

Klassifikation af epilepsierne befinder sig i en brydnings-tid.

Nosografisk baseret syndromopdeling vil meget sandsynligt i fremtiden erstattes eller suppleres med inddelinger baseret på molekyllærogenetiske data.

Der kendes i dag en række rimelig veldefinerede syndromer, hvis rette erkendelse er vigtig for både optimal behandling (såvel medicinsk som kirurgisk) og prognosestilling og genetisk rådgivning.

nes membraner [7] – først og fremmest for natrium-, kalium- og kalciumkanalernes vedkommende. Erkendelsen heraf og den praktiske anvendelse kan meget vel komme til at ændre vor klassifikation såvel som den terapeutiske indfaldsvinkel til flere af epilepsierne i fremtiden, men endnu er det for tidligt at udtale noget mere konkret herom.

Nonlineær eeg-analyse og prædiktation af anfald

Med hjælp fra moderne kaosteorier er det inden for de senere år lykkedes ved nonlinear analyse af præiktalt eeg at påvise forandringer, der forudgår anfaldene med op til en snes minutter eller mere [10]. Det er vist, at ca. halvdelen af patienterne med epilepsi har forvarslere op til flere minutter før anfald, og nogle endnu længere – såkaldte prodromer, hvis nøjere patofysiologiske baggrund ikke er klarlagt særlig vel. Der-

for er dette aspekt af epilepsierne også ud fra en praktisk synsvinkel af stor interesse, om end eeg-monitorer til anfaldsprædiktation ikke eksisterer i en praktisk anvendelig version. Med den fortsat rivende tekniske udvikling på dette felt in mente har nonlinear eeg-analyse dog utvivlsomt et lovende perspektiv.

Korrespondance: *Jørgen Alving*, Neurofysiologisk Afdeling, Kolonien Filadelfia, Epilepsihospitalet i Dianalund, DK-4293 Dianalund. E-mail: kfjal@vestamt.dk

Antaget: 3. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Commission on classification and terminology of the ILAE: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
2. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
3. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
4. Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:1100-5.
5. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141-50.
6. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain* 1995;118:61-73.
7. George AL Jr. Molecular basis of inherited epilepsy. *Arch Neurol* 2004;61:473-8.
8. Gloor P. Epilepsy: relationships between electrophysiology and intracellular mechanisms involving second messengers and gene expression. *Can J Neuro Sci* 1989;16:8-21.
9. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001;63:815-46.
10. Le van Quyen M, Navarro V, Martinerie J et al. Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. *Epilepsia* 2003;44(suppl 12):30-43.

Billeddiagnostiske undersøgelser ved epilepsi

Afdelingslæge Troels Wesenberg Kjær & overlæge Thorkil Christensen

H:S Rigshospitalet, Neurofysiologisk Klinik, og Aalborg Sygehus, Røntgenafdelingen

Viden om strukturelle og funktionelle cerebrale forhold er af stor betydning hos patienter med epilepsi. Det er muligt at identificere strukturelle abnormiteter hos 80% af patienterne med refraktær partiel epilepsi ved hjælp af MR-skanninger [1].

Funktionelle forandringer belyses traditionelt med EEG, men en række billeddiagnostiske metoder såsom PET og SPECT spiller også en væsentlig rolle.

MR-skanning

I 1970'erne og 1980'erne var CT den foretrukne billeddiagnostiske metode til udredning af epilepsi. Den vigtigste indikation var udredning for tilgrundliggende årsager såsom infarkt, tumor og blødninger. Med introduktion af MR i slutningen af 1980'erne fik man en metode, med hvilken man i langt højere grad var i stand til at udrede epilepsipatienter grundet metodens genuine kontrastmuligheder og multiplanare egenskaber. Herigennem blev der dannet baggrund for en langt mere differentieret diagnostik af disse patienter, idet selv tidligere ikkebilleddiagnosticerbare tilstande nu kunne påvises [2]. Kongenit strukturelle misdannelser såsom migrationsdefekter, hæmangiomer m.m. og en række metaboliske sygdomme og syndromer kompliceret af epilepsi kan således i dag diagnosticeres med MR. Hertil kommer endvidere,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

