

—— 研究助成報告 ——

定位的深部電極併用による，てんかん原性に関わる 新規バイオマーカーの探索

國枝武治¹⁾，稲田拓²⁾，菊池隆幸²⁾，吉田和道²⁾，松本理器³⁾

要旨：てんかん外科治療には，てんかん原性領域の同定が必要で，脳活動を直接記録できる頭蓋内電極留置は有用である。これまでの硬膜下電極では，脳溝深部や白質構造からの脳活動記録は困難で，深部電極を組み合わせると脳深部や広範囲に及ぶ病変の評価が可能となり，適応が広がることも期待される。病態解明と治療成績の向上を目的として，定位的深部脳波（SEEG）を，研究財源，器具調達，術式と評価の習得，症例選択，研究承認というプロセスを経て，導入した。2症例において，本手法による脳波記録を行ない，手法の安全性と有用性は確認できた。しかし，電極の位置情報取得には問題点があり，誤差の評価でも課題は残った。準備・導入に要した時間が多く，十分な症例数に応用できず，発作間欠期脳波から，新たなバイオマーカーを確立するには至らなかった。今後，症例を増やして，留置計画・手技の細部・評価に関して精度を上げていくことが必要と考えられた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2018；29：65-74

Key Words：局に関連てんかん，外科治療，てんかん原性領域，定位的深部脳波，
発作間欠期脳波

【序論】

難治性部分てんかんに対する外科治療では，てんかん原性領域の同定が重要¹⁾で，脳の活動を直接記録できる頭蓋内電極による直接記録は最も有用と考えられる。これまで主に用いられてきた硬膜下電極は大脳皮質表面からのてんかん性放電や機能野同定には有用だが，脳溝深部や白質構造からの脳活動記録は困難である。実際，難治性てんかん症例に対して硬膜下電極を留置して切除手術を行っても，10年にわたる発作の長期予後は芳しくないことが報告されている^{2,3)}。近年，深部電極と硬膜下電極との組み合わせで知見は広がるという報告がある（Fig. 1）⁴⁻⁶⁾。深部電極で記録できる皮質の範囲は硬膜下電極留置に比べて狭いが，脳深部（内側側

頭葉・帯状回・後前頭眼窩野・島回・脳溝深部），および非隣接脳葉や両側半球に広がる病変の評価が可能であり，てんかん発作の広がり・ネットワークを三次元的に理解できる利点を持つと考えられる。硬膜下電極の無効例だけでなく，術後再燃例に対しても有効であり⁷⁾，その有用性は多く報告されている（Fig. 2）⁸⁾。画像診断とコンピューター支援の発達から，深部電極留置の合併症は1-3%と低いが，永続的な神経症状遺残や死亡といった大きな合併症の危険性は同等である。さらに効率的に留置を行うために，てんかん焦点に関連する部位を発作時脳波以外から推定できる方法も求められている⁹⁻¹⁵⁾。病態の解明と外科治療の成績向上を目的として，定位的深部脳波（SEEG）を導入して皮質・皮質下脳波記録を行ない，本手法の安

¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科脳神経外科
〔〒791-0204 愛媛県東温市志津川〕

