

CASE 3

月に数回、数分から半日の間、意識低下や記憶の部分的欠落を呈する 52 歳女性

症例 52 歳，右利き女性。

主訴 月に数回，数分から半日間，意識低下や記憶の部分的欠落がある。

現病歴 47 歳時から仕事中に意識を失い，気がつくと倒れているというエピソードが月単位で出現するようになった。大学病院神経内科，精神科でんかん専門医で，カルバマゼピン，フェニトイン，クロナゼパム，ガバペンチンを使用されたが発作は消失せず，外科治療の可能性を求めて当院へ紹介された。

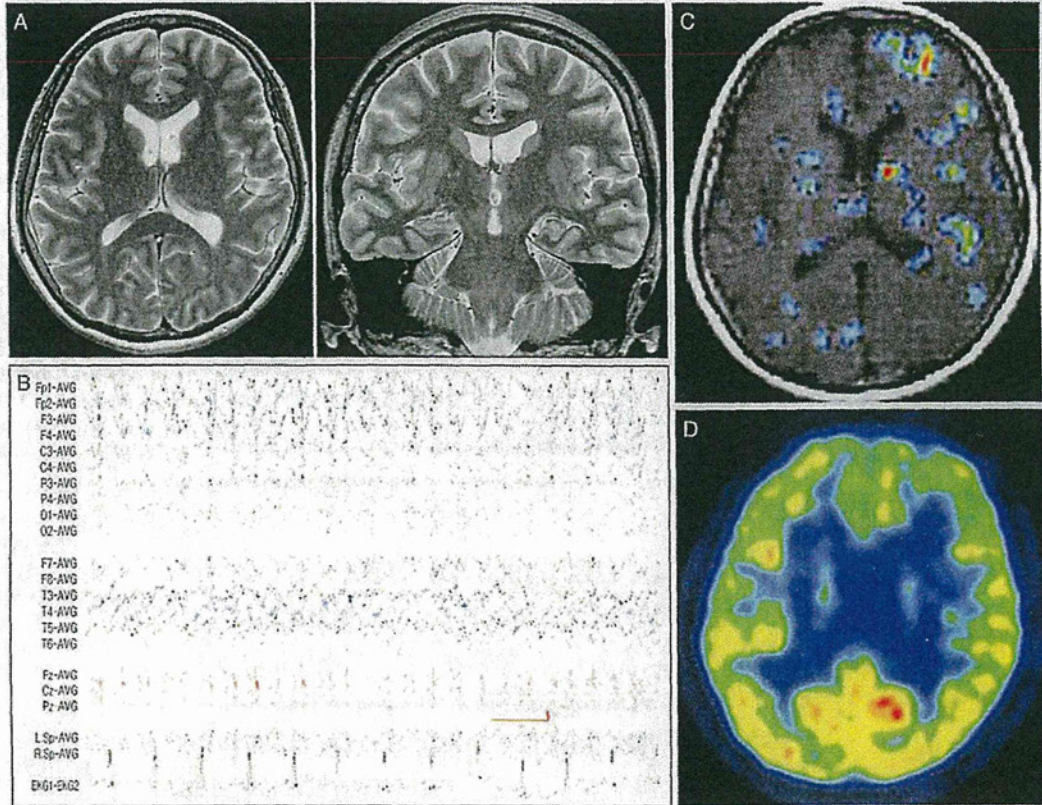
生活歴・既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

初診時現症 一般身体所見，神経学的所見とも特記すべき異常なし。

MRI 左海馬の回転異常以外は明らかな異常所見は認めない (①-A)。

ビデオ脳波 意識レベル低下中の脳波では左 Fp1，F3 からほぼ持続性に棘波・棘徐波が出現 (①-B)。ぼーっとし，無意味な動作や動作停止が遷延。看護師が問いかけても返事をしない。約 2 時間でいったん脳波発射が消失し意識が回復するが，すぐにまた意識減損した。その

①本症例の基礎検査所見



A : MRI. 左海馬の回転異常以外に異常所見はない。

B : ビデオ脳波。発作中には左 Fp1，F3 から持続する棘波発射を認めた。

C : 発作時の脳血流 SPECT. 非発作時とのサブトラクション画像として表示したもの。中前頭回に比較的限局した血流増加が認められる。

D : FDG-PET では左側にわずかな糖代謝低下を認める。

まま脳血流 SPECT 検査を行った (①-C)。発作間欠期にも、左 Fp1, F3 から棘徐波を認める。睡眠中には少ないが、覚醒すると頻繁に出現する。蝶形骨電極からは明らかでないかん性発射を認めない。

核医学検査 非発作時の脳血流 (ECD) SPECT, ベンゾジアゼピン受容体 (IMZ) SPECT とも有意の局所変化を認めない。発作時脳血流 SPECT では、中前頭回に比較的限局した血流増加 (①-C)。FDG-PET では前頭葉・側頭葉・頭頂葉外側にわずかに左<右の集積左右差を認める (①-D)。

高次機能検査 [WAIS-R] 言語性 IQ 114, 動作性 IQ 122, 全 IQ 120。[WMS-R] 言語性記憶 94, 視覚性記憶 121, 一般的記憶 102, 注意・集中力 113, 遷延再生 103。

- Q1** 外科治療適応を判断するためにさらに必要な情報は何か？
Q2 非侵襲的にブローカ野の局在を推定するためには、どのような検査を行うか？
Q3 この症例で言語性優位半球は左側と診断した。外科治療へ進むために必要な次の検査・処置は何か？ また、その具体的方法は？

遷延する意識障害、脳波検査で左 Fp1, F3 から持続するてんかん性発射を認めたことから、診断は左前頭葉てんかんによる複雑部分発作と非痙攣性てんかん重積 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE) である。すでに内科系てんかん専門医による薬物治療が行われているが、3年間の治療で発作は消失せず、本人も外科的治療の可能性を求めている。したがって外科治療を「考慮する」基準はすでにクリアしているが、実際に外科治療に進むかどうかは、①予想される術後発作転帰、②手術合併症のリスクを患者ごとに評価したうえで決定する必要がある。

A1 MRI 無病変の前頭葉てんかんにおいて外科治療適応を判断するために必要な情報

1. 言語優位側, 2. てんかん焦点の高解像度局在診断

この症例では発作時脳波、発作時 SPECT からてんかん焦点が左前頭葉 (特に外側面) にあることはほぼ間違いないが、切除範囲を特定できるほどてんかん焦点は絞り込めていない。MRI 病変を伴わない新皮質てんかんの手術成績は、限局性病変を伴う場合に比べて大きく劣り、発作消失率は 25~50% である^{1,2)}。ただし、

一般的に切除範囲を大きくすれば発作消失の可能性は高く、MRI 無病変の前頭葉てんかんでも、非優位半球であれば、広範囲の前頭葉切除または前頭前野離断で対処できる。しかし、優位半球の場合には、ブローカ野、補足運動野、両者を結ぶ白質線維の障害により術後の言語障害のリスクがあり、定型的な広範囲の前頭葉切除は行えない。

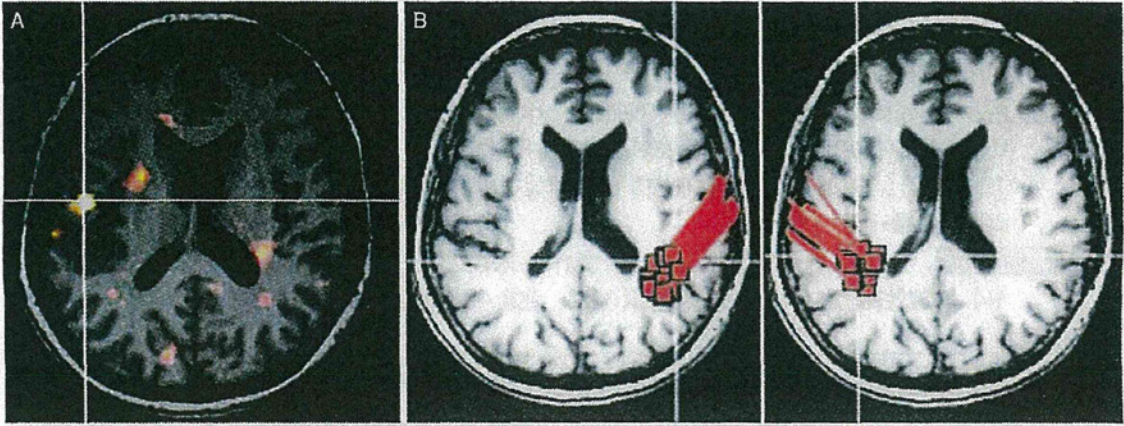
つまり、この症例のような MRI 無病変の前頭葉てんかんでは、外科治療による利得と損失のバランスが、優位半球と非優位半球で大きく異なる。外科医の立場からは、非優位半球側の手術は強く勧められるが、優位側の手術は慎重にならざるをえず、十分な説明と患者の理解が必要である。

なお、前頭葉てんかんでも、焦点が前頭葉先端部、眼窩面皮質、帯状回を含む内側面など辺縁系に限局していることが確認できれば、言語機能の合併症について心配する必要はない。

A2 ブローカ野の非侵襲的局在診断

1. 和田試験, 2. 機能的 MRI (fMRI), 脳磁図 (magnetoencephalography : MEG), 3. 光トポグラフィー (多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー : NIRS), 4. 経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation : TMS) など。

②本症例の fMRI と MEG



A: 読語課題による fMRI. 有意の局所的賦活はとらえられなかった。
 B: 読語課題による MEG の双極子. 左優位と診断した. 124 dipoles (左), 79 dipoles (右).