at metoden indeholder en række kvantificeringsmuligheder af stor betydning for påvisningen af mesial temporal sklerose (MTS), som formentlig er den hyppigste årsag i terapiresistent temporallapsepilepsi, og som har gode operative behandlingsmuligheder. Her i landet anvendes CT stadig i udredningen, men erstattes i disse år mere og mere af MR, efterhånden som MR-kapaciteten udbygges. I MR-sammenhæng er det vigtigt at gøre sig klart, at en negativ MR-undersøgelse ikke er nogen garanti for, at resultatet kan betragtes som normalt, medmindre undersøgelsen er gennemført specifikt ud fra den givne problemstilling. En rutinemæssig MR-oversigtskanning er således i epilepsimæssig sammenhæng ikke sjældent værdiløs. De klinisk tilgængelige MR-muligheder, som findes i dag og kan udføres overalt af betydning for epilepsiudredning, er:

1. MR-billeddannelse
2. Hippocampusvolumetri
3. Relaksometri
4. Spektroskopi

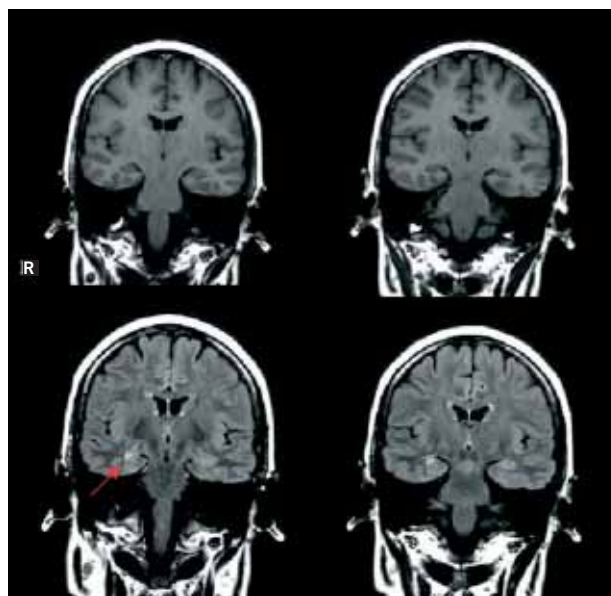
De tre sidste er kvantitative metoder af speciel betydning for udredningen af MTS.

MR-billeddannelse

Udviklingen inden for MR har givet en række muligheder for langt hurtigere skanningssekvenser end dem, der var gældende for år tilbage. Det er i den sammenhæng vigtigt at gøre sig klart, at ikke alle sekvenser er lige følsomme til påvisning af patologi. Ud fra de fysiske principper for sekvenserne må man umiddelbart antage, at de hurtige har dårligere kontrastfølsomhed og dermed lavere diagnostisk sikkerhed [3]. Dette gælder specielt for de hurtige T2-sekvenser, som mange steder er standard i dag. I udredningen af epilepsipatienter bør man derfor sikre sig, at man ud over hurtige »anatomiske« sekvenser også gør brug af mere tidskrævende kontrastmæssigt potente sekvenser som T2-FLAIR (*fluid-attenuated inversion-recovery*) (Figur 1). Af hensyn til muligheden for at påvise strukturelle misdannelser er det endvidere vigtigt, at udredningen omfatter en tredimensional optagelse med submillimetertynde snit. Til karakteriseringen af en læsion er det vigtigt, at undersøgelsen omfatter såvel T2- som T1-vægtede sekvenser. Indgift af intravenøs kontrast er normalt kun nødvendig i forbindelse med vurderingen af en påvist tumors differentieringsgrad.

Hippocampusvolumetri

Metoden er tidligere beskrevet i Ugeskrift for Læger [4]. Den bør optimalt anvendes i tilfælde med temporallapsepilepsi eller mistanke herom. I tilfælde med MTS vil man finde reduceret volumen af hippocampus på den relevante side og oftest tillige reduceret volumen af den samsidige temporallap. Fra normalmaterialer ved man, at der er en stor variation i den normale hippocampusstørrelse, idet den er afhængig af såvel alder som side. Metoden er derfor kun velegnet til ud-



Figur 1. Typisk mesial temporal sklerose (MTS). De to øverste billeder er T1-vægtede anatomiske billeder, mens de to nederste er T2-FLAIR, som klart bedst viser den højresidige patologi.

redning af ensidige forandringer, idet den modsatte side anvendes som reference. Absolutte mål som vurderingsgrundlag er yderst usikre. Bilaterale forandringer er derfor vanskeligt diagnosticerbare. I diagnosticeringen af en ensidig hippocampusatrofi er det afgørende, at der foreligger tynde koronale snit udført vinkelret på hippocampus. I de tilfælde kan man med temmelig stor sikkerhed visuelt diagnosticere tilstanden uden brug af en egentlig volumenmåling [5].

