

bezüglich der epileptogenen und nichtepileptogenen Hemisphäre, welche durch ξ für die TB- und TL-Regionen erhalten wurde, kann auf die zunehmende Entfernung dieser Aufzeichnungsregionen von der epileptogenen TM-Region zurückgeführt werden. Ferner sei darauf hingewiesen, dass es nicht das Ziel war, Aussagen für den individuellen Patienten zu treffen. Dazu hätte für den Einzelfall untersucht werden müssen, ob sich die $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{ipsi}$ - und $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{contra}$ -Werte signifikant voneinander unterscheiden.

Die Analyse von intrakraniell abgeleiteten EEG-Daten [Lehnertz und Elger 1995] und von mit semi-invasiven Foramen-Ovale-Elektroden abgeleiteten Daten [Weber et al. 1998] erbrachte, "dass pathologisch veränderte Hirnaktivität mit einem erhöhten neuronalen Komplexitätsverlust L^* [...] einhergeht" [Lehnertz 1997]. In diesen Studien konnten Lehnertz und Elger die Seite des epileptogenen Areals in allen 20 TLE-Patienten (100%), sowie Weber et al. in 16 von 19 TLE-Patienten (84%) korrekt bestimmen. In einer jüngeren Analyse konnte für 44 von 52 MTLE-Patienten (85%) sowie für 20 von 23 (87%) LTE-Patienten die Seite des epileptogenen Areals korrekt bestimmt werden [Lehnertz et al. 1999a]. Insgesamt sind die Ergebnisse der hier vorliegenden (92% korrekte Bestimmung durch L^*) und vorgenannten Studien in Übereinstimmung. Als ein Aspekt kann genannt werden, dass abweichend von dem sonst verwendeten Zeitfenster von 30 Sekunden hier nur 23,6 Sekunden verwendet wurden. Wenngleich durch eine Verkürzung des Zeitfensters auch die maximal auflösbare effektive Dimension verringert wird (vgl. Gl. 31), zeigt sich, dass hieraus keine Beeinträchtigung der Eignung zu einer Charakterisierung der räumlichen Verteilung des epileptogenen Prozesses resultiert.

Aus der Literatur sind bislang keine Arbeiten bekannt, in denen von intrakraniellen EEGs berechnete lineare charakterisierende Maße auf ihre Eignung zu einer Bestimmung der epileptogenen Hemisphäre untersucht wurden. Dieser Fragestellung wurde bislang nur auf Basis von extrakraniellen EEGs nachgegangen (z.B.: [Nuwer 1998, Panet-Raymond und Gotman 1990, Marciani et al. 1992]). Gemeinhin gilt eine Zunahme der langsamen Aktivität im Oberflächen-EEG als lokalisatorischer Hinweis auf das epileptogene Areal. Beispielsweise konnten Panet-Raymond und Gotman das epileptogene Areal in 17 von 22 Patienten korrekt durch *höhere* Werte von E_δ lateralisieren. Interessanterweise sind die hier auf Basis von intrakraniellen EEG-Registrierungen erhaltenen Resultate - das epileptogene Areal ließ sich in 22 von 25 Fällen durch *niedrigere* Werte von E_δ vom nicht epileptogenen Areal unterscheiden - konträr zu denen für extrakranielle EEG Registrie-

rungen [Andrzejak et al. 2001c]. Bezüglich der für die weiteren linearen Maße erhaltenen Resultate muss, erneut auf die schon in Abschnitt 6.2.2 angesprochene Redundanz hingewiesen werden: Die gefundene Abnahme von E_δ , das heisst der langsamen Aktivität, geht durch die Normierung des Frequenzspektrums immer mit einer Zunahme der anderen Frequenzbänder einher, hier insbesondere E_α und E_θ . Eine solche Verbreiterung des Spektrums - hin zu einer weißen Charakteristik - ist darüber hinaus mit einer Verkürzung der Zerfallszeit $\tau_{1/e}$ konform. Diese Zusammenhänge spiegeln sich erwartungsgemäß auch in den Korrelationen der Q^h -Werte dieser Maße wider. Anders liegt der Fall bei der hohen Korrelation der Q^h -Werte von ξ und $|m_3|$, da sich diese Maße in Kapitel 6.2 als voneinander unabhängig erwiesen. Es kann spekuliert werden, dass durch beide Maße verschiedene - sich nicht zwingend gegenseitig bedingende - Aspekte des interiktualen epileptogenen Prozesses erfasst werden. Diesbezüglich wurde bereits in Kapitel 6.2.2 beispielhaft gezeigt, dass durch $|m_3|$ in erster Linie ausgeprägte interiktuale epileptiforme Aktivität erfasst wird. Zwar wurde sowohl durch Casdagli et al. [1997] als auch durch Pijn et al. [1997] ein direkter Zusammenhang zwischen interiktualer epileptiformer Aktivität und den im EEG nachzuweisenden Nichtlinearitäten aufgezeigt, jedoch wurde in diesen beiden Studien die Korrelationssumme in einem PRS-Test eingesetzt.

Auf Basis des hier untersuchten Patientkollektives - bzw. Teilen oder Erweiterungen davon - wurden an der Bonner Klinik für Epileptologie in den vergangenen Jahren noch eine Reihe weiterer teilweise neu entwickelter NTSA-Methoden erprobt. Durch die bivariate *nichtlineare Interdependenz* [Arnhold et al. 1999] konnte die Seite des epileptogenen Areals in 26 von 31 (84%) Fällen korrekt bestimmt werden [Arnhold 2000]. Mit Hilfe der bivariaten *mittleren Phasenkohärenz* [Mormann 1998] war dies in 14 von 17 Fällen (82%) [Mormann et al. 2000a], mit der aus der symbolischen Dynamik abgeleiteten univariaten algorithmischen Komplexität [Kreuz 1999] in 23 von 27 Fällen (85%) [Kreuz et al. 2000] und mit den aus Spektren höherer Ordnung abgeleiteten Maßen der univariaten Auto- und der bivariaten Kreuz-Bikohärenz [Ulbrich 2000] in 3 von 4 Fällen (75%) [Ulbrich et al. 2000] möglich. Durch den Einsatz einer Kombination von Lyapunov-Exponenten und PRS konnte die epileptogene Hemisphäre in allen fünf untersuchten Fällen korrekt bestimmt werden [Wegner 1998].

6.3.2 Lokalisation des epileptogenen Areals bei NLE

Für die vier Patienten der Gruppe B wurde die Diagnose einer NLE durch die prächirurgische Diagnostik gestellt und durch postoperative Anfallsfreiheit, die auf die neurochirurgische Resektion der Läsionen sowie des umgebenden Gewebes folgte, auch bestätigt. Daraus folgt, dass für Patienten dieser Gruppe das epileptogene Areal innerhalb des resizierten Areals lag. Für die vier Patienten der Gruppe C ergab sich auch nach der neurochirurgischen Resektion der Läsion keine Anfallsfreiheit, so dass davon ausgegangen werden muss, dass in diesen Fällen auch andere Hirn-Areale epileptogen waren. In allen Fällen kamen die in Abbildung 16 dargestellten subduralen Gitterelektroden zum Einsatz. Das Alter der 4 weiblichen und 4 männlichen Patienten betrug 25 bis 47 Jahre, im Mittel 34 Jahre. Das Alter bei Beginn der Epilepsie variierte vom 4. bis zum 26. Lebensjahr, im Mittel 16 Jahre. Es wurden wiederum die EEG-Registrierungen des eingangs definierten interiktualen Intervalls zur Auswertung herangezogen, im Mittel wurden pro Patient 112 Minuten analysiert (Bereich: 30-180 Minuten).

