; 1996. p. 217–25.
- 12 Pawlik G, Stefan H. Focus localisation: multimethodological assessment of localization-related epilepsy. Berlin: Liga-Verlag; 1996.
- 13 Stefan H, Hummel C. Magnetoencephalography. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of neurology*. Amsterdam: Elsevier; [in press].
- 14 Stefan H, Hummel C, Grabenbauer GG, et al. Successful treatment of focal epilepsy by fractionated stereotactic radiotherapy. *Eur Neurol* 1998;39:248–50.
- 15 Stefan H. Epilepsien: Diagnose und Behandlung. 2. Auflage. Weinheim: Chapman & Hall; 1995.
- 16 Stefan H. Internationale Klassifikation epileptischer Anfälle und Syndrome: Rück- und Ausblick. *Epilepsie-Blätter* 1996;9:35–43.
- 17 Stefan H. Use of newer diagnostic techniques in patient management. In Leppik E (ed). *Rational polypharmacy*. Amsterdam: Elsevier; 1996. p. 199–209.

Varia

Tagungen der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft 1999 und 2000

Frühjahrstagung, zusammen mit Schweiz. Prionenzentrum Zürich
Münsterlingen, 6.–8. Mai 1999

Fortbildungstagung
Bern, 4.–6. November 1999

Frühjahrstagung, zusammen mit SGKN
Lugano, 11.–13. Mai 2000

Fortbildungstagung, zusammen mit Association of British Neurologists
London, 20.–22. September 2000