Relaksometri

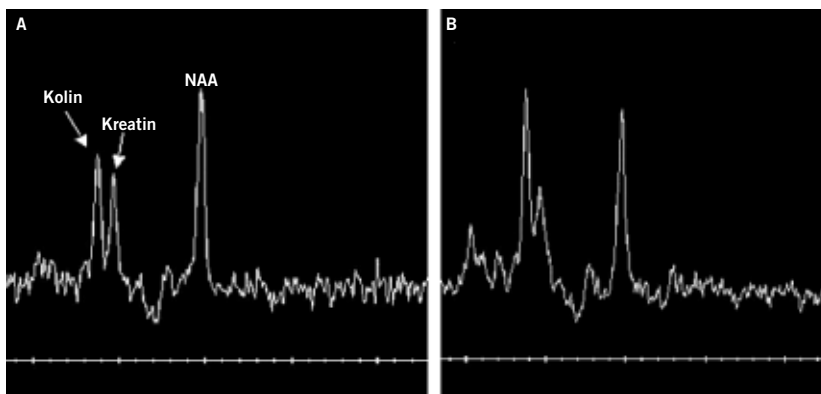
En relaksometrisk undersøgelse kan udføres med al gængs MR-udstyr i dag. Det er en speciel sekvens, hvor billedet er opbygget af pixels med direkte målte T2-værdier i vævet. Man kan således direkte på billedet udmåle vævets T2-relaksationstid. Denne værdi er forhøjet i tilfælde af gliosedannelse og kan derfor anvendes som kvantificeringsmetode i forbindelse med MTS, hvor der er gliosedannelse i hippocampus. Man kan anvende de absolutte værdier, og metoden er derfor velegnet til påvisning af bilaterale forandringer og anvendes i øvrigt typisk som en yderligere verifikation af fund ved den volumetriske undersøgelse [6]. Såfremt man ønsker at fravælge en egentlig volumetrisk undersøgelse af hippocampus, er relaksometrien en undersøgelse, der vil kunne stå alene, såfremt den resultatmæssig er entydig. Undersøgelsen er apparaturafhængig og fordrer således et normalmateriale udført lokalt. Præoperativt bør den dog være suppleret med en egentlig volumetri.

Spektroskopi

Protonspektroskopi er også en kvantificeringsmetode velegnet til påvisning af bilaterale hippocampusforandringer ved MTS og i øvrigt som yderligere verifikation af såvel de volu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 2. Normale toppe ved spektroskopi er illustreret i panel A. Hos patienten i panel B bemærkes lav N-acetylaspartat (NAA) og høj kolintop. Det beregnede forhold: $NAA/(kolin + kreatin) = 0,69$ ligger under normalområdet ($0,92 \pm 0,16$).



metriske som relaksometriske fund. **Figur 2A** viser et normalt spektrum. N-acetylaspartat (NAA) er en markør for neuroner, idet det kun findes her. Kreatin kan anvendes som referencetop, idet den ikke ændres i forbindelse med sygelige processer. Kolin er en markør for myelin. Ved myelinolyse stiger den. Ved MTS er der neurontab og myelinolyse, hvorfor NAA-toppen formindskes og kolintoppen stiger. Derfor anvendes forholdet $NAA/(kolin + kreatin)$ som måleredskab til påvisning af MTS. Metoden er yderst sensitiv med en meget lille standarddeviation og dermed yderst potent til påvisning af såvel unilateral som bilateral MTS (Figur 2B).

Funktionelle undersøgelser

Funktionsændringer i hjernen hos epilepsipatienter vurderes normalt med EEG, men anvendelse af funktionelle billeddannende teknikker bidrager også diagnostisk. I klinisk praksis er det specielt SPECT og PET, der spiller en rolle. Forskningsmæssigt arbejder man med en række metoder baseret på ændringer i hjernens elektromagnetiske aktivitet og specielle MR-teknikker bl.a. fMRI, som er en funktionel MR-undersøgelse, hvormed man på baggrund af iltet blods magnetiske egenskaber er i stand til at lokalisere aktiverede områder.