この症例では、発作時脳波所見、発作時 SPECT 所見から左前頭葉焦点と診断された。まずは前頭葉の言語野が、てんかん焦点と同側にあるのか対側にあるのかを、非侵襲的に調べたいところである。

機能局在診断には抑制試験と賦活試験があるが、診断の目的が切除による機能障害の予測評価である以上、抑制試験が理想的なのはいうまでもない。

長らく優位半球側（側方性〈lateralization〉）の判定の gold standard は和田試験とされてきたが、侵襲的であること、使用薬の供給が一時的に停止したこと（日本では発売終了）などから、非侵襲的な代替検査の確立と評価が進められている³⁻⁵⁾。

言語関連領域の局在診断（localization）の gold standard は脳表の電気刺激による機能抑制試験である。上記の非侵襲的検査は側方性の判定には耐えるが、今のところ、電気刺激による localization の判定を代替できるほどの精度には達していない⁶⁾。

和田試験

一侧の総頸動脈または内頸動脈から短時間作用型の静脈性麻酔薬を投与し、一時的な機能抑制を評価する方法⁵⁾。正式には intracarotid amobarbital procedure または Wada test と呼ばれ

る。

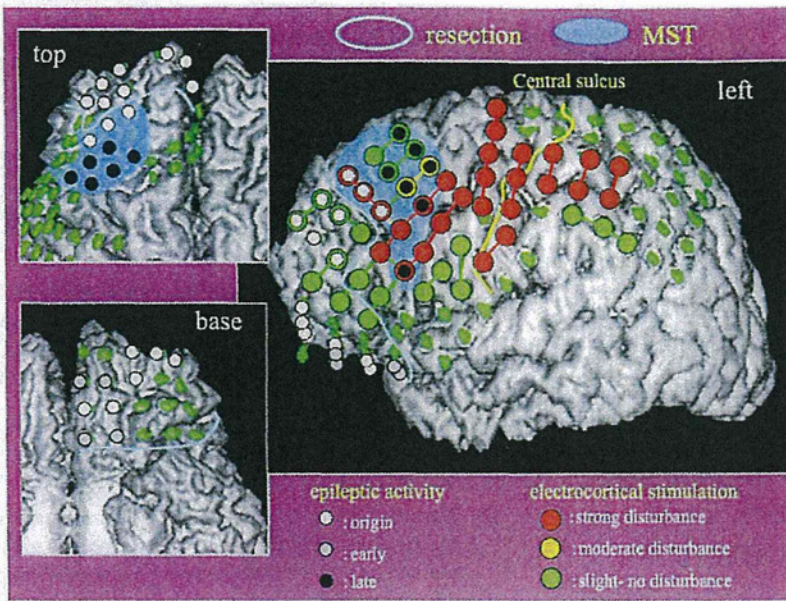
通常は大腿動脈からセルジンガー法で動脈カテーテルを挿入して頸動脈まで進めて投与する。伝統的に用いられてきた sodium amobarbital は製造中止となり、代替薬としてセコバルビタール、プロポフォール、etomidate、methohexital（後者2剤は2012年現在国内未承認）などが用いられる。投与速度と投与量の目安は、数秒で片麻痺が出現するものとし、麻痺の出現直後に投与を終了する。これで約5分間の半球機能停止が得られる。

標準的な和田試験を行う限り、ブローカ野とウェルニッケ野を区別して検査することはできない。また、前大脳動脈の血流パターンによっては、非優位側からの薬剤投与でも両側補足運動野の抑制による発語停止が起こりうることを念頭に置いておく。

fMRI

fMRI では、機能領域を、非侵襲的に比較的高い空間解像度で知ることができる。言語優位側の判定において、機能的 MRI は和田試験には劣るものの多くの報告で高い相関性を示し、側方性の明確な患者では、ほぼ代用可能である⁷⁾。言語関連タスクには物品呼称、読語、動詞想起などがあるが、側方性の判定では動詞想起で確実な結果を得やすい^{8,9)}。また言語関連

③本症例の硬膜下電極によるてんかん焦点局在診断と機能局在診断



前頭葉先端から眼窩面にかけての非機能領域は切除し、発作起始領域と言語関連領域がオーバーラップする中前頭回には軟膜下皮質多切を加えた。

領域のうち、fMRIは前方領域を、MEGは後方領域を賦活化しやすい。筆者らは、この2つの検査を組み合わせることにより、ほぼ和田試験に匹敵する結果が得られると考えている⁸⁾。

一方、localizationを調べる場合には、タスクによって賦活領域がさまざまなパターンを取る。これらのうち、皮質電気刺激と比較的高い相関が確認されたものもあるが、個々の患者で側頭葉切除範囲の決定に使用できるだけの感度と特異度は証明されていない⁶⁾。

MEG

読語、物品呼称、動詞想起などの課題により上側頭回後方に遅い反応が誘発される。この反応を電流双極子としてとらえることにより側方性の判定が可能であり、和田試験との一致率は89~95%である¹⁰⁾。

周波数帯域による課題に応じた振動パワーの変化をみる方法も試みられている¹¹⁾。

NIRS

装置の価格が低く、患者の動作制限が少なく、手軽に検査できる利点がある。いまだ報告の数、被検者の数とも少ないが、和田試験との一致率

は高い^{12,13)}。

TMS

新しい非侵襲的検査の中では唯一、機能抑制的な検査である。TMS反復刺激を前頭側頭部に加えることにより発語停止や言語障害を誘発する³⁾。和田試験と比較すると、前方領域のTMSでは、非優位側を優位側と判定してしまう確率が高い¹⁴⁾。特にてんかん患者で発作誘発のリスクが大きいとの報告はない。

この症例では、和田試験では言語性優位側は左と診断された。fMRIでは動詞想起課題、読語課題とも有意の賦活が得られず(②-A)、MEGでは言語性優位側はやはり左と診断された(②-B)。

A3 ブローカ野の高解像度局在診断について

1. 頭蓋内電極留置, 2. 覚醒下手術。

この症例では、てんかん焦点、ブローカ野ともに左側と診断された。発作時SPECTでは、発作時の高灌流領域は前頭葉にあるものの、下前頭回後部は含まれていないように見える。てんかん原性領域と言語機能領域のオーバーラッ

プを評価したいところである。

高解像度の焦点局在診断, 機能マッピングは, 通常, 頭蓋内電極 (特に硬膜下電極) を留置して行う。機能マッピングのみなら, 覚醒下手術で術中に行う方法もある。

硬膜下電極による大脳皮質電気刺激マッピング

てんかん焦点局在, 機能局在ともに高解像度の情報が得られる (3)。電極留置期間は通常 4 週間以内である。機能局在診断に関しては, 時間的に余裕をもってさまざまな課題を施行できる。一方, 頭蓋内電極留置のための手術が必要であり, 留置中の感染リスクの問題がある。

■覚醒下手術による言語機能マッピング

開頭し脳表を露出してから患者を覚醒させ, 電気刺激マッピングを行う。術中ゆえに時間的制約, 課題の制約がある。一方で, 切除を進めながら機能を確認できる点, 白質線維の刺激マッピングもできる点が利点である。

■電気刺激の方法

刺激パルスは, パルス幅 0.2 msec, 周波数 50 Hz の二相性矩形波で, 刺激電流値は 3~10 mA が標準である。筆者らは, 双極刺激で, 1 回の刺激時間を 5 秒間としている。

(川合謙介)

文献

- 1) Tellez-Zenteno JF, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 89: 310-318.
- 2) Wetjen NM, et al. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes

- in nonlesional extratemporal epilepsy. *J Neurosurg* 2009; 110: 1147-1152.
- 3) Abou-Khalil B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: The Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia* 2007; 48: 442-455.
- 4) Baxendale S. The Wada test. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 185-189.
- 5) Sharan A, et al. Intracarotid amobarbital procedure for epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 209-213.
- 6) Kunii N, et al. A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: A comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery* 2011; 69: 590-596.
- 7) Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 214-222.
- 8) Kamada K, et al. Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Neurosurgery* 2007; 60: 296-305: discussion 305-306.
- 9) 川合謙介. 9. MRI による脳機能マッピング. 大槻泰介ほか (編). 難治性てんかんの外科治療—プラクティカル・ガイドブック. 東京: 診断と治療社; 2007. pp.145-149.
- 10) Tovar-Spinoza ZS, et al. The role of magnetoencephalography in epilepsy surgery. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E16.
- 11) Hirata M, et al. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: Comparison with the Wada test. *Neuroimage* 2004; 23: 46-53.
- 12) Gallagher A, et al. Near-infrared spectroscopy as an alternative to the Wada test for language mapping in children, adults and special populations. *Epileptic Disord* 2007; 9: 241-255.
- 13) Ota T, et al. Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques. *Br J Neurosurg* 2011; 25: 197-202.
- 14) Epstein CM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology* 2000; 55: 1025-1027.

第4章 管理・治療

迷走神経刺激療法

要旨

迷走神経刺激療法 (VNS) は、てんかんに対する植込型電気刺激療法として最初に臨床応用された。欧米ではすでに補助的治療としての位置付けが確立しており、2010年から保険適用となった日本でも徐々に普及している。左頸部迷走神経を常時刺激し、薬剤抵抗性てんかん発作を減少・軽減する緩和的治療である。てんかん分類、発作分類、年齢の制限はなく、幅広い患者で発作を約 50% 減少させる。

はじめに

迷走神経刺激療法 (VNS) は、体内植込型の電気刺激装置で左頸部迷走神経を慢性的・間欠的に刺激して、てんかん発作を緩和する治療法である (図1)。開発から約 20 年、欧米での臨床導入から約 15 年が経過し、薬剤抵抗性てんかんに対する緩和治療としての位置付けが確立している。日本では 2010 年に薬事法の承認を得て、保険適用となった。

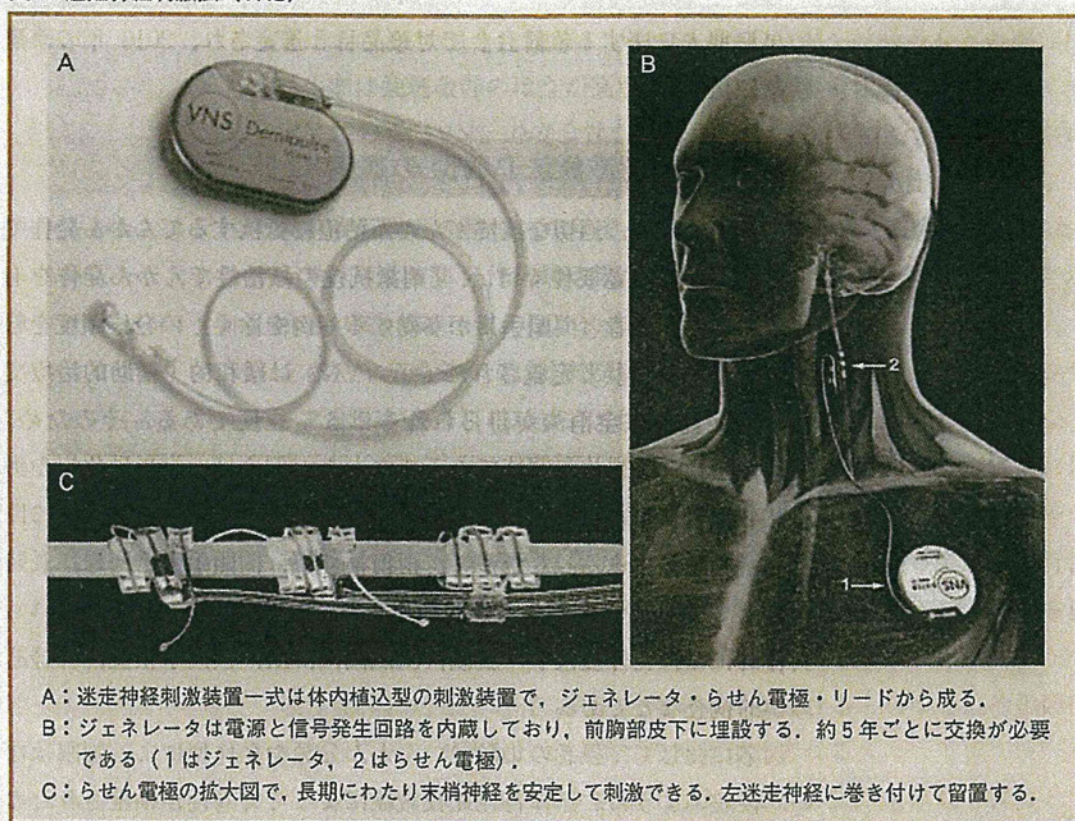
てんかん分類、てんかん発作分類、年齢などに適応の制限はなく、薬剤抵抗性てんかん発作に対して幅広い適応を有する。発作減少率は約 50%、発作消失率は約 5% で、治療効果は経時的に漸増する。発作減少とは独立した QOL 改善効果がある。刺激に伴う副作用は、咳・嘔声・咽頭部違和感などで、刺激条件の調整によって予防可能である。

神経疾患に対する植込型デバイスとしては最初のもので、これまでのてんかん治療のコンセプトとは、かなり異なる特徴を有する。日本でも、薬剤抵抗性てんかんに対する緩和治療として今後普及する可能性が見込まれるので、幅広い領域の臨床医を対象に、本治療法の基本的事項について紹介する。

● キーワード

てんかん
薬剤抵抗性てんかん
難治性てんかん
迷走神経刺激療法
ニューロモデュレーション

図1 迷走神経刺激法 (VNS)



迷走神経刺激療法 (VNS) の歴史

VNS の開発者 Zabara らは、迷走神経刺激の中樞神経安定作用に着目しててんかん治療への応用を着想し¹⁾、長期に安定した刺激を可能とする植込型の末梢神経刺激電極を開発した (図1)。動物実験を経て、1988年にヒトへの臨床応用、1993年には12歳以上の部分発作に対する多施設臨床治験と進み、1994年に欧州で、1997年米国で認可を受けた。1999年の米国神経学会指針では、有効性と安全性が保証されている²⁾。米国では、小児や全般発作も公的および民間保険でカバーされており、これまでに世界で行われた60,000件以上のVNS植込・交換手術のうちの90%が米国で行われている。包括的てんかん治療において、薬剤抵抗性・開頭手術非適応症例に対する緩和的治療としての地位が、すでに確立していると言える。

日本でも1993年から多施設治験が行われたが、承認には至らなか

った³⁾。2008年になって厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器などの早期導入に関する検討会」で対象品目と選定され、2010年の薬事承認に至った。

迷走神経刺激療法 (VNS) の適応

治療の対象は、適切な抗てんかん薬治療に抵抗するてんかん発作である。薬事法承認要件では、「薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏効する症例を除く）の発作頻度を軽減する補助療法」と定義されている。VNSは緩和的・補助的治療であり、発作の完全消失が得られる率は5%程度である。そのため、開頭手術による根治が期待できるてんかん、例えば、海馬硬化症や海綿状血管奇形など限局性病変に伴う焦点性てんかんでは、原則的に開頭手術を優先する。したがって、術前検査は、開頭手術と同様、長時間ビデオ脳波を含めた非侵襲的焦点診断一式を行うことが望ましい。具体的には、発作症候学、脳波、脳磁図、MRI、核医学検査、神経心理学的検査などである。

適応に関して、患者の年齢、てんかん分類や発作型による制限はない。後述のように、無作為化比較試験によって有効性が検証されたのは12歳以上の部分発作だが、欧米では10年以上にわたり幅広い年齢層の患者に施行されてきており、患者群による有効性や合併症の差は認められていない。

迷走神経刺激療法 (VNS) の効果

VNSの開始により直後から発作が減少する患者も存在するが、多くは徐々に発作が減少する。治療の継続により、平均的には2年後までに50～60%減少し、その後は長期安定して発作減少した状態が続く⁴⁾。治療5年後では50%以上発作が減少する患者の率は約60%である⁵⁾。約5%の患者では発作が消失する。無効な患者は10～20%である。

