

Multimodal bildbehandling i epilepsikirurgisk utredning

I Läkartidningen publicerades 1997 en artikelserie om epilepsi där det in gick artiklar bl a om epilepsiutredning och kirurgisk behandling av terapiresistent epilepsi [1]. Denna artikel syftar till att redovisa de senaste två årens utveckling av metoder för lokalisation av den epileptogena zonen och metodernas tillämpningar i den preoperativa utredningen av patienter med terapiresistent epilepsi.

Lokalisation av anfallsstart avgörande för behandling

För de patienter som kommer under övervägande för kirurgisk behandling är en noggrann utredning med lokalisation av anfallsstarten avgörande. Flera oberoende undersökningsmetoder för detta står till buds. Av dessa ger de flesta morfologisk eller funktionell information som kan relateras till en tredimensionell bild av patientens hjärna. De kan därmed jämföras med varandra och visualiseras tillsammans. Med den bildbehandlings- och datorteknik som nu är allmänt tillgänglig öppnar sig möjligheter till nya förfinade diagnostiska metoder. Syftet med denna utveckling är att minska andelen patienter som behöver utredas med invasiva metoder såsom intrakraniell EEG-registrering.

Multidisciplinär utredning krävs inför epilepsikirurgi

När en patient med intrakraniell epilepsi aktualiseras för ställningstagande till epilepsikirurgisk behandling, startas en multidisciplinär utredning som inbegriper specialister i neurologi, barnneurologi, neurofysiologi, neurokirurgi, neuropsykologi och neuroradiologi. Utredningen syftar till att identifiera den epileptogena zonen, dvs det område inom vilket de epileptiska anfällen startar. Om detta område kan lokaliseras måste man ta ställning till om resek-

tion eller kirurgisk bortkoppling av detta område är möjlig.

Det finns för närvarande ingen metod som ensam kan ge den information som krävs för att kunna bedöma om ett kirurgiskt ingrepp kan genomföras. För att få tillräcklig säkerhet kombineras i stället flera oberoende undersökningsmetoder som ger information beträffande lokalisationen och utbredningen av den epileptogena zonen [2]. Om resultatet från dessa undersökningar samstämmigt indikerar ett område där riskerna med ett ingrepp är acceptabelt små för patienten kan man gå vidare med operation.

MR och EEG är av avgörande betydelse i utredningen, och om MR och EEG-monitorering med skalpelektroder visar samstämmiga resultat behöver i många fall inga ytterligare lokalisering undersökningar göras. Om MR-undersökningen är normal eller om fynden från MR och anfallsmonitorering visar diskordanta resultat måste man gå vidare med andra funktionella undersökningsmetoder, i första hand iktal SPECT-undersökning och eventuellt EEG-monitorering med intrakraniella elektroder (Figur 1).

För att utvärdera lateralisering av språk- och minnesfunktioner utförs ett sk Wada-test. Vid denna undersökning injiceras en barbiturat i arteria carotis interna medan patienten genomgår tal- och minnestest.

Hos patienter med intrakraniella elektroder kan funktionell stimulering utföras före operation för att göra en funktionell kartläggning av det område inom vilket man funnit anfallsstart i EEG. En stimulering i form av ett elektriskt impulståg ges samtidigt som patienten läser en text. Impulserna blockerar läsförståelse eller tal inom språkareor och framkallar motorisk aktivitet eller sensoriska förmimmelser inom sensorimotorisk hjärnbark.

Kortikografi (ECoG) används för att undersöka epileptisk aktivitet under pågående operation.

Tredimensionell rekonstruktion

MR är en av de viktigaste undersökningsmetoderna vid utredning av tera-

Sammanfattat

- Vid kirurgisk behandling av terapiresistent epilepsi är god lokalisation av den epileptogena zonen av avgörande betydelse för resultatet. I utredningen används flera oberoende lokalisering undersökningsmetoder.
- Subtraktion av interiktal och iktal SPECT-undersökning ger en bild av blodflödesförändringen under ett epileptiskt anfall och ökar det lokalisering värdet av metoden.
- Matematisk analys av EEG-aktivitet möjliggör en rekonstruktion av källan för den epileptiska aktiviteten i en modell baserad på patientens MR-bild.
- Läget av intrakraniella EEG-elektroder kan registreras med datortomografi för att ge bättre lokalisering information.
- Med datorteknik kan resultaten från de olika undersökningsmetoderna läggas samman i en tredimensionell anatomisk bild av patientens hjärna bestående av högupplösande MR-bilder.

