

KLINICKÁ ELEKTROENCEFALOGRAFIE V EPILEPTOLOGII

MUDr. Zdeněk Vojtěch

Centrum pro epilepsie, Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Článek shrnuje pokroky a pravděpodobné směry dalšího vývoje ve využití EEG v epileptologii.

Klíčová slova: EEG spouštěná funkční magnetická rezonance, magnetoencefalografie, modelování zdrojů EEG aktivity, predikce záchvatů.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 69–74

Seznam zkratk

EEG – elektroencefalografie,
elektroencefalografický
EEG/fMRI – EEG spouštěná funkční MRI
IED – epileptiformní vzorce
MEG – magnetoencefalografie
MRI – magneticko-rezonanční zobrazení
TCI – tranzitorní kognitivní porucha

Úvod

Diagnostický přínos klinické EEG je největší v epileptologii. Všeobecně je známo, že nález IED podporuje diagnózu epilepsie se specificitou ~96% a senzitivitou ~40% (20). Při opakování vyšetření či vyšetření po spánkové deprivaci lze dosáhnout senzitivity ~70%. U osob trpících neurologickým onemocněním (např. neurodegenerativní onemocnění, cévní mozkové příhody, nádory, ale i psychogenní záchvaty) je specifita nižší a řada z pacientů i při nálezu IED epilepsií neonemocní (12). Známa je i úloha EEG v diagnostice typu epilepsie (ložisková vs. generalizovaná) a event. epileptického syndromu. Skalповé EEG má zásadní význam také v diferenciální diagnostice oproti neepileptickým záchvatům a v prechirurgickém vyšetřování ložiskových epilepsií, kde může přispět k neinvazivní lokalizaci epileptogenní zóny nebo vést k optimálnímu rozmístění implantovaných elektrod při invazivní studii (2). V obecném povědomí jsou i limitace EEG, např. slabá korelace mezi četností IED a frekvencí záchvatů, a tedy omezený význam ve stanovení prognózy onemocnění (pokud není diagnostikován syndrom) a stupně kompenzace epilepsie. Dobře známo je i to, že jen na EEG nález nelze diagnózu epilepsie postavit, a že stanovení diagnózy prvního záchvatu a epilepsie je zatíženo významným nesouhlasem mezi různými vyšetřujícími. Ten může být v závislosti na jejich zkušenostech 5%–23% i více (17). EEG je jedním z důvodů nesouhlasných závěrů. To je rámec současného klinického využití EEG.

Nové práce na poli klinické EEG většinou pouze zpřesňují názory na dílčí aspekty významu EEG v určitých klinických situacích a zásadní vliv na rutinní práci elektroencefalografisty nemají. Z hle-

diska epileptologie jsou zejména důležité studie dokumentující negativní působení IED na kognitivní procesy, a tím relativizující rozdělení EEG vzorců na interiktální a iktální, a práce dokumentující epilepsie s neurofyzilogickými rysy odlišnými od tradičně pojímaných ložiskových i generalizovaných epilepsií, a tím zpochybňující dichotomii mezi nimi.

Do první skupiny patří práce snažící se propojit dvě pozorování. Za prvé je známo, že fokální IED zapříčiňují neuroanatomicky specifickou TCI. Lateralizované IED jsou spojeny s deficitem funkcí, které jsou zprostředkovány postiženou hemisférou. TCI je časově vázána na výskyt IED, i když se její efekt může při frekventním výskytu IED generovaných rozsáhlými korovými oblastmi sumovat a způsobit interferenci s učením a pamětí v bdělosti např. zhoršení školního prospěchu. Podobně elektrický status epilepticus ve spánku je spojen s kognitivní deteriorací. Ta však přetrvává i poté, co elektrický status epilepticus odezněl. Za druhé bylo zjištěno, že lokální zvýšení zastoupení pomalých vln během hlubokých stadií non-REM spánku po učení je spojeno s lepším prováděním naučených úkolů po spánku. Lze tedy spekulovat, že fokální epileptiformní aktivita během hlubokého non-REM spánku může v epileptogenní zóně interferovat s pomalými vlnami a narušit lokální neuronální procesy např. plastické změny asociované s učením. Druhá skupina prací se týká epilepsií, dosud řazených mezi ložiskové idiopatické, např. Panayiotopoulosova syndromu, který se klinicky projevuje zejména autonomními záchvaty a elektrograficky multifokálními IED a zřejmě i multifokálními záchvaty. Klinické ani EEG příznaky neumožňují lokalizaci epileptogenní zóny do určité korové oblasti. To je situace odlišná od symptomatických ložiskových epilepsií, kde pozitivní zkušenosti s jejich epileptochirurgickou léčbou svědčí pro to, že zde naopak umíme epileptogenní zónu ohraničit dobře. Zřejmě tedy existuje rozdíl mezi ložiskovými symptomatickými a idiopatickými epilepsiemi, které mohou představovat „systémové“ (nesymptomatické) epilepsie, což by mohlo mít dopady taxonomické (15). Lze si představit, že

