

Sind epileptische Anfälle berechenbar?

Ansätze und Probleme der EEG-gestützten Anfallsvorhersage

Kaspar Schindler, Heinz-Gregor Wieser

Die Unvorhersagbarkeit der Anfälle ist ein Hauptgrund für die erhöhte Morbidität und häufig verminderte Lebensqualität von Epilepsiepatienten. Zudem erschwert oder verunmöglicht das unvorhersagbare Auftreten der Anfälle gezieltere diagnostische und therapeutische Massnahmen. Deshalb wurden in den letzten Jahren grosse Anstrengungen unternommen, um mittels EEG-Signalanalysen objektive Veränderungen zu erkennen, die einem epileptischen Anfall vorausgehen und die Grundlage für eine klinisch anwendbare Methode der Anfallsvorhersage sein könnten.

Einleitung

Epilepsie bezeichnet das rezidivierende Auftreten epileptischer Anfälle und ist mit einer Prävalenz von etwa 1 Prozent eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (1). Der Begriff «Epilepsie» geht auf das griechische Wort «epilambanein» zurück, das sich mit «ergreifen, erfassen» übersetzen lässt. Es bringt zum Ausdruck, dass die epileptischen Anfälle für einen Beobachter meistens plötzlich, also ohne objektive Vorzeichen «Besitz vom Patienten ergreifen». Der anfallsbedingte Kontrollverlust sowie vor allem auch die Unvorhersagbarkeit der Anfälle ist eine der Haupt-

schwierigkeiten, mit welchen Epilepsiekranken leben müssen.

Die Angst vor einem Anfall in einer für den Patienten peinlichen oder sogar gefährlichen Situation (2) führt häufig zu einer bewussten und auch unbewussten Einschränkung sozialer Aktivitäten wie Sport oder anderer Freizeitaktivitäten in der Öffentlichkeit. Die Folgen können psychosoziale Rückzugstendenzen, Vereinsamung und reaktiv depressive Verstimmungen sein. Die Unvorhersagbarkeit der Anfälle verunmöglicht auch eine individuell zeitlich massgeschneiderte medikamentöse Therapie, bei welcher nicht regelmässig, sondern nur bei Bedarf (also

Merksätze

- Die Unvorhersagbarkeit epileptischer Anfälle ist ein wesentlicher Grund für erhöhte Mortalität und psychosoziale Rückzugstendenzen von Epilepsiekranken. Sie erschwert diagnostische und therapeutische Massnahmen.
- Das zentrale Nervensystem ist ein Organ, das mittels Elektrizität Informationen innerhalb von Sekundenbruchteilen verarbeitet.
- Die EEG-gestützte Anfallsvorhersage setzt implizit einen präiktalen hirnelektrischen Zustand voraus.
- Epileptische Anfälle entstehen wahrscheinlich aus der Interaktion lokaler und anatomisch ausgedehnter neuronaler Netzwerke.
- Alle EEG-gestützten Anfallsvorhersagen sind (noch) zu wenig spezifisch und sensitiv, um klinisch anwendbar zu sein; die vorliegenden Resultate sind aber viel versprechend.
- Zukünftige Entwicklungen der Anfallsvorhersage werden der Heterogenität der Epilepsien Rechnung tragen müssen.

vor einem Anfall) Antiepileptika eingenommen würden. Eine solche individuell optimale Therapie könnte den chronischen Medikamentengebrauch, die damit häufig verbundenen Nebenwirkungen und – heute zunehmend wichtiger – auch die anfallenden Gesundheitskosten senken. Nicht nur therapeutische, sondern auch diagnostische Massnahmen werden durch die Unvorhersagbarkeit der epileptischen Anfälle erschwert. Als Beispiel seien Abklärungen hinsichtlich eines epilepsiechirurgischen Eingriffes erwähnt

(3). Bei diesen Abklärungen ist das Hauptziel die Aufzeichnung möglichst vieler patiententypischer Anfälle und die elektrophysiologische Lokalisierung der Anfallsursprungszone, die als beste Annäherung an das zum Erreichen von Anfallsfreiheit notwendiger- und hinreichenderweise zu entfernende Gewebeareal – die so genannte epileptogene Zone (4) – gilt. Falls während des mit hohem technischem und personellem Aufwand durchgeführten Langzeit-Video-EEG-Monitorings spontan keine Anfälle auftreten, führt dies zur Kostensteigerung, und/oder der Patient muss risikobehafteten anfallsprovokierenden Massnahmen wie Schlafentzug oder Medikamentenreduktion ausgesetzt werden. Dabei besteht unter anderem die Möglichkeit, dass durch die anfallsfördernden Massnahmen keine patiententypischen Anfälle ausgelöst werden, was schlimmstenfalls diagnostisch fehlerhafte Entscheide nach sich ziehen kann. Prospektive Informationen über das Auftreten von Anfällen wären deshalb von sehr grossem Wert, um die Effizienz prächirurgischer Abklärungen zu steigern.