Im ersten Schritt der Auswertung wurden für alle Patienten die zeitlichen Mittelwerte \overline{M} der für das EEG der einzelnen Mess-Sonden berechneten charakterisierenden Maße M gebildet (vgl. Abbildungen 31). Die Mess-Sonden der Gitterelektroden werden nicht zu Aufzeichnungsregionen zusammengefasst, sondern es wird vielmehr zwischen individuellen Mess-Sonden unterschieden, welche über bzw. abseits des später resizierten Areals lagen. Dabei wurde ermittelt, ob die *Extrema* von \overline{M} (also \overline{M}_{\max} und/oder \overline{M}_{\min}) aus dem EEG von Mess-Sonden berechnet wurden, welche über dem später resizierten Areal lagen. Für diese Fälle wird im Folgenden die vereinfachte Formulierung benutzt, dass sich das entsprechende Extremum *innerhalb* des resizierten Areals befand (vgl. Abbildung 32 sowie Tabelle 6). Dadurch, dass sowohl \overline{M}_{\max} als auch \overline{M}_{\min} in Betracht gezogen wurden, ist wiederum eine Auswertung ohne Verwendung von Annahmen gewährleistet. Die im vorangegangenen Abschnitt ermittelten h -Werte flossen nicht in die Auswertung ein.

Im Vergleich der verschiedenen Maße (Tabelle 6) ist zu erkennen, dass für die Patientengruppe B die Maxima von $\overline{\xi}$ - und \overline{L}^* in allen Fällen innerhalb des resizierten Areals lagen. Daraus wird geschlossen, dass das epileptogene Areal durch diese Maße in alle Fällen der Gruppe B korrekt lokalisiert wurde. Zur Interpretation der Ergebnisse der Patientengruppe C wird folgender Schluss gezogen: Angenommen, in mehr als der Hälfte der Fälle der

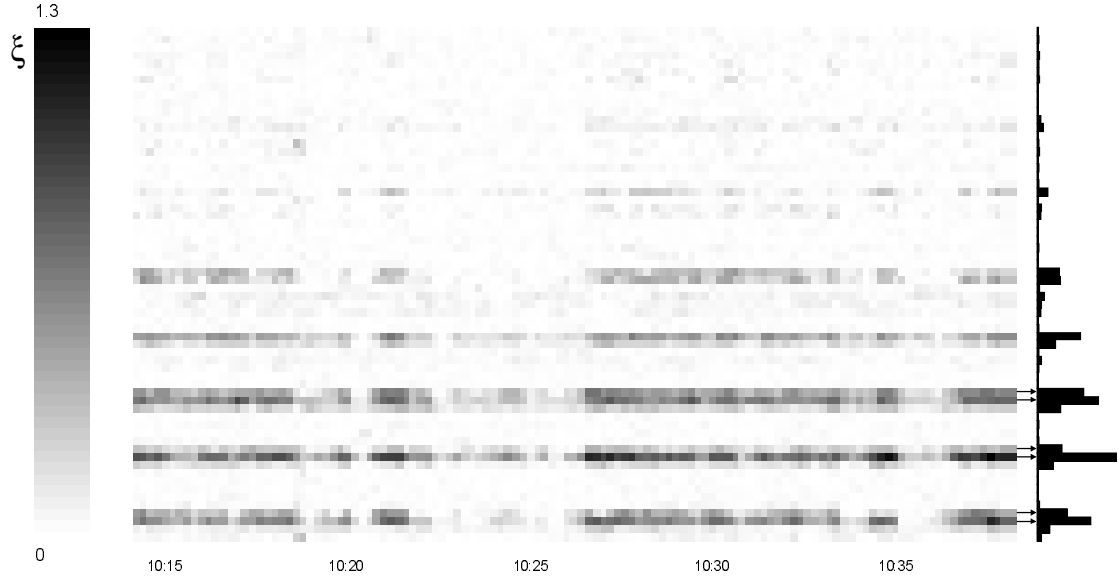


Abbildung 31: Zeitlicher Verlauf der ξ -Werte für alle Mess-Sonden einer einstündigen EEG-Registrierung des Patienten B_c . Am rechten Rand befinden sich die über das hier dargestellte Zeitintervall gebildeten Mittelwerte $\bar{\xi}$. Mess-Sonden, welche über dem resizierten Areal lagen, sind durch Pfeile gekennzeichnet.

	ξ	L^*	E_δ	$\tau_{1/e}$	E_α	E_ϑ	$ m_3 $	m_4	E_β	Λ_{EEG}
B_a	↑	↑	↑	↑		↑	↓	↓	↑	↑
B_b	↑	↑					↑	↑↓	↑	↑
B_c	↑	↑								
B_d	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑			↑
C_a										
C_b									↑	↑
C_c				↑				↑	↓	↓
C_d	↑	↑	↑		↓			↑	↓	

Tabelle 6: Vergleich der durch die verschiedenen Maße erhaltenen Resultate. Pfeile nach oben (unten) kennzeichnen Fälle für die \bar{M}_{\max} (\bar{M}_{\min}) innerhalb (ausserhalb) des resizierten Areal lagen. Lag keiner dieser Fälle vor, wurde das entsprechende Feld leer gelassen.

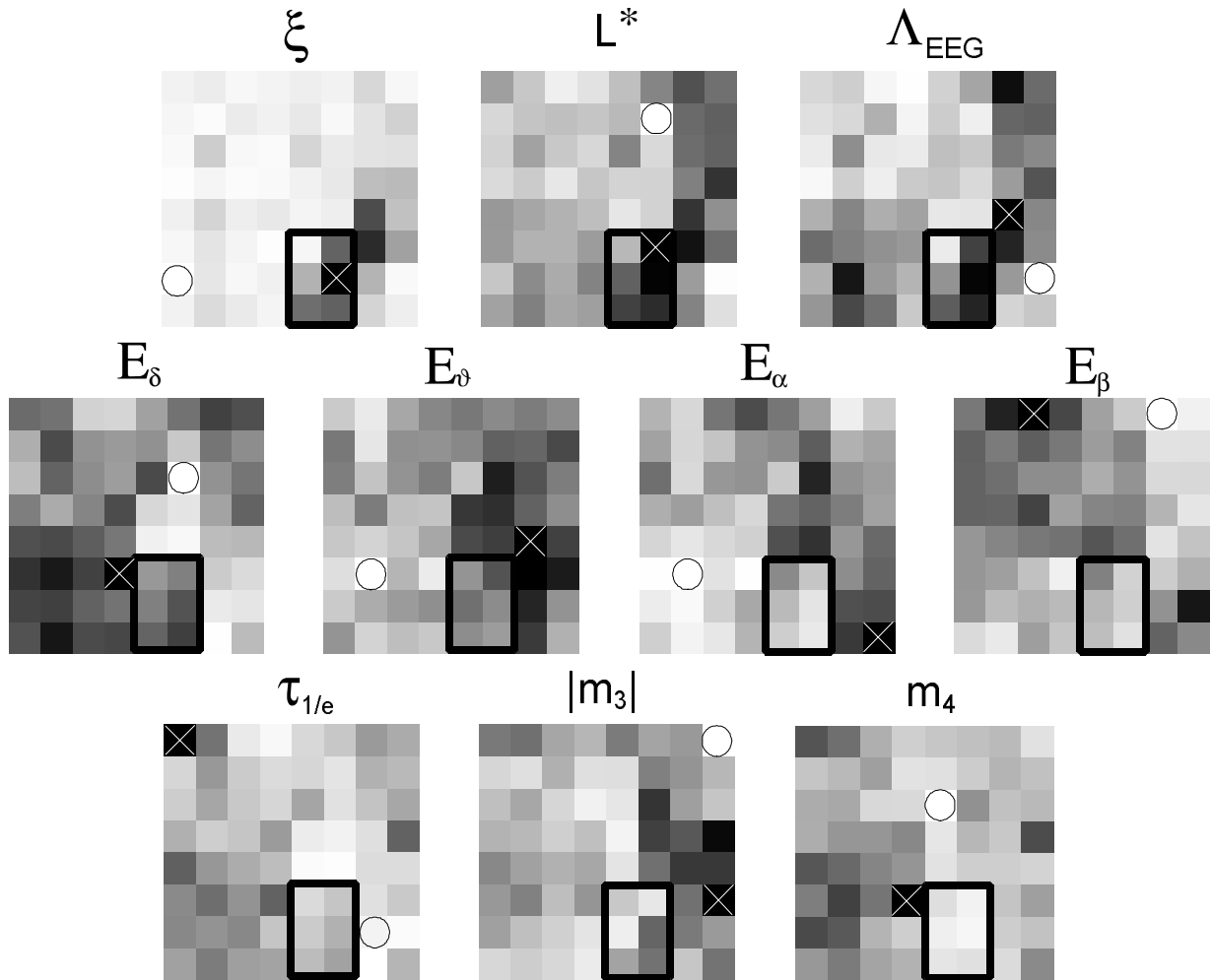


Abbildung 32: Zeitliche Mittelwerte \overline{M} verschiedener Maße berechnet für den Patienten B_c . Die Anordnung der graukodierten Werte spiegelt die Positionen der Mess-Sonden in den 8x8 Gitterelektroden wieder. Die umrandeten Felder entsprechen dem resizeden Areal. Die Maxima der jeweiligen Maße sind durch Kreuze markiert. Nur für ξ sowie für L^* wurden diese Maxima für Kontakte berechnet, welche sich über dem resizeden Areal befanden. Die durch Kreise markierten Minima finden sich für kein Maß über dem resizeden Areal. Dies gilt auch für die beiden Maße, für die im vorangegangenen Abschnitt $h=-1$ ermittelt wurde (E_δ sowie $\tau_{1/e}$).