v budoucnu budeme dělit epilepsie na ložiskové, systémové a generalizované.

Recentní výzkum se snaží z EEG záznamu extrahovat informace, které vizuálním hodnocením křivky nejsou evidentní. Hlavními směry vývoje jsou mapování EEG signálu a kombinace elektrografických dat s výsledky MEG a koregistrace s daty funkčních i strukturálních neurozobrazovacích vyšetření. Úsilí o hlubší porozumění významu EEG aktivity a hledání zákonitostí jejího vývoje s cílem predikce záchvatů je zatím spíše v oblasti základního výzkumu.

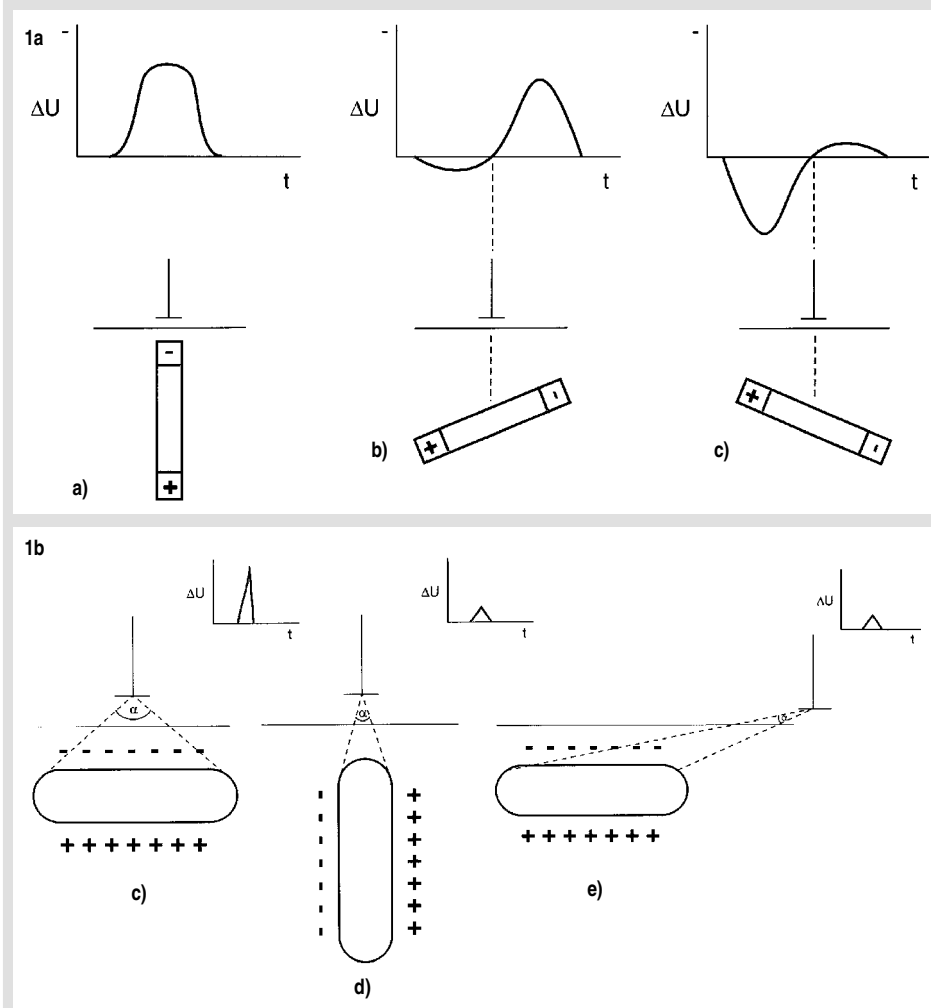
1. Modelování zdrojů epileptogenní aktivity