Aus diesen Gründen werden seit einigen Jahren intensive Bemühungen unternommen, Methoden zur Anfallsvorhersage zu entwickeln. Im Folgenden geben wir einen Einblick in die Ansätze der EEG-gestützten Anfallsvorhersage. Dabei ist unser Ziel nicht eine umfassende Beschreibung aller Methoden, sondern vor allem die Darstellung der sich hier grundsätzlich stellenden Probleme. Im nächsten Abschnitt werden anhand von Modellen diejenigen Eigenschaften der Anfallsentstehung (Iktogenese) beschrieben, die erfüllt sein müssen, damit die Vorhersage von Anfällen theoretisch möglich wäre. Ob und bei welcher Art von Anfällen die Iktogenese diese Eigenschaften tatsächlich hat, ist noch nicht hinreichend durch experimentelle Resultate geklärt – umso wichtiger ist ihre bewusste Kennzeichnung als Annahmen, auf welche aufgebaut

wird, die aber immer wieder zu hinterfragen sind.

Modelle der Iktogenese

Die Hauptaufgabe des ZNS ist die Verarbeitung von Information (engl. computation). Diese muss oft in Sekundenbruchteilen erfolgen, um auf physische Bedrohungen schnell genug reagieren zu können. Jede Informationsverarbeitung benötigt ein physikalisches Substrat, muss (um einen Begriff der Computerwissenschaften zu verwenden) «implementiert» werden. Die einzige biophysikalische Grösse, welche die hierzu notwendigen Eigenschaften aufweist, ist das neuronale Membranpotenzial: Es kann sich mit hoher Geschwindigkeit ändern, es kontrolliert über spannungsabhängige Kanäle eine Vielzahl linearer und vor allem nichtlinearer Prozesse und kann sowohl sensorische Afferenzen (Input) als auch motorische Efferenzen (Output) kodieren (5). Zur Messung des Membranpotenziales sind intrazelluläre Ableitungen mit Mikroelektroden notwendig. Solche Untersuchungen sind aus technischen und ethischen Gründen nur im Tierversuch und nicht am Menschen durchführbar. Die transmembranösen Ionenströme, die das Membranpotenzial bestimmen, führen aber auch zu extrazellulären Spannungsdifferenzen, die mit intraparenchymalen, subduralen oder mit Oberflächen Elektroden gemessen werden können. Die ersten beiden Annahmen, auf welchen Ansätze der EEG-gestützten Anfallsvorhersage aufbauen, lassen sich entsprechend wie folgt formulieren:

1. Das ZNS ist im Wesentlichen ein Organ, das mittels Elektrizität Informationen verarbeitet.

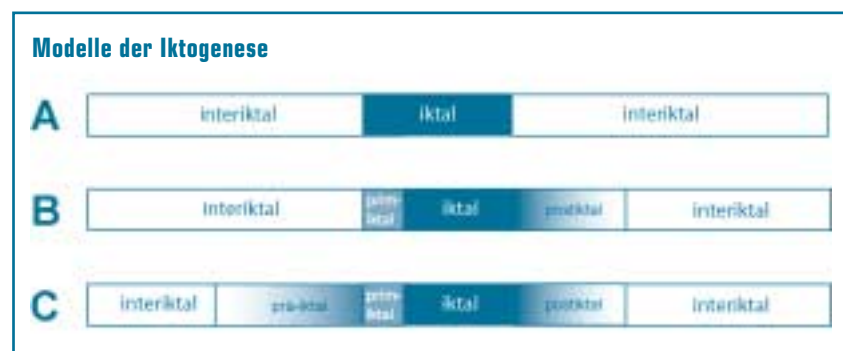
2. Die Messung der elektrischen Aktivität des ZNS im EEG erlaubt die Unterscheidung verschiedener Zustände (engl. brain states).

Die Richtigkeit dieser Annahmen vorausgesetzt, betrachten wir drei Modelle der Iktogenese, die sich in der Zahl der möglichen hirnelektrischen Zustände unterscheiden (*Abbildung 1*).

Modell A besteht lediglich aus einem interiktalen und einem iktalen Zustand, die abrupt ineinander übergehen. Modell B weist zusätzlich einen primiktalen und einen postiktalen Zustand auf. Den primiktalen Zustand fassen wir dabei bereits als Teil des Anfalles auf, mit dem Unterschied aber, dass die weitere Entwicklung des iktalen Zustandes nicht zwingend folgt, sondern spontan oder durch bewusste Gegenmassnahmen des Patienten noch gestoppt werden kann. Der postiktale Zustand ist durch eine langsame Rückkehr zur normalen interiktalen Hirnaktivität gekennzeichnet. Kommt ergänzend noch ein präiktaler Zustand hinzu, entsteht schliesslich Modell C.

Anhand dieser drei Modelle der Iktogenese lassen sich folgende grundlegenden Punkte über die EEG-gestützte Anfallsvorhersage festhalten:

1. Epileptische Anfälle sind heterogen (es ist also zu erwarten, dass ihre Entstehung auch durch verschiedene Modelle zu beschreiben ist).
2. Modell A trifft nach heutigem Wissen am besten auf primär generalisierte Anfälle zu (beispielsweise



Absenzen mit typischerweise paroxysmal auftretendem und abbrechendem 3/s-Spike-Wave-EEG-Kurvenbild und klinisch fehlender postiktaler Verwirrtheit).

3. Modelle B und C beschreiben gut komplex-partielle und sekundär generalisierte Anfälle. Diese beginnen typischerweise in mesiobasalen temporalen Strukturen und können sich klinisch über diffuse Prodromalzustände (6) (die möglicherweise elektrophysiologisch dem postulierten präiktalen Zustand entsprechen) zu einer Aura mit epigastralen Sensationen und bis zu Abwesenheit mit Automatismen, lateralisierten und/oder generalisierten Muskelzuckungen und schliesslich Minuten bis Stunden andauernder Verwirrtheit entwickeln.