De funktionelle billeddannende undersøgelser bliver kun brugt til en mindre gruppe af epilepsipatienter. Det er først og fremmest patienter, hvor kendskab til topografien er vigtig,

f.eks. kandidater til epilepsikirurgi, hvor klinik og EEG giver fingerpeg om et focus, men resultatet af en MR-skanning viser normale forhold. Endvidere benyttes de beskrevne metoder med henblik på placering af dybdeelektroder og behandlingsoptimering [7]. Der er i praksis to hovedindikationer for funktionelle skanninger. Den ene er lokalisering af det iktale focus, hvorfra den elektriske anfaldsaktivitet udgår, den anden er kortlægning af såkaldte elokvente områder, dvs. områder af cortex, som har eksplicit betydning for f.eks. bevægelse, sprog eller hukommelse. Man skelner endvidere mellem interiktale skanninger, der er foretaget mellem anfald, og iktale skanninger, der belyser forholdene under et anfald.

Ved SPECT-skanning indsprøjtes et radioaktivt gammaemitterende sporstof typisk ^{99m}Tc -mærket hexamethylpropylen-amin-oxim (HMPAO) intravenøst. Metoden giver et øjebliksbillede af den regionale cerebrale blodgennemstrømning umiddelbart efter injektionen, men selve skanningen kan godt foregå flere timer senere. Hvis sporstoffet indsprøjtes umiddelbart i forbindelse med start af et partielt epileptisk anfald, ser man ofte øget aktivitet i det epileptogene focus, mens der i dette område ses nedsat eller normal aktivitet på en interiktal skanning. Oftest foretages både en iktal og en interiktal skanning, og de sammenholdes. Det er muligt at foretage SPECT på en række større danske sygehuse.

I forbindelse med PET indsprøjtes der ligeledes et radioaktivt sporstof. Dette udsender positroner, som ved vekselvirkning med elektroner i kroppen udsender to gammakvanta. Velegnede PET-faciliteter findes i Danmark på Rigshospitalet og på Århus Sygehus. Metoden er resursekrævende.

De to mest anvendte sporstoffer er ^{18}F -mærket fluorodeoxyglukose (FDG) som mål for metabolisme og ^{15}O -mærket vand som mål for blodgennemstrømning. FDG er en glukoseanalog, som optages i neuroner over ca. en halv time. Hvor meget, der optages i forskellige regioner, afspejler således metabolismen i disse områder. Tidsvinduet er alt for langt til, at man kan gøre sig forhåbninger om at registrere de funktionelle ændringer af metabolismen ved starten af epileptiske anfald, men metoden kan vise defekt optagelse i det epileptiske focus ved interiktale optagelser. Blodgennemstrømnings-

Billeddiagnostiske undersøgelser

Billeddannende undersøgelser hos epilepsipatienter baseres i det væsentlige på MR-skanninger, PET og SPECT. Det fleste oplysninger om hjernestrukturer opnås med: 1) MR-billeddannelse, ofte med specielle sekvenser og snit, 2) hippocampusvolumetri, 3) relaksometri og 4) spektroskopi. Oplysninger om hjernens aktivitet hos epilepsipatienter baseres på PET og SPECT uden for anfald, hvor der normalt ses nedsat blodgennemstrømning og glukosemetabolisme i det epileptiske fokus, og på SPECT under anfald, hvor blodgennemstrømningen stiger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

målinger måler over tidsvinduer på ca. 90 sekunder, hvilket giver mulighed for identifikation af elokvente områder.

Iktal SPECT, specielt kombineret med interiktal SPECT, har betydning, når operationsindikationen skal stilles. Specielt har man mulighed for at subtrahere den interiktale SPECT fra den iktale SPECT og superponere dette forskelsbillede på en strukturel MR-skanning. Denne metode kaldes *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI* (SISCOM). Værdien af interiktal SPECT uden ledsagende iktal SPECT synes at være ret begrænset. Interiktal PET og iktal SPECT har sammenlignelig sensitivitet mht. til focuslateralisering hos patienter med temporallapsepilepsi (75-95%) [8], men iktal SPECT er at foretrække, når der ikke foreligger MR-påviste abnormiteter [9]. Både PET og SPECT har større følsomhed ved ensidige end ved dobbeltsidige forandringer [7]. Ønsker man at identificere elokvent cortex spiller flowmålinger med PET en vis rolle, ligesom man må forvente, at specielle MR-teknikker vil få tiltagende betydning i fremtiden.