Na většině neurologických pracovišt se analýza EEG dat omezuje na vizuální hodnocení křivky, přičemž lokalizace IED a elektrografických záchvatů je založena na identifikaci elektrod s nejvyšší negativní výchylkou IED resp. s maximem negativního rytmu. Tato jednoduchá metoda je založena na několika nepřesných či chybných předpokladech (4):

1. Kortikální generátor je uložen pod elektrodou snímající maximum.
2. Diskrétní zdroj produkuje ložiskový skalповý potenciál.
3. Široká distribuce potenciálu značí mnohočetné zdroje či difúzní generátor.

Možnost přesnějšího znázornění lokalizace zdrojů IED přináší jejich modelování. Zde jsou využívány principy používané při vizuálním hodnocení křivky. Extracelulární proudy iontů vytvářejí trojrozměrné potenciálové pole okolo buněk a mají rozhodující význam pro tvorbu EEG. V závislosti na orientaci zdroje může být potenciálové pole orientováno k povrchu lebky radiálně, šikmo nebo tangenciálně. Jen v případě orientace radiální bude maximum pole, a tedy největší potenciál, lokalizováno nad ním. U všech ostatních generátorů se maxima potenciálu přesunují od tohoto zdroje (obrázek 1). V takových případech je při rekonstrukci lokalizace a orientace zdroje třeba brát v úvahu vzájemnou vzdálenost a relativní velikost maxim. U zdrojů čistě tangenciálních od něj budou stejně daleko a nad zdrojem nebude žádný potenciál registrovatelný. Zdroj je uložen na kolmici na spojnicí

Obrázek 1. Změny potenciálu registrovaného na skalpu v závislosti na tom, jak šikmo je dipól orientován vzhledem ke snímací elektrodě a na vzdálenosti a orientaci elektrody vzhledem k dipólu. Probíhá-li v kůře aktivita modelovatelná dipólem kolmým na povrch kůry, snímá nad ní umístěná elektroda maximum (a). Jestliže se poloha dipólu mění na tangenciální, nad středem dipólu není potenciál registrovatelný, protože zde probíhá nulová izopotenciální linie. Maxima jsou posunuta do stran a zvonovitá distribuce potenciálu, obvyklá u radiálních dipólů, se u dipólů tangenciálních mění na tvar „S“ (b, c). Vzdálenost maxim je závislá na hloubce uložení generátoru. U hluboko uložených generátorů se objevují tzv. far field potenciály v široké distribuci. Na obrázku d je snímací elektroda umístěna v blízkosti prostorově výhodně orientovaného zdroje. Zde je prostorový úhel (α) a registrovaný potenciál největší. Jinak stejně velké zdroje, které jsou nevýhodně orientované (e) nebo od elektrody vzdálené (f), jsou snímány pod menším prostorovým úhlem, tedy jako menší. Obrázky se svolením reprodukovány z knihy Z. Vojtěch: EEG v epileptologii dospělých, Grada 2005



obou maxim v bodě, který je dán poměrem velikosti obou maxim (tedy blíže k maximum většímu). Hloubka jeho uložení je dána velikostí gradientu mezi oběma maximy. Amplitudová topografie IED typicky vykazuje strmý gradient negativního maxima v ipsilaterální hemisféře a nižší méně strmý gradient pozitivního maxima nad kontralaterální hemisférou. U stabilních IED se maxima potenciálového pole, a tedy rozložení napětí měřená na skalpu, významně s časem nemění. Při propagaci hrotů do okolí se geometrické vlastnosti zdroje mění, a tím se s časem mění i lokalizace maxim potenciálů na skalpu.