4. Eine EEG-gestützte Anfallsvorhersage wird nur möglich sein, falls der hypothetische präiktale Zustand erkennbar ist, das heisst bei einer durch Modell C charakterisierbaren Iktogenese. Die Möglichkeit der Detektion des primiktalen Zustandes wäre zwar klinisch ebenfalls bereits von grosser praktischer Bedeutung, entspräche aber einer Anfallsfrüherkennung (engl. early seizure detection) und nicht einer eigentlichen Anfallsvorhersage.

5. Die Tatsache, dass weder der primiktale noch der hypothetische präiktale Zustand zwangsläufig in den iktalen Zustand führen müssen, sondern zum Beispiel durch willentliche Verhaltensänderungen des Patienten in ihrer Entwicklung unterbrochen werden können, verunmöglicht bereits von vornherein eine sichere Anfallsvorhersage in der Art: «Unsere Messungen zeigen, dass in 25 Minuten ein Anfall auftreten wird.» Eine Anfallsvorhersage wird keine solchen deterministischen Aussagen, sondern (bestenfalls) erhöhte Wahrscheinlichkeiten liefern, wie zum Beispiel: «Die EEG-Analysen ergeben aufgrund des Verhaltens der Indikatoren X, Y, Z, dass die Wahrscheinlichkeit eines Anfalles während der nächsten 3 Stunden (im Verhältnis

zur Situation während der letzten drei Tage) signifikant erhöht ist.» Diese Art der Vorhersage ist bei Systemen wie dem Klima oder der Aktienbörse üblich, und es erstaunt nicht, dass beim ZNS (dem komplexesten Objekt des bekannten Universums) keine präziseren Resultate zu erwarten sind.

Epileptogene neuronale Netzwerke

Wenn ein Patient durch einen umschriebenen Insult im Bereich des posterioren Gyrus temporalis superior der linken Hemisphäre wesentliche Sprachfunktionen verliert, lässt sich daraus nicht ableiten, dass diese Funktionen in diesem kleinen Areal lokalisiert sind. Dieser Schluss würde im Widerspruch zu den Ergebnissen funktioneller Bildgebung und Neurophysiologie stehen, die zeigen, dass schon einfache Sprachaufgaben ausgedehnte kortikale Areale aktivieren. Dass eine umschriebene Schädigung trotzdem zu einer erheblichen Spracheinschränkung führen kann, wird als Schädigung eines kritisch wichtigen Teiles des für Sprachverarbeitung notwendigen neuronalen Netzwerkes interpretiert. In Analogie dazu weisen anatomische und funktionelle Untersuchungen darauf hin (7), dass auch

bei der Entstehung (fokaler) epileptischer Anfälle ein ausgedehntes neuronales Netzwerk involviert ist. Verschiedene Zonen dieses Netzwerkes sind dabei für die Iktogenese unterschiedlich wichtig. Als epileptogene Zone wird derjenige Teil definiert, dessen chirurgische Entfernung notwendig und hinreichend für postoperative Anfallsfreiheit ist. Es ist wichtig zu betonen, dass die epileptogene Zone als solches ein theoretisches Konstrukt ist und dass keine bekannte Untersuchungsmethode eine direkte Darstellung erlaubt. Als beste Annäherung an die epileptogene Zone wird von den meisten Autoren die neurophysiologisch abgrenzbare Anfallsursprungszone angesehen (8). Als gutes Beispiel zur Unterstützung dieser Auffassung kann die hohe Anfallsfreiheit nach selektiver Amygdalo-Hippokampektomie bei in diesem Bereich beginnenden Temporallappenanfällen angeführt werden (9). Wie bereits dargelegt, setzt die Möglichkeit der EEG-gestützten Anfallsvorhersage die Existenz eines präiktalen Zustandes voraus. In *Abbildung 2* ist ein Modell des Verhaltens von Gruppen von Neuronen in der Anfallsursprungszone und ihrer Interaktion mit ausserhalb dieser Zone