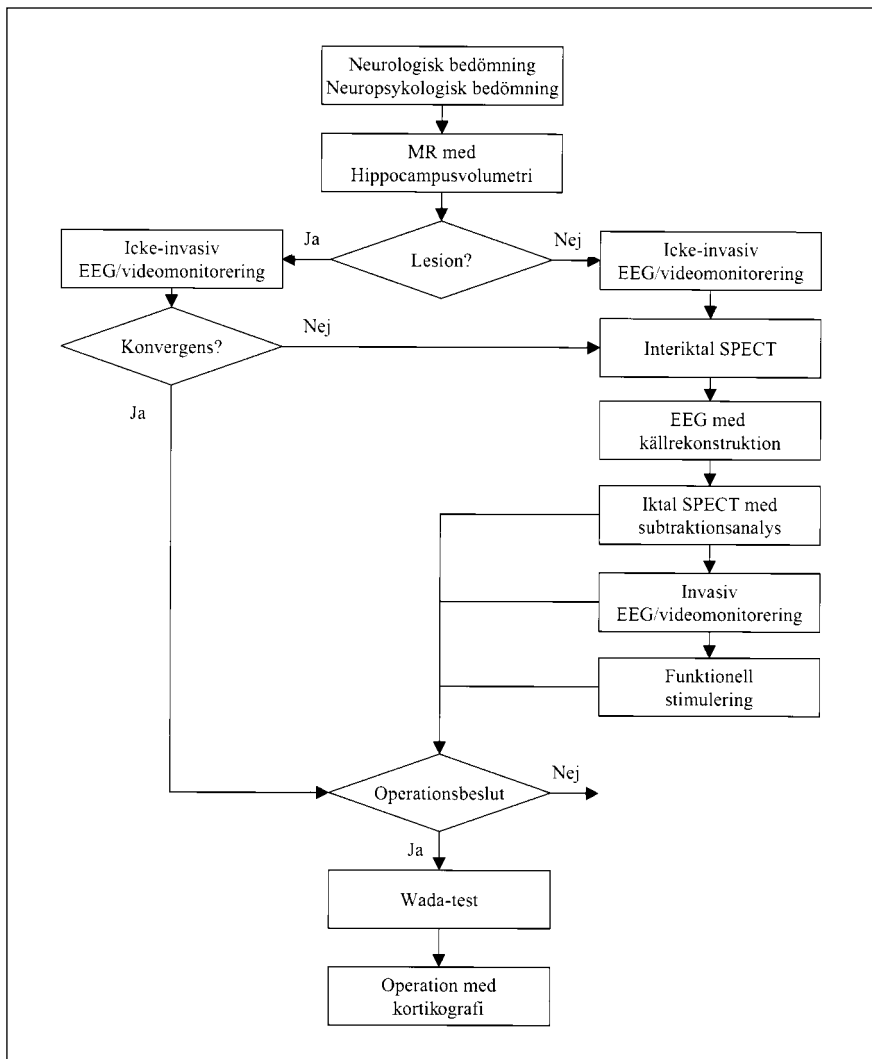
piresistent epilepsi. Med hjälp av ett program av olika MR-sekvenser med olika viktningar, med och utan kontrast kan man hitta tumörer, lokala atrofier, anläggningsrubbingar, migrationsstörningar och andra lesioner som är korrelerade med förbättring efter kirurgisk behandling.

Med högupplösande MR-sekvenser för tredimensionell bildbehandling skaffar man sig dessutom den morfologiska basen för koregistrering med funktionella tredimensionella undersökningar, som på så sätt kan tolkas i sin anatomiska omgivning. Med FDG-PET

Författare

JAN ANDERS AHNILIDE

ST-läkare, doktorand, neurofysiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.



Figur 1. Utredningsgång vid epilepsikirurgiutredning i Lund.

(fluorodeoxyglukos-positronemissionstomografi) kan man påvisa lokal hypometabolism, vilket har visats ge en värdefull lokalisering information, främst vid temporallobsepilepsi [3]. SPECT (single photon emission computed tomography) ger en bild av det relativa blodflödet i hjärnan närmaste minuten efter injektion av ett radioaktivt spårämne, ^{99m}Tc-HMPAO (Ceretek, Nycomed Amersham).