Patientengruppe B konnte durch \overline{M}_{\max} (\overline{M}_{\min}) das epileptogene Areal korrekt lokalisiert werden. Es zeigte sich aber gleichzeitig, dass \overline{M}_{\max} (\overline{M}_{\min}) auch für Fälle der Patientengruppe C innerhalb des resizierten Areals lag, so wird dies als eine verminderte Spezifität des entsprechenden Maßes ausgelegt.

Auch hier zeigte sich wieder eine Konkordanz der für $\overline{\xi}$ und \overline{L}^* gefundenen Ergebnisse, da nur ein unspezifischer Fall (C_d) gefunden wurde. Dahingegen erwiesen sich hier sämtliche linearen charakterisierenden Maße als wenig geeignet. Insbesondere zeichnete sich das resizierte Areal eher durch erhöhte Werte von E_δ und $\tau_{1/e}$ aus, wohingegen im vorangegangenen Abschnitt für beide Maße $h = -1$ ermittelt wurde. Verglichen mit den Ergebnissen des vorangegangenen Abschnittes erwies sich Λ_{EEG} als von verhältnismäßig hoher Eignung zur Lokalisation. Aus diesem Grund soll auf eine weitere Behandlung der Ergebnisse der linearen charakterisierenden Maße für die Patientengruppe C verzichtet werden.

Diskussion Für postoperativ anfallsfreie Patienten (Gruppe B) wurde aus der Tatsache, dass \overline{M}_{\max} bzw. \overline{M}_{\min} innerhalb des resizierten Areals gefunden wurde, auf eine Eignung von M zur Lokalisation des epileptogenen Areals für den epileptogenen Prozess geschlossen. Für postoperativ nicht anfallsfreie Patienten (Gruppe C) wurde aus der gleichen Tatsache auf eine begrenzte Spezifität geschlossen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass beide Schlüsse nur von begrenzter Stichhaltigkeit sein können. Einerseits wurde durch die Gitterelektroden nur ein begrenzter Bereich des Neokortexes der Patienten abgedeckt. Es kann deswegen nicht ausgeschlossen werden, dass bei Abdeckung weiterer Areale weitere Extrema der Maße gefunden worden wären. Für die Patientengruppe C könnten ausserhalb des resizierten Areals liegende Extrema als Hinweis gesehen werden, dass das epileptogene Areal an der Stelle dieser Extrema lag, wodurch die fehlende Anfallsfreiheit zu erklären wäre. Allerdings könnte diese Vermutung nur dann bewiesen werden, wenn das in Frage kommende Areal tatsächlich als epileptogen validiert würde. Andererseits könnten auch mehrere autonome epileptogene Areale vorgelegen haben, wobei eines dieser Areale durchaus durch das Extremum von M korrekt lokalisiert sein könnte. Diese Einschränkungen seien den folgenden Interpretation der Ergebnisse vorweggeschickt.

Als wiederum hervorragendes Ergebnis kann angesehen werden, dass mit Hilfe von ξ in allen Fällen der Patientengruppe B das epileptogene Areal korrekt lokalisiert werden konnte. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse für Patientengruppe C auf eine hohe Spezi-

fität von ξ für das epileptogene Areal [Andrzejak et al. 1999, Lehnertz et al. 2001] hin. Die hier gefundene hohe Sensitivität von L^* steht wiederum im Einklang mit früheren Studien [Widman et al. 2000a, Elger et al. 2000b]. Es zeigt sich erneut, dass sich eine Verringerung der Fenstergröße von 30 auf 23,6 Sekunden nicht nachteilig auf die Eignung des neuronalen Komplexitätsverlustes zur Charakterisierung der räumlichen Verteilung des epileptogenen Prozesses auswirkt. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt angeführt, wird eine Zunahme der aus dem extrakraniellen EEG berechneten Werte für E_δ als lokalisatorischer Hinweis auf das epileptogene Areal gedeutet. Zumindest die Fälle B_a und B_d weisen darauf hin, dass dies - anders als bei Fällen von MTLE - auch auf das intrakraniell registrierte EEG übertragen werden kann.

6.3.3 Einfluss der Schlafstadien

Die in den Kapiteln 6.3.1 und 6.3.2 dargestellten Ergebnisse könnten dadurch erklärt werden, dass, wie in Kapitel 4.3 dargelegt, der interiktuale epileptogene Prozess sich durch ein pathologisches synchrones Verhalten von Neuronenpopulationen auszeichnet. An gleicher Stelle wurde aber auch darauf hingewiesen, dass der Schlaf, welcher in verschiedene Schlafstadien unterteilt werden kann, durch ein physiologisches synchrones Verhalten neuronaler Dynamik gekennzeichnet ist. Weiterhin zeigt eine Reihe von Studien, in denen nichtlineare charakterisierende Maße für das im Verlaufe des Schlafes aufgezeichnete EEG berechnet wurden, dass die Werte der Maße signifikant durch die verschiedenen Schlafstadien beeinflusst werden. Dies wurde einerseits für gesunde Probanden [Achermann et al. 1994, Fell et al. 1996a] als auch für Epilepsiepatienten [Widman et al. 1998] gezeigt. Während die bisher dargestellten Ergebnisse durch die Analyse des überwiegend vom EEG des wachen Patienten erhalten wurden, soll an dieser Stelle die Frage gestellt werden, ob und inwieweit die Eignung der verschiedenen Maße zu einer Charakterisierung der räumlichen Verteilung des epileptogenen Prozesses durch die verschiedenen Schlafstadien der Patienten beeinflusst wird. Um dieser Fragestellung nachzugehen wurden EEG-Registrierungen analysiert, welche von einem TLE (D_a) und vier MTLE Patienten (D_b - D_e) in jeweils einer Nacht aufgezeichnet wurden. Das Alter der drei weiblichen und zwei männlichen Patienten betrug zwischen 22 und 43 Jahren, im Mittel 30 Jahre. Das Alter bei Beginn der Epilepsie variierte vom ersten bis zum 11. Lebensjahr, im Mittel 5 Jahre.

Die Länge der Registrierungen betrug 275-490 Minuten, im Mittel 364 Minuten. In diesen Zeiten waren die Patienten für nur wenige zehn Minuten wach. Diese Registrierungen wurden ausgewählt, da für sie eine Klassifikation der Schlafstadien gemäß den von Rechtschaffen und Kales [1968] formulierten Kriterien vorlag. Diese Klassifikation, welche in erster Linie auf spektralen Eigenschaften des Oberflächen EEGs basiert, soll im Folgenden kurz erläutert werden.