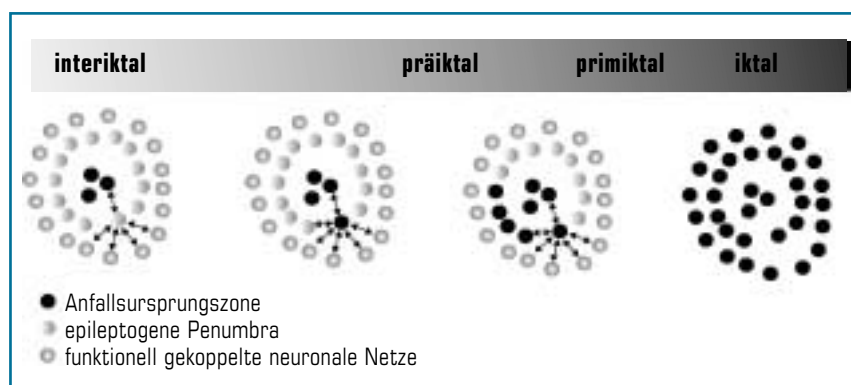


Abbildung 2: Modell der Aktivität in einem hypothetischen epileptogenen neuronalen Netzwerk während der Iktogenese. Die unterschiedlich schattierten Kreise symbolisieren Nervenzellgruppen, die zu verschiedenen Anteilen des Netzwerkes gehören. Die Nervenzellgruppen der Anfallsursprungszone (schwarz) sind untereinander synchronisiert und wechselwirken mit Nervenzellgruppen einer «epileptogenen Penumbra» (linear schattiert), die ihrerseits unter dem Einfluss ausgedehnter funktionell gekoppelter Nervenzellgruppen (kreisförmig schattiert) stehen. Während des präiktalen Zustandes steigt die Zahl der mit der Anfallsursprungszone synchronisierten Neuronengruppen, bis eine «kritische Masse» erreicht ist und sich die epileptogene synchrone Aktivität kaskadenartig rasch über das ganze Netzwerk ausbreitet.

gelegenen Nervenzellverbänden während eines präiktalen Zustandes dargestellt.

Die in der Mitte gelegenen vollständig schwarz ausgefüllten Kreise symbolisieren die Neuronengruppen der Anfallsursprungszone. Wir nehmen an, dass diese Neurone ihre elektrische Aktivität synchronisiert haben. Es gibt verschiedenste Arten der Synchronisation (10), die teilweise nicht durch visuelle Analyse der ursprünglichen EEG-Daten zu erkennen sind. Dies ist wichtig, denn gerade die Möglichkeit, durch Signalanalysetechniken diese «versteckte» Information sichtbar machen zu können, ist eine der grossen Hoffnungen der EEG-gestützten Anfallsvorhersage.

Während des präiktalen Zustandes interagieren die Nervenzellgruppen der Anfallsursprungszone mit solchen der «epileptogenen Penumbra» (linear schattiert) und versuchen, diese ebenfalls in ihre synchrone Aktivität einzubinden. (Den Begriff der Penumbra verwenden wir hier in Analogie zu dem Begriff der «ischämischen Penumbra» bei zerebrovasculären Durchblutungsstörungen, der sich in diesem Zusammenhang auf hypoxisch geschädigte, aber noch rettbar Neurone bezieht.) Ob die Synchronisation gelingt, hängt auch von der Aktivität funktionell an die epileptogene Penumbra gekoppelter Nervenzellgruppen ab (kreisförmig schattiert). Falls die synchronisierten Nervenzellgruppen eine kritische Anzahl überschreiten, lässt sich die Ausbreitung der epileptogenen Aktivität nicht mehr aufhalten, und ein epileptischer Anfall wird ausgelöst. Viele der entwickelten Vorhersagemethoden stützen sich implizit auf dieses oder auf qualitativ ähnliche Modelle der Iktogenese und versuchen Veränderungen verschiedener Arten von Synchronisation vor den Anfällen zu erkennen. Ein wichtiger Aspekt des in *Abbildung 2* gezeigten Modells ist, dass die Iktogenese als ein Prozess aufgefasst wird, der nicht nur von lokaler, sondern

auch von globaler Aktivität abhängig ist (11). Damit wird der schon durch Hippokrates gemachten Beobachtung Rechnung getragen, dass das Auftreten von epileptischen Anfällen nicht zufällig ist (12), sondern beispielsweise von endogenen Variablen wie dem Grad der Vigilanz abhängig sein kann.

Analyseansätze

Die erste Entscheidung, die bei der Entwicklung einer EEG-gestützten Anfallsvorhersage getroffen werden muss, ist die Wahl der Art der Ableit Elektroden. In den meisten bisher publizierten Studien wurden mit intraparenchymalen oder subduralen Elektroden aufgezeichnete EEG verwendet. Der Hauptgrund dafür ist, dass diese EEG-Signale nicht durch Muskelartefakte überlagert sind und deshalb vor allem im höheren Frequenzspektrum (> 30 Hz) die hirnelektrische Aktivität besser abbilden. Es ist aber durchaus möglich, dass durch die Wahl von nur intrakraniell abgeleiteten EEG-Signalen auch wichtige Informationen verloren gehen.

In *Abbildung 3A* ist das oben beschriebene und in *Abbildung 2* dargestellte Modell der Interaktion zwischen Anfallsursprungszone, epileptischer Penumbra und funktionell gekoppelten Nervenzellgruppen in anatomisch realistischer Anordnung bei Temporallappenepilepsie gezeigt. *Abbildung 3B* illustriert schematisch die Ausdehnung der kortikalen Areale, deren Aktivität durch eine einzelne intrazerebrale, subdurale oder extrakranielle Elektrode aufgezeichnet wird. Es ist dargestellt, dass eine intrakranielle Elektrode für eine sehr viel lokalisierte Aktivität sensitiv ist als eine extrakranielle. Dies bedeutet, dass eine

intrakranielle Elektrode zum Monitoring der Anfallsursprungszone von Vorteil ist, zum Erfassen der Aktivität der funktionell gekoppelten Nervenzellgruppen ist sie aber wahrscheinlich weniger geeignet.