米国での承認の根拠となった臨床試験は、1990年代に行われた2つの無作為化二重盲検試験で、共に多施設共同・付加的・無作為化二重盲検・実対照試験である⁶⁾⁷⁾。VNS治療3ヵ月後の発作減少率と安全性を強刺激条件と弱刺激条件で比較した結果、おのおのの平均発作

減少率は25～28%，6～15%で，発作が50%以上減少した患者の率はおのおの31%，13%であった。声の変調や呼吸苦などの副作用発生率は強刺激群のほうが高かったが，心肺・消化器の生理検査に変化は認めず，VNSの安全性が確認された。これら2つの比較試験は3ヵ月の短期評価だったが，その後の追跡評価で，発作が50%以上減少する患者の率は，1年で37%，2年で43%，3年で43%と，年単位で徐々に発作抑制効果が高まり，およそ50%に達することが示されている⁸⁾。

小児や全般発作では比較試験は行われていないものの，多くのシリーズ報告がある⁹⁾。これらのほとんどがLennox-Gastaut症候群など難治性全般てんかんを対象に含めているが，成人と同等またはそれ以上の有効性を報告している。さらに，細かい年齢層による効果の差や発作型による効果の差は認められていない。孤束核から広汎な上行性伝導路を介して大脳皮質をモデュレートする機構や，VNSによる血流変化が脳幹や視床にも見られることなどを考慮すると，VNSが全般性発作に対しても有効性を発揮するのは肯ける。しかし，その臨床効果は，ランダム化比較試験での検証が望まれる。

VNSは単に発作を減少させるだけでなく，発作重症度を軽減してQOLを改善する¹⁰⁾。Lennox-Gastaut症候群や強直発作はVNSに反応することが多く，発作重症度，発作持続時間，発作からの回復時間の減少が期待できる。また，副次的効果として，覚醒度の上昇¹¹⁾，記憶機能の改善¹²⁾，自覚的・他覚的な情動改善効果など¹³⁾¹⁴⁾，さまざまな形でQOLを改善するが，この効果は発作抑制の程度や時間経過と必ずしも相関しない¹⁰⁾。また，小児では発達改善の報告もある¹⁵⁾。このような，成人および小児における認知機能・発達・QOLの改善についても後方視的シリーズ報告がほとんどなので，より科学的な検証が望まれる。

迷走神経刺激療法 (VNS) の副作用

VNSの植込手術に関連する合併症は極めてまれだが，創部感染や迷走神経損傷による一過性声帯麻痺，テスト刺激に伴う一過性心停止が報告されている。感染を起した場合には，装置を抜去し，数ヵ月待ってから再植込手術を行う。装置抜去を必要とする感染の発生率は約

2%である。植込み手術操作に伴う左反回神経麻痺は、1%程度の発生率ですべて一過性である。術中のテスト刺激により、まれに一過性の徐脈や心停止が発生する。不適切な電極設置部位による頸部心臓枝の直接刺激、術野に貯留した血液や洗浄用の生理食塩液による漏電、陰陽電極を逆に留置する単純ミス、ジェネレータ本体の異常などの機構が想定されている。電極位置の補正や装置の交換などにより徐脈や心停止が消失すれば、その後問題なく刺激治療が行なえるが、消失しない場合には植込みは中止せざるをえない。その発生率は0.2%である¹⁶⁾。

刺激治療に伴う副作用は、咳、嘔声、咽頭部不快感、嚥下障害などである。このような刺激に関連した症状は、可逆的で治療継続とともに減少する。刺激条件調節の際には、これらの症状が出現するよりも1段階弱い条件（電流値、周波数、パルス幅）に設定しておく、2～3ヵ月後の次の外来診察時には1段階上げても症状が出現しなくなることが多い。

自律神経支配を受ける血圧、心拍数、Holter心電図、呼吸機能などは影響を受けない。また、VNS施行中のてんかん患者の原因不明の突然死（SUDEP）の発生率は年間4.1/1,000で、難治性てんかん患者全体のSUDEP発生率4.5/1,000よりも低い¹⁷⁾。

迷走神経刺激療法（VNS）の解剖生理と作用機序

迷走神経は、運動・知覚・内臓運動・内臓知覚に対応する混合神経である。無髄で細いC線維が主体だが、VNSでは主に、有髄性で太いA線維が神経インパルスを生じ、上行性に孤束核へと伝導する。迷走神経の頸部心臓枝は、頸部迷走神経本幹または上喉頭神経から複数の枝として分かれるが、これらを直接刺激しないよう、VNSの電極は、上下の頸部心臓枝の分岐部よりも遠位（心臓側）に留置する。また、左迷走神経は房室結節から心室主体に、右迷走神経は洞房結節から心房主体に線維を送っており、左刺激で徐脈を誘発しやすいことが動物実験で確認されており、VNSでは、刺激電極を必ず左側の迷走神経に装着する。

VNSのてんかん発作抑制効果は、さまざまな動物モデルを用いて検証されてきた。用いられたてんかんモデルは、イヌのストリキニー

ネやペンチレンテトラゾル誘発けいれんモデル、サルのアルミナゲルモデル、ラットのペンチレンテトラゾル誘発けいれんモデル、遺伝性欠神てんかんラットなどであり、すでに起始した発作に対する急性の発作終息効果、刺激トレインの間欠期にも発作頻度と重症度を軽減させる急性の予防効果、慢性長期刺激の後に発作頻度と重症度を軽減させる慢性進行性予防効果、すでに抗てんかん薬を使用しているもさらに得られる付加的な発作抑制効果、などが検証された。

ラットの迷走神経を刺激すると、脳幹、間脳、終脳のさまざまな部位に、Fos タンパクが発現する。孤束核のシナプス伝導が易けいれん性に影響することが確認されており、VNS の効果はまず求心性に孤束核を経て、その後、脳幹の複数の経路を経て大脳に及ぶと考えられる。この上行性の大脳モデュレーションの経路には、ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系が想定されている。VNS 施行中の患者では、大脳皮質のみならず視床や脳幹にも脳血流変化が見られ、視床を介して広範な大脳皮質活動の修飾が行われているのであろう。

大脳皮質レベルでは、VNS は広汎な安定化作用をもたらし、異常興奮性を抑制して、抗てんかん作用を発現すると考えられている。ラットの迷走神経刺激では、大脳皮質ニューロンが緩徐に過分極し、自発放電が減少する¹⁸⁾。また、VNS 治療中患者の経頭蓋磁気刺激による運動誘発電位計測では、治療開始前や VNS 休止中よりも大脳皮質の局所抑制機能が上昇している¹⁹⁾。

VNS 治療患者の脳脊髄液では、エタノラミンの上昇が認められ、細胞膜構成要素のターンオーバーにも影響している可能性がある。ラット VNS モデルでは、海馬の細胞新生や神経栄養因子の増大、樹状突起の形態学的複雑性の長期持続的増大が認められている²⁰⁾。VNS の臨床効果が長期漸増的に発揮されることから、中枢神経系において何らかの形態的变化が誘発されている可能性も推察される。

迷走神経刺激療法 (VNS) の実際

刺激条件の設定に入院の必要はなく、外来の診察で薬剤の調整と同様に行える。通常、0.25 mA, 500 μ sec, 30 Hz, 30 秒刺激, 5 分休止, という条件から開始し、副作用の出現しない範囲で、発作に対す

る効果を見ながら1～2mAまで電流値を上げていく。2mA以上の電流でも効果がない場合、副作用のために電流値が上げられない場合には、60秒刺激、3分休止など1サイクルのうち、刺激時間の占める割合を上げていく。ただし、神経損傷を避けるため、刺激時間は1サイクルの50%未満とする。至適条件は患者によって異なり、試行錯誤が必要である。

自動的な間欠性刺激のほかに、マグネットをジェネレータ表面にかざして任意に刺激を開始できる。マグネット刺激は単発なので、マグネットの電流値は通常刺激の電流値よりも1段階(0.25mA)高くしておくといい。こうするとマグネット刺激のときのみ嘔声・咳などの副作用が出現することになるが、多くの場合、2～3ヵ月後には出現しなくなる。

VNS植込み患者でのMRI検査は、3テスラまでの頭部コイルを用いた頭部撮像は、迷走神経刺激を中断し推奨条件下に行えば問題はない。なお、体部コイルによる撮像は避けるべきである。家電製品、携帯電話、空港の金属探知機や商店の盗難防止センサーなどからは、VNS装置は影響を受けない。ただし、非常に強い磁石は刺激開始や中止の誤指令を出す可能性があり、患者マニュアルでは、大きなスピーカーやバイブレーターなど、強い磁石を内蔵する機器からは、15cm以上離れるよう推奨している。