Denna metod har fått en viktig plats i epilepsikirurgiutredningen på grund av att isotopen kan injiceras under anfall och ger då en bild av en fokal hyperperfusion i engagerade regioner [4]. Isotopen fixeras i hjärnan, och bilden kan registreras i lugnt skede efter anfallet. Vid interiktal SPECT ses ibland en hyperperfusion i motsvarande område, men SPECT har inte lika hög sensitivitet som PET vid interiktala undersökningar. Den interiktala SPECT-undersökningen är dock nödvändig för en korrekt tolkning av den iktala undersökningen. För att få en bild av hur flödesfördelningen ändras vid anfall subtraheras den interiktala bilden från den iktala [5, 6].

Med EEG mäter man den elektriska aktiviteten i elektroder placerade på skalpen. Metoden ger inte en tredimensionell bild av någon fysiologisk parameter, men med hjälp av matematiska beräkningar kan man skapa en modell av den elektriska aktiviteten som har genererat den på skalpen uppmätta aktiviteten.

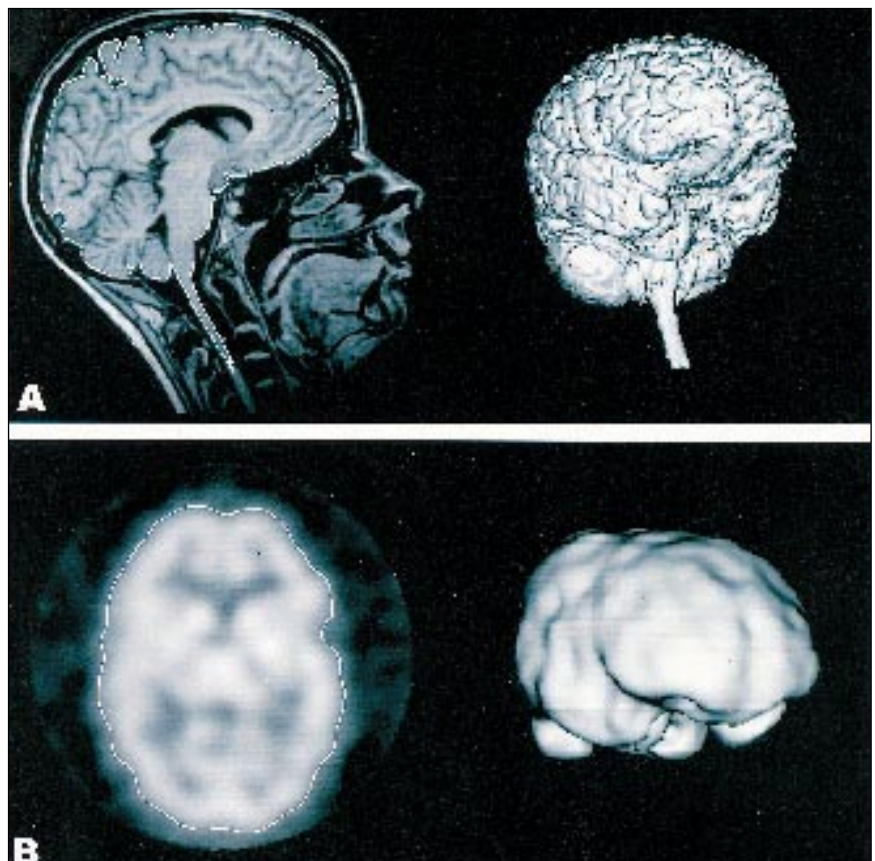
På detta sätt kan även EEG-aktivitet, både i form av interiktal epileptiform aktivitet och anfallsaktivitet lokaliseras i patientens MR-bild och jämföras med patientens anatomi och andra lokalisering metoder.