Ob intrazerebrale, subdurale oder extrakranielle Elektroden oder eine Kombination davon für die EEG-gestützte Anfallsvorhersage optimal sind, ist eines der offenen Probleme. Die zweite wichtige Entscheidung besteht in der Wahl der Frequenzfilter. Die meisten Forschungsgruppen arbeiten mit zwischen 0,5 bis maximal 100 Hz Bandpass-gefilterten Signalen. Diese typische Wahl wird häufig durch die klinisch verwendeten EEG-Geräte bestimmt, die technisch nicht in der Lage sind, hohe Abtastraten für viele Kanäle und auch den notwendigen Speicherplatz für die dadurch anfallende grosse Datenmenge bereitzustellen. Aus neurophysiologischer Sicht ist es aber durchaus möglich, dass die Signale, die einen präiktalen Zustand charakterisieren, in einem deutlich über 100 Hz liegenden Frequenz-

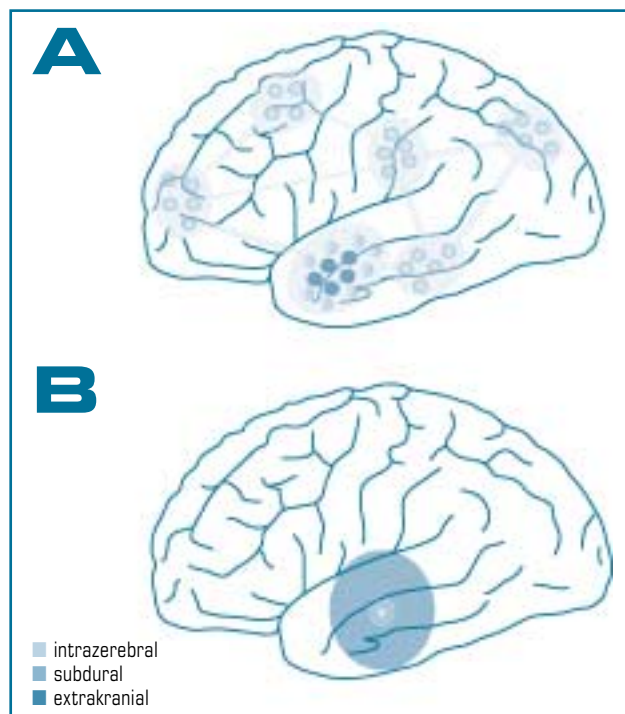


Abbildung 3A: Anatomisch realistischere Darstellung des in *Abbildung 2* schematisch gezeigten epileptogenen Netzwerkes. 3B: Ausdehnung der kortikalen Areale, deren elektrische Aktivität durch eine einzelne intrazerebrale, subdurale oder extrakranielle Elektrode aufgezeichnet wird.

bereich zu finden sind. Als Beispiel seien Gruppen schneller Oszillationen mit Frequenzen von bis zu mehreren hundert Hertz (engl. fast ripples) erwähnt, die als für Epilepsie typische Signale beschrieben wurden (13).

Nach Wahl der Art der Elektroden und dem Festlegen der Filter muss (wie in *Abbildung 4A* gezeigt) festgelegt werden, wie viele EEG-Signale gleichzeitig zur Berechnung einer potenziell den präiktalen Zustand charakterisierenden Größe verwendet werden sollen. Je nach Zahl der Signale können die Analysemethoden in univariate (14), bivariate (15) oder multivariate (16, 17) eingeteilt werden. *Abbildung 4B* zeigt zwei Ausschnitte der mit Foramen-ovale-Elektroden (18) (siehe auch *Abbildung 6B*) aufgezeichneten EEG-Signale X_1 bis X_n aus *Abbildung 4A* in höherer zeitlicher Auflösung. Links ist das bei den meisten Anfallsvorhersagemethoden verwendete Verfahren des beweglichen Analysefensters (engl. sliding window technique) demonstriert. Dabei werden nur die Datenpunkte innerhalb eines begrenzten Zeitfensters, innerhalb dessen das EEG-Signal als aus statistischer Sicht annähernd stationär betrachtet wird, zur Berechnung einer bestimmten Größe verwendet. Der berechnete Wert lässt sich formal als Funktion F , die abhängig ist von der Zeit und den verwendeten EEG-Signalen, schreiben: $F(t_n, X_1, X_2, \dots, X_n)$. Der Zeitpunkt t_n entspricht dabei meist dem Zeitpunkt des letzten Datenpunktes innerhalb des Analysefensters. Dadurch ist F nur von in der Vergangenheit liegenden Werten abhängig, eine Eigenschaft, die in der Signalanalyse als «kausal» bezeichnet wird. Zur Berechnung des nächsten Wertes wird das Analysefenster um einen Betrag Δt nach rechts verschoben, und die Rechenschritte werden iterativ wiederholt. Die rechte Hälfte der *Abbildung 4B* zeigt den vergrößerten Abschnitt unmittelbar zu Beginn des Anfalles. Mit der ersten iktalen EEG-Verände-