パルスジェネレータの電源寿命は約5年で、治療継続のためにはパルスジェネレータの交換手術が必要である。電源寿命による装置停止による発作の再発や悪化がありうるので、装置停止前に警告に従って、パルスジェネレータを交換する。有効性の得られない患者では、装置の抜去も可能である。パルスジェネレータの抜去は容易で、合併症リスクは極めて低い。一方、迷走神経に留置した電極の抜去は、神経損傷のリスクがあるが、技術的には可能である。

おわりに

VNSは薬剤抵抗性てんかんに対する有用な緩和的治療である。その特徴を十分理解し、てんかん診療の選択肢として使いこなしてほしい。

川合 謙介

文献

- 1) Lesser RP: Unexpected places: how did vagus nerve stimulation become a treatment for epilepsy? *Neurology* 52: 1117-1118, 1999.
- 2) Fisher RS, et al: Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 53: 666-669, 1999.
- 3) 川合謙介: 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法の現状. *Jpn J Neurosurg* 16: 194-202, 2007.
- 4) Ben-Menachem E: Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 1: 477-482, 2002.
- 5) Elliott RE, et al: Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 20: 57-63, 2011.
- 6) The Vagus-Nerve-Stimulation-Study-Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 45: 224-230, 1995.
- 7) Handforth A, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55, 1998.
- 8) Morris GL 3rd, et al: Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 53: 1731-1735, 1999.
- 9) Elliott RE, et al: Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 7: 491-500, 2011.
- 10) McLachlan RS, et al: Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 50: 16-19, 2003.
- 11) Malow BA, et al: Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 57: 879-884, 2001.
- 12) Clark KB, et al: Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci* 2: 94-98, 1999.
- 13) Elger G, et al: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 42: 203-210, 2000.
- 14) Harden CL, et al: A Pilot Study of Mood in Epilepsy Patients Treated with Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav* 1: 93-99, 2000.
- 15) Zamponi N, et al: Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic I epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev* 31: 291-297, 2008.
- 16) McGregor A, et al: Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia* 46: 91-96, 2005.
- 17) Annegers JF, et al: Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 41: 549-553, 2000.
- 18) Zagon A, et al: Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 41: 1382-1389, 2000.

- 19) Di Lazzaro V, et al: Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 62: 2310-2312, 2004.
- 20) Biggio F, et al: Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 1209-1221, 2009.

Familial Lateral Temporal Lobe Epilepsy Confirmed With Intracranial Electroencephalography and Successfully Treated by Surgery —Five Case Reports in One Family—

Satoshi KOIZUMI,¹ Kensuke KAWAI,¹ Shuichiro ASANO,¹
Keisuke UEKI,¹ Ichiro SUZUKI,¹ and Nobuhito SAITO¹

¹Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo

Abstract

Documentation of familial epilepsy is of paramount importance for identification of epilepsy-associated genes, elucidation of pathomechanisms of epilepsy, and development of treatment of epilepsy. We report a Japanese family with 5 members with lateral temporal lobe epilepsy beginning around the second decade of life. All seizures were intractable to medical treatment, and four patients underwent surgical treatment following long-term monitoring by intracranial electroencephalography with subdural electrodes, which revealed neocortical origins for the seizure. These four patients were successfully treated with surgery. The clinical features of this familial temporal lobe epilepsy seem to be different from those of previously reported types of familial temporal lobe epilepsy.

Key words: temporal lobe epilepsy, epilepsy surgery, subdural electrode, familial epilepsy, autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy

Introduction

The etiology of temporal lobe epilepsy (TLE) is generally acquired, but familial TLE is also known.¹⁾ Familial TLE with autosomal dominant inheritance and incomplete penetrance has been increasingly recognized, and familial TLE has been included in the new proposal for the classification of epileptic syndromes by the International League Against Epilepsy.⁴⁾ Two main syndromes have been identified based on seizure semiology, genetic background, and magnetic resonance (MR) imaging findings.

Autosomal dominant lateral TLE is characterized by juvenile-adult onset, rare seizures, and good response to antiepileptic medication. The main clinical feature is the recurrence of auditory symptoms during epileptic aura,¹⁶⁾ suggesting a lateral temporal origin of the seizures. Less frequent ictal symptoms are visual, psychic, or aphasic seizures. MR imaging findings are usually normal and interictal electroencephalograms (EEGs) are usually unrevealing.¹³⁾ Mutations causing autosomal dominant lateral TLE have been found in the LGI1/Epitempin gene.^{6,15)} Mutations in coding regions or exon splice sites of the leucine-rich, glioma-inactivated 1 (LGI1) gene occur in about 50% of autosomal dominant lateral TLE families.¹²⁾ Some rare families with drug-resistant autosomal dominant lateral TLE have been reported,^{2,7)} but no previous patients have undergone intracranial EEG evaluation and surgical

treatment because of the benign nature. However, the differential diagnosis between mesial and lateral TLEs based only on clinical features and noninvasive evaluation is often difficult.¹⁷⁾

Familial mesial TLE was first described as a benign syndrome with prominent psychic and autonomic seizures, and no association with hippocampal sclerosis (HS) or febrile seizures (FS). More heterogeneous phenotypes with mild to severe epileptic disorders, and variable association with HS and FS have since been identified. The genetic characteristics of these conditions remain largely unknown.^{5,21)} Refractory seizures may occur in up to 29% of patients.⁹⁾ The medial temporal focus was identified in previous cases of familial mesial TLE based on the clinical semiology and scalp EEG.¹⁾ Only a few cases underwent intracranial EEG study covering both medial and lateral temporal regions.⁹⁾

Here, we report a Japanese family with TLE that cannot be categorized into any of the reported forms of familial TLE. All five affected members had no apparent HS on MR imaging and four of the five affected members underwent successful surgical treatment because of refractory seizures. Subdural recording demonstrated the seizures originating from the lateral temporal neocortex.

Patients and Methods

Figure 1 shows the pedigree of the family. During treatment of the proband (Case III-1) and her mother (Case

II-1), we found that two more members of the family had epilepsy (Cases II-2 and III-2). Seizures were already refractory at that time in Case II-2, but his job prevented hospitalization. Repeated injuries and daily disability from seizures finally prompted him to seek surgical treatment after 10 years. Case III-2 had a less intractable course. He had been seizure-free for a while with medication of 800 mg of valproic acid, but the frequency of seizure gradually increased from several times per year to weekly after the age of 22 years, although clobazam was added. Recently, gabapentin was tried but was ineffective, and now the effect of topiramate is being evaluated. Surgical treatment is also being considered. The fifth affected member (Case III-3) was a grandson of the grandfather of the proband and a different wife. He visited our clinic at the age of 38 years seeking surgical treatment of his refractory seizures. He and his family knew that some of their

distant relatives had epilepsy, but their relationship was not close and so did not know that some of them had surgical treatment.

Intracranial recording with subdural electrodes used a trapezoid-shaped grid with four contacts aligned at the tip to detect the medial temporal activities in the first two patients (Cases II-1 and III-1). These contacts were placed at the same height with and just behind the tip of the dorsum sellae using fluoroscopy.²⁰⁾ This position enabled the four contacts to cover the parahippocampal gyrus in the anteroposterior direction. The lateral temporal cortices were covered with grid electrodes (Figs. 2B and 3B). More extensive areas were covered in the more recent two patients (Cases II-2 and III-3) (Figs. 4B and 5B). The medio-basal temporal region was covered with a trapezoid grid with 8 contacts aligned in a T-shape. The medial contacts were placed to cover the parahippocampal gyrus as with the early two patients.

Results

Table 1 is a summary of the clinical data of the affected five family members. Four patients had no history of febrile convulsion or other predisposing factors of epilepsy. No detailed past history could not be obtained for Case II-1, although she and her living relatives did not remember any previous episodes of convulsion, head trauma, or infection. The onset occurred around the second decade of life in all patients. Two patients reported no auras but the other three had numbness in the arm, tinnitus, or vertigo. The seizures were refractory to multiple antiepileptic agents in all patients.