²⁾京都大学大学院医学研究科脳神経科学
〔〒606-8397 京都府京都市左京区聖護院川原町54〕

³⁾京都大学大学院医学研究科臨床神経学
〔〒606-8397 京都府京都市左京区聖護院川原町54〕

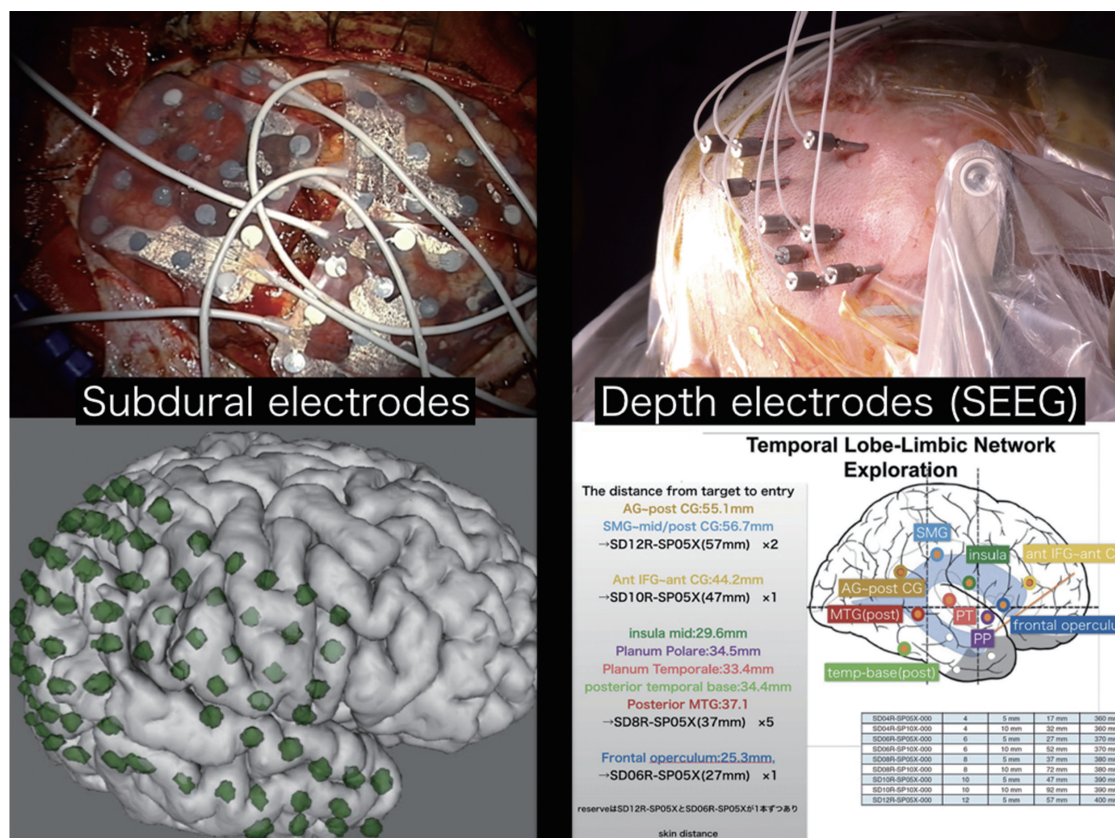


Fig. 1 硬膜下電極と定位的深部電極 (SEEG)

全性と有用性を評価する。さらに、留置中の発作間欠期脳波から、てんかん原性に強く関わる因子を解析・抽出し、焦点検索に用いた発作時脳波と比較・検証する。発作間欠期に記録される情報の中から、新たなバイオマーカーを探索することを目指した。

【方法】

従来の非侵襲的検査や硬膜下電極留置では焦点検索が困難と考えられる難治性部分てんかん症例を対象として、次の3段階で研究をすすめた。

1) SEEGの導入

本邦未承認の医療器具を使用するため、以下の準備と手順を進めた。

①研究財源の確保

国内の各種競争的資金への応募をおこなう。

②SEEG電極留置のための器具一式

米国内で承認を受けて臨床使用されている

SEEG電極、髄液漏防止機構を備えた専用固定器具（以下、アンカーボルト）、留置手術器具一式に関して、学会での機器展示の機会を中心に調査を行って、実費用の見積もりをとり、注文・購入の手続きをすすめる。

③術式の確認と評価の習得

公開論文や学会発表の知見を収集し、SEEGに関する各種セミナーに参加する。

④症例の選択

SEEG電極留置に基づいたてんかん外科経験の多い大規模施設での見学を行った上で、留置計画・手法・評価に関する知見を深め、合同カンファレンスにて適応症例を検討する。

⑤臨床研究の承認

施設内倫理委員会に申請して、臨床研究の承認を得る。

2) 留置電極の3次元位置情報

電極が3次元に留置されるため、単純な2次元

SEEG関連の論文

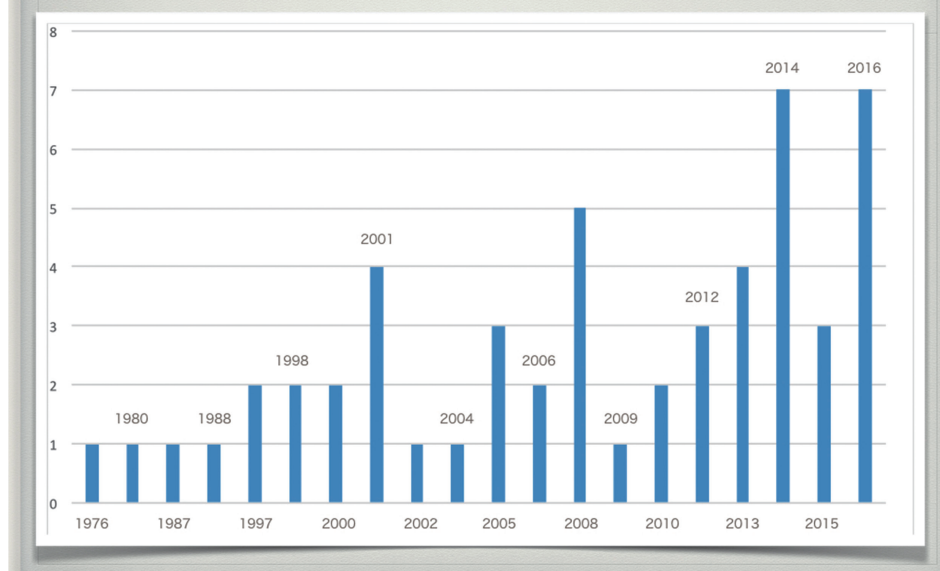


Fig. 2 SEEGに関する論文発表数の経緯

マップに展開させることは難しい。電極留置後に各電極の正確な位置情報を得る手法を確立する。留置後のMRI画像で同定している報告がある¹⁶⁾ことから、直接画像を得るMRI検査を優先的に考慮して、上市されている頭蓋内電極でのMRI対応を検索する。対応電極が存在しない場合、施設内医療安全管理室の承認を得るべく、想定電極のファントム実験を行って、適応の可能性を検討する。いずれもが困難な場合、詳細な電極位置情報を得られる他の手法を導入する。