Allgemein wird zwischen dem REM- und Non-REM-Schlaf unterschieden. Letzterer wird weiter in die Schlafstadien I, II und III/IV unterteilt. Diese entsprechen zunehmender Schlaftiefe, was bedeutet, dass die Stärke der zum Wecken des Schläfers erforderlichen Reize steigt. Die nicht weiter unterteilte REM-Schlafphase stellt im folgenden Sinne ein Paradoxon dar. Während der Schläfer ähnlich schwer zu wecken ist, wie aus Schlafstadium

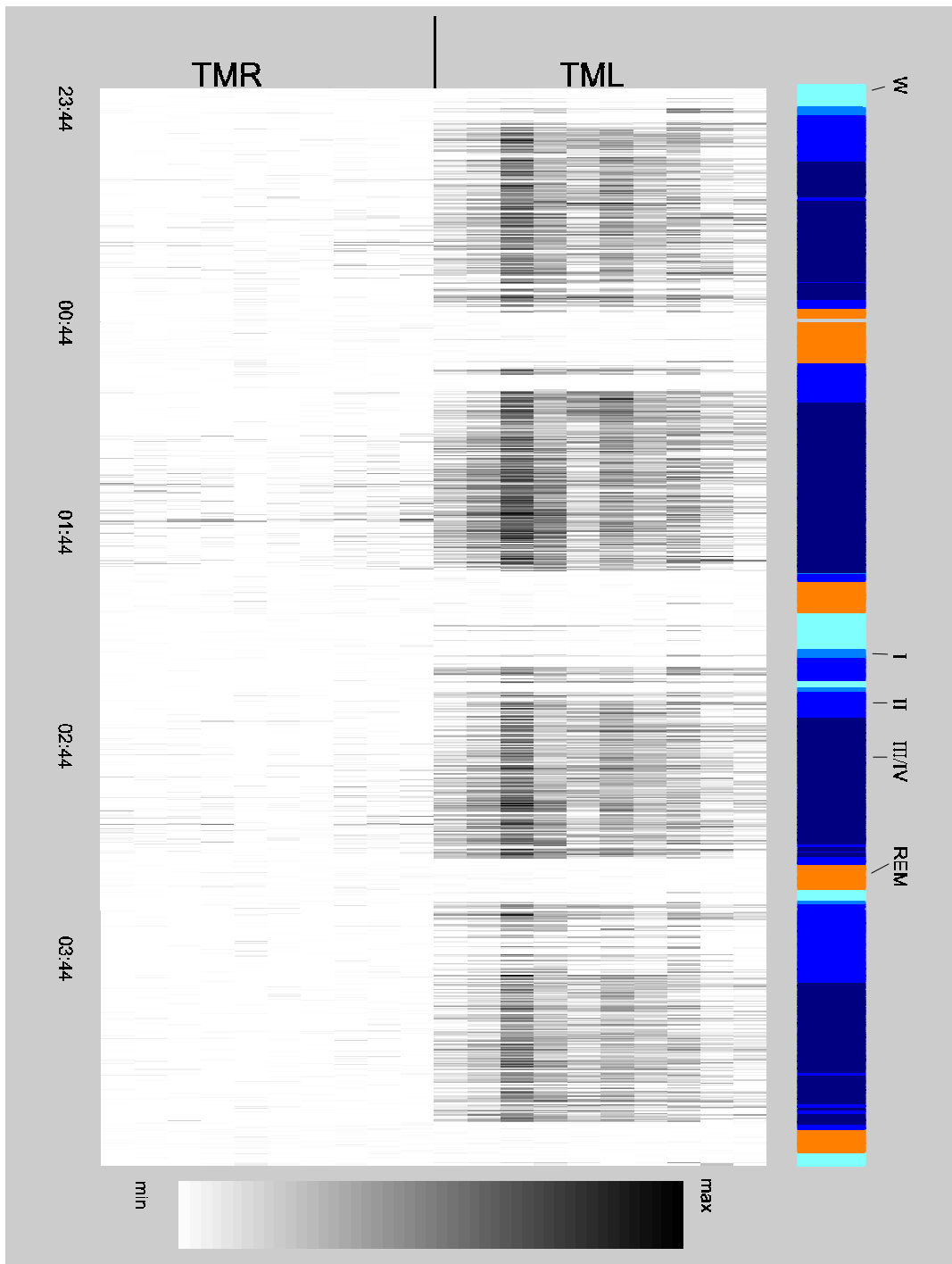


Abbildung 33: Werte von ξ berechnet für eine nächtliche EEG-Registrierung von Patient D_c in Abhängigkeit von der Zeit (vertikal) und von den Mess-Sonden (horizontal). Die linken zehn Reihen gehören zu Mess-Sonden in der epileptogenen TM-Region. Zusätzlich sind durch den rechten Balken die Zeiten der verschiedenen Stadien abgebildet.

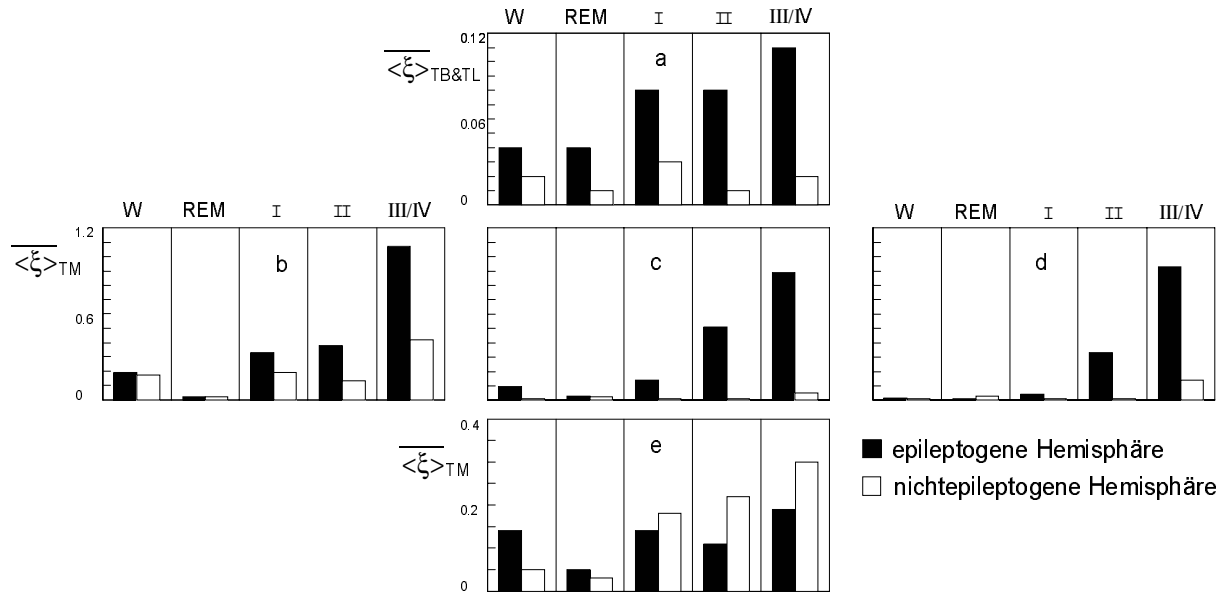


Abbildung 34: Abhängigkeit der $\langle \bar{\xi} \rangle_{AR}$ -Werte von den verschiedenen Stadien für die Patienten der Gruppe D (a-e). Die Positionierung der Werte des REM-Schlafes zwischen W und I erfolgte willkürlich.

III/IV heraus, entspricht das EEG eher dem des Wachzustandes oder dem von Schlafstadium I. Der Name des REM-Schlafes rührt von schnellen Augenbewegungen (Rapid-Eye-Movement) her, deren Messung durch ein Elektrooculogramm eine korrekte Erkennung des REM-Stadiums erst erlaubt. Der Wachzustand sei hier mit W bezeichnet. Die Bezeichnung *Stadien* fasst den Wachzustand, den REM-Schlaf und die Schlafstadien zusammen. Zur Vereinfachung der Formulierungen wird der Wachzustand in die als *zunehmende Schlaf-tiefe* bezeichnete Abstufung: $W \rightarrow I \rightarrow II \rightarrow III/IV$ einbezogen. Dahingegen kann und soll der REM-Schlaf nicht in diese Reihenfolge eingefügt werden.