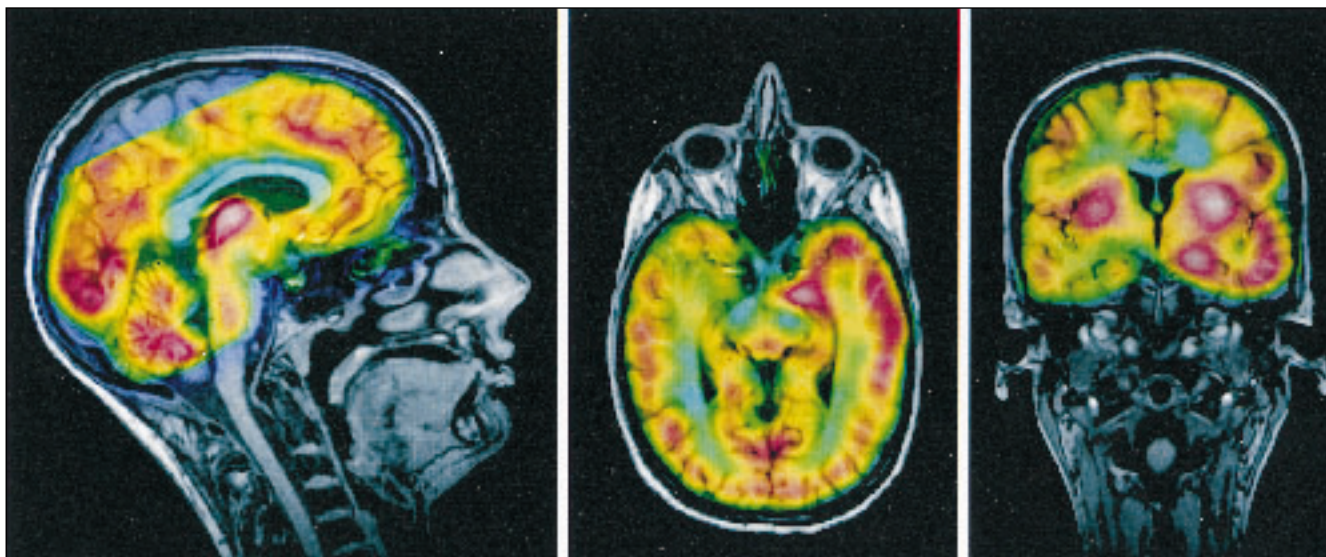
Koregistrering en bildbehandlingsteknik

För att kunna jämföra flera bilder av olika modaliteter krävs att man orienterar bilderna på ett sådant sätt att motsvarande bildelement i båda undersökningarna avbildar samma anatomiska område.

Tekniken, som kallas koregistrering, innebär i korthet att man skalar ut en yta som går att definiera i båda bilderna, t ex kortexytan och på så sätt avgränsar en volym, s k segmentering (Figur 2). Därefter flyttas och vrids den

Figur 2. Segmentering av tredimensionella volymer. Ett tröskelvärde anges som motsvarar hjärnbarkens yttre begränsning i varje snitt (vit rand). På detta sätt kan man skala ut en volym motsvarande hjärnan ur patientens MR-bild (A) och SPECT-bild (B).





Figur 3. Koregistrering av MR och SPECT. SPECT-bilden vrids och flyttas tills den sammanfaller med motsvarande område i MR-bilden. Genom överlagring av bilderna kan den anatomiska lokaliseringen av funktionella förändringar direkt avläsas.

ena volymen i förhållande till den andra tills skillnaden mellan volymerna minimerats.

Efter koregistrering kan matematiska operationer som medelvärdesbildning eller subtraktion utföras. Om bilden analyseras statistiskt kan varje bildelement ges ett värde som anger den statistiska avvikelser från ett normalvärde, så som statistisk mapping. Bilderna kan också läggas ihop och visualiseras tillsammans, med olika färgskalor, till exempel kan en funktionell undersökningsmetod fusioneras med en MR-bild för att visa den exakta anatomiska lokaliseringen av en förändring (Figur 3).

Koregistrerade SPECT-bilder beskriver flödesökningen

Genom att subtrahera den interiktala bilden från den iktala får man en bild som endast beskriver flödesökningen vid anfall. De två SPECT-bilderna koregistreras med varandra. Därefter normeras bilderna så att mätvärdena motsvarar varandra storleksmässigt, och slutligen utförs en subtraktion. En statistisk analys av resultatet görs genom att varje bildelement jämförs med den statistiska variansen i den minst påverkade hemisfären, och en gräns för statistiskt signifikant flödesökning beräknas.