Nejčastějším přístupem k lokalizaci intrakraniálního zdroje je metoda ekvivalentního proudového dipólu (single equivalent current dipole) (13). Při ní je zdroj potenciálového pole v každém okamžiku modelován jako jeden dipól. Dipól může v čase měnit

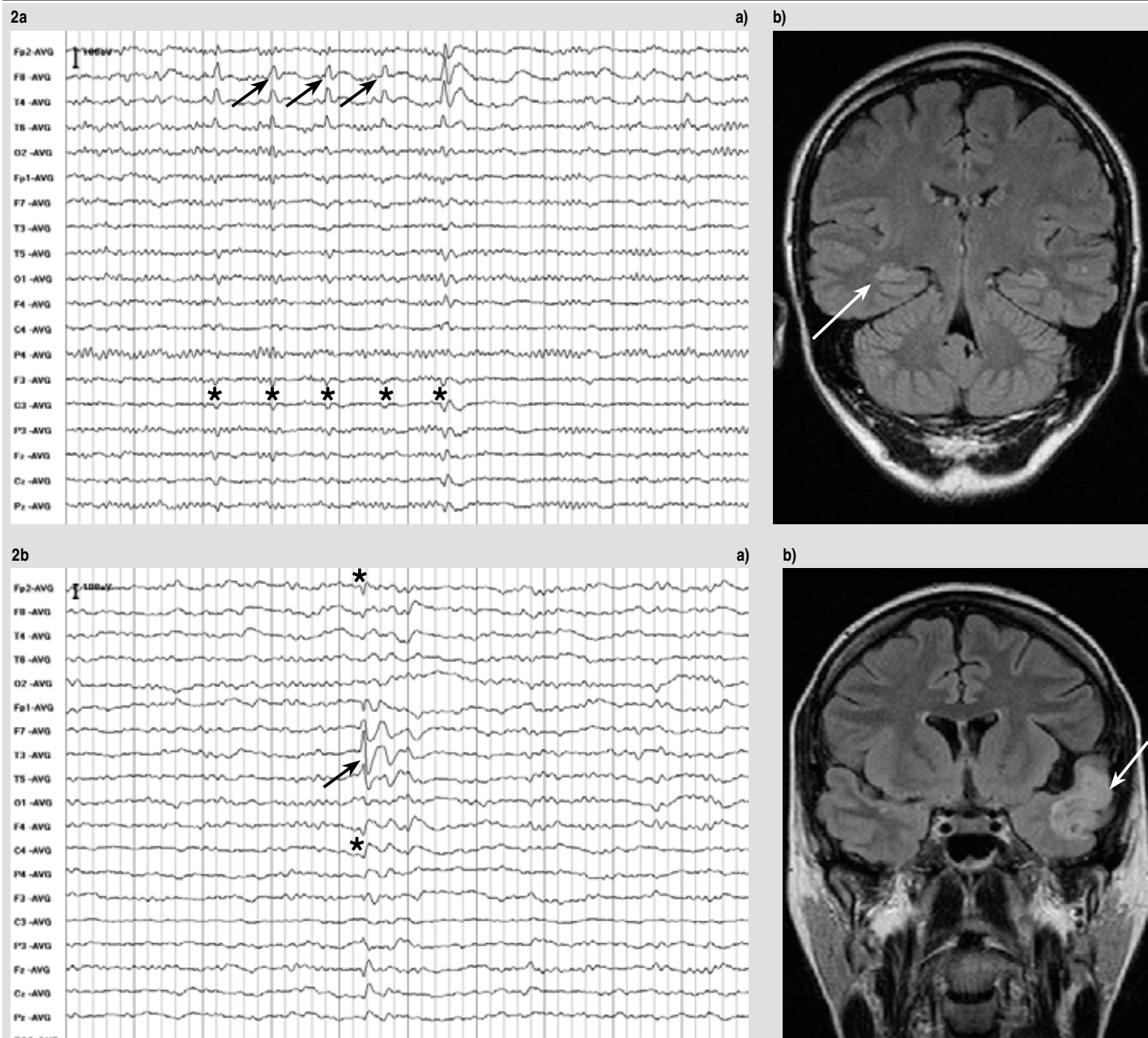
svou lokalizaci a orientaci, hovoříme tedy o modelu pohyblivého dipólu (moving dipole model) (3). Pokročilejší metodou je tzv. časoprostorový model dipólu (10) (spatiotemporal dipole model). Při této metodě mají jeden či více dipólů stabilní lokalizaci a orientaci, ale různou amplitudu a polaritu. Výhodou oproti modelu pohyblivého dipólu je to, že se snaží identifikovat nejmenší počet dipólů, kterými jsou vysvětlitelné změny měřeného skalpového napětí v čase, přičemž kromě polarizace a repolarizace korových zdrojů je zohledňováno i časové překrývání aktivity několika zdrojů.