An den in Abbildung 33 dargestellten ξ -Werten ist deutlich zu erkennen, dass insbesondere die für das epileptogene Areal berechneten Werte mit zunehmender Schlaftiefe ansteigen. Für die Intervalle der REM-Phasen fallen die Werte hingegen durchweg auf $\xi \approx 0$. Ähnliche Modulationen sind zwar auch für die Ergebnisse der nichtepileptogenen Areale zu erkennen, diese sind jedoch vergleichsweise schwach ausgeprägt und von eher intermittierender Art. Zur weiteren Auswertung wurden die Werte entsprechend der in Kapitel 6.3.1 beschriebenen Vorgehensweise wiederum über die Mess-Sonden der verschie-

denen Aufzeichnungsregionen gemittelt. Die zeitliche Mittelung erfolgte hier jedoch separat für die einzelnen Stadien. Die für die verschiedenen Patienten erhaltenen $\langle \bar{\xi} \rangle_{AR}$ -Werte sind in Abbildung 34 dargestellt. Für die MTLE-Patienten (D_{b-e}) sind dabei die Resultate der TM-Aufzeichnungsregionen dargestellt. Zur Berechnung der für den TLE-Patienten D_a dargestellten Resultate wurden die TB- und TL-Aufzeichnungsregionen zusammengefasst. Diese Zusammenfassung erfolgte aufgrund der Lage und des Ausmaßes des hier resizierten Areals. Es sei aber angemerkt, dass analoge Ergebnisse für den Patienten D_a auch bei getrennter Betrachtung der TB- und TL-Aufzeichnungsregion erhalten wurden.

Für den Wachzustand kann zunächst festgestellt werden, dass auch für diese Patientengruppe eine in allen Fällen korrekte Bestimmung der epileptogenen Hemisphäre durch im Vergleich zu $\langle \bar{\xi} \rangle_{AR}^{contra}$ höhere Werte von $\langle \bar{\xi} \rangle_{AR}^{ipsi}$ erhalten wurden. Weiterhin fällt jedoch auf, dass in den Fällen D_{a-d} insbesondere die $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{ipsi}$ -Werte mit zunehmender Schlaftiefe stark ansteigen. Lediglich im Fall D_e ist nur ein schwacher Anstieg dieser Werte zu erkennen. Hier resultiert aus der Analyse des während des Schlafes aufgezeichneten EEGs sogar eine falsche Bestimmung der epileptogenen Hemisphäre, da hier - wie auch für D_{b-d} - auch die $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{contra}$ -Werte mit zunehmender Schlaftiefe ansteigen. Der Anstieg der $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{contra}$ -Werte konnte auch für den Patienten D_a gefunden werden, jedoch nicht für die hier dargestellten Werte der TL&TB-Aufzeichnungsregion.

Beschränkt auf die bezüglich des Epilepsietypes homogene Gruppe der Patienten D_{b-e} , wurden die folgenden weiteren Auswertungsschritte durchgeführt. Zunächst wurden die für die verschiedenen Stadien berechneten Werte - separat für die TM-Aufzeichnungsregion der epileptogenen und nichtepileptogenen Hemisphäre - durch die des Wachzustandes dividiert. Anschließend wurden diese Werte - separat für die verschiedenen Stadien - über die Patientengruppe gemittelt (vgl. Abbildung 35).

Es ist zu erkennen, dass die Werte sämtlicher Maße eine hohe Varianz bezüglich der verschiedenen Stadien aufweisen. Insbesondere ergibt sich - außer für die statistischen Momente - immer ein monotoner Zusammenhang mit der Schlaftiefe. Wird die jeweilige Position der Werte für den REM-Schlaf innerhalb dieser monotonen Reihenfolgen aufgesucht, ergibt sich ein über die verschiedenen Maße uneinheitliches Bild. Besonders auffällig ist das sehr starke Abfallen der für den REM-Schlaf erhaltenen $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{ipsi}$ -Werte gegenüber den entsprechenden Ergebnissen des Wachzustandes, wohingegen die $\langle \bar{\xi} \rangle_{TM}^{contra}$ -Werte ansteigen. Auch in den Ergebnissen für die weiteren Stadien zeichnet sich ξ in zweierlei

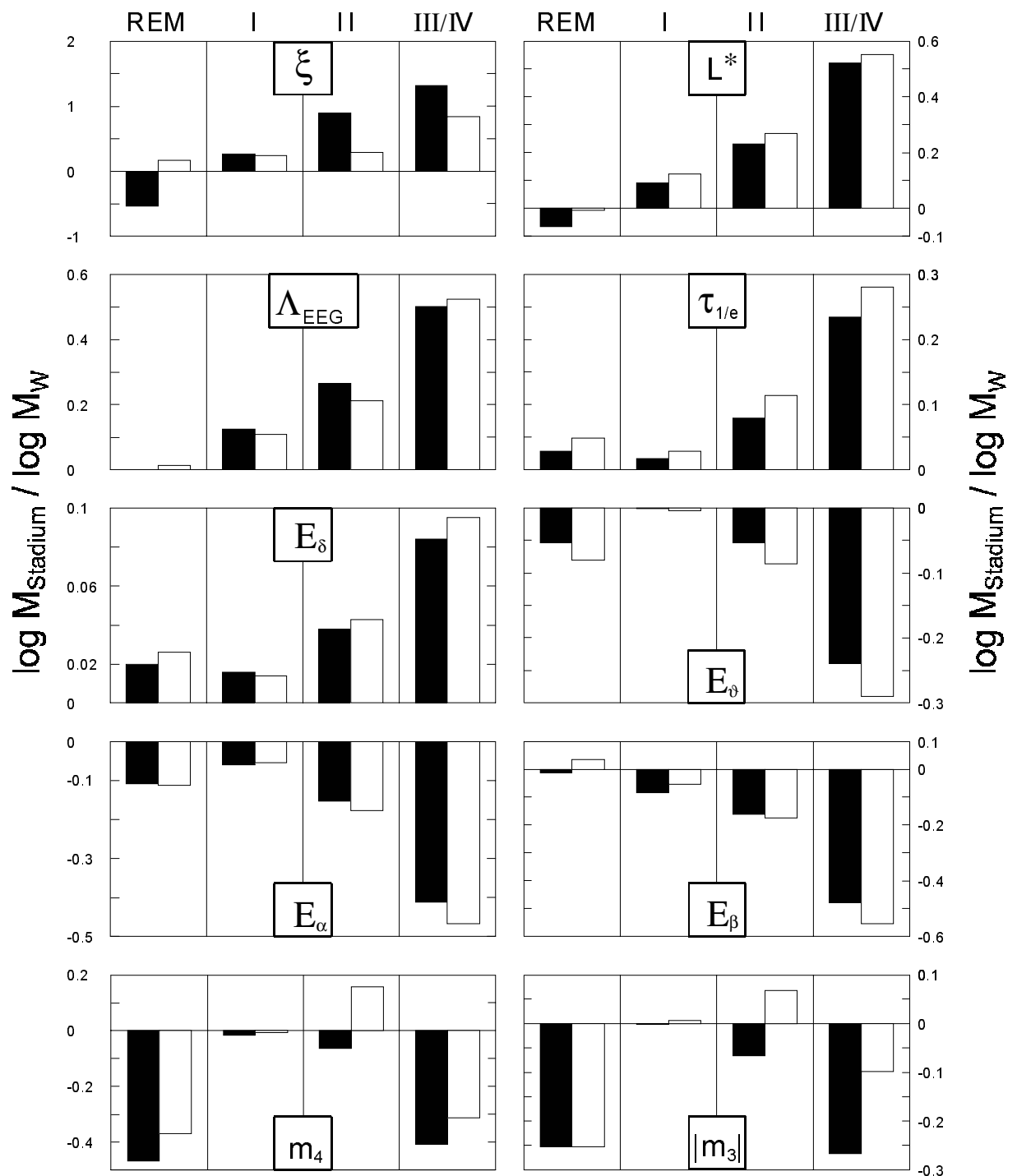


Abbildung 35: Abhängigkeit der Werte der Maße von den Stadien bezogen auf die Werte des jeweiligen Wachzustands. Die unterschiedliche Skalierung ist zu beachten.

Hinsicht gegenüber den anderen Maßen aus: Einerseits zeigt sich hier die höchste Änderung sowohl für beide Hemisphären, andererseits ist das Verhältnis dieser Änderungen für die epileptogene und nichtepileptogene Hemisphäre - also das *Auseinanderscheren* der Werte - im Vergleich aller Maße für ξ am größten.