I samband med iktala SPECT-undersökningar görs också en MR-registrering med hög upplösning, med en teknik som lämpar sig för tredimensionell rekonstruktion. I MR-bilden segmenteras kortexytan ut, och SPECT-bilderna koregistreras även med MR-bilden. Resultatet blir att man i den

morfologiska bilden av patientens hjärna kan avläsa flödesökningen vid ett anfall i form av en överlagrad färgskalbild (Figur 5A).

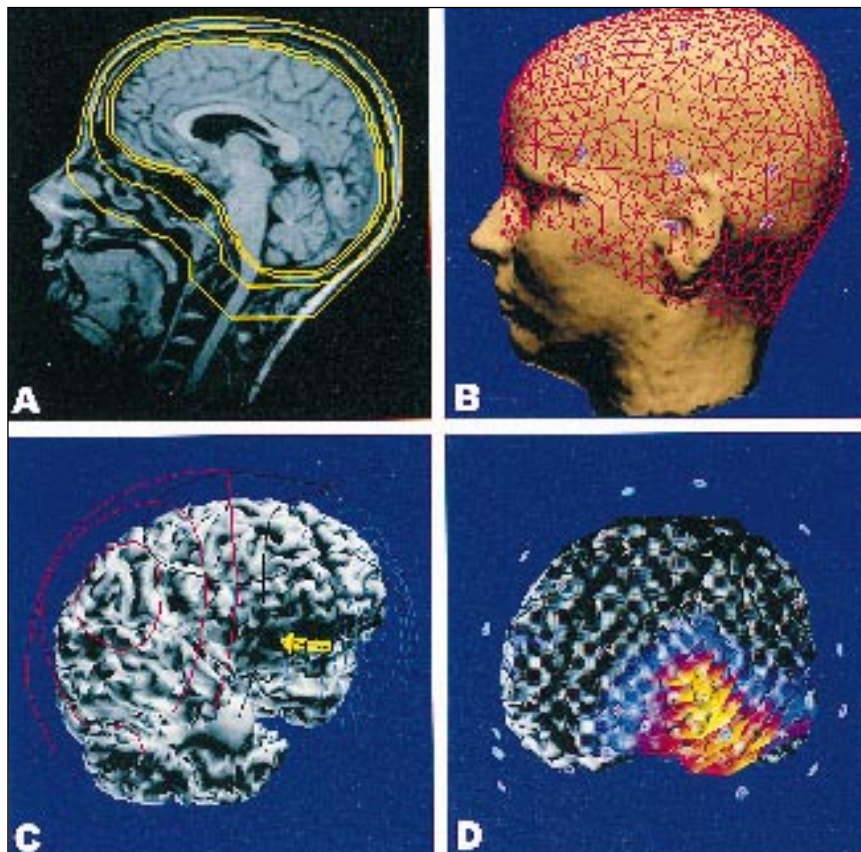
Källrekonstruktion görs med realistisk huvudmodell