Při mapování dipólů je možno postupovat tak, že komplexní anatomii mozkové kůry nahradíme koncentrickým sférickým modelem reprezentujícím svými jednotlivými vrstvami mozek, lebku a skalp nebo hladkým („lissencefalicickým“) mozkem zohled-

ňujícím individuální tvarové odchylky jednotlivých kompartmentů od kulového tvaru (18). Sférický model vykazuje největší chyby při mapování dipólů se zdroji v bazálních oblastech mozku a tyto chyby jsou největší ve směru vertikálním (osy Z). Zpřesnění lokalizace (16) přinese zohlednění vodivosti jednotlivých vrstev a konstrukce realisticky tvarovaných objemových vodičů buď podle individuální MRI anatomie založené na předpokladu izotropie a homogenity jednotlivých vrstev (metoda boundary element method), nebo na modelech zohledňujících anizotropní vodivé vlastnosti různých vrstev (např. kosti či nervových drah – tzv. finite element method). Při mapování dipólů nezískáváme žádnou představu o plošném rozsahu epileptogenní zóny. Tuto informaci lze získat metodami založenými na modelech distribuovaných zdrojů (distributed source models). Ty nelokalizují zdroj do jednoho bodu v mozku, ale předpokládají spíše rozsáhlejší aktivní oblasti, což více odpovídá skutečnosti. Dřívější studie in vitro (kadaverózní kalva, arteficiální dura, arteficiální EEG signál bez pozadí) totiž odhadovaly rozsah kůry, jehož aktivace je potřebná pro genezi skalpového hrotu na 6 cm². Simultánní natáčení skalpového a intrakraniálního záznamu (14) ukazuje, že tento rozsah je in vivo 10 až 20 cm², u výrazných hrotů spíše blíže k 30 cm².

Lokalizační metody mohou být použity na zobrazení interiktální i iktální EEG aktivity. Na základě studií probíhajících od počátku 90. let byly identifikovány temporální hroty 1. typu s vertikální tangenciální orientací vznikající v bazomediálním temporálním kortexu obvykle propagací z meziotemporálních struktur a hroty 2. typu s radiální orientací generované laterální temporální kůrou (5) (obrázek 2). Následující práce prokázaly časté přechody obou těchto typů a to, že meziotemporální hroty se často propagují temporopolarně, což vede k anteroposteriorní orientaci modelovaného dipólu s frontotemporálním až frontopolarním negativním maximem a zadním pozitivním maximem. U meziotemporálních epilepsií je intrakraniálně snímáný vzorec elektrografického záchvatu nízkovoltážní a vysokofrekvenční (alfa, beta nebo gama pásmo) a je registrován z malé oblasti (2–5 cm², průměrně 3 cm²). Takový začátek nemůže být skalpovými elektrodami zachycen a záchvat se na skalpu projevuje až po rozšíření odloženým rytmickým nebo semirytmickým výbojem 4–9 Hz (obrázek 3). Při začátku záchvatu v bazálních a laterálních temporálních neokortikálních oblastech (10–25 cm², průměrně 15 cm²) je charakteristický pomalý vysoký (2–4 Hz) vzorec, který je snímán skalpovými elektrodami prakticky simultánně s elektrodami intrakraniálními. Třetí typ záchvatů začíná fokálně nebo regionálně; synchronie výboje je však nízká. Na skalpu zachycujeme odložené fokální či difúzní

Obrázek 2. Hroty prvního a druhého typu. Obrázek 2a. 28letá pacientka s CPS (epigastrická aura, dialeptické a vokalizační). Na MRI T2 hyperintenzita pravého hippocampu (šipka). Na EEG repetitivní ostré a pomalé vlny temporálně vpravo (šipky). Kontralaterálně středočárové a paramediálně vlevo přítomny odpovídající elektropozitivní vlny (hvězdičky), které jsou záznamem elektropozitivního pólu dipólu. Dipól tedy směřuje vertikálně z pravé temporální do mediální a levostranné paramediální centrální oblasti. Jde o hroty 1. typu. Obrázek 2b. 38letá pacientka s CPS s občasnou sekundární generalizací. Na MRI nález tumoru laterotemporálně vlevo (šipka), histologicky dysembryoplastický neuroepiteliální tumor. Na EEG hrot temporálně vlevo, kterému odpovídají elektropozitivní výchylky v obou frontálních oblastech. Dipól je více horizontální, směřující z levé temporální do frontálních oblastí (šipka). Jde o hrot 2. typu. Obrázky se svolením reprodukovány z knihy Z. Vojtěch a kol.: Atlas elektroencefalografie dospělých – 2. díl, Triton 2006



zpomalení s občasnými ostrými vzorci bez rytmi-
city (31).