Diskussion Dass eine hohe Varianz der linearen charakterisierenden Maße bezüglich der verschiedenen Stadien gefunden wurde, musste erwartet werden, da die Stadien (exklusive des REM-Schlafes) gerade über spektrale und morphologische Eigenschaften des EEG definiert sind. Darüber hinaus deuten aber die für ξ und für L^* gefundenen Ergebnisse darauf hin, dass auch durch den Schlaf nichtlinear deterministische Charakteristika neuronaler Dynamik aufgeprägt werden. Darüber hinaus legen die für ξ gefundenen Ergebnisse aber nahe, dass epileptogene Areale im Schlaf ein anderes dynamisches Verhalten aufweisen als nichtepileptogene Areale. Die für den tiefen Schlaf erhaltenen ξ -Werte sind höher als sie durch eine einfache Summation der Werte des epileptogenen Areals im Wachzustand und der Werte eines gesunden Areals im Schlaf zu erklären wären. Daraus kann hypothetisiert werden, dass die pathologische Synchronisation des epileptogenen Prozesses in positive Interferenz mit der physiologischen Synchronisation des Schlafes tritt [Andrzejak et al. 2001b]. Das Ergebnis, dass die REM-Schlafphase nicht konsistent in die anderen Stadien einsortiert werden konnte, steht im Einklang mit der paradoxen Natur dieses Schlafes. Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass der Anstieg der ξ -Werte für nichtepileptogene Areale in erster Linie für die Hippokampusformation zu beobachten war und nicht oder nur vermindert für die TM- oder TB-Aufzeichnungsregionen.

Insgesamt regen die hier vorgestellten Ergebnisse die Erweiterung dieser Untersuchungen auf größere Patientenzahlen und mehrere Nächte pro Patient an. Davon können weitere Erkenntnisse zu den dynamischen Aspekten des Zusammenspiels von epileptogenen Prozessen und Schlaf sowie zur Dynamik des Schlafes an sich und dabei speziell zur Rolle der Hippokampusformationen erwartet werden.

6.4 Charakterisierung der zeitlichen Variabilität des epileptogenen Prozesses

Wie bereits in Kapitel 5 angeführt, beruht eines der Modelle zur Entstehung von Anfällen auf der Annahme, dass aus der zeitlichen Variabilität des interiktualen epileptogenen Prozesses eine kritische Masse synchronisierter Neurone resultieren kann. Die Ergebnisse des vorangegangenen Kapitels erbrachten nun, dass durch die Berechnung der charakterisierenden Maße, und dabei insbesondere der nichtlinearen Maße, aus dem EEG die räumliche Verteilung des interiktualen epileptogenen Prozess erfasst werden kann. Die in Kapitel 6.3.3 vorgestellten Resultate können darüber hinaus als Hinweis darauf angesehen werden, dass durch diesen Ansatz auch die zeitliche Variabilität des epileptogenen Prozesses beschrieben werden kann. Insgesamt kann spekuliert werden, dass auch der Aufbau der kritischen Masse durch Änderungen der aus dem EEG berechneten Maße detektiert werden kann. In diesem Kapitel wird der Frage nachgegangen, ob Änderungen der Maße in den Phasen vor Anfällen, dem prä-iktualen Intervall, ausgeprägter sind als Änderungen im interiktualen Intervall.

Dazu wurden EEGs mit der Aufzeichnung der hirnelektrischen Aktivität von insgesamt 31 Anfällen von 18 postoperativ anfallsfreien Patienten analysiert. Es wurden ausschliesslich spontane, das heisst, nicht durch Maßnahmen wie Hyperventilationen provozierte, Anfälle berücksichtigt. Darüber hinaus wurde gefordert, dass die Länge der EEG-Registrierung *vor* jedem Anfall mindestens 20 Minuten betrug. Ferner wurde für jeden Patienten das interiktuale Intervall (vgl. Kapitel 6.3) in die Analyse einbezogen.

Als erster Schritt stellte sich die Aufgabe, in geeigneter Weise für ein Maß M ein *interiktuales Niveau* zu bestimmen, auf das die zeitlichen Änderungen von M bezogen werden können. Da die Ergebnisse des vorangegangenen Abschnittes zeigten, dass die aus dem EEG berechneten verschiedenen Maße eine hohe Varianz bezüglich verschiedener Mess-Sonden aufweisen, erscheint es nicht sinnvoll, ein solches Niveau global für alle Mess-Sonden gemeinsam zu bestimmen. Vielmehr wurde für jede Mess-Sonde ein eigenes interiktuales Niveau durch den *Median* der für sie berechneten Werte bestimmt. Dabei wurde das gesamte interiktuale Intervall und die dem Anfall vorangehende Phase einbezogen. Das Anfallsgeschehen selbst sowie ein Intervall von fünf Minuten nach dem Anfall blieben ausgeschlossen.

Der Median einer Verteilung ist durch den Wert definiert, der kleiner als die eine Hälfte

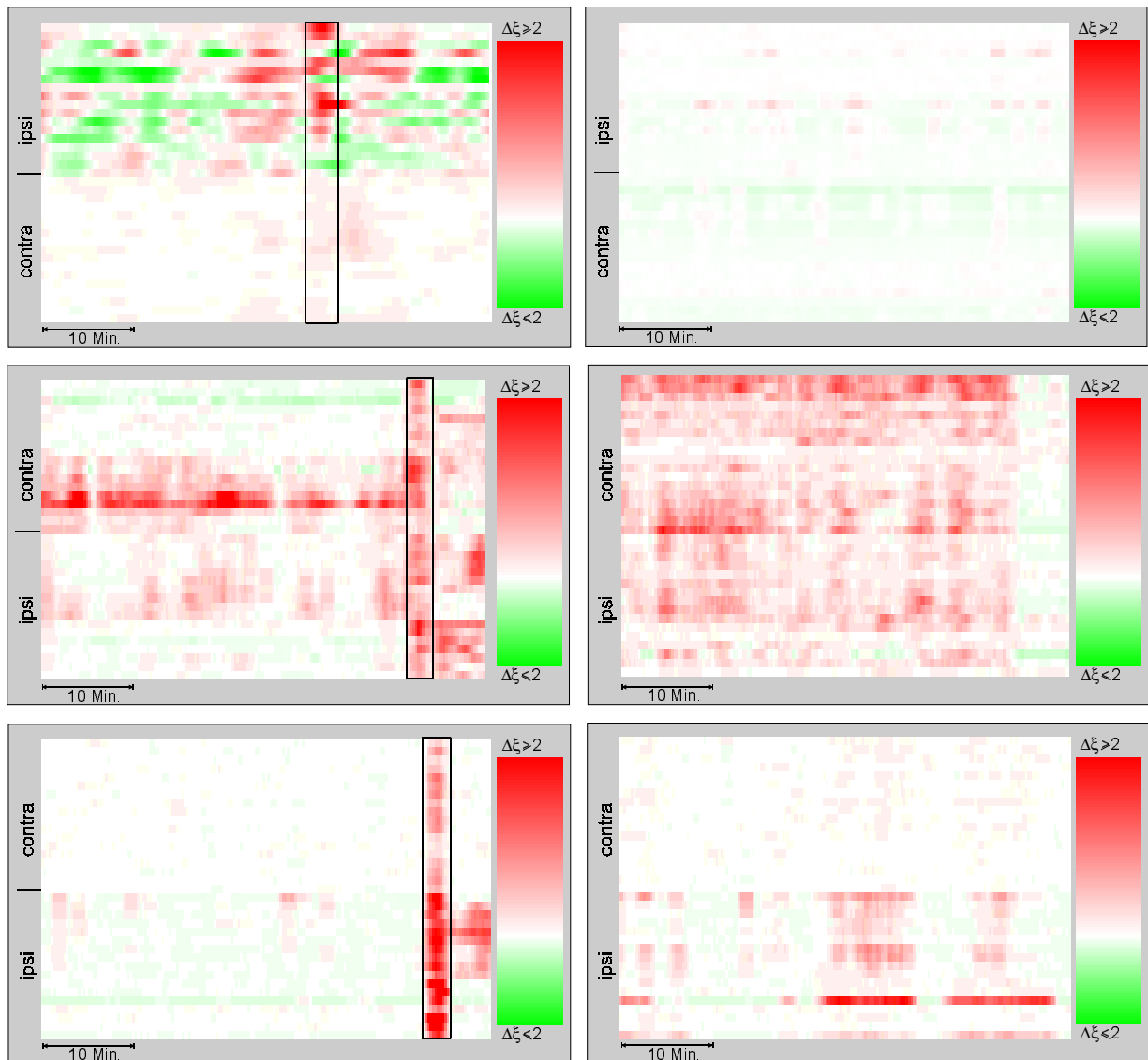


Abbildung 36: Abweichungen von ξ vom interiktalen Niveau in Abhängigkeit von der Zeit (horizontal) und von den Mess-Sonden (vertikal). Die Ergebnisse wurden für Mess-Sonden der TM- (20 Reihen, innen) und TB-Aufzeichnungsregion (je 8 Reihen, aussen) ipsi- und contralateral zur epileptogenen Hemisphäre von drei MTLE-Patienten berechnet. Jede Reihe gehört zu einer EEG-Registrierung vor einem Anfall (links) und einem Ausschnitt aus dem zugehörigem interiktalem Intervall (rechts). Die Zeit des Anfalls ist durch die schwarze Umrahmung markiert.