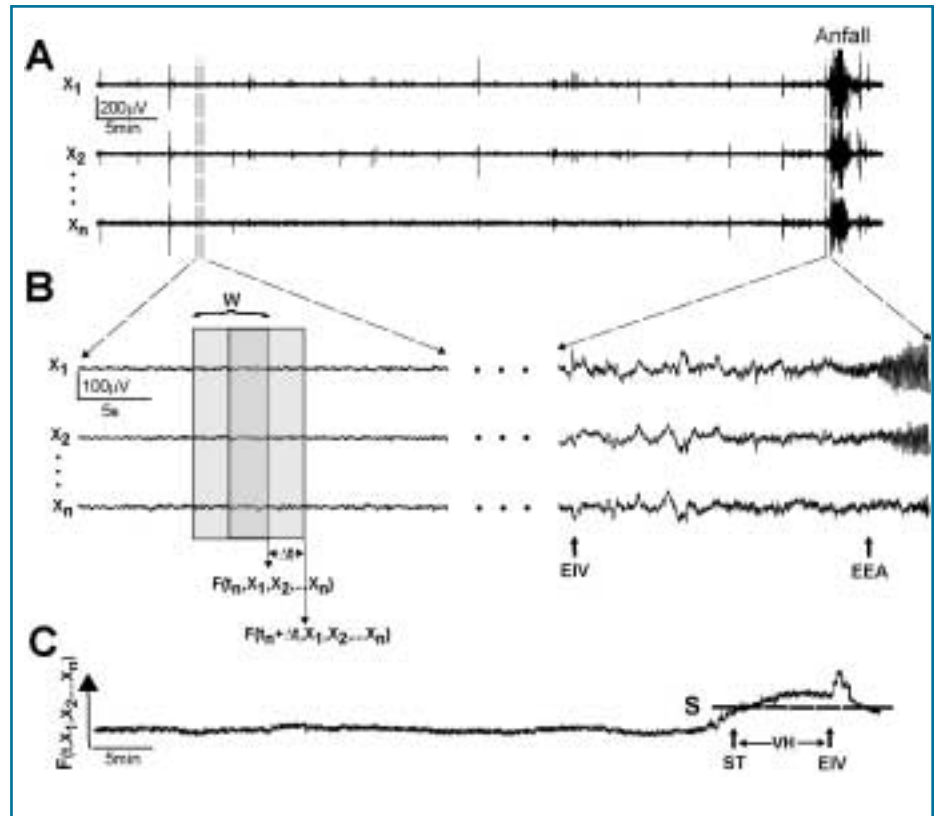


Abbildung 4A: EEG-Ableitungen mit Foramen-ovale-Elektroden vor und während eines Temporallappenanfalles. *4B*: Vergrößerung der in *4A* markierten Abschnitte. Links ist die «sliding window technique» illustriert: Die Daten innerhalb eines Analysefensters W werden zur Berechnung einer charakteristischen Größe verwendet, die dann dem Zeitpunkt des letzten Abtastpunktes innerhalb des Fensters zugeordnet wird. Anschließend wird das Analysefenster um einen Betrag Δt nach rechts in eine neue überlappende Position bewegt und der nächste Wert $F(t_n + \Delta t, X_1, X_2, \dots, X_n)$ berechnet. Die iterative Wiederholung dieser Schritte führt zu einem Werteverlauf über die Zeit, wie in konstruierter Form in *4C* dargestellt. In der rechten Hälfte ist der Abschnitt zu Beginn des Anfalles dargestellt. EIV bezeichnet die erste iktale EEG-Veränderung, EEA den eindeutigen elektroenzephalografischen Anfallsbeginn. *4C*: Konstruierte Funktion $F(t, X_1, X_2, \dots, X_n)$, die einen zur Anfallsvorhersage ideal geeigneten Verlauf aufweist. Das Ansteigen von F über die Schwelle S zum Zeitpunkt ST zeigt eine erhöhte Anfallswahrscheinlichkeit an. Die Zeitspanne zwischen ST und EIV wird als Vorhersagehorizont VH bezeichnet.

rung (EIV) und der ersten eindeutigen Anfallsaktivität (EEA) sind zwei in der visuellen – und daher immer auch subjektiven – Analyse wichtige Marker eingetragen. Die EEA bezeichnet den Zeitpunkt, an welchem ein erfahrener Epileptologe mit Sicherheit den beginnenden Anfall erkennt (auch wenn er nicht weiss, dass gleich einer stattfindet). Die EIV hingegen ist eine Marke, die gesetzt wird, um im Wissen um einen Anfall das EEG retrospektiv zu beurteilen. Bei der EIV kann es sich um eine plötzliche Abflachung der Aktivität oder um ein sich paroxysmal von dem bis zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden Kurvenbild abheben-

des Grafoelement («Primärkomplex») handeln.

In *Abbildung 4C* ist eine (konstruierte, nicht berechnete) Funktion F abgebildet, welche die für eine Anfallsvorhersage idealen Eigenschaften hätte: Entfernt vom Anfallsbeginn weist sie zwar ständig Fluktuationen und auch langsame Schwankungen auf, etwa fünf Minuten vor Anfallsbeginn zum Zeitpunkt ST steigt sie aber über eine Schwelle S und signalisiert damit eine deutlich erhöhte Anfallswahrscheinlichkeit. Die Zeitspanne zwischen erstem Steigen über S und EIV wird üblicherweise als Vorhersagehorizont (engl. prediction horizon) bezeichnet. Im nächsten



Abbildung 5: Mit Foramen-ovale-Elektrode aufgezeichnetes Spitzpotenzial (engl. spike), das sich deutlich von der vorhergehenden Aktivität abhebt, eine Dauer von 30 ms hat (auf Höhe der Null-Linie gemessen) und von einer langsamen Nachschwankung gefolgt wird.