Modelování zdrojů EEG aktivity dobře koreluje s ostatními vyšetřeními v rámci prechirurgického rozhodování a informace, které přináší, jsou ne-
zřídka přesnější než při vizuálním hodnocení EEG interiktálních i iktálních záznamů. Dopad těchto metod na rutinní epileptologickou praxi však dosud není velký. Pokrok lze očekávat se zaváděním pokročilejších anatomických a fyzikálních modelů a se shromážděním většího objemu dat při jejich širším klinickém využití.

2. Kombinace EEG s dalšími způsoby vyšetření

Zajímavou možností využití EEG je korelace jejich výsledků s MEG (1). EEG měří změny napětí a MEG změny magnetického pole na skalpu v čase. EEG i MEG mají vysokou časovou rozlišovací schopnost (1 ms a méně), což představuje jejich hlavní výhodu oproti vyšetřením neurozobrazovací. Výhodou MEG je, že vyšetření ze 100–300 svodů může být provedeno snadněji než EEG vzhledem k času potřebnému k aplikaci většího množství EEG elektrod. EEG má výhodu v tom, že může být

natáčeno jako dlouhodobé video-EEG monitorování, což umožňuje záznam celých cyklů spánku a bdění a záchyt elektrografických záchvatů.

MEG a EEG jsou do určité míry komplementární. To, která metoda je v dané klinické situaci výtěžnější, určují faktory biologické a technické. Mezi biologické patří velikost vyšetřovaného IED, jeho distribuce, hloubka uložení zdroje a podíl pyramidových neuronů orientovaných tangenciálně vzhledem k povrchu hlavy. MEG je obzvláště citlivá ke zdrojům s tangenciálními dipóly. EEG registruje spíše radiální komponentu; její modelování je ale

Obrázek 3a. Záchvaty 1. a 2. typu: Záchvat u pacientky z ukázky 2a. Patrná rytmická aktivita 5,5–6 Hz anterotemporálně vpravo (aa), postupně se šířící do okolí (ab), znepravidlňující a zpomalující se (ac). Jde o záchvat 1. typu



komplikovanější vzhledem k vlivu tvaru a vodivosti objemového vodiče a rychlému poklesu velikosti potenciálového pole se vzdáleností od zdroje. Některé IED mohou být zaznamenány jen pomocí MEG, jiné jen EEG. Technické faktory představují: kvalita použitého přístroje (např. počet senzorů), metoda mapování zdroje a zkušenost vyšetřujících. Dipólové lokalizační techniky s použitím MEG a jednoduchého sférického modelu hlavy jsou ve srovnání s EEG o něco přesnější. Při použití pokročilejších metod modelování zdrojů jsou výsledky obou vyšetření srovnatelné.

Kombinace MEG s vícesvodovou EEG spolu s moderními metodami mapování zdrojů představují rychle se rozvíjející oblast s potenciálem lepšího neinvazivního ohraničení iritační zóny v prechirurgickém vyšetřování a dobře koreluje s výsledky intrakraniálních vyšetření. MEG je nejvýtečnější u neokortikálních epilepsií, u nonleziálních může vést k optimálnímu rozmístění intrakraniálních elektrod. U temporálních epilepsií umožňuje MEG lokalizovat do meiotemporálních a laterálních neokortikálních struktur.

EEG je možné natáčet uvnitř MR scanneru a korelovat EEG s BOLD-fMRI (ultra-fast blood oxygen

level-dependent functional MRI). Metoda je založena na tom, že neuronální aktivace během IED způsobí zvýšení přísunu krve do aktivované oblasti. To má za následek lokální snížení koncentrace deoxyhemoglobin, na což je BOLD signál senzitivní. Hemodynamická aktivace a deaktivace má oproti neuronální aktivaci zpoždění několika sekund. V porovnání s modelováním zdrojů EEG představuje EEG/fMRI přímé měření biologických hodnot a neuronální aktivitu identifikuje jen nepřímě. Analýza lokalizace zdroje IED a fMRI kombinuje výhody obou technik – vysoké časové rozlišovací schopnosti EEG a prostorové rozlišovací schopnosti fMRI. EEG/fMRI pak pomáhá zjistit časoprostorový vzorec vzniku a propagace IED. Natáčením klidové fMRI zpracované metodou časové clusterové analýzy (11) umožňuje lokalizaci IED u nemocných, u kterých se vyskytují často, bez nutnosti současného natáčení EEG.