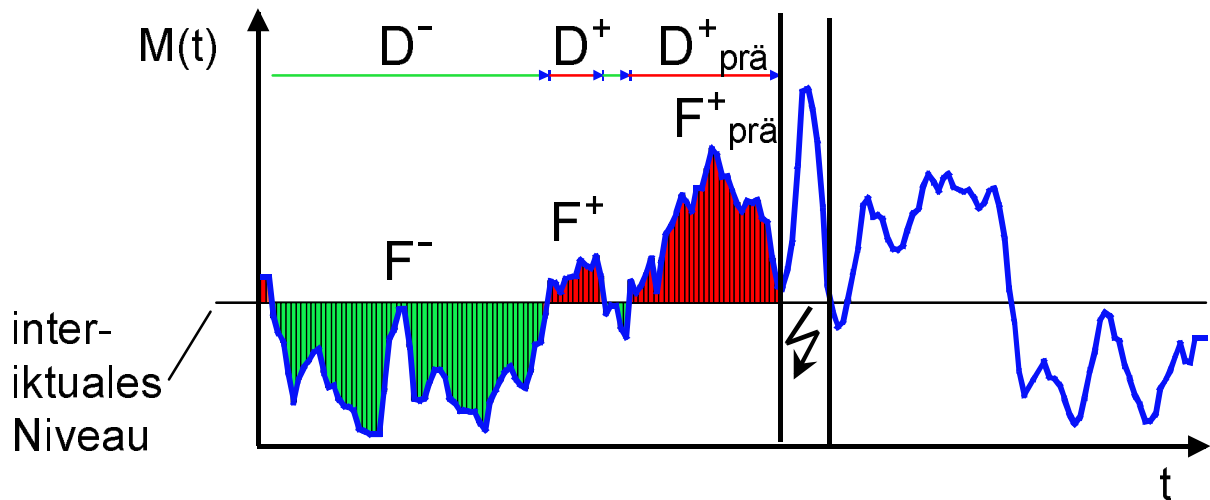


Abbildung 37: Schematische Darstellung zur Bestimmung der Dauern (D) und Flächen (F) der Über- und Unterschreitungen (\pm) eines Maßes (M) bezüglich des interiktualen Niveaus.

der Elemente und größer als die andere Hälfte der Elemente der Verteilung ist. Die Wahl dieser Größe zur Bestimmung des interiktualen Niveaus, statt etwa die Wahl des Mittelwertes, ist wie folgt begründet: Sei die Verteilung des Wertebereichs eines Maßes als schief hin zu kleinen Werten (negative Skewness) angenommen, so ist die Wahrscheinlichkeit, bei einer Stichprobe ein Element zu finden, welches kleiner als der Mittelwert ist, umso größer, je schief die Verteilung ist. In den für EEG-Registrierungen berechneten Zeitprofile eines solchen Maßes liegen demnach die Werte insgesamt länger unter als über dem Mittelwert. Analoges gilt für Verteilungen mit positiver Skewness, wobei in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit über dem Mittelwert zu liegen höher ist. Da die typischerweise für EEG-Zeitreihen erhaltenen Wertebereiche vieler der hier verwendeten Maße eine hohe Schiefe besitzt, ist der Mittelwert als interiktuales Niveau ungeeignet. Dahingegen ist bei beliebiger Form der Verteilung per Konstruktion die Wahrscheinlichkeit über und unter dem Median gleich. In Abbildung 36 sind für ξ die Abweichungen vom interiktualen Niveau dargestellt, wie sie für EEG-Registrierungen von Anfällen sowie Ausschnitten des zugehörigen interiktualen Intervalls erhalten wurden. Für das obere Beispiel zeigt sich, dass die ξ -Werte für das vor dem Anfall im epileptogenen Areal registrierte EEG deutlich ihr interiktuales Niveau übersteigen. Darüber hinaus ist diese Abweichung in diesem Beispiel ausgeprägter als die

des interiktualen Intervalls. Im mittleren Beispiel finden sich zwar ebenfalls deutliche Abweichungen im prä-iktualen Intervall, jedoch werden diese in ihrer Ausgeprägtheit deutlich durch die im interiktualen Intervall gefundenen Abweichungen übertroffen. Im unteren Beispiel erscheinen keine nennenswerten Änderungen für das prä-iktuale, wohl aber für das interiktuale Intervall.

Die quantitative Erfassung dieser hier für ξ an drei Beispielen gezeigten Sachverhalte, verzweigte sich für jedes Maß M an insgesamt drei Stellen. Zum einen wurde wiederum ohne die Verwendung von Annahmen ausgewertet, da sowohl Über- als auch Unterschreitungen des interiktualen Niveaus ausgewertet wurden. Ferner wurde bezüglich der Mess-Sonden folgende Gruppierung vorgenommen. Die eine Gruppe umfasste nur die Abweichungen für Mess-Sonden innerhalb, die andere Gruppe nur solche für Mess-Sonden ausserhalb des epileptogenen Areals. Schließlich wurden alle 4 Gruppen einmal nach der Dauer und einmal nach der Fläche der Abweichungen sortiert (vgl. auch Abbildung 37), wodurch sich auch der letzte Verzweigungspunkt ergab. Die weitere Auswertung erfolgte gleichermaßen für alle 8 Gruppen und für jedes Maß. Es wurde zwischen interiktualen und prä-iktualen Abweichungen unterschieden, wobei letztere dadurch definiert wurden, dass innerhalb der nächsten 120 Sekunden nach ihnen ein Anfall folgte. Für jede Gruppe wurde gezählt, in wievielen Fällen die bezüglich des jeweiligen Sortierkriteriums (Dauer oder Fläche) *maximale* Abweichung durch eine prä-iktuale gegeben war. Die sich daraus ergebenden Anzahlen PM sind in Tabelle 7 eingetragen. Lagen für einen Patienten mehrere Anfälle vor, wurde die Auswertung für jeden dieser Anfälle einzeln durchgeführt. Dabei wurden die zu den jeweils anderen Anfällen gehörigen prä-iktualen Abweichungen ausgeblendet, da anderenfalls höchstens eine prä-iktuale Abweichung das Maximum aller Abweichungen hätte darstellen können. Um den Einfluss von in einzelnen Zeitfenstern enthaltenen Artefakten zu reduzieren, welche die Abweichungen zerteilen könnten, wurden die Zeitprofile sämtlicher Maße vor der Bestimmung der Abweichungen einer Fünfpunktglättung unterzogen.

Zur Bewertung der Werte für PM wurde wiederum die Nullhypothese ihrer Zufälligkeit aufgestellt: 'Alle Ergebnisse sind durch zufällige Fluktuationen der Maße zu erklären, die insbesondere in keinerlei Zusammenhang zu bevorstehenden Anfällen stehen.' Zur Überprüfung dieser Nullhypothese wurde aus den Häufigkeiten von inter- und prä-iktualen Abweichungen die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass letztere das Maximum darstellen. Dabei ergaben sich pro Maß zwei Erwartungswerte für PM , einen für die Abweichungen für

M		ξ	L^*	E_δ	E_ϑ	E_α	E_β	$\tau_{1/e}$	$ m_3 $	m_4	Λ_{EEG}	
Ü	D	i	9; <0,1	5; 9			4; 5			4; 5	4; 1	5; 6
		a	7; <0,1	10; <0,1				5; 5		3; 9		5; 7
	F	i	5; 1							4; 5	3; 8	
		a						8; <0,1				
U	D	i			5; 0,2		4; 6					5; 6
		a			5; 0,3							
	F	i			5; 0,2							5; 6
		a			4; 1,2							5; 7
E	i	1,2	1,9	1,3	1,1	1,2	1,6	1,2	0,7	0,8	1,7	
	a	1,1	1,9	1,4	1,2	1,4	1,6	1,3	0,8	0,9	1,8	

Tabelle 7: Werte von PM und p_{PM} für den Maß-Block. Die Wahrscheinlichkeiten p_{PM} sind in Promille angegeben. Die Abkürzungen stehen für Überschreitungen (Ü) und Unterschreitungen (U) des interiktualen Niveaus sortiert nach der Dauer (D) und Fläche (F), wie sie für Mess-Sonden inner- (i) und ausserhalb (a) des epileptogenen Areals gefunden wurden. In den unteren zwei Reihen finden sich die Erwartungswerte (E) für PM . Es wurden nur Werte mit $p_{PM} < 1\%$ eingetragen.