MR imaging demonstrated no apparent HS in all five

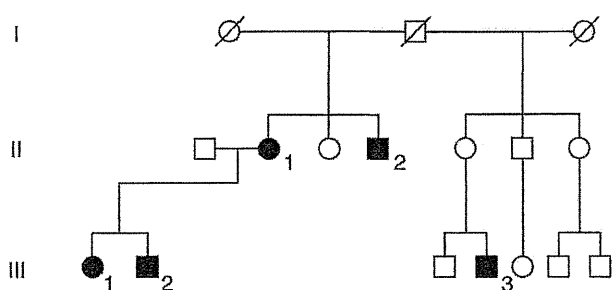


Fig. 1 Pedigree of the family. Since the two families lived separately from the second generation, common environmental effects between Cases III-1 (proband), III-2, and III-3 are unlikely. Circles: female, squares: male.

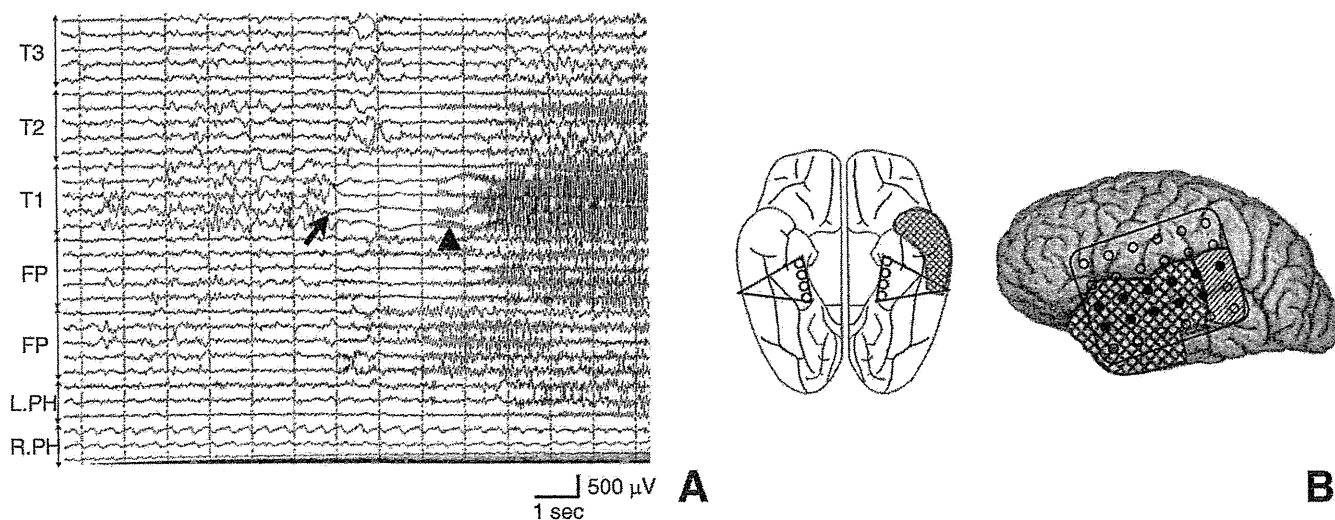


Fig. 2 Case III-1, speech dominant on left, surgery on left. A: Electrocorticogram at seizure onset. Bipolar leads from adjacent contacts of the same row of the lateral temporal and parahippocampal subdural electrodes. Seizure started from the superior temporal gyrus (T1) with initial suppression (arrow) and recruiting rhythm (arrowhead) without involvement of the medial temporal electrodes (L.PH). FP: frontoparietal cortices; L.PH and R.PH: left and right parahippocampal gyri, respectively; T2: middle temporal gyrus; T3: inferior temporal gyrus. B: Schematic illustration of the positions of the electrodes, area of resection (shaded area), and multiple subpial resection (hatched area). Each circle represents the contact area of an electrode. Seizure started from the black circles.

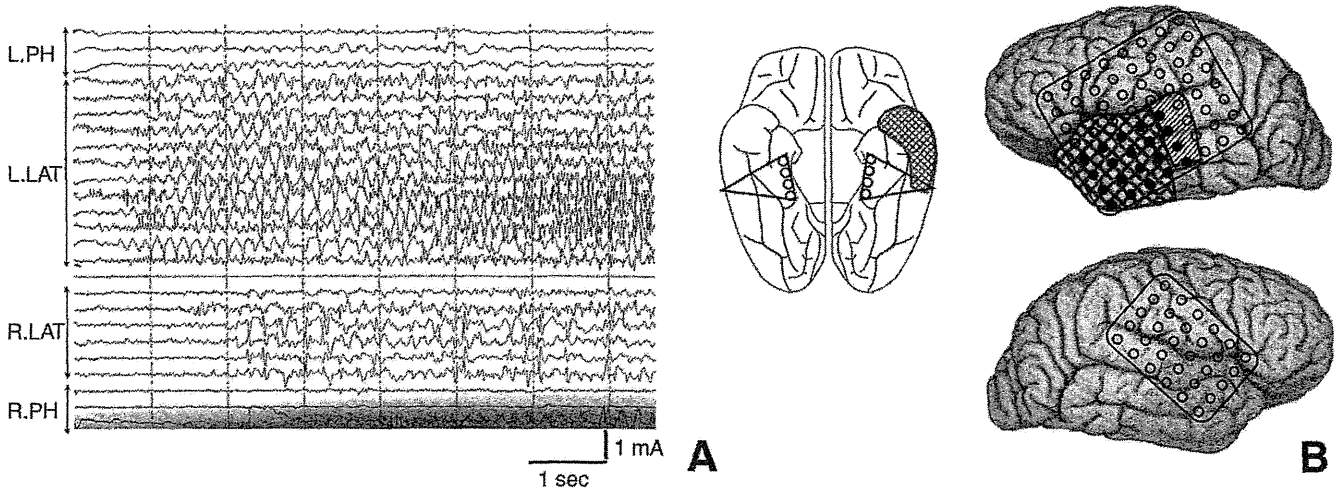


Fig. 3 Case II-1, speech dominant on right, surgery on left. **A:** Electrococtrogram of habitual seizure. Bipolar leads of lateral temporal and parahippocampal subdural electrodes. Ictal discharges originated in the large area of the left lateral temporal cortex and immediately propagated to the right lateral cortex. Medial temporal areas were not involved in the early phase of the seizure. L.LAT and R.LAT: left and right lateral temporal cortices, respectively; L.PH and R.PH: left and right parahippocampal gyri, respectively. **B:** Schematic illustration of the positions of the electrodes, area of resection (shaded area), and multiple subpial resection (hatched area). Each circle represents the contact area of an electrode. Seizure started from the black circles.

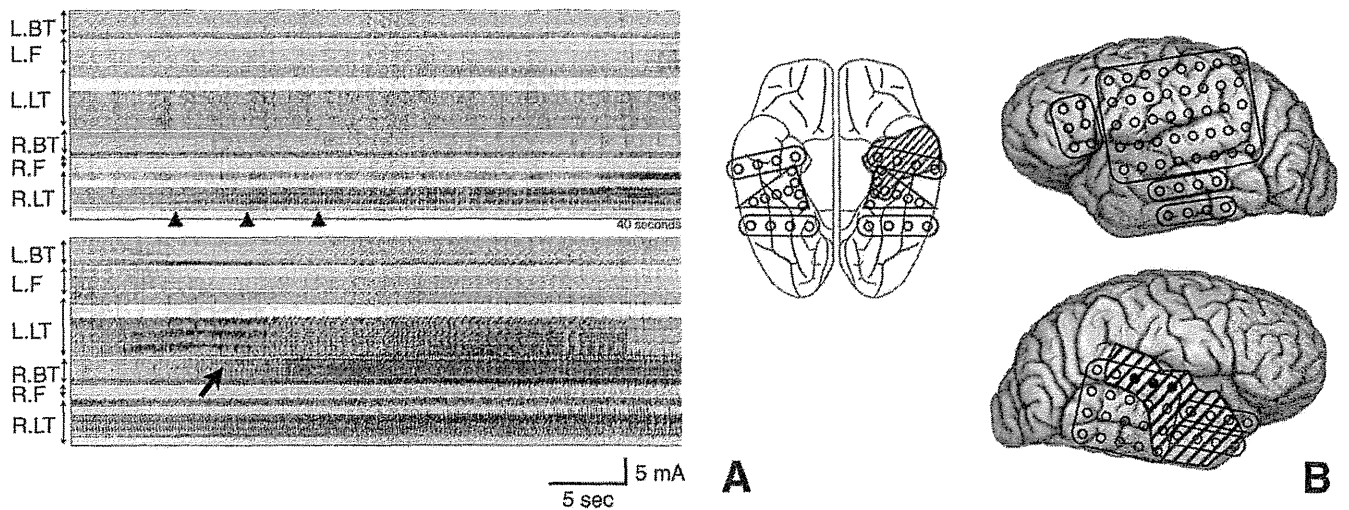


Fig. 4 Case II-2, speech dominant on left, surgery on right. **A:** Electrococtrogram of initiation and propagation of a habitual seizure for 80 seconds. Monopolar leads of bilateral frontotemporal lateral neocortical and mediobasal temporal subdural electrodes. Ictal discharges started in the right lateral temporal neocortex (R.LT) with recruiting rhythm (arrowheads). The right parahippocampal gyrus (R.BT) was involved in the late phase of the seizure (arrow). L.BT and R.BT: left and right basal temporal cortices, respectively; L.F and R.F: left and right frontal cortices, respectively; L.LT and R.LT: left and right lateral temporal cortices, respectively. **B:** Schematic illustration of the positions of the electrodes, and area of multiple subpial resection (hatched area). Each circle represents the contact area of an electrode. Seizure started from the black circles.