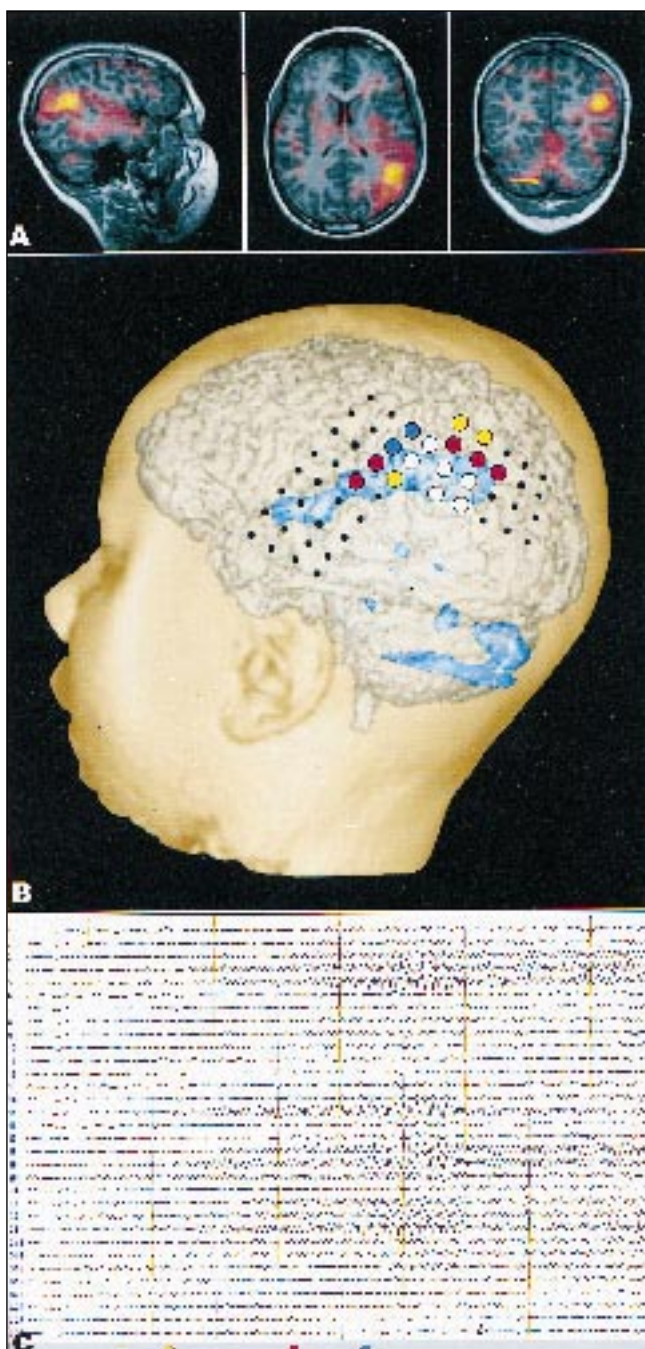
En välkänd metod för lokalisering av källan till uppmätt EEG-aktivitet är dipolanalys med en sfärisk huvudmodell som består av tre koncentriska skal med olika impedans, motsvarande hud, skallen och likvor [7]. Man räknar ut var i sfären en källa i form av en dipol ska befinna sig för att generera den potential-

fördelning som uppmäts på skalpen. Dessa modeller ger lösningar som inte direkt går att överföra på verkliga förhållanden i patientens hjärna, men de ger en grovt lokaliserande information.

Mer moderna metoder använder sig av en modell som baseras på patientens MR-bild. Även denna använder tre skal

Figur 4. Källrekonstruktion med realistisk huvudmodell utnyttjar information från patientens MR-bild. Tre skal med olika impedans definieras (A) och elektrodernas position på skalpen anges (B). Den rekonstruerade aktiviteten kan beräknas som dipolmodeller (C) eller utbredda källor (D).





Figur 5. A. Subtraktions-SPECT visande den fokala flödesförändringen under anfall hos en patient med partiell komplex epilepsi. Differensbilden är överlagrad på patientens MR-bild. **B.** Subtraktions-SPECT (blå volym) koregistrerad med MR och intrakraniella elektrodpositioner från DT (svarta punkter). Platsen för elektroderna där anfallat startar sammanfaller med högflödesområdet i subtraktions-SPECT. Notera också en anfallsrelaterad flödesökning i kontralaterala lillhjärnshemisfären, sannolikt beroende på spridning av anfallsaktiviteten via kortikospinala banor. **C.** EEG-registrering av anfallsstart. Start av iktal EEG-bild i olika elektroder är angiven med färgkod.

med olika impedans, men dessa genereras utifrån MR-bilden och stämmer morfologiskt överens med verkliga förhållanden hos patienten [8]. De verkliga elektrodpositionerna överförs till modellen, och med olika algoritmer bestäms källan för den uppmätta aktiviteten, som sedan kan anges direkt i MR-bilden. Källan kan modelleras på olika sätt, antingen som en vektor svarande mot en punktformig dipol med styrka och riktning eller som en utbredd källa svarande mot ett större område (Figur 4).

Förbättrar tolkning av intrakraniellt EEG

I vissa fall görs EEG-monitorering med inopererade elektroder. Man läg-

ger in subdurala s k strip- eller gridelektroder och registrerar interiktal och iktal epileptiform aktivitet inom de utvalda regionerna.

I denna fas av utredningen kan ovan beskrivna metoder vara av betydelse för att vägleda inplaceringen av elektroderna så att de hamnar över de områden där man misstänker att anfällen genereras.

