

Nichtlineare EEG-Analysen

■ K. Lehnertz^a, G. Widman^a, R. Andrzejak^a, J. Arnhold^{a, b}, C. E. Elger^a

^a Klinik für Epileptologie, Universität Bonn

^b John von Neumann Institut für Computing, Forschungszentrum Jülich

Summary

Lehnertz K, Widman G, Andrzejak R, Arnhold J, Elger CE. Nonlinear EEG analyses. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 1999;150:72–8.

The theory of nonlinear dynamics provides new concepts and powerful algorithms to analyze EEG time series. Due to its high versatility, nonlinear time series analysis currently is being successfully applied in a variety of disciplines including neurology and psychiatry. In epileptology, the extraction of nonlinear measures from the intracranially recorded EEG promises to be important for clinical practice. Besides an immense reduction of the information content of long-lasting EEG recordings previous studies have shown that these measures allow (a) to localize focal areas in different cerebral regions even during the interictal state, (b) to investigate the influence of anticonvulsive drugs, (c) to analyze spatio-temporal interactions between focal and nonfocal brain areas and (d) to detect features predictive of imminent seizure activity. Nonlinear EEG analysis provides new and supplementary information upon the epileptogenic process and thus contributes to an improved presurgical evaluation.

Keywords: presurgical evaluation of epilepsy; nonlinear time series analysis; electrocorticography; stereoelectroencephalography

Zusammenfassung

Im Rahmen der physikalischen Theorie nichtlinearer dynamischer Systeme ist in den letzten Jahren ein beträchtliches Instrumentarium leistungsfähiger Analyseverfahren entwickelt worden. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit finden nichtli-

neare Zeitreihenanalysemethoden in unterschiedlichen Disziplinen, darunter auch in der Neurologie und der Psychiatrie, neue Anwendungsgebiete. In der Epileptologie liefern nichtlineare, aus dem EEG extrahierte Masse diagnostisch wertvolle Informationen. Neben einer immensen Datenreduktion ermöglichen nichtlineare Masse (a) die interiktale Lokalisation epileptogener Foci in verschiedenen Hirnregionen, (b) die Untersuchung des Einflusses von Antikonvulsiva, (c) die Analyse räumlich-zeitlicher Interaktionsmechanismen zwischen fokalen und nichtfokalen Hirnstrukturen und (d) die Extraktion von Informationen, die für einen nahenden Anfall prädiktiven Charakter besitzen. Nichtlineare EEG-Analysen bieten neue und zusätzliche Informationen über den epileptogenen Prozess und tragen somit nicht nur zu einer Verbesserung der prächirurgischen Abklärung von Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien bei, sondern ermöglichen darüber hinaus auch die Entwicklung neuer Therapiekonzepte.

Schlüsselwörter: prächirurgische Epilepsiediagnostik; nichtlineare Zeitreihenanalyse; Elektrokortikographie; Stereoelektroenzephalographie

Einleitung

Trotz einer raschen Entwicklung im Bereich der bildgebenden Verfahren [1] nimmt das Elektroenzephalogramm (EEG) in der Diagnose und Behandlung von Epilepsien weiterhin einen hohen Stellenwert ein. Da im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik EEG-Ableitungen von der Kopfschwarte oft nicht ausreichend sind, um die notwendige Information über Ort und Ausmass des primären epileptogenen Areals zu liefern, werden zusätzlich invasive Methoden (Elektrokortikogramm, ECoG oder Stereoelektroenzephalogramm, SEEG) zur Erfassung elektrophysiologischer Daten eingesetzt. Je nach Ausprägung der räumlich-zeitlichen Eigenschaften des vermuteten primären epileptogenen Areals ist für ECoG/SEEG-Untersuchungen eine Viel-

Korrespondenz:

Dr. rer. nat. Klaus Lehnertz,
Universitätsklinik für Epileptologie,
Sigmund-Freud-Strasse 25,
D-53105 Bonn
e-mail: klaus@jersey.meb.uni-bonn.de

zahl von Ableitelektroden sowie Langzeitregistrierungen notwendig. Um die hierbei anfallenden grossen Datenmengen zu bewältigen, wurden computerisierte Analysemethoden [2–4] der elektrophysiologischen Aktivität verwendet, um aus den Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität Charakteristika zu extrahieren, die einen eindeutigen Rückschluss auf den Ursprung der epileptogenen Aktivität erlauben. Aufgrund der hochkomplexen charakteristischen Signaleigenschaften wie Nichtstationarität oder Nichtvorhersagbarkeit basieren konventionelle computerisierte Analysen des EEG [5–7] auf der Annahme, dass das EEG ebenfalls von einem hochgradig komplexen, aber linearen System generiert wird. Dementsprechend wurden mit den verfügbaren Analyseverfahren vor allem lineare Signaleigenschaften berücksichtigt.