Specielt SPECT benyttes hyppigt klinisk pga. muligheden for iktal focuslokation. Indikationen afhænger en del af epilepsitype og øvrige diagnostiske fund og muligheder. Blandt de patienter, der vurderes med henblik på epilepsikirurgi i Danmark, får to ud af tre foretaget SPECT. Den fremtidige brug af PET og SPECT afhænger dels af udviklingen inden for andre billeddannende undersøgelsesmetoder, dels af nye ret-

ningslinjer vedrørende brug af blandt andet intrakraniale elektroder.

Korrespondance: *Troels W. Kjær*, Neurofysiologisk Klinik NF3063, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: neurology@dadlnet.dk

Antaget: 25. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR et al. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain* 2001;124:627-36.
2. King AK, Newton MR, Jackson GJ et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance study of 300 consecutive patients.
3. *Lancet* 1998;352:1007-11.
4. Jack CR jr, Rydberg CH, Krecke KN et al. Comparison of FLAIR and spin echo MR imaging in the diagnosis of mesial temporal sclerosis. *Radiology* 1996;199:367-73.
5. Christensen T, Pedersen B, Jensen FT. MR-skanning ved kompleks partiel epilepsi. *Ugeskr Læger* 1996;158:5624-6.
6. Sørensen JS, Jensen FT, Andersen PB et al. Er visuel bedømmelse af MR-skanning tilstrækkelig ved udredning af patienter med temporallapseepilepsi? *Ugeskr Læger* 2001;163:6271-4.
7. Jackson GD, Connelly A, Duncan JS et al. MRI detection of hippocampal pathology in temporal lobe epilepsy: Increased sensitivity using quantitative T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43:1793-9.
8. Henry TR, van Heertum RL. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. *Semin Nucl Med* 2003;33:88-104.
9. Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-700.
10. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995;37:738-45.

Faldgruber ved epilepsidiagnostik

Afdelingslæge Jesper Erdal & overlæge Hans Høgenhaven

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Klinik og Neurofysiologisk Klinik

Epilepsi er den overordnede betegnelse for en række forskellige sygdomme med spontant forekommende anfald. Fællesnævneren for alle epileptiske anfald er et kortvarigt kontroltab ofte med bevidsthedspåvirkning, men det er ikke patognomisk for epilepsi og ses ved mange andre tilstande. Sygdomme med anfaldsvise symptomer er hyppige. Episoder med forbigående tab af bevidsthed er årsag til 3-5% af alle henvendelser til skadestuer og 1-2% af alle hospitalsindlæggelser [1].

De senere år er der fremkommet undersøgelser, der dokumenterer, at nonpileptiske anfaldsfænomener ofte fejldiagnosticeres som epilepsi. Fejldiagnostik medfører forkert eller manglende behandling og kan have betydelige psykosociale konsekvenser.

Fejldiagnostik er hyppig

I et populationsbaseret studie af 214 personer, som havde diagnosen epilepsi, fandt man efter en reevaluering, at 23% ikke havde epilepsi, og at diagnosen var tvivlsom hos yderligere 12% [2].

I flere undersøgelser har man reevalueret epilepsidiagnosen hos patienter med formodede intraktale epileptiske anfald. En metaanalyse af fem af disse studier med tilsammen 744 patienter viste, at 35% ikke havde epilepsi [3].

I en undersøgelse fra Epilepsihospitalet i Dianalund fra 1997 fandt man, at 39% af de børn, der blev henvist, ikke havde epilepsi. Af disse børn var to tredjedele blevet behandlet med op til fem forskellige antiepileptika.

I en opsigtsvækkende sag fra England, blev den engelske pædiater *Andrew Holten* afskediget fra Leicester Royal Infirmary i 2001 efter klager fra forældre og kolleger. En intern undersøgelse viste efterfølgende, at 32% af de 1.948 børn, som *Holten* havde diagnosticeret og behandlet for epilepsi, ikke havde denne sygdom. I den interne undersøgelse blev der pe-