När epileptiform aktivitet registreras intrakraniellt behöver man veta var på hjärnan varje elektrod är placerad. Denna lokalisering kan göras med spiral-DT som koregistreras med MR-bilden.

Kännedom om elektrodpositionerna i förhållande till patientens anatomi förbättrar tolkningen av EEG-fyndet i de

intrakraniella elektroderna (Figur 5B, C).

Nya funktionella metoder under utvärdering

Ovannämnda undersökningar används idag i klinisk rutin vid epilepsikirurgiutredningar i Lund. Andra nyare funktionella metoder är fortfarande under utvärdering.

Till dessa hör MRS (magnetic resonance spectroscopy) och fMRI (functional magnetic resonance imaging). MRS utnyttjar det faktum att atomkärnor i olika kemiska ämnen har olika resonansfrekvens och därför ger signal inom olika frekvensband.

Undersökningen kan påvisa förändringar i fördelningen mellan olika ämnen inom en region *i hjärnan [9]. Med fMRI kan man detektera den diskreta förändring i blodflöde som uppstår vid aktivering av ett kortikalt område. Tekniken bygger på att en lokalt ökad mängd oxyhemoglobin ger signalförändringar i bilden och används framför allt för kartläggning av funktionella regioner i samband med olika typer av aktivering. Man har visat att en mätbar sådan aktivering även uppkommer i samband med epileptiska urladdningar, vilket kan användas i lokalisrande syfte [10].

Tekniken kräver väl utvecklad organisation

Multimodal bildbehandling i epilepsikirurgisk utredning förutsätter en väl utvecklad organisation, då MR, SPECT, PET och EEG oftast utförs på helt olika ställen och av olika kliniker. Resultatet av undersökningarna måste överföras från de olika enheterna till en och samma dator. Detta sker i Lund via sjukhusnätverket. MR-data överförs enligt bildöverföringsprotokollet DICOM (digital imaging and communications in medicine).

Datorn som används för bildbehandling bör vara en väl utbyggd UNIX- eller Linux-arbetsstation, då de flesta medicinska bildbehandlingsprogram finns tillgängliga för denna plattform, och beräkningarna kräver stor minneskapacitet och hög processorsnabbhet.

För koregistrering och bildanalys använder vi programpaketet Analyze AVW (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation), för dataöverföring och konvertering används MEDx (Sensor systems) och för dipolrekonstruktion med realistiska huvudmodeller används Curry (Philips Electronics N V).

*

Epilepsiforskningen vid neurofysiologiska kliniken stöds av MFR (anslag 84) och Torsten och Elsa Seger

ANNONS

Patient 1

En flicka född 1990 debuterade efter ett skalltrauma 1993 med frånvaroepisoder och ett halvår senare krampor då hon sträckte ut höger arm och blev okontaktbar. Anfallsfrekvensen ökade, och antiepileptika hade ingen effekt. Epilepsikirurgisk utredning påbörjades hösten 1997. EEG visade interiktala spikar och anfallsaktivitet i vänster hemisfär utan någon säker fokalitet. Iktal SPECT visade ett höglödesområde inom vänstra temporal- och parietalregionen. Subtraktion visade ett mera distinkt höglödesområde i vänstra parietalregionen som sträckte sig fram i gyrus temporalis superior.

Patienten monitorerades först med subdurala elektroder över fissura Sylvii som inte fångade anfallsstarten. När en andra uppsättning elektroder lades in med ledning av

subtraktions-SPECT koregistrerad med MR kunde anfallsstarten registreras från de elektroder som låg exakt över området med den högsta iktala flödesökningen. Anfallet spreds initialt utmed temporallobens övre del, motsvarande den iktala blodflödesökningens utbredning. Detta kunde dokumenteras med hjälp av en spiral-DT som koregistrerades med de övriga undersökningarna så att elektroddimensionerna kunde visualiseras i samma bild (Figur 5B).