Jedoch sprechen neben theoretischen Überlegungen (die Wirkungsweise der einzelnen Neurone ist stark nichtlinear, vgl. [8]) auch eine Reihe beobachtbarer Eigenschaften des EEG wie z. B. amplitudenabhängiges Frequenzverhalten (hochamplitudige δ -Aktivität gegenüber niederamplitudiger β -Aktivität) oder Intermittenzphänomene (paroxysmale Spike-Wave-Komplexe, Spike-Burst-Suppression-Muster) dafür, dass das EEG von einem nichtlinearen System hervorgerufen wird. Seit Mitte der 80er Jahre wurde im Rahmen der physikalischen Theorie nichtlinearer dynamischer Systeme [9] – häufig als Chaos-Theorie bezeichnet – ein beträchtliches Instrumentarium leistungsfähiger Analyseverfahren entwickelt (für einen Überblick vgl. [10, 11]), so dass nun auch nichtlineare Signalcharakteristika der Analyse zugänglich sind. Dabei stellen z. B. die Lyapunov-Exponenten [12, 13] ein Mass für den Grad der Chaotizität dar, während mit Hilfe der Korrelationsdimension [14] die Anzahl der Freiheitsgrade der zugrunde liegenden Dynamik geschätzt werden kann. Letzteres Mass sowie die Kolmogorov-Entropie [15] beschreiben somit den Grad der Komplexität eines dynamischen Systems.

In einer Vielzahl von Publikationen konnte zunächst gezeigt werden, dass nichtlineare, aus dem EEG extrahierte Masse neue und vielversprechende Aussagen über den spezifischen Zustand der Hirnaktivität in Abhängigkeit von physiologischen, psychologischen und pathologischen Prozessen zulassen (für einen Überblick vgl. [16–19]). Demgegenüber verwiesen jedoch nachfolgende Studien auf einen durchaus relevanten Einfluss unterschiedlicher Datenakquisitionprotokolle sowie auf eine nicht vernachlässigbare Abhängigkeit von Parametern der verschiedenen Berechnungsalgorithmen [20–31]. Unter

weiterer Berücksichtigung der hohen inter- und intraindividuellen Variabilität neurobiologischer Zeitreihen erscheinen daher lediglich Studien sinnvoll, die Veränderungen der Zielvariablen bei streng konstant gehaltenem Design analysieren.

Dieser Prämisse folgend wurden nichtlineare Zeitreihenanalysen in den letzten Jahren erfolgreich bei der Untersuchung neurologisch-psychiatrischer Krankheitsbilder wie M. Alzheimer [32, 33], M. Parkinson [34, 35], der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung [36], der Schizophrenie [37–39] und insbesondere auch der Epilepsie eingesetzt. So konnten beim letztgenannten Krankheitsbild wesentliche Erfolge im Bereich der Grundlagenforschung erzielt werden [40–42]. Weiterhin verweisen Analysen des extra- und intrakraniell registrierten EEG von Epilepsiepatienten auch auf eine breite klinische Einsatzmöglichkeit. Neben einer verbesserten Anfallsdetektion [43, 44] und Anfallsklassifikation [43] ermöglichen nichtlineare Zeitreihenanalysen eine erhebliche Informations- und Datenreduzierung, insbesondere bei den im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik anfallenden Langzeit- und Vielkanalregistrierungen [43, 45]. Die im folgenden zusammengefassten Befunde verdeutlichen darüber hinaus auch die hohe Relevanz sowohl für die diagnostische Entscheidungsfindung als auch für die Entwicklung neuartiger Therapiekonzepte.

Interiktale Fokuslokalisation

Die erfolgreiche chirurgische Therapie fokaler Epilepsien erfordert neben einer exakten Lokalisation des primären epileptogenen Areals – wobei zur Zeit die simultane elektro-klinische Anfallsregistrierung als verlässlichster Indikator gilt – auch die Überprüfung, ob die geplante Resektion nicht zu zusätzlichen gravierenden neurologischen oder neuropsychologischen Defiziten führt. Die zeit- und kostenintensive prächirurgische Abklärung, die auch mit zusätzlichen Risiken für den Patienten behaftet ist, könnte durch geeignete EEG-Analysetechniken verbessert werden, die eine exakte interiktale Lokalisation des primär epileptogenen Areals ermöglichen [46]. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, dass nichtlineare EEG-Analysen zu der gewünschten Verbesserung entscheidend beitragen können.

Mediotemporale Epilepsien

An einer Gruppe von 20 Patienten mit unilateralen medialen Temporallappenepilepsien wurden

aus insgesamt 98 interiktual registrierten ECoG/SEEG-Datensätzen zeitabhängige Profile der effektiven Korrelationsdimension [14, 47] errechnet. Zur weiteren Informationsreduktion wurde aus den Dimensionsprofilen ein Mass extrahiert, das den neuronalen Komplexitätsverlust L^* an verschiedenen Ableitepositionen als einzelne Zahl darstellt und einen Vergleich von unterschiedlichen Datensätzen (bzgl. Registrierdauer, Registrierung an verschiedenen Tageszeiten usw.) erlaubt. Diesem Mass liegt die Hypothese zugrunde, dass Neurone im primär epileptogenen Areal permanent, also auch im interiktualen Bereich, paroxysmale Depolarisationen mit hochfrequenten Aktionspotentialentladungen aufweisen. Die normalerweise sehr komplexe und stochastisch anmutende neuronale Aktivität sollte daher einen höheren Ordnungsgrad, d.h. einen niedrigeren Komplexitätsgrad aufweisen, da die hochfrequente Entladung epileptischer Neurone zur Rekrutierung weiterer