Některé práce prokazují, že ložisková aktivace při EEG/fMRI koreluje s lokalizací epileptogenní zóny ožrejměné epileptochirurgickým výkonem a probíhají validizační studie. V současnosti EEG/fMRI studie může ovlivnit prechirurgické vyšetřování (detailnější strukturální zobrazování či naplánování invazivní EEG studie). Používána je však zejména jako výzkumný prostředek, který pomáhá k posouzení epileptogenních sítí a různých funkčních stavů mozku.

3. Predikce záchvatů

Pro predikci záchvatů je zásadní identifikace preiktálního stavu (8). Teoreticky existují dvě možnosti, jak může k epileptickému záchvatu docházet. Při první eventualitě záchvat vzniká skokovým přechodem z normálního fungování mozku. Takový scénář předpokládáme u generalizovaných epilepsií. Druhou možností je, že k přechodu dochází kontinuální změnou nebo kaskádou změn mozkové dynamiky. Existenci tranzitního preiktálního stavu předpokládáme zejména u ložiskových epilepsií. Zde určité klinické a fyziologické doklady pro to, že alespoň část epileptických záchvatů je předvídatelná, existují (7). Předvídání záchvatu by umožnilo včasnější a cílenější intervenci, např. on-demand topickou aplikaci malých dávek krátce působících farmak nebo cílenou mozkovou elektrostimulaci (6).

EEG bylo pro účely predikce záchvatů zpracováno od poloviny 70. let přístupy užívanými k předvídání řídkých a extrémních událostí např. v matematice, fyzice, geofyzice, meteorologii a ekonomii. Zprvu šlo o metody lineární (rozpoznávání EEG vzorců, analýza spektrálních dat, autoregresivní modelování EEG dat) (9). Těmito přístupy bylo možno předpovídat záchvat v nejlepším případě se sekundou trvajícím předstihem. Od 90. let bylo EEG sledováno metodami odvozenými z teorie nelineární dynamiky, vyvinutými k popisu komplikovaného, zdánlivě

Obrázek 3b. Začátek záchvatu u pacientky z ukázky 2a. Začátek je neurčitý, což může být i u záchvatů 1. typu (ba). Delta aktivita je široce distribuována, nepravidelná a arytmiická (bb). V žádné fázi záchvatu se neobjevuje ložisková rytmická theta aktivita



nepravidelného chování nelineárních dynamických systémů. Protože výsledky těchto metod jsou obtížně korelovatelné s jejich fyziologickým podkladem, byly zkoušeny i jiné techniky, které se snaží extrahovat z EEG signálu rysy spojené s epileptogenní aktivitou (např. výboje komplexní epileptiformní aktivity, změ-

ny energie signálu či tzv. chirps, což jsou krátké signály, během nichž se rychle mění frekvence). Tak bylo možné prokázat charakteristické změny minuty až hodiny před začátkem záchvatu.

Dosud zmíněné metody jsou univariální, tzn. zpracovávají signál z jednoho místa nahrávání.

Multivariální metody zkoumají vztahy mezi různými oblastmi v mozku (19). Jsou založeny na nově vyvinutých fyzikálně-matematických konceptech synchronizace v nelineárních dynamických systémech. Jejich využití vychází z faktu, že epileptogenní proces se děje na neuronových okruzích, které mohou být široce prostorově distribuované.

Konec minulého tisíciletí byl na poli predikce záchvatů poznamenán entuziasmem a soudilo se, že výtečnostlepší společné použití několika metod, které odrážejí různé aspekty dynamického preiktálního stavu, z nichž některé jsou pro-, jiné protizáchvatové. Tyto studie byly založeny na retrospektivní analýze dat získaných intrakraniálním snímáním u pacientů v prechirurgickém vyšetřování. Doba snímání byla omezena a typ záchvatů byl výběrový. Většinou nebyla provedena statistická validizace výsledků. Nyní se ukazuje, že kritéria pro exaktní určení začátku záchvatu a neurofyziologické podklady jeho geneze jsou značně nejasné.