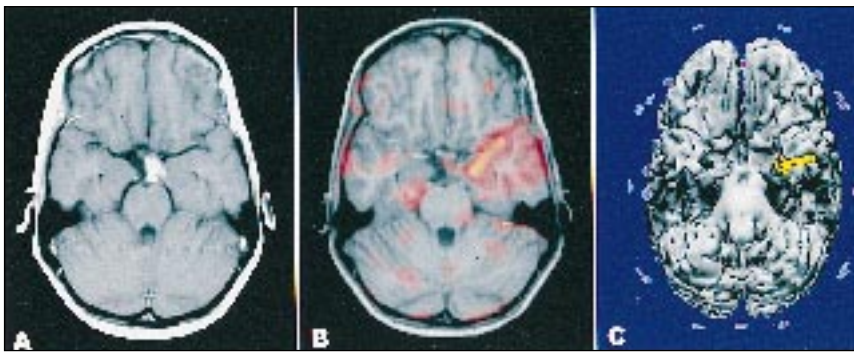
Patient 2

En kvinna född 1979 debuterade med anfall 1994. Anfällen började med frånvaroepisoder och senare huvudvridning och förändrat tal. MR, utförd 1994, visade en extraaxiell tumör bakom chiasma intill vänster uncusregion. Biopsi visade astro-

cytom grad II-III. Anfällen fortsatte med frånvaroepisoder på 10 sekunder – 1 minut en till två gånger dagligen, ofta med urinavgång. Farmakologisk behandling hade ingen effekt.

1998 gjordes utredning med förnyad MR-undersökning och subtraktions-SPECT. Man såg då en distinkt blodflödesökning i mediala temporalloben omedelbart angränsande till den kontrastuppladdande tumören som syntes i MR-bilden (Figur 6A, B). Källrekonstruktion visar en källa i basala delen av vänster temporallob (Figur 6C).

Patienten opererades med partiell vänstersidig temporallobresektion och anfällen upphörde. Senare fick patienten recidiv med en annan typ av anfall, dock av betydligt lindrigare karaktär.



Figur 6. Samstämmig lokalisering med MR, subtraktions-SPECT och dipolanalys.
A. Kontrastuppladdande tumör medialt om vänster temporallob.
B. Subtraktions-SPECT koregistrerad med MR visar flödesökning i angränsande hjärnbark.
C. Dipolrekonstruktion ger en lösning basalt inom vänster temporallob (gul vektor).

falks stiftelse. Författaren är mottagare av Glaxo Wellcomes Epilepsistipendium.

Referenser

- Holtås S, Rosén I. Epilepsikutredning. Magnetotomografi allt viktigare diagnostik. *Läkartidningen* 1997; 94: 2194-200.
- Sperling MR, Shewmon DA. General principles for presurgical evaluation. In: Engel J Jr, Pedely TA. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers 1997: 1697-705.
- Theodore WH, Dorwart R, Holmes M, Porter RJ, DiChiro G. Neuroimaging in refractory partial seizures: comparison of PET, CT, and MRI. *Neurology* 1986; 36: 750-9.
- HO SS, Berkovic SF, McKay WJ, Kalnins RM, Bladin PF. Temporal lobe epilepsy subtypes: differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. *Epilepsia* 1996; 37: 788-95.
- Zubal IG, Spencer SS, Imam K, Seibyl J, Smith EO, Wisniewski G et al. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m- HMPAO SPECT scans of epilepsy. *J Nucl Med* 1995; 36: 684-9.
- O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohnen NI et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-54.
- Ebersole JS. EEG dipole modeling in complex partial epilepsy. *Brain Topogr* 1991; 4: 113-23.
- Fuchs M, Drenckhahn R, Wischmann HA, Wagner M. An improved boundary element method for realistic volume-conductor modeling. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 980-97.
- Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, Butterworth E, Bilir E, Faught E et al. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 66-71.
- Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93.

Summary

Multimodal imaging in pre-surgical evaluation of epilepsy patients

Jan Anders Ahnlide

Läkartidningen 2000; 97: 950-5.

In the pre-surgical evaluation of epilepsy patients, different functional investigations can be combined and co-registered to computerised

image processing methods to enhance their diagnostic value. A method for subtraction of interictal from ictal SPECT is used, and the result is co-registered to MR, demonstrating the change in blood flow during seizure in the patient's MR-image. The level of significance is calculated and a statistical map is produced. Recent methods for EEG source localization use the MR-image to create a model of the head, producing more accurate solutions. Cases are demonstrated illustrating results concordant with these independent methods.

Correspondence: Jan Anders Ahnlide, Dept of Clinical Neurophysiology, Lund University Hospital, SE-221 85 Lund, Sweden.
 E-mail: jan_anders.ahnlide@knflab.lu.se