patients. Case III-1 had a choroidal cyst on the contralateral side to surgical treatment. Case III-2 had a hippocampal sulcus remnant. Quantitative evaluation of the hippocampal volume and T₂-weighted signal intensity in 3 patients found Cases III-1 and II-1 had mild laterality in hippocampal volume but not in signal intensity. The smaller side coincided with the seizure onset side. Positron emission tomography and single photon emission computed

tomography found no specific findings in two patients, but the side of decreased uptake was concordant with seizure onset but was not within the ipsilateral mediolateral region in 2 patients.

The seizures in Case III-1 started from the left superior temporal gyrus with initial suppression and recruiting rhythm without involvement of medial temporal electrodes (Fig. 2A). She underwent anterolateral temporal

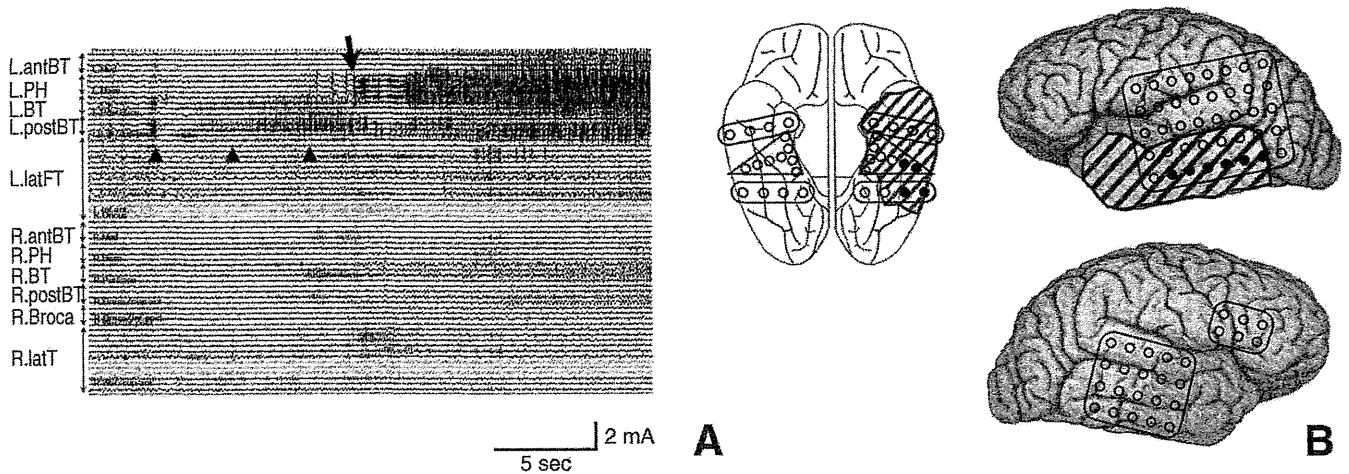


Fig. 5 Case III-3, speech dominant on bilateral, surgery on left. **A:** Electrocorticogram. Monopolar leads of bilateral frontotemporal lateral neocortical and mediobasal temporal subdural electrodes. Ictal discharges started in the left fusiform gyrus (L.BT and L.postBT) with polyspikes followed by suppression and recruiting rhythm (arrowheads). The seizure activity propagated to the left parahippocampal gyrus (L.PH) after 10 seconds (arrow). L.antBT and R.antBT: left and right anterobasal temporal cortices, respectively; L.BT and R.BT: left and right basal temporal cortices, respectively; L.latFT: left lateral frontotemporal cortices; L.PH and R.PH: left and right parahippocampal gyri, respectively; L.postBT and R.postBT: left and right posterobasal temporal cortices, respectively; R.Broca: right frontal cortex; R.latT: right lateral temporal cortex. **B:** Schematic illustration of the positions of the electrodes, and area of multiple subpial resection (hatched area). Each circle represents the contact area of an electrode. Seizure started from the black circles.

resection including 5 cm from the temporal tip, preserving the hippocampus and parahippocampal gyrus, and additional posterior corticectomy of the superior and middle temporal gyri with a 2-cm margin from the edge of the resection, and multiple subpial transection (MST) on a further posterior 2 cm of those gyri (Fig. 2B). Histological examination of the resected specimen found no abnormalities, and no gliotic, dysplastic, or neoplastic signs. She had several seizures within the first 3 years after surgery but has since been seizure-free for 7 years.

The subclinical seizures in Case II-1 originated from and were restricted to each side of the lateral temporal cortices at almost equivalent frequency after antiepileptic medication was stopped. Habitual seizures under medication originated from a considerably large area of the left lateral temporal cortex (Fig. 3A). Neither parahippocampal electrode detected any seizure origin or active interictal discharges. She underwent left anterolateral temporal resection preserving the hippocampus and parahippocampal gyrus. The anterior 5 cm of the lateral neocortices were removed and MST was added on a further posterior 2 cm of the superior temporal gyrus (Fig. 3B). Histological examination of the resected specimen found no abnormalities and no gliotic, dysplastic, or neoplastic signs. The seizures decreased significantly after surgery but persisted, so carbamazepine was added to the regimen 1.5 years after surgery. She continued to have several complex partial seizures per year for 8 years but has been seizure-free for the last 2 years.

The habitual seizures in Case II-2 originated from the posterior part of the right superior temporal gyrus, propagated in the right lateral temporal cortex, and then to the left lateral temporal cortex and the right mediobasal tem-

poral regions (Fig. 4A). No seizure originated from the right mesial temporal area, but interictal spikes were recognized most frequently from the right parahippocampal gyrus, less frequently from the bilateral lateral temporal cortices, and rarely from the left parahippocampal gyrus. He underwent MST on the posterior part of the right superior temporal gyrus and anterior parts of the right middle and inferior temporal gyri. Intraoperative direct recording from the hippocampus revealed active discharges from the hippocampal head, so that multiple hippocampal transection¹⁹⁾ and MST on the anterior parahippocampal gyrus were added (Fig. 4B). He returned to his job and has been seizure-free for 2 years.

The habitual seizures in Case III-3 originated from the inferior temporal neocortex, whereas interictal discharges were most frequently identified by the left parahippocampal electrodes, followed by the left lateral temporal electrodes. He underwent MST of the left middle and inferior temporal gyri and left fusiform gyrus. Intraoperative electrocorticography (ECoG) revealed absence of epileptiform discharges from these cortices but very active discharges persisting from the hippocampus, so that multiple hippocampal transection was added. He experienced transient mild language disturbance and memory decline which disappeared within one month. He returned to his job and has been seizure-free for more than 3 years except a single generalized clonic seizure episode at one year after surgery.

Only multiple transection procedures for both medial and lateral temporal regions without resection of the epileptic focus were performed in Cases II-2 and III-3. The rationale for this procedure is discussed later. Therefore, no pathological specimens were obtained from those two

Table 1 Summary of the clinical data of the affected family members

	Case III-1	II-1	III-2	II-2	III-3
Past history	none	none?	none	none	none
Age (yrs)/type of seizure at onset	10/GC	11/?	17/GC	17/GC	20/GC
Aura	none	lt UE numbness	tinnitus	vertigo	none
Type and frequency of seizure	weekly CPS, monthly SGS	weekly CPS, rare SGS	weekly CPS, rare SGS	daily SPS, weekly CPS, rare SGS	monthly CPS
Antiepileptic agents used	CBZ, ZNS, CZP, PRM	VPA, PB, PHT	VPA, CLB, GBP, CBZ*, PHT*	VPA, CBZ, ZNS, CLB	PHT, CBZ, VPA
Interictal spikes on scalp EEG	bil mT	bil mT	rt mT, rare lt mT	bil aT, rt mTpT	lt aT, less frequently lt mT, rt aT
MR imaging findings	rt choroidal cyst	none	rt hippocampus sulcus remnant	none	none
Lt/rt hippocampal volume (mm ³)	3009/3466, no atrophy in visual inspection	2976/3403, no atrophy in visual inspection	volumetry not performed but no atrophy in visual inspection	3724/3613, no atrophy in visual inspection	volumetry not performed but no atrophy in visual inspection
Lt/rt abnormal signal intensity of hippocampus	none/none	none/none	none/none	none/none	none/none
Nuclear medicine studies	FDG-PET: np, ECD-SPECT: np	FDG-PET: mild decrease in lt mT	np	FDG-PET: mild decrease in rt mT, ECD-SPECT: diffuse decrease in lt wT, IMZ-SPECT: decrease in lt wT	FDG-PET and IMZ-SPECT: decrease in lt wT
Neuropsychometry	VIQ74, PIQ84, FIQ74, no subjective memory decline	VIQ58, PIQ53, FIQ51, subjective memory decline	np	VIQ65, PIQ51, FIQ54, WMS-R: severe verbal memory decline	VIQ57, PIQ52, FIQ48, WMS-R: moderate verbal memory decline
Speech dominant hemisphere	Wada test: lt	Wada test: rt	np	Wada test: lt, functional MR imaging: lt	Wada test: bil, functional MR imaging: bil, MEG: rt
Age at surgery (yrs)	18	43	np	46	38
Place of subdural electrodes	bil parahippocampal, lt LT	bil parahippocampal, bil LT	np	bil parahippocampal and BT, bil frontotemporal	bil parahippocampal and BT, bil frontotemporal
Seizure onset	lt T1	habitual: lt LT, subclinical: bil LT	NA	rt T1	lt T3 and T4
Lateral/medial surgery	anterolateral resection 5 cm, MST/none	anterolateral resection 5 cm, MST/none	np	MST/hippocampal transection	MST/hippocampal transection
Pathology	unremarkable	unremarkable	NA	NA	NA
Follow up (yrs)	10	10	NA	2	3
Outcome**	class Ic: rare CPSs in first 3 yrs but no seizure thereafter	class Ic: rare CPSs for 8 yrs but no seizures thereafter (CBZ added at 1.5 yrs after surgery)	NA	class Ia: completely seizure free	class Ic: no seizure except single GCS at 1 yr after surgery
Postoperative neuropsychometry	VIQ74, PIQ93, FIQ79	VIQ51, PIQ49, FIQ44	NA	VIQ70, PIQ64, FIQ64	VIQ58, PIQ69, FIQ59, WMS-R: no change other than marked improvement in visual memory

*Discontinued due to allergy. **According to Engel's classification. aT: anterior temporal, BT: basal temporal, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, CPS: complex partial seizure, CZP: clonazepam, ECD: ethylcysteinate dimer, EEG: electroencephalography, FDG: fluoro-2-deoxyglucose, FIQ: full scale intelligence quotient, GBP: gabapentin, GC: generalized convulsion, GCS: generalized clonic seizure, IMZ: iodine-123-iomazenil, LT: lateral temporal, MEG: magnetoencephalography, MR: magnetic resonance, mT: middle temporal, NA: not available, np: not performed, PB: phenobarbital, PET: positron emission tomography, PHT: phenytoin, PIQ: performance intelligence quotient, PRM: primidone, pT: posterior temporal, SGS: secondary generalized seizure, SPECT: single photon emission computed tomography, SPS: simple partial seizure, T1: superior temporal gyrus, T3: inferior temporal gyrus, T4: fusiform gyrus, UE: upper extremity, VIQ: verbal intelligence quotient, VPA: valproic acid, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised, wT: whole temporal, ZNS: zonisamide.

patients.

Discussion

A genetic background is strongly suspected for the aggregation of epilepsy in this Japanese family, since the clinical presentations were quite homogeneous and a common environmental background is unlikely in Case III-3 who grew up in a different family. The clinical features are apparently different from previously reported forms of familial TLE. The present cases of familial TLE are the first to be confirmed by intracranial EEG studies.

Recently four Japanese families with lateral TLE manifesting as the characteristic auditory features have been reported.⁷⁾ Two different point mutations in the LGI1 gene were identified in the two families, and were the first LGI1 mutations in non-Caucasian autosomal dominant lateral TLE families. Such LGI1 mutations in Japanese autosomal dominant lateral TLE families may not be uncommon, and diverse clinical phenotypes may make adequate diagnosis of autosomal dominant lateral TLE difficult based only on clinical information.⁷⁾ Therefore, our family may represent a variant of autosomal dominant lateral TLE with a previously unreported mutation of the LGI1 gene. Genetic analysis is now ongoing in our institute.

Since we did not place depth electrodes in the hippocampus, the possibility remains that seizures originated from a very limited area in the hippocampus but were not detected by subdural electrodes on the parahippocampal gyrus. However, this is unlikely based on previous studies that compared these two types of intracranial electrode. Hippocampal seizure activity detected by the depth electrodes was reflected in most mesial contacts of an inferior subdural strip.¹⁸⁾ Misdiagnosis by subdural electrodes could occur but only if those electrodes were suboptimally placed, that is laterally to the collateral sulcus.³⁾ In a previous study using simultaneous hippocampal depth and parahippocampal subdural recordings,¹⁴⁾ the time lag between the seizure origin in the two electrodes was less than 5 seconds, which was shorter than the time lags in our patients.

The first two patients underwent surgical procedures limited to the lateral temporal neocortices, whereas the other two patients underwent procedures affecting both medial and lateral structures. One concern is whether the additional treatment to the medial temporal region was really necessary in the latter two patients. The change in our surgical protocol was based on the well-known complexity and poor surgical results of non-lesional TLE.¹²⁾ Non-lesional TLE is notoriously associated with more extensive epileptic focus, complex involvement of both medial and lateral regions, and poorer surgical outcomes of conventional resective procedures.¹⁰⁾ Limited resection is not enough to achieve seizure abolishment, so extensive resection is required that may endanger language and memory functions. Recently, we developed a non-resective procedure, or multiple hippocampal transection to the functioning hippocampus in non-lesional mesial TLE.¹⁹⁾ This multiple hippocampal transection was developed originally to treat a medial temporal focus, but establishment of this

procedure changed our surgical protocol for lateral TLE with no MR imaging abnormalities. Therefore, we used hippocampal transection to treat rapid seizure propagation to the medial region in chronic ECoG and residual prominently active epileptiform discharges from the hippocampus after treatment of the lateral epileptic focus in intraoperative ECoG, if the seizure origin was located in the basolateral or lateral temporal cortices. The efficacy of this protocol requires evaluation after long-term follow-up periods.

References

- 1) Andermann F, Kobayashi E, Andermann E: Genetic focal epilepsies: state of the art and paths to the future. *Epilepsia* 46 Suppl 10: 61–67, 2005
- 2) Di Bonaventura C, Carni M, Diani E, Fattouch J, Vaudano EA, Egeo G, Pantano P, Maraviglia B, Bozzao L, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo TA, Nobile C: Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGI1 mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. *Epilepsia* 50: 2481–2486, 2009
- 3) Eisenschenk S, Gilmore RL, Cibula JE, Roper SN: Lateralization of temporal lobe foci: depth versus subdural electrodes. *Clin Neurophysiol* 112: 836–844, 2001
- 4) 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* 42: 796–803, 2001
- 5) Gambardella A, Labate A, Giallonardo A, Aguglia U: Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 50 Suppl 5: 55–57, 2009
- 6) Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitzskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC: Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 30: 335–341, 2002
- 7) Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, Usui K, Shimohama S, Takahashi R: Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. *Epilepsia* 51: 690–693, 2010
- 8) Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Berkovic SF, Li ML, Andermann E, Andermann F, Cendes F: Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 60: 405–409, 2003
- 9) Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F: Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 56: 166–172, 2001
- 10) Leijten FS, Alpherts WC, Van Huffelen AC, Vermeulen J, Van Rijen PC: The effects on cognitive performance of tailored resection in surgery for nonlesional mesiotemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46: 431–439, 2005
- 11) Madhavan D, Kuzniecky R: Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr Opin Neurol* 20: 203–207, 2007
- 12) Michelucci R, Pasini E, Nobile C: Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 50 Suppl 5: 52–54, 2009
- 13) Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F, Scudellaro E, Simionati B, Zimbello R, D'Orsi G, Passarello D, Avoni P, Avanzini G, Tinuper P, Biondi R, Valle G,