V současnosti se tento mladý obor zpracování EEG dostává znovu k zásadním otázkám, které představují:

1. potřeba nezvratného důkazu existence preiktálního stavu,
2. hledání odpovídajícího modelu jeho chování u liských epilepsií.

Vzhledem k heterogenitě epilepsií je zřejmé, že nebude existovat jeden takový model pro všechny epilepsie. Je tedy potřeba shromáždit co největší archiv kvalitních záchvatových vzorců a vytvořit odpovídající matematické a animální modely. Dosud nebyla publikována žádná zaslepená, prospektivní, randomizovaná klinická studie prokazující užitečnost některého z algoritmů a v současnosti žádná z navržených metod není vhodná pro širší klinické využití.

Závěr

Z řečeného, a ostatně i z absence autentické obrazové dokumentace v článku, vyplývají rezervy v pokročilejším zpracování EEG dat v České republice. Klinické využívání mapování zdrojů EEG je mizivé. Objevují se první pokusy o využití EEG/fMRI. MEG zůstává zejména vzhledem k finanční náročnosti nedostupnou metodou. Některá pracoviště se zabývají teoretickými aspekty predikce záchvatů.

MUDr. Zdeněk Vojtěch
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 150 30 Praha 5
e-mail: zdenek.vojtech@homolka.cz

Literatura

1. Barkley GL, Baumgartner C. MEG and EEG in epilepsy. J Clin Neurophysiol. 2003; 20: 163–178.
2. Cascino GD. Use of routine and video electroencephalography. Neurol Clin. 2001; 19: 271–287.
3. Darcey TM, Ary JP, Fender DH. Methods for localization of electrical sources in the human brain. Prog Brain Res 1980; 54: 128–134.
4. Ebersole JS, Hawes-Ebersole S. Clinical application of dipole models in the localization of epileptiform activity. J Clin Neurophysiol 2007; 24: 120–129.
5. Ebersole JS. Noninvasive localization of epileptogenic foci by EEG source modeling. Epilepsia 2000; 41: S24–S33.
6. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. Stereotact Funct Neurosurg. 2005; 83: 153–158.
7. Iasemidis LD. Epileptic seizure prediction and control. IEEE Trans Biomed Eng 2003; 50: 549–558.

8. Lehnertz K, Mormann F, Osterhage H, Müller A, Prusseit J, Chernihovskyi A, Staniek M, Krug D, Bialonski S, Elger CE. State-of-art of seizure prediction. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 147–153.
9. Lopes da Silva FH. EEG analysis: theory and practice. In: Niedermayer E, Lopes da Silva FH (eds). *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Application and Related Fields*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1987: 871–897.
10. Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G, Gonzalez Andino S, Spinelli L, Blanke O, Landis T, Seeck M. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol*. 1999; 16: 239–266.
11. Morgan VL, Price RR, Arain A, et al. Resting functional MRI with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity without EEG. *Neuroimage* 2004; 21: 473–481.
12. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, Singh DD, Elger CE. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2002; 43: 1013–1020.
13. Scherg M, Ebersole JS. Models of brain sources. *Brain Topogr*. 1993; 5: 419–423.
14. Tao JX, Baldwin M, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Cortical substrates of scalp EEG epileptiform discharges. *J Clin Neurophysiol*. 2007; 24: 96–100.
15. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 40–43.
16. Van de Walle R, D'Havé MR, Lemahieu IA, Boon PA. Comparison of performance of spherical and realistic head models in dipole localization from noisy EEG. *Med Eng Phys* 2002; 24: 403–418.
17. van Donselaar CA, Stroink H, Arts WF. Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. How confident are we of the diagnosis of epilepsy? *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 1: 9–13.
18. Vanrumste B, Van Hoey G, Fuchs M, Kastner J, Wagner M, Hawes S, Ebersole JS. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 702–712.
19. Winterhalder M, Schelter B, Maiwald T, Brandt A, Schad A, Schulze-Bonhage A, Timmer J. Spatio-temporal patient-individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117: 2399–2413.
20. Zivin L, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of „epileptiform“ activity in the EEG of epileptic subjects. *Brain* 1968; 91: 751–778.