

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

mögliche anfallsgenerierende Mechanismen

primär epileptogenes Areal:

hoch-synchronisiertes Neuronennetzwerk

aber inhibitorische Umgebung

Annahme:

Aufbau einer "*kritischen Masse*"

gegenwärtige (Tier-)Modelle:

- progressive Rekrutierung von Neuronen durch feed-forward und feed-backward Erregung
- frequenzabhängige Unterdrückung der inhibitorischen Umgebung
- frequenzabhängige Summationseffekte (selbsterhaltend)
- progressive positive Interferenz zwischen Hemmung und Erregung

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Hypothesen

- erste Hinweise für Aufbau von Anfallsaktivität:

sichtbar in Ableitungen *aus* dem primär epileptogenen Areal

- erste Hinweise für Zusammenbruch einer inhibitorischen Umgebung:

sichtbar in Ableitungen *in der Nähe* des primär epileptogenen Areal

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Probleme

- gegenwärtige Modelle: ausschließlich Tierexperimente
Ergebnisse übertragbar auf humane Epilepsien ?
- widersprüchliche klinische Beobachtungen:
prä-iktuale Abnahme / Zunahme der Spike-Rate
Änderung der Hintergrundaktivität
(Rigidität: Zunahme / Abnahme)
- *lineare* Zeitreihenanalyseverfahren:
 - Fourieranalysen: inkonsistente Ergebnisse
 - AR-Modelle: Nachweis eines "Voranfallzustandes" möglich,
jedoch nur wenige Sekunden vor Anfallsbeginn
(Rogowski et al., 1981)

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

Iasemidis und Sackellares (1991)

- Extraktion des größten Lyapunov-Exponenten aus invasiv registrierten EEGs
- moving-window Technik
- Wolf-Algorithmus

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

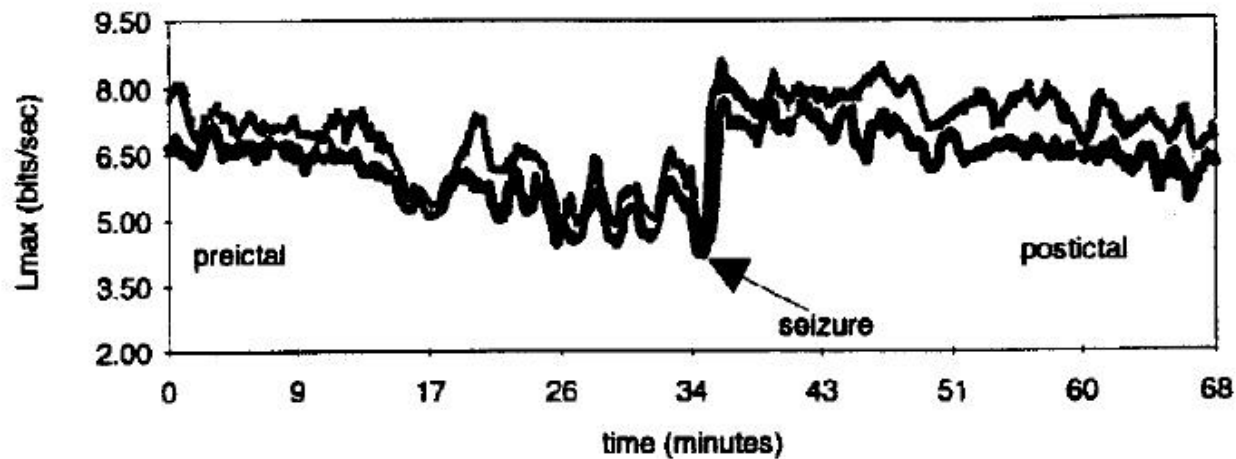


Figure 1: Lyapunov values from ipsilateral orbitofrontal (black line) and contralateral orbitofrontal (grey line) electrodes over time.

Iasemidis et al.

In: **Proceedings of the 3rd Experimental Chaos Conference**, eds. R.G. Harrison et al., World Scientific, Singapore, pp. 26-30,1996

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

Iasemidis und Sackellares (1991)

Probleme:

- 1 Patient, 1 peri-iktual registrierter Datensatz
- Hypothese: abnorme prä-iktuale Spike-Rate \Rightarrow Anfall
(Lange et al., 1983)
- Einbettungsdimension $m = 7$
(Begründung: D^2 (Anfalls-EEG) $\approx 2-3$)
- andere Einflußfaktoren nicht berücksichtigt
(τ -Abhängigkeit, Amplitudenabhängigkeit)
dennoch: "Ergebnisse **beweisen** Existenz von Chaos"

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

raum-zeitliche Änderungen einer operational definierten Dimension eignen sich zur Charakterisierung des primär epileptogenen Areals im anfallsfreien Zustand



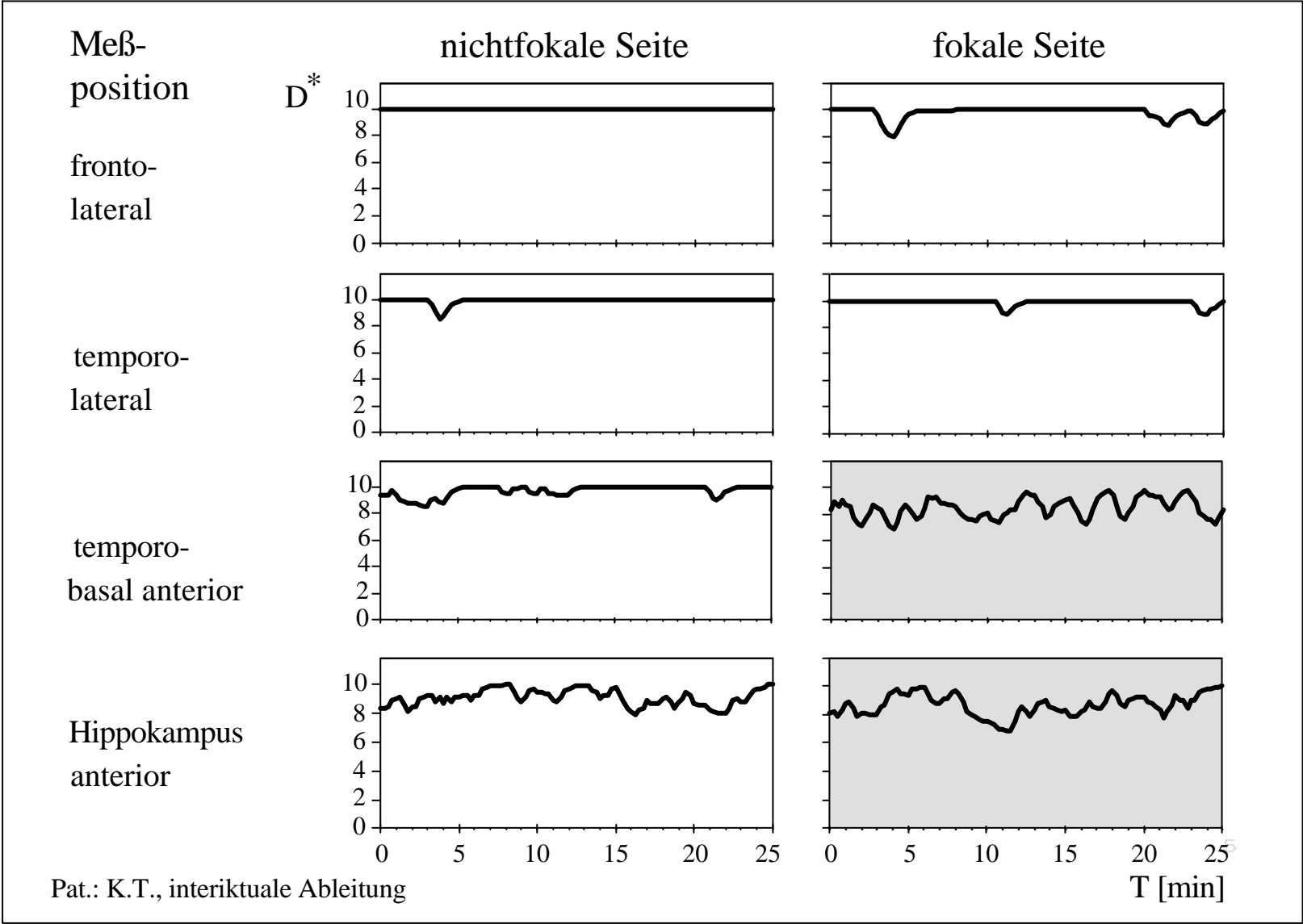
Definition eines prä-iktualen Zustands möglich ?

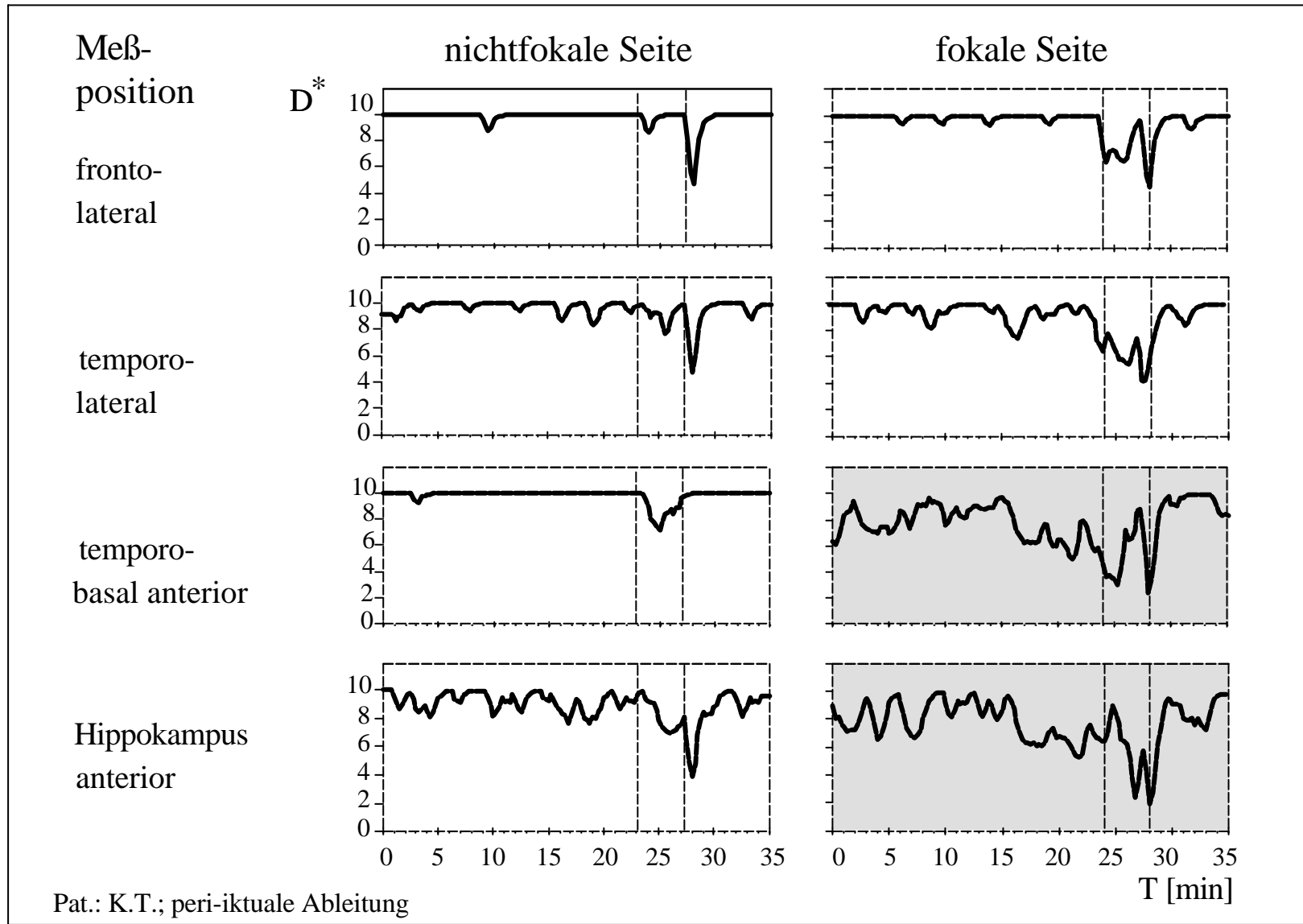
Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

Lehnertz und Elger, Phys Rev Lett, 80, 5019, 1998

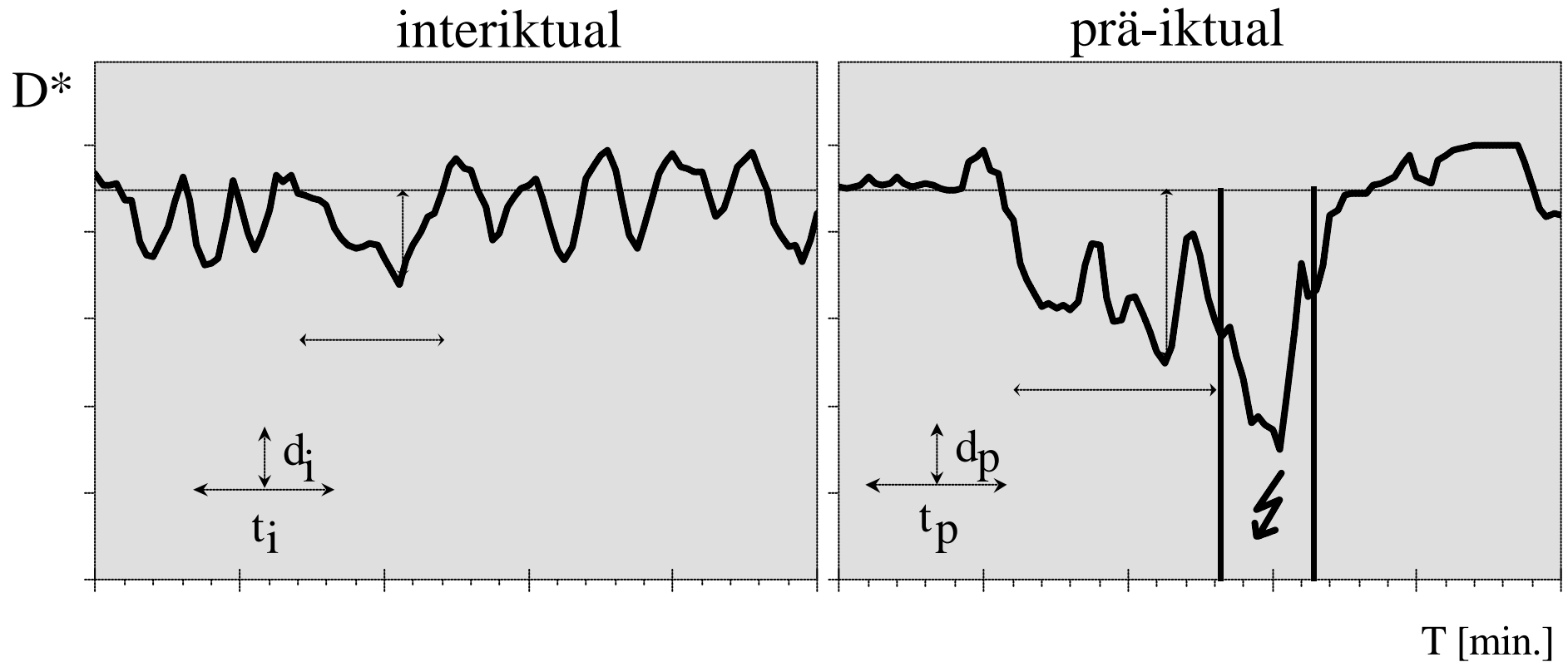
- 16 Patienten (mesiale Temporallappenepilepsie)
- 52 ECoG/SEEG-Datensätze aus anfallsfreiem Intervall
mittlere Dauer: 6 - 40 min
Bestimmung eines Referenzniveaus für jede Meßposition
- 16 peri-iktuale ECoG/SEEG Datensätze
mittlere Dauer 10-30 min.





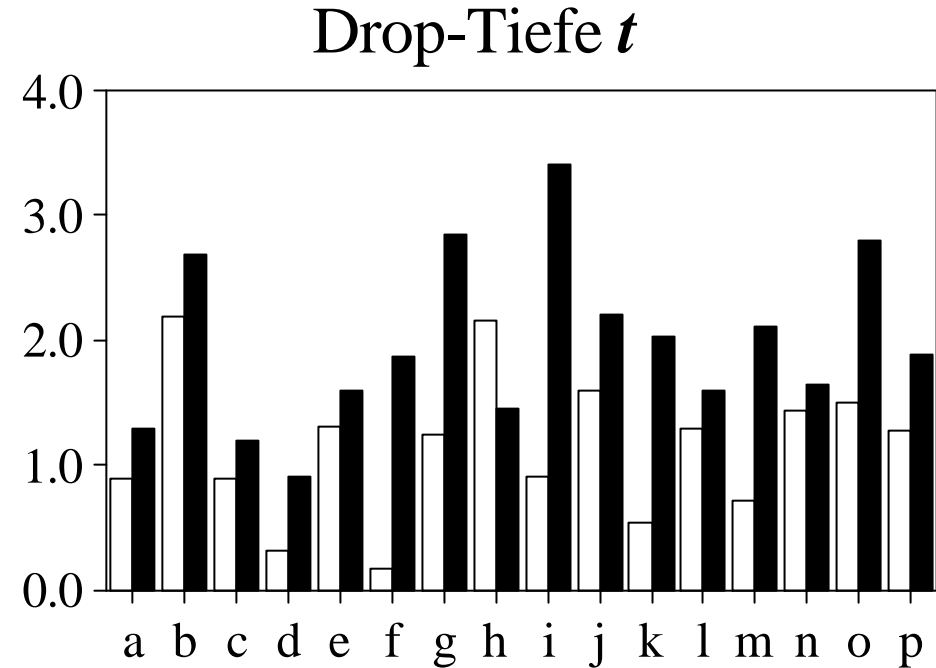
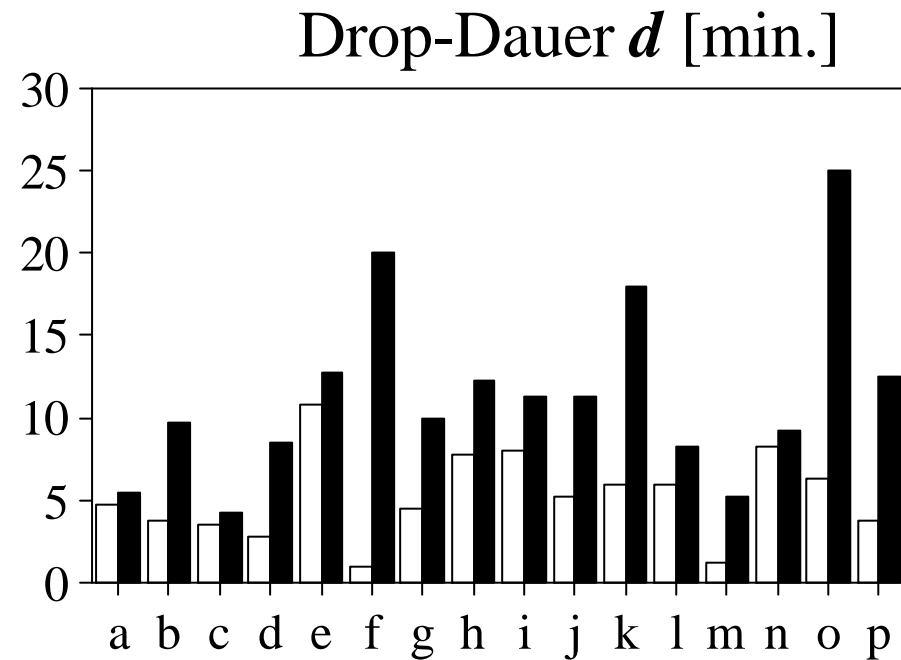
Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Parametrisierung von Dimensionsänderungen ("dimension drops")



—— mittleres interiktuales D^* -Niveau

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage



prä-iktualer Wert
 interiktualer Maximalwert
 Patienten-Id.

Gruppenmittelwerte

| | interiktual | prä-iktual |
|-----|-------------------------|--------------------------|
| d | 5,25 min (1,00 - 10,75) | 11,50 min (4,25 - 25,00) |
| t | 1,0 (0,5 - 2,5) | 2,0 (1,0 - 3,5) |

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

| | mesiale Temporallappen- epilepsie: 31 Patienten 45 Anfälle | läsionelle neokortikale Epilepsie: 28 Patienten 50 Anfälle |
|--|--|--|
| 230 interiktuale Messungen (≥ 30 min.) Mittelwerte max. dimension drops beschränkt auf primär epilept. Areal | t=7min., d=1.6 100 % | t=8 min., d=1.7 100 % |
| 95 prä-iktuale Messungen beschränkt auf primär epilept. Areal drops direkt vor Anfall größer als max. interiktuale Werte Mittelwerte <i>prädiktiver</i> dimension drops Mittelwerte <i>nicht-prädiktiver</i> dimension drops | 84 % (38 Anf.) 67 % (30 Anf.) 67 % (30 Anf.) t=19 min., d=2.3 t= 6 min., d=1.5 | 82 % (42 Anf.) 37 % (19 Anf.) 29 % (15 Anf.) t=19 min., d=2.0 t= 7 min., d=1.6 |

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

Martinerie et al., Nature Medicine, 4, 1173, 1998

- 11 Patienten (mesiale Temporallappenepilepsie)
- 16 peri-iktuale ECoG/SEEG Datensätze
20 min. vor Anfallsbeginn
Referenzniveau beliebig gewählt
- kombinierte Phasenraumrekonstruktion:
räumlich (4 Kanäle) und zeitlich (τ variabel)
- Korrelationssumme, Korrelationsdichte ($D = C(\varepsilon_0)$), mit
 $\varepsilon_0 =$ Median der kumulativen Phasenraumdichteverteilung

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

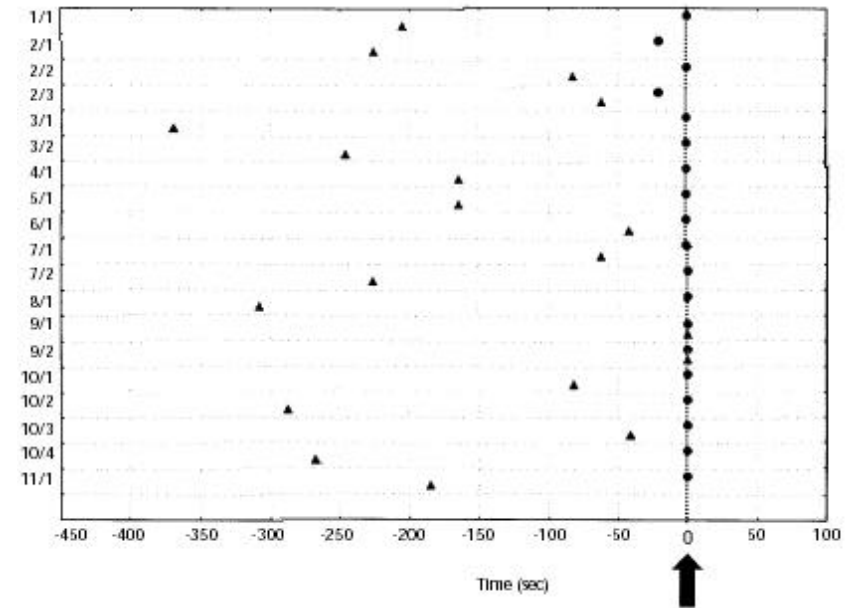
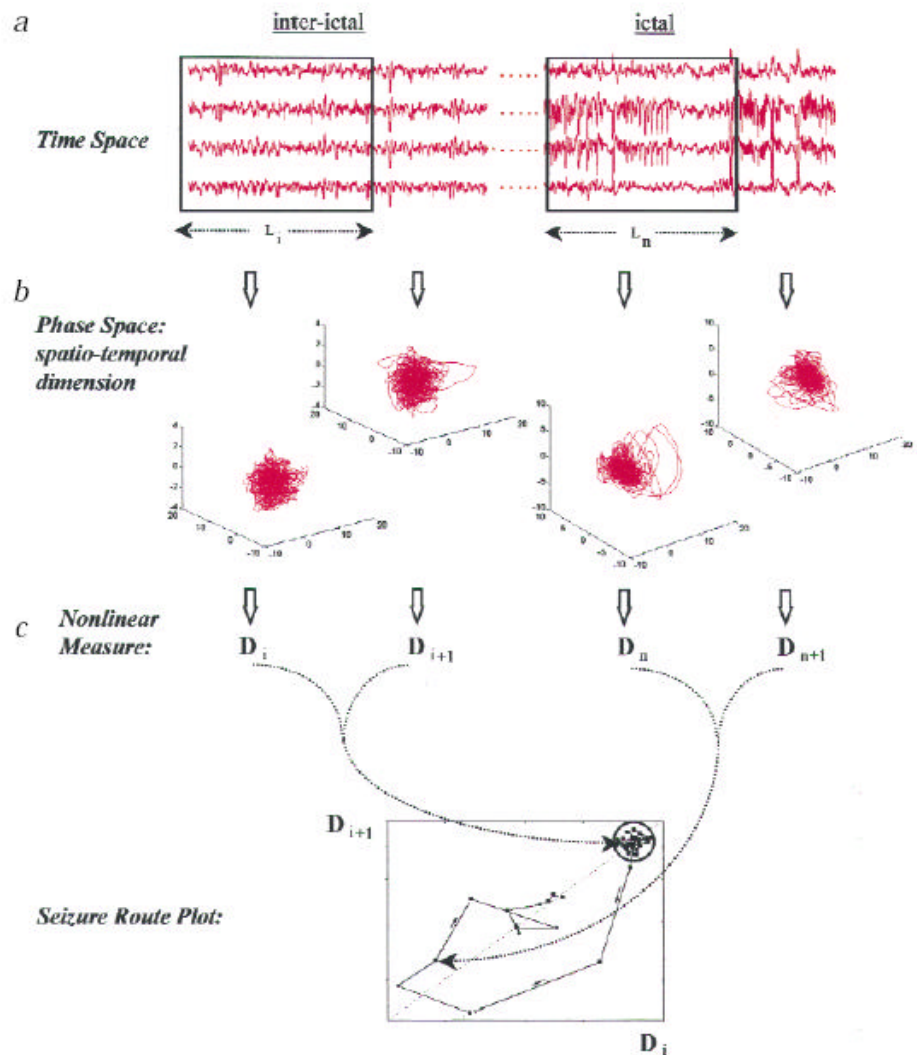


Fig. 3 Anticipation of the time of seizure onset for all the seizures studied. Circles, autocorrelation values; triangles, correlation density. Upward-pointing arrow with dotted vertical line, observed seizure onset at time = 0. For autocorrelation, time indicates the last minimum of the autocorrelation function preceding seizure onset, given its 'non-stationarity' (Fig.2b). For correlation density, time indicates the first departure from supra-phase space clustering (Fig. 1).

Fig. 1 **a**, Intra-cortical signals from four recording sites placed 0.8 cm apart, from the amygdala to the posterior hippocampus region, in a patient with medial temporal lobe epilepsy. **b**, Phase space reconstruction displayed as the three-dimensional projections of the three principal components from a 16-dimensional state space, comprising 95% of the vari-

ance. **c**, Seizure route plot (SRP) defined by taking the first-return map of the non-linear measures D over the sliding windows of a data set. Average of all 19 seizures (only points every 40 s are shown, to simplify the figure) during the first 1,200 s. The transition to ictal activity appears as an abrupt decrease of D values in SRP.

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse prä-iktualer hirnelektrischer Aktivität

Moser et al., Physica D, 130, 291, 1999

- 2 Patienten (mesiale Temporallappenepilepsie)
- 2 peri-iktuale EEG-Datensätze (Foramen-Ovale-Elektroden)
 - 30 min. vor Anfallsbeginn
 - kein Referenzniveau
- multivariate Phasenraumrekonstruktion ($m = 9$)
- Dissipation: Summe der Lyapunov-Exponenten
Kolmogorov-Entropie: Summe der positiven Lyapunov-Exponenten

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

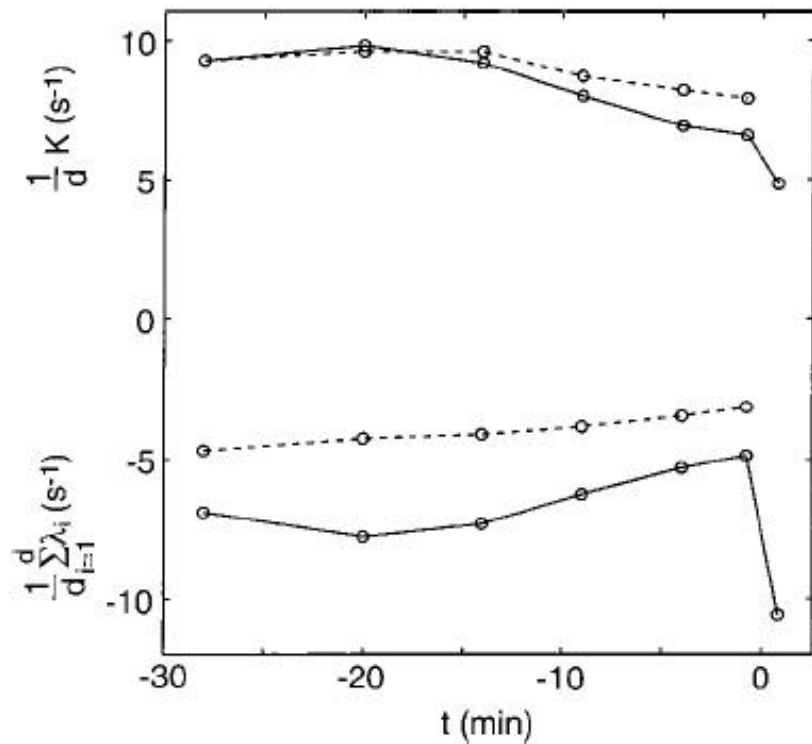


Fig. 3. Kolmogorov entropy (positive values) and dissipation (negative values) as a function of time in patient 1. The zero on the time axis refers to the seizure onset. Solid: primary epileptogenic area, left side; dashed: non-primary epileptogenic area, right side. The normalization factor $1/d$ accounts for different numbers of phase space dimensions: this way the results from different electrodes become comparable. In the present case there is $d = 9$, i.e., nine bipolar channels from either FO electrode.

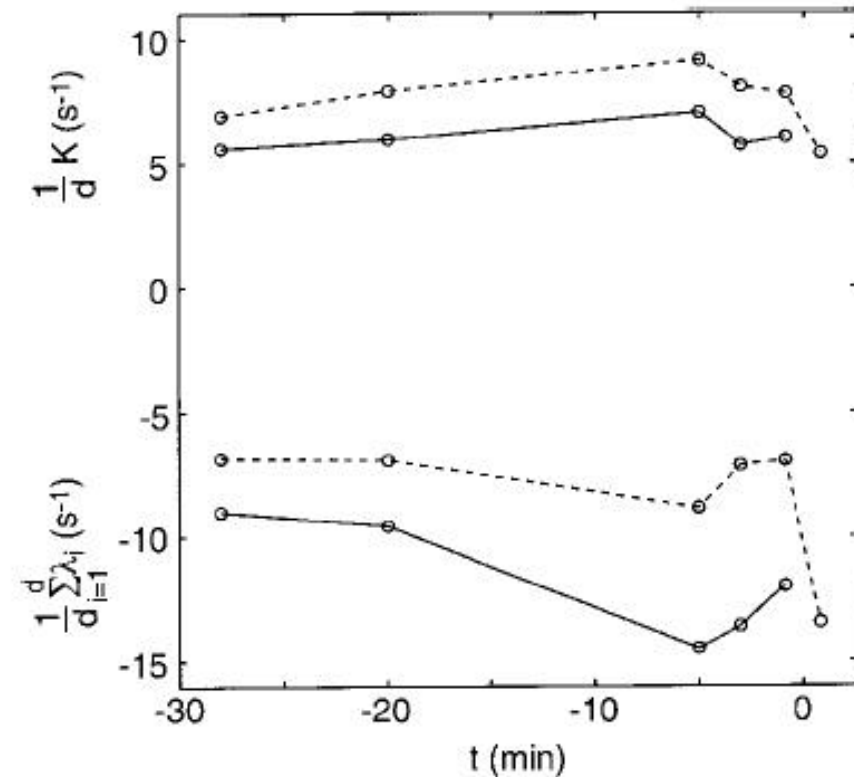
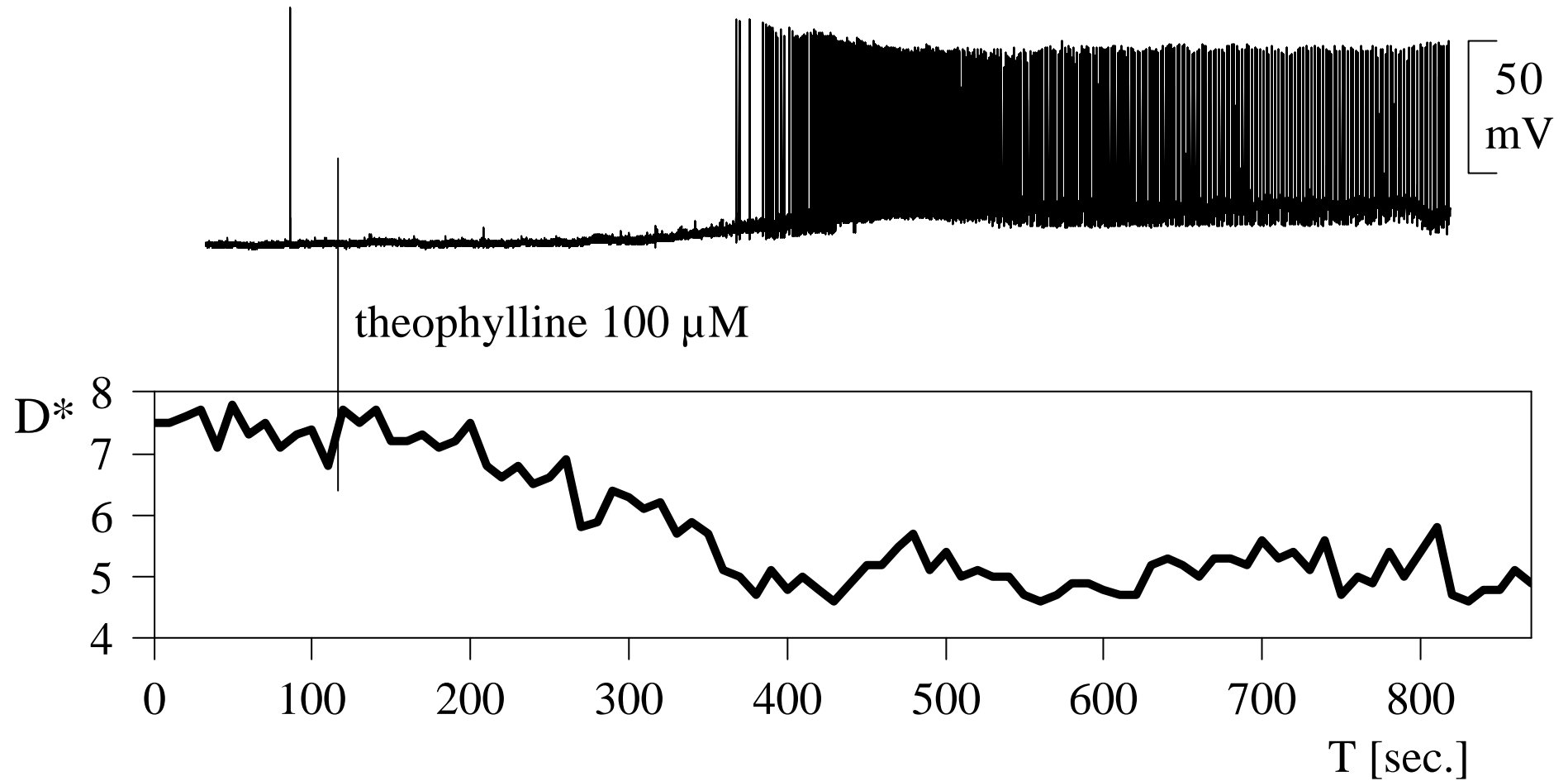


Fig. 6. Kolmogorov entropy and dissipation as a function of time in patient 2. The zero on the time axis marks the seizure onset. Solid: primary epileptogenic area, right FO electrode; dashed: non-primary epileptogenic area, left FO electrode. As in Fig. 3, we normalize the plotted quantities by a factor of $1/d$.

"Anfallsvorhersage" auf zellulärer Ebene



Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Nichtlineare Zeitreihenanalyse hirnelektrischer Aktivität

interiktual:

- Charakterisierung der räumlich-zeitlichen Dynamik des primär epileptogenen Areals selbst im anfallsfreien Intervall

⇒ Verbesserung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

prä-iktual:

- Definition eines langandauernden "Voranfallszustandes" möglich

⇒ Warnsystem, neue Therapiekonzepte,
Anfallsverhinderung

Möglichkeiten der Anfallsverhinderung

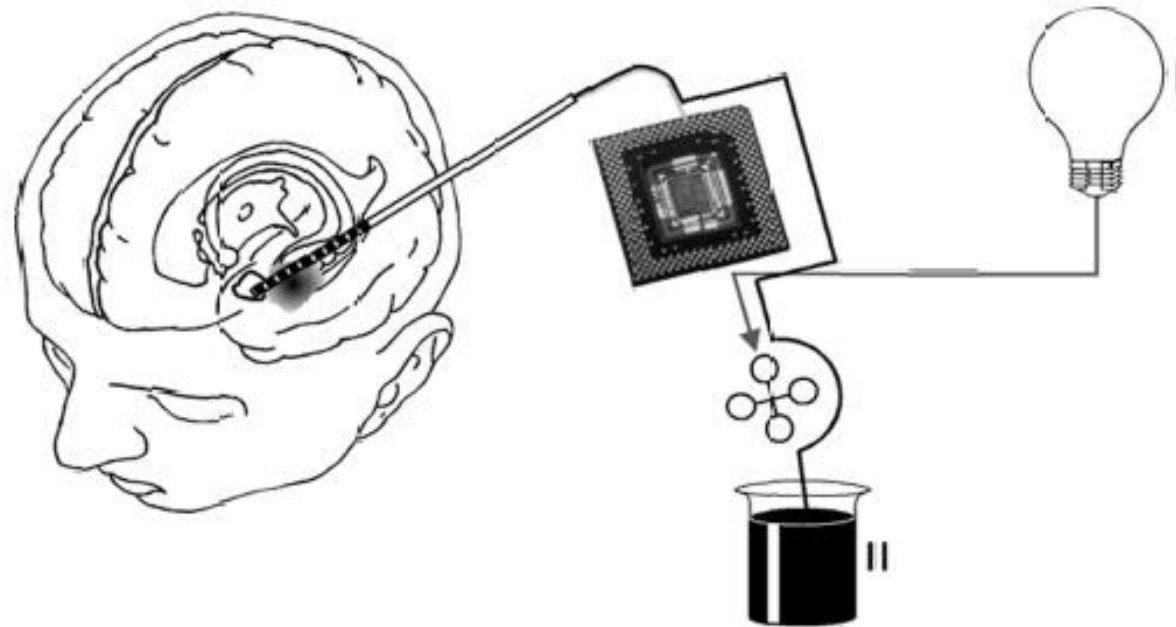
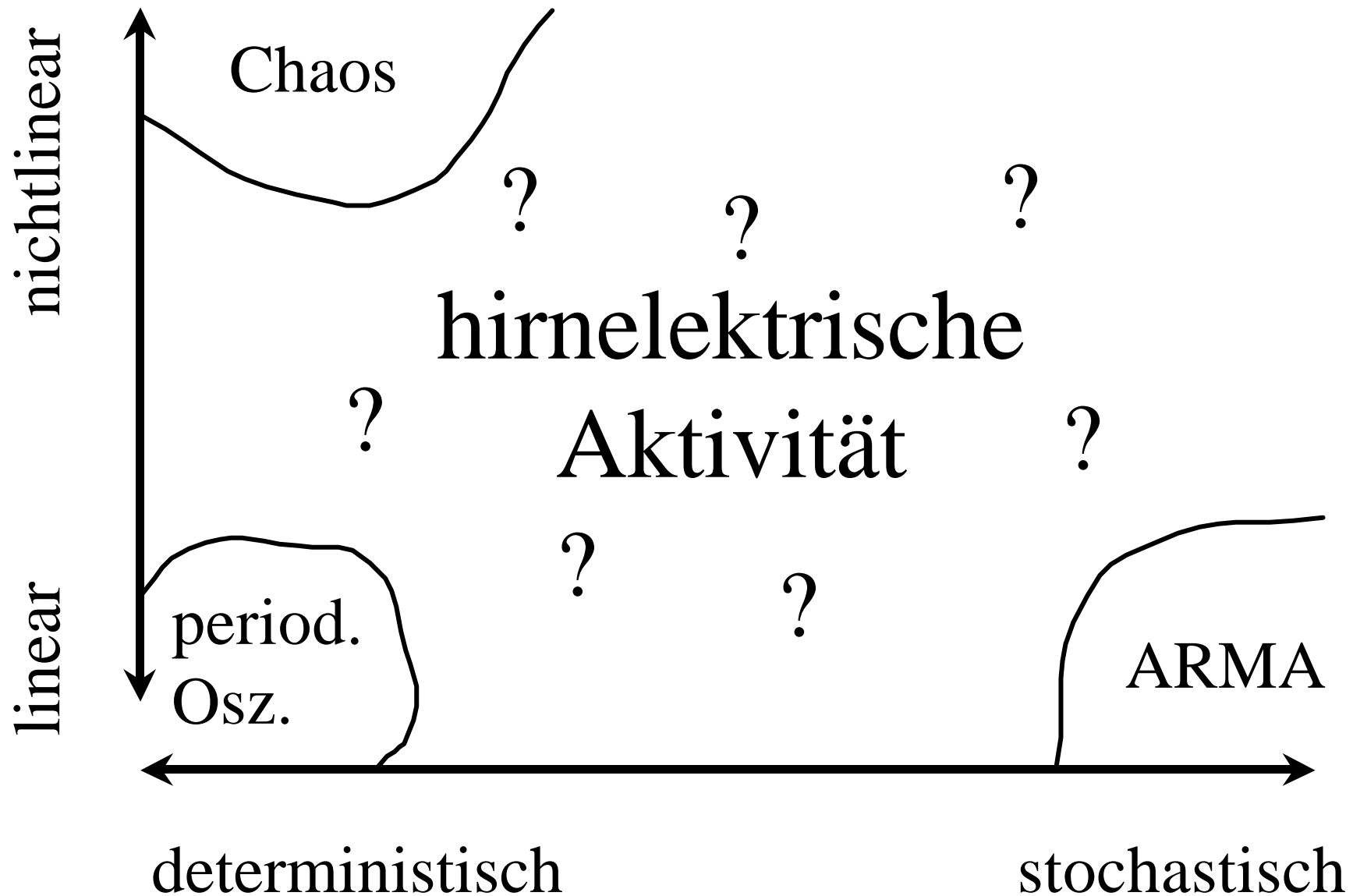


Figure 4. Schematic view of a miniaturized device for seizure prediction and prevention. Brain electrical activity is recorded from electrodes implanted near or within the epileptic focus and is fed to an analysis system. This hypothetical system should be powerful enough to allow both real-time extraction of features predictive of an impending seizure and to enforce suitable prevention techniques (e.g. a *simple* warning system (I) or an *on-demand* infusion of short-acting drugs in the area of the epileptic focus (II)).

Signal- / Systemklassifikation



Signal- / Systemklassifikation