Abchnitt illustrieren wir an der mathematisch anschaulichen Methode der akkumulierten Signalenergie, dass qualitativ ähnliche Verläufe, wie sie die konstruierte Funktion F hat – mit deutlichen Änderungen einige Minuten vor dem Anfall –, im Einzelfall durchaus auch bei klinischen Messungen zu finden sind. Dies führt uns abschliessend zu den aktuell typischen Problemen aller bisher publizierten Methoden.

Grenzen der aktuellen Vorhersagemethoden

So genannte epilepsietypische interiktale Potenziale (*Abbildung 5*) weisen definitionsgemäss folgende Eigenschaften auf: Sie haben hohe Amplituden und heben sich deutlich von der vorhergehenden Aktivität ab; sie sind spitz und dauern 20 bis 70 ms (maximal 20 bis 200 ms).

Es bleibt dabei offen, was unter «hoher Amplitude» oder unter «spitz» genau zu verstehen ist, und auch die Angabe einer Dauer zwischen 20 und 70/200 ms ist nur scheinbar präzise, da die Messstrecke nicht festgelegt ist. Die fehlende quantitative Definition epilepsietypischer Potenziale führt zu einer grossen interpersonellen Variabilität, wenn einzelne Grafoelemente zu beurteilen sind. Dies mag mit ein Grund sein, weshalb die Untersuchung der Rate epilepsietypischer Potenziale vor oder nach Anfällen zu sehr unterschiedlichen, teilweise sogar konträ-

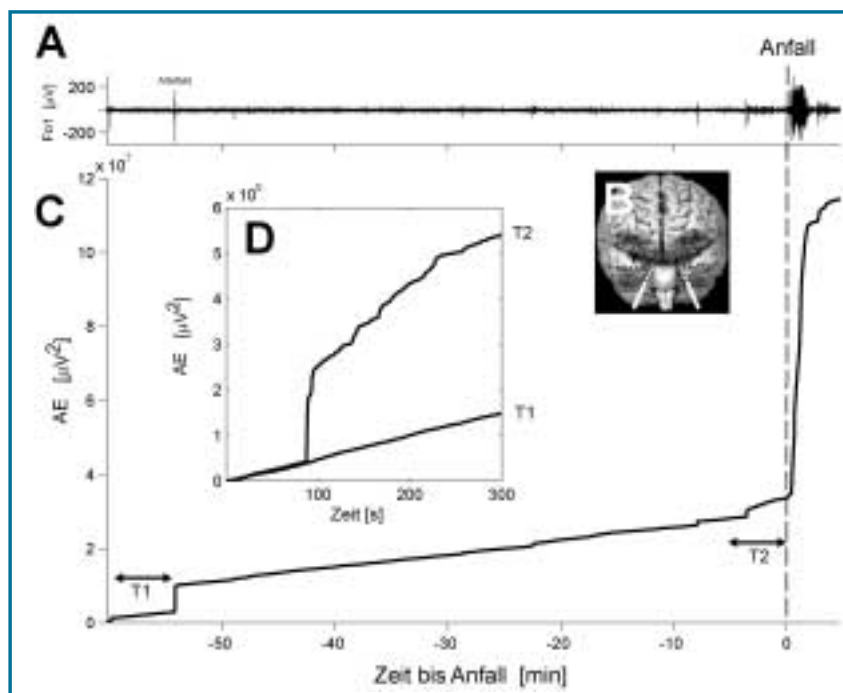


Abbildung 6A: EEG-Ableitung mit Foramen-ovale-Elektroden über eine Stunde vor und während eines Temporallappenanfalles. 6B: Illustration der Lage der Foramen-ovale-Elektroden über den mesialen Temporallappenstrukturen am Hirnmodell. 6C: Akkumulierte Signalenergie AE, berechnet für das in 6A gezeigte EEG. 6D: Vergrößerung des Verlaufes von AE eine Stunde vor dem Anfall während Zeitspanne T1 und unmittelbar vor dem Anfall während T2. Etwa 3,5 Minuten vor dem Anfall kommt es zu einem deutlich steileren Anstieg von AE. Der Sprung von AE unmittelbar nach Ende von T1 ist durch den in 6A markierten Artefakt verursacht.

ren Resultaten geführt hat. Litt et al. (14) schlugen zur Charakterisierung der Häufigkeit epileptiformer Aktivität ein einfaches, aber klar und quantitativ eindeutig beschriebenes Mass vor, die so genannte akkumulierte Signalenergie. Dabei handelt es sich um die fortlaufend aufsum-

mierten Quadrate der Amplitude eines EEG-Signals, im Folgenden mit AE bezeichnet. Die Quadratfunktion gewichtet grössere Amplituden, wie sie typisch sind für epileptiforme Aktivität, im Verhältnis stärker als kleine. AE wird entsprechend umso steiler ansteigen, je häufiger Aktivität mit hoher Amplitude auftritt. Litt et al. (14) konnten bei fünf Patienten mit pharmakotherapie-resistenter Epilepsie zeigen, dass die AE (von einem mit in der Anfallsursprungszone liegenden Elektroden aufgezeichneten EEG) Minuten bis Stunden vor einem Anfall schneller anzusteigen beginnt.