3) 留置電極による脳波の解析

SEEG電極留置期間中、発作時・間欠期てんかん性放電とともに、覚醒・睡眠時の背景脳活動にも注目する。多種の脳活動を解析できるようにするため、出来る限り周波数帯域の広いワイドバンドで脳波記録を行う。発作間欠期に、自然脳波とともに単発電気刺激などを用いて、てんかん原性の関連因子を見出し、発作時脳波で同定した焦点と検証する¹⁷⁾。また、睡眠・覚醒に関して、てんかん性放電だけでなく、麻酔が皮質・皮質下脳波に及ぼす、背景脳活動などの生理的な変容や影響を評価する。

【結果】

1) SEEGの導入

SEEGの手法を認識したのは、2012年10月にクリーブランドで開催された「Cleveland Clinic's 21st International Epilepsy Symposia」に参加した折である。さらに、米国てんかん学会（AES）において複数のポスター発表を確認して、発表論文数が増えている傾向を知った（Fig. 1）。従来の硬膜下電極による評価では治療が難しい症例のあることから、本手法導入の必要性を認識した。研究財源としては、本研究助成を中心に、各種研究費を獲得することができた。

現在、深部電極として、Ad-Tech社製とユニークメディカル社製が国内に流通している。しかし、SEEG電極およびアンカーボルトの提供はない。そのため、用いるSEEG電極と器具一式の選定は、米国のPMT社とAd-Tech社、仏国のDIXI社の製品を候補とした。2014年、2015年AES開催時の機器展示およびメール交渉で、器具一式を個別に指定して入手可能なこ

とともに、FDAの承認、電極の形状、将来性などを考慮し、Ad-Tech社製のものを選定した。米国Ad-Tech社と直接交渉して、必要物品の見積もりと発注を行った。しかし、実際に入手するには、通関手続きを必要とした。運送会社よりFAX連絡があり、近畿厚生局における薬監証明手続きを求められた。薬監証明は、様々な場合に依じて提出書類が異なるが、想定している症例に対して「1-1-2. 医師等が治療に用いるために輸入する場合」として、「必要理由書」「(医療機器) 輸入報告書」、および電極と全器具に関しての「商品説明書」を各個作成して、他の必要書類とともに申請して通関した。

留置手術から焦点切除術までの計画を準備する上でも、術式の確認と評価法の習得が必要と考えて、2015年4月にはクリーブランドで開催された「The Role of Semiology in the SEEG Methodology-From Planning to Surgical Resection」に脳神経外科医と神経内科医が参加した。これは4日間に渡り、実症例を教材としたグループディスカッションを通じて、SEEGの概念から、適応症例の選び方、留置部位選択の考え方、実際の留置・抜去の手技、切除範囲決定のための評価法を学ぶコースであり、米国内からも多くの医師が参加していた。複数のてんかん専門医を含む神経内科・小児科・脳神経外科・放射線診断科・精神科の合同カンファレンスにて非侵襲的検査を評価し、てんかん原性領域と広がりをも想定した仮説に基づき、留置目標を決定した。さらには、2016年1月、症例経験が多いクリーブランドクリニックに、脳神経外科医3名と神経内科医2名を約2週間派遣して、実臨床例の見学をおこなった。これによって、実際の手技、埋込期間中の管理、マイナートラブルの対処法、発作起始に関する評価法、脳機能の評価法、留置後の焦点切除術までの全過程を把握することができた。

施設内倫理委員会に臨床研究の申請を行い、課題名「定位的頭蓋内深部電極の臨床応用」IRB C1192として、2016年10月に条件付きで承認を得た。その指示に基づき、研究計画書と説明文書の修正、損害賠償保険への加入、医療費

の取り扱いに関して医事課との協議を経て実施可能となった。

脳深部組織にてんかん焦点が想定される2症例において、患者本人および家族に臨床研究で行うことの十分な説明を行って同意を得て実施した。具体的には、血管損傷を避けるために、ガドリニウム造影磁気共鳴画像とコンピューター断層撮影を参考にして、「iPlan Stereotaxy 3.0 (Brainlab AG, Munich, Germany)」を用いて刺入点を検討して、目標点に到達する経路を決定した。SEEG電極および器材は、前述の通り、Ad-tech社製 (Racine, WI, USA) を使用した。頭部を全剃毛として、全身麻酔下にLeksellフレームを装着して、座標用のCTとプランニングしたMRIを統合させて、事前に計画した各電極のtrajectory座標と軌跡を再度確認した。頭蓋骨を穿孔する際には、硬膜、くも膜、脳実質を損傷しないように注意し、190 mm (目盛りを0に合わせたストップホルダーから目標点までの距離)-X mm (頭蓋骨の内板から目標挿入点までの距離: X mm) を参考にツイストドリルのストッパーを設定した。皮下・筋組織を穿通後、奥に触知できる硬膜はモノポーラーで凝固・穿孔し、obturatorで刺入方向を確保して、アンカーボルトをレンチで頭蓋骨に固定した。目標挿入点までの刺入経路を作成し、アンカーボルトのヘッドを通した電極を、先端から190 mmの印がついているところまで挿入し、スタイレットを抜去して、アンカーボルトに固定した。予定していた電極すべてを挿入・固定後に、Cone Beam CTを撮像して挿入予定位置との整合性を検討し、引き続いて各電極で脳波を記録できることを確認した。アンカーボルト周囲にはゲンタシン軟膏を塗布してガーゼで周囲を被覆した。アンカーボルトから電極が出た部分で屈曲しないようにガーゼで保護した。症例1では、右前頭葉に9本の留置を試み、症例2では右前頭葉・側頭葉・島葉を中心に9本の深部電極を留置した。画像で確認できる出血や静脈うっ血などを認めず、2週間の頭蓋内脳波記録および機能マッピングを安全に施行できた。

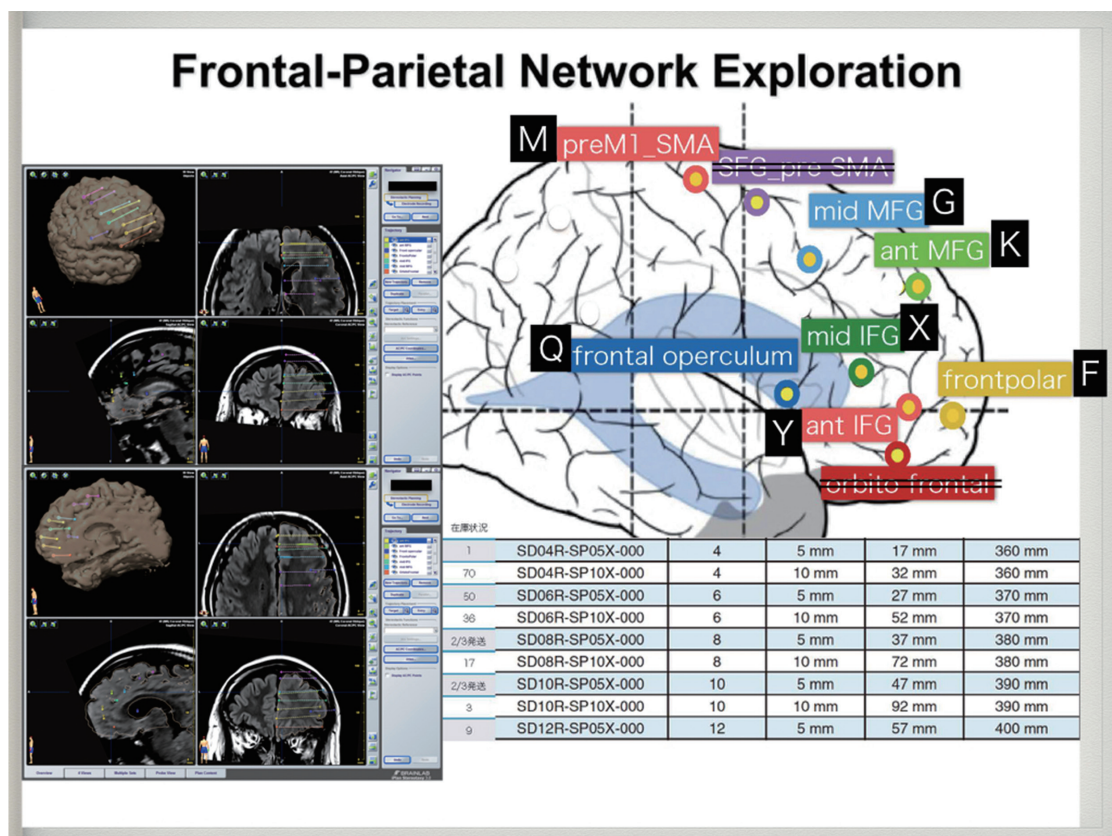


Fig. 3 症例1の電極留置プランニング

《症例1》

20歳、右利き男性、右前頭部白質に広範に広がる異所性灰白質を疑う症例。非侵襲的検査でのてんかん原性領域は推定できず、頭蓋内電極留置が必要と考えられたが、深部も含めた広範囲病変であり、SEEGの適応と判断された。前頭葉全域にわたる焦点と広がり想定した仮説を立てて、「前頭極部“frontopolar”(F)」、「下前頭回前部“antIFG”(Y)」、「下前頭回中部“midIFG”(X)」、「中前頭回前部“antMFG”(K)」、「中前頭回中部“midMFG”(G)」、「運動前野～補足運動野“preM1-SMA”(M)」、「前頭葉弁蓋部“frontal operculum”(Q)」、「前頭葉眼窩部“orbito frontal”」、「上前頭回～前補足運動野“SFG-preSMA”」の9つのSEEG電極を留置した (Fig. 3)。術直後に手術室で施行したCTにて、ナビゲーションシステムで誤差の大きかった2本 (マーカーとなるアルファ

ベットの電極)は慢性留置せずにその場で抜去した。2週間の留置期間において、発作間欠期脳波と3回の発作時脳波記録を記録できた。

《症例2》

25歳の右利き女性、6年前に前医で選択的海馬扁桃体切除術を受けて、経過中に再燃した症例。発作症候や術後の脳波パターンから、右側頭葉以外の右前頭葉弁蓋部や島皮質の関与が疑われたために、SEEG適応と判断された。側頭葉から辺縁系にわたる焦点と広がり想定した仮説を立てて、「下前頭回前部～帯状回前部“antIFG-antCG”(J)」、「前頭葉弁蓋部“frontal operculum”(Q)」、「島葉“insula”(R)」、「側頭極平面Planum Polare“PP”(T)」、「中側頭極平面Planum Temporale“PT”(Y)」、「縁上回“SMG”(X)」、「角回～帯状回後部“AG-postCG”(D)」、「中側頭回“MTG(post)”(I)」、

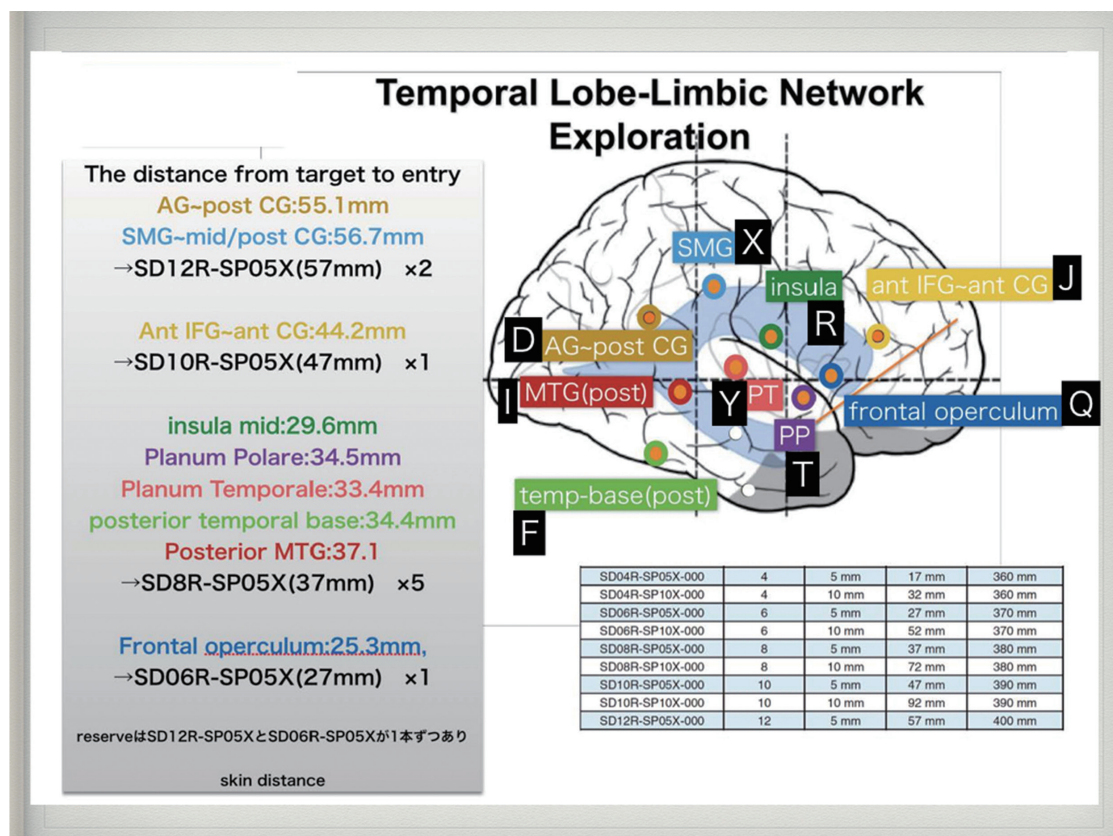


Fig. 4 症例2の電極留置プランニング

「側頭葉下面“temp-base (post)” (F)」の9つのSEEG電極を留置した (Fig. 4)。術直後のCTにて、誤差は許容範囲であり、全ての電極の慢性留置を継続した。2週間の留置期間において、発作間欠期脳波と4回の発作時脳波記録を得た。

留置2週間後の電極抜去は局所麻酔下で施行した。アンカーボルトのヘッドを緩めて電極を抜去して破損がないことを確認し、アンカーボルト自体をコッヘルで把持して、丁寧に骨から外した後に皮膚貫通部を縫合して閉鎖した。

2) 留置電極の3次元位置情報

電極の3次元位置情報を正確に得るため、留置後にMRI画像を行うことを想定して、現在市場に流通している深部電極を調査した。しかし、現実にはMRI対応を明示するものは存在しないことがわかった。次に、頭蓋内電極のMRI検査時の安全性と位置同定の精度を明らか

にするため、ユニークメディカル社製の既存電極について、臨床機3T MRI (Siemens社製, Skylla) を用いてファントム実験を行った。磁場で誘発される発熱、磁気誘導変位力、画像のアーチファクトに関して、米国試験材料協会ASTM (American Society for Testing and Materials) の規格に基づいた手法で評価した。さらに、電極位置の同定に用いられる画像診断につき、国内複数施設に現況についてのサーベイを行って、現状を把握した。得られたデータを基に施設内安全管理室と協議したが、頭蓋内電極留置期間中の頭部MRI検査は認容されなかった。

そのため、SEEG電極留置期間中に撮像した頭部CT画像を術前の頭部MRI画像と統合することで、3次元的な位置情報を補完することとした。その上で、電極位置の精度評価のために、電極が硬膜を貫通する部位

(Entry Point : EP) と先端の位置 (Target Point : TP) についてプランニングした留置経路と術後CTを比較して、両者のユークリッド距離を計算することとした。

2症例ともに9本のSEEG電極を留置する予定であったが、症例1では硬膜部に屈曲して、3本が十分には脳実質内に挿入できていなかった (抜去した2本と“preM1-SMA” (M) 電極)。このため、結果として、精度の評価は、合計15本の電極において行なわれた。EPに関しては、症例1で 0.76 ± 0.29 mm (0.30-1.03 mm), [平均 $\pm$ 標準偏差, (範囲)], 症例2では 1.29 ± 0.54 mm (0.89-2.51 mm) の誤差であった。TPに関しては、症例1では 3.97 ± 3.04 mm (1.84-9.68 mm), 症例2では 2.05 ± 0.81 mm (0.67-3.38 mm) の誤差が認められた。刺入・留置されている電極の誤差は、深部の方が大きい結果となった。電極を刺入している経路と頭蓋骨外板面がなす鈍角 (skull angle) に注目すると、軸位断で 100 ± 7.22 度、冠状断では 97 ± 7.67 度であった。硬膜部で大きくずれていた3電極のskull angleは、軸位断平均112度、冠状断平均122度であった。

3) 留置電極による脳波の解析

症例1では、発作時に律動的デルタ活動が記録されて周期性のてんかん性放電が起り、反復棘波につながって発作症状を呈した。発作間欠期では、棘波と律動性活動は同じ分布を取っており、関与する領域は広範囲に及んでいた。最大8mA、5秒間の高頻度電気刺激を用いて機能マッピングを行なった。症例2では、発作時に律動的シータ活動が記録された時点から発作症候が見られ、突発性速波から反復棘波につながっていくのが判った。発作間欠期では、棘波が多様な頻度で広範囲に分布していた。同様の手法で機能マッピングを行った。発作にともなってみられた脳波変化を評価基準として、症例1では広範囲に右前頭葉の切除を行い、症例2では右島葉も含めた前頭側頭葉の切除を行った。

【考察】

本邦未導入のSEEGを適用するため、多くの準備をして、従来の手法では評価が困難と考え

られた難治性部分てんかん2症例において安全に施行することができた。一方で、準備・導入に時間と労力を必要として、十分な数の症例に応用することはできなかった。そのため、当初計画した研究のうち、最終段階の脳波解析の研究は不十分な結果となった。

侵襲的検査として用いられることの多い硬膜下電極留置の場合、術中の脳脊髄液漏出と術後ブレインシフトからの回復によって、留置電極の正確な位置を同定することに困難が伴うことを経験する。正確な位置情報を得るために、頭蓋内電極留置後のMRI撮像は臨床的には問題はないという報告がある^{16, 18)}一方で、MRIを用いた報告は多くない^{19, 20)}。温度上昇は極軽度で留まったとする報告は多い^{21, 22)}が、国内流通している頭蓋内電極の添付文書では、MRI検査の併用は禁忌となっている。電極が磁場から受ける影響を評価して、安全性を確認するにはファントム実験が必要だが²³⁾、MRI適性に関する基準は未整備で、米国の基準であるASTM規格が有用である。これは、F2052 (磁気誘導性変位力)、F2119 (画像アーチファクト)、F2182 (高周波誘導による発熱)、F2213 (磁気誘導性トルク) の4つの規格で構成されている。

以上のことから、術後CT画像と術前MRI画像との統合による評価が現実的である。SEEGでは大きな開頭が必要ないため、ブレインシフトの可能性は低く、この手法が参考にされることは多い^{24, 25)}。Cardinaleらは、定位フレームを使用して血管撮影を行なって電極挿入術を行った517電極を検討して、EP、TPの中央値はそれぞれ1.43 mm (範囲: 0.11-4.34 mm), 2.69 mm (範囲: 0.27-13.32 mm) であったと報告している⁹⁾。本研究における留置電極の位置精度はあまり遜色のないものだった。

一部の電極がアンカーボルトの長軸と平行に留置されなかった原因として、硬膜の貫通が不十分であったことが考えられた。手技の概要にあるように、硬膜穿孔径と留置電極径の差異、および皮下・筋組織の厚みが関与していると推察された。本邦で使用可能な手術器具で、この手技に適した細いモノポーラーや穿孔器具はないため、有用な器具の開発が望まれる。ま

た、我々の少ない経験からも、頭蓋骨穿孔と硬膜穿通では、刺入貫通部の法線方向から外れるほど、ドリルが安定せずに滑ったり、硬膜外に迷入する可能性が高まることが示唆された。特に、頭頂に近い円蓋部では、矢状平面に対して垂直に電極を挿入しようとする場合、法線方向から外れるために注意が必要である。日本人は欧米人に比べて短頭で球形に近いため、解決策として、刺入貫通の角度にも配慮した留置計画を検討する必要がある。

今後、慢性電極留置症例において麻酔の影響をみた先行研究を参考に、高周波律動の覚醒・睡眠・麻酔状態での変容も含めた脳波解析を、より多数例のSEEG留置症例で検討しています。

【結論】

これまで用いられてきた頭蓋内電極である硬膜下電極では評価が難しいと考えられた難治性部分てんかん外科症例に対して、SEEGを安全に留置して切除術につなげることができた。導入された症例は限定的であり、今後症例を重ねることで、留置計画・手技の細部・評価に関して精度を上げて安定させていくことが必要であると考えられた。

【参考文献】

- 1) de Oliveira, R.S., M.V. Santos, V.C. Terra, A.C. Sakamoto, and H.R. Machado, *Tailored resections for intractable rolandic cortex epilepsy in children: a single-center experience with 48 consecutive cases*. Childs Nerv Syst, 2011. **27** (5) : p. 779-85.
- 2) Bulacio, J.C., L. Jehi, C. Wong, J. Gonzalez-Martinez, P. Kotagal, D. Nair, et al., *Long-term seizure outcome after resective surgery in patients evaluated with intracranial electrodes*. Epilepsia, 2012. **53**(10) : p. 1722-30.
- 3) Kunieda, T., N. Mikuni, S. Shibata, R. Inano, Y. Yamao, T. Kikuchi, et al., *Long-term seizure outcome following resective surgery for epilepsy: to be or not to be completely cured?* Neurol Med Chir (Tokyo), 2013. **53**(11) : p. 805-13.
- 4) Blatt, D.R., S.N. Roper, and W.A. Friedman, *Invasive monitoring of limbic epilepsy using stereotactic depth and subdural strip electrodes: surgical technique*. Surg Neurol, 1997. **48**(1) : p. 74-9.
- 5) Brekelmans, G.J., W. van Emde Boas, D.N. Velis, F.H. Lopes da Silva, P.C. van Rijen, and C.W. van Veelen, *Comparison of combined versus subdural or intracerebral electrodes alone in presurgical focus localization*. Epilepsia, 1998. **39** (12) : p. 1290-301.
- 6) Spencer, S.S., D.D. Spencer, P.D. Williamson, and R. Mattson, *Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy*. Neurology, 1990. **40**(1) : p. 74-9.
- 7) Vadera, S., J. Mullin, J. Bulacio, I. Najm, W. Bingaman, and J. Gonzalez-Martinez, *Stereoelectroencephalography following subdural grid placement for difficult to localize epilepsy*. Neurosurgery, 2013. **72**(5) : p. 723-9 ; discussion 729.
- 8) Gonzalez-Martinez, J., J. Bulacio, A. Alexopoulos, L. Jehi, W. Bingaman, and I. Najm, *Stereoelectroencephalography in the "difficult to localize" refractory focal epilepsy: early experience from a North American epilepsy center*. Epilepsia, 2013. **54**(2) : p. 323-30.
- 9) Cardinale, F., M. Cossu, L. Castana, G. Casaceli, M.P. Schiariti, A. Miserocchi, et al., *Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures*. Neurosurgery, 2013. **72**(3) : p. 353-66 ; discussion 366.
- 10) Gonzalez-Martinez, J., J. Bulacio, S. Thompson, J. Gale, S. Smithason, I. Najm, et al., *Technique, Results, and Complications Related to Robot-Assisted Stereoelectroencephalography*. Neurosurgery, 2016. **78**(2) : p. 169-80.
- 11) Wellmer, J., F. von der Groeben, U. Klarmann, C. Weber, C.E. Elger, H. Urbach, et al., *Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes*. Epilepsia, 2012. **53**(8) : p. 1322-32.

- 12) Mullin, J.P., M. Shriver, S. Alomar, I. Najm, J. Bulacio, P. Chauvel, et al., *Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications*. *Epilepsia*, 2016. **57**(3) : p. 386-401.
- 13) Cossu, M., F. Cardinale, N. Colombo, R. Mai, L. Nobili, I. Sartori, et al., *Stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation of children with drug-resistant focal epilepsy*. *Journal of neurosurgery*, 2005. **103**(4 Suppl) : p. 333-43.
- 14) Nowell, M., R. Rodionov, B. Diehl, T. Wehner, G. Zombori, J. Kinghorn, et al., *A Novel Method for Implementation of Frameless StereoEEG in Epilepsy Surgery*. *Neurosurgery*, 2014.
- 15) Schmidt, R.F., C. Wu, M.J. Lang, P. Soni, K.A. Williams, Jr., D.W. Boorman, et al., *Complications of subdural and depth electrodes in 269 patients undergoing 317 procedures for invasive monitoring in epilepsy*. *Epilepsia*, 2016. **57**(10) : p. 1697-1708.
- 16) Cossu, M., F. Cardinale, L. Castana, A. Citterio, S. Francione, L. Tassi, et al., *Stereo-electroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a retrospective analysis of 215 procedures*. *Neurosurgery*, 2005. **57**(4) : p. 706-18 ; discussion 706-18.
- 17) Kokkinos, V., G. Alarcon, R.P. Selway, and A. Valentin, *Role of single pulse electrical stimulation (SPES) to guide electrode implantation under general anaesthesia in presurgical assessment of epilepsy*. *Seizure*, 2013. **22**(3) : p. 198-204.
- 18) Davis, L.M., D.D. Spencer, S.S. Spencer, and R.A. Bronen, *MR imaging of implanted depth and subdural electrodes: is it safe?* *Epilepsy Res*, 1999. **35**(2) : p. 95-8.
- 19) Ross, D.A., J.A. Brunberg, I. Drury, and T.R. Henry, *Intracerebral depth electrode monitoring in partial epilepsy: the morbidity and efficacy of placement using magnetic resonance image-guided stereotactic surgery*. *Neurosurgery*, 1996. **39**(2) : p. 327-33; discussion 333-4.
- 20) Vulliemoz, S., D.W. Carmichael, K. Rosenkranz, B. Diehl, R. Rodionov, M.C. Walker, et al., *Simultaneous intracranial EEG and fMRI of interictal epileptic discharges in humans*. *Neuroimage*, 2011. **54**(1) : p. 182-90.
- 21) Carmichael, D.W., J.S. Thornton, R. Rodionov, R. Thornton, A. McEvoy, P.J. Allen, et al., *Safety of localizing epilepsy monitoring intracranial electroencephalograph electrodes using MRI: radiofrequency-induced heating*. *J Magn Reson Imaging*, 2008. **28**(5) : p. 1233-44.
- 22) Zhang, J., C.L. Wilson, M.F. Levesque, E.J. Behnke, and R.B. Lufkin, *Temperature changes in nickel-chromium intracranial depth electrodes during MR scanning*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1993. **14**(2) : p. 497-500.
- 23) Hefft, S., A. Brandt, S. Zwick, D. von Elverfeldt, I. Mader, J. Cordeiro, et al., *Safety of hybrid electrodes for single-neuron recordings in humans*. *Neurosurgery*, 2013. **73**(1) : p. 78-85; discussion 85.
- 24) Bekelis, K., A. Desai, A. Kotlyar, V. Thadani, B.C. Jobst, K. Bujarski, et al., *Occipitotemporal hippocampal depth electrodes in intracranial epilepsy monitoring: safety and utility*. *J Neurosurg*, 2013. **118**(2) : p. 345-52.
- 25) Rikir, E., L. Koessler, M. Gavaret, F. Bartolomei, S. Colnat-Coulbois, J.P. Vignal, et al., *Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: a prospective EEG-SEEG concordance study*. *Epilepsia*, 2014. **55**(6) : p. 918-32.