Mess-Sonden innerhalb- und einen für Mess-Sonden ausserhalb des epileptogenen Areals. Da sich Über- und Unterschreitungen zwangsläufig abwechseln, sind deren Wahrscheinlichkeiten gleich, und in beiden Fällen ergibt sich der gleiche Erwartungswert. Ausserdem wurden auf analogem Wege die Erfolgswahrscheinlichkeit dafür bestimmt, eine einzelne prä-iktuale Abweichung als maximale Abweichung zu finden. Aus diesen Wahrscheinlichkeiten wurde mit Hilfe der Dichtefunktion der Binominalverteilung (vgl. Gl. 44) aus den tatsächlich gefundenen Werten für PM die Wahrscheinlichkeit p_{PM} , mit der sie mit dem Zufall verträglich sind, berechnet.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Nullhypothese der prinzipiellen Ununterscheidbarkeit von präiktualen und interiktualen Intervallen durch die verschiedenen linearen und nichtlinearen Maße widerlegt werden konnte. Dabei ergaben sich die höchsten PM -Werte für die nichtlinearen Maße ξ [Andrzejak et al. 2000b] und L^* . Jedoch resultieren auch die linearen Maße, und dabei insbesondere E_β , in hohen PM -Werten [Lehnertz et al. 2000c]. Für L^* und für E_β konnte - im Gegensatz zu den Ergebnissen für ξ - gefunden werden, dass gerade Abweichungen dieser Maße für Mess-Sonden ausserhalb des epileptogenen Areals charakteristisch für die Phase vor Anfällen sein können. Ferner zeigt sich, mit Ausnahme

von Λ_{EEG} , dass für die jeweiligen Maße entweder nur Über- oder nur Unterschreitungen in einer nicht mit Zufall verträglichen Anzahl erscheinen.

Diskussion Die hier vorgestellten Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass durch die Berechnung von charakterisierenden Maßen aus dem EEG die Detektion einer Voranfallsphase grundsätzlich möglich ist. Sie erlauben noch keine Aussage dazu, ob und mit welcher Sensitivität und Spezifität *einzelne Maße* eine Vorhersage *individueller Anfälle* erlauben. Es soll erst in Kapitel 8 abschliessend diskutiert werden, warum dieser Ansatz - der getrennten Verwendung der durch einzelne Maße gewonnenen Informationen - auch nicht als sinnvoll erscheint. 'Spezifität' ist die im Rahmen der Thematik einer möglichen Vorhersage epileptischer Anfälle mit Hilfe von aus dem EEG berechneten charakterisierenden Maße zentrale Problematik. Dies zeigt einerseits die gegenwärtige Diskussion der auf diesem Gebiet arbeitenden internationalen Forschergruppen, und konnte andererseits auch durch die Untersuchung sämtlicher Zeitprofile für alle Maße und alle Anfälle sowie deren korrespondierenden interiktualen Intervalle bestätigt werden: Zwar zeigten die verschiedenen Maße vor Anfällen häufig deutliche Abweichungen vom interiktualen Niveau, jedoch wurden diese ebenfalls für das interiktuale Intervall gefunden. Eine hohe Anzahl von *falsch positiven* Vorhersagen von Anfällen, das heisst eine geringe Spezifität, muss allerdings nicht zwingend einer begrenzten Leistungsfähigkeit des Ansatzes bezüglich dieser Fragestellung zugeschrieben werden. Nach der angesprochenen Modellvorstellung der kritischen Masse synchronisierter Neurone, läge es nahe, die Entstehung eines Anfalls als unausweichlich anzusehen. Es ist im Gegensatz dazu aber durchaus denkbar, dass zunächst Anläufe zu einem Anfall unternommen werden, dabei aber - um in dem Modell zu bleiben - die Anzahl der beteiligten Neurone subkritisch bleibt. Darüber hinaus könnte durch äussere Einflüsse auf den Patienten auch ein kritischer Zustand noch abgewendet werden. Die in Kapitel 6.3.3 vorgestellten Ergebnisse haben aber auch gezeigt, dass sich Wechsel zwischen verschiedenen physiologischen Zuständen in deutlichen Änderungen der aus dem EEG berechneten charakterisierenden Maße widerspiegeln, woraus auf eine fehlende Spezifität der Änderungen Maße für Voranfallsphasen geschlossen werden kann (vgl. auch [Widman et al. 1999]).

7 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der dynamischen Eigenschaften des von dem Anfallsleiden Epilepsie betroffenen Systems Gehirn. Hauptziel war die Überprüfung der Hypothese, dass der epileptogene Prozess auch während des anfallsfreien Intervalls nichtlinear deterministische Charakteristika dem sonst linear stochastischen Erscheinungsbild der durch das EEG gemessenen hirnelektrischen Aktivität aufprägt. Dazu wurden verschiedene Maße der nichtlinearen, aber auch der linearen Zeitreihenanalyse (Kap. 3) für EEG-Zeitreihen von Epilepsiepatienten berechnet. Die für verschiedene Hirnregionen und/oder für verschiedene Zeiten erhaltenen Werte der Maße wurden miteinander verglichen, um zu überprüfen, ob und mit welchen Ansätzen eine Erfassung der räumlichen Verteilung und der zeitlichen Variabilität des epileptogenen Prozesses erreicht werden kann. Die analysierten EEG-Registrierungen wurden dem Archiv der Bonner Universitätsklinik für Epileptologie entnommen. Dort wurden sie mit typischerweise 20-100 Mess-Sonden (Kap. 4.2) direkt von verschiedenen Regionen des Kortex und/oder aus tiefer gelegenen Strukturen des Gehirns der Patienten mit dem Ziel der exakten Lokalisation des epileptogenen Areals abgeleitet (Kap. 4.1).

Der zentrale Ansatz in dieser Arbeit war der speziell zur Differenzierung von linear stochastischen und nichtlinear deterministischen Dynamiken entwickelte Algorithmus zur Berechnung des Anteils nichtlinearer Determinismen (ξ , Kap. 3.5.3). Dieser Algorithmus beruht auf einer Kombination der Methode des coarse grained flow average (Λ , Kap. 3.3.1) und der Methode der Surrogatdaten (Kap. 3.4). Dieses bereits in [Andrzejak 1997] verwendete Konzept wurde in dieser Arbeit weiterentwickelt. Dazu wurden neben der bisher verwendeten Surrogatart PRS, auch AAS und IAS verwendet, sowie verschiedene modifizierte Vorschriften zur Berechnung von ξ einander gegenübergestellt. Zur weiteren Überprüfung der eigangs formulierten Hypothese wurde auch die Gegenhypothese einer hinreichenden Beschreibbarkeit des epileptogenen Prozesses durch lineare Eigenschaften des EEG überprüft. Dazu wurden als Maße der linearen Zeitreihenanalyse statistische Momente der Amplitudenverteilung (Kap. 3.2.1), die Energieinhalte von verschiedenen Frequenzbändern (Kap. 3.2.3) und die Zerfallszeit der Autokorrelationsfunktion (Kap. 3.2.3) verwendet. Ferner wurde die zur Berechnung von ξ verwendete Größe Λ , welche sowohl lineare als auch nichtlineare Aspekte der Dynamik erfasst, als eigenständiges Maß eingesetzt. Ferner wurde