Abbildung 6 zeigt dieses Phänomen auch anhand des EEG eines Patienten mit Temporallappenepilepsie, den wir mit Foramen-ovale-Elektroden (18) prä-chirurgisch abklärten. Das steilere Ansteigen von AE unmittelbar vor dem Anfall ist durch ein häufigeres Auftreten epileptiformer

Aktivität in den Minuten vor dem Anfall verursacht. Litt et al. hofften, mit ihrer Beobachtung einen Ansatz zur Anfallsvorhersage gefunden zu haben. Kürzlich wurde aber durch eine andere Gruppe gezeigt, dass der dargestellte steilere Verlauf von AE bei weitem nicht vor allen Anfällen auftritt und auch durch nicht epileptiforme Aktivität bewirkt werden kann. Zum Beispiel führt das Auftreten von langsamen Wellen mit hohen Amplituden während des Non-REM-Schlafes, nach einem Anfall oder durch Bewegungsartefakte zu einem rascheren Ansteigen der AE. Anders formuliert: Die AE als Ansatz zur Anfallsvorhersage ist für klinische Anwendungszwecke als solche zu wenig sensitiv und zu wenig spezifisch. Dieser Mangel trifft auf alle bisher publizierten Methoden zur EEG-gestützten Anfallsvorhersage zu. Hinzu kommt, dass praktisch alle bisherigen Studien retrospektiv («off-line») durchgeführt wurden, dies bedeutet, das EEG war bereits aufgezeichnet, und die Zeitpunkte der Anfälle waren bekannt. Der Überblick über den gesamten Datensatz erleichtert aber natürlich die Bestimmung einer Diskriminationsschwelle S (vgl. *Abbildung 4C*), die zur Abgrenzung eines potenziell präiktalen Zustandes notwendig ist.

Alle diese (noch) ungelösten Probleme ändern nichts daran, dass die Ansätze zur EEG-basierten Anfallsvorhersage innerhalb weniger Jahre zu einem der faszinierendsten und vielversprechendsten Forschungsgebiete der modernen klinischen Neurophysiologie und Epileptologie geworden sind. Es ist zu erwarten, dass die Heterogenität der Epilepsien letztlich auch verschiedene Methoden zur Anfallsvorhersage bedingen wird. In jedem Fall erfordert die Entwicklung dieser Methoden auch ein vertieftes Überdenken und Hinterfragen der gängigen Konzepte der Iktogenese. Das Ziel ist die Anstrengungen wert, denn die eventuell mögliche Reduktion der Unvorhersagbarkeit epileptischer Anfälle könnte

wesentlich zu einer besseren Lebensqualität, Diagnostik und Therapie für Epilepsiekranken beitragen. ■



Dr. med. Dr. sc. nat. Kaspar Schindler
Neurologische Universitätsklinik
Abteilung für Epileptologie und EEG
Frauenklinikstrasse 26
8091 Zürich



Prof. Dr. med. Heinz-Gregor Wieser
Neurologische Universitätsklinik
Abteilung für Epileptologie und EEG
Frauenklinikstrasse 26
8091 Zürich

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Sander JW: The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr. Opin. Neurol.*, 2003; 16(2): 165–70.
2. Gaitatzis A, Sander JW: The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disord.*, 2003; 6(1): 3–13.
3. Wieser HG: Prächirurgische Diagnostik im Erwachsenenalter. In: *Die Epilepsien. Grundlagen – Klinik – Behandlung*. 2. Aufl., Hrsg: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A. Schattauer Verlag, 2004: 438–51.
4. Rosenow F, Lüders H: Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001; 124: 1683–1700.
5. Koch C: The Membrane Equation. In: *Biophysics of Computation*. Oxford University Press, 1999: 5–48.

6. Rajna P, Clemens B, Csibiri B et al.: Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure*, 1997; 6(5): 361–8.
7. Koepp MJ, Woermann FG: Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol.*, 2005; 4: 42–53.
8. Nair DR, Mohamed A, Burgess R, Lüders H: A critical review of different conceptual hypotheses framing human focal epilepsy. *Epileptic Disord.*, 2004; 6: 77–83.
9. Wieser HG, Ortega MO, Friedman A, Yonekawa Y: Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J. Neurosurg.*, 2003; 98: 751–63.
10. Boccaletti S, Kurths J, Osipov et al.: The synchronization of chaotic systems. *Physics Report*, 2002; 366: 1–101.
11. McCormick D, Contreras D: On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu. Rev. Physiol.*, 2001; 63: 815–46.
12. Iasemidis L, Olson L, Savit R, Sackellares J: Time dependencies in the occurrence of epileptic seizures. *Epilepsy Res.*, 1994; 17: 81–94.
13. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A et al.: Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.*, 2002; 88: 1743–52.
14. Litt B, Esteller R, Echaz J et al.: Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: A report of five patients. *Neuron*, 2001; 30: 51–64.
15. Mormann F, Kreuz T, Andrzejak R, David P, Lehnertz K, Elger CE: Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res*, 2003; 53: 173–85.
16. Schindler K, Wiest R, Kollar M, Donati F: EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes. *Clin. Neurophysiol.*, 2002; 113: 604–14.
17. Moser HR, Weber B, Wieser HG, Meier PF: Electroencephalograms in epilepsy: analysis and seizure prediction within the framework of Lyapunov theory. *Physica D*, 1999; 291–305.
18. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG: The foramen ovale electrode: a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1985; 61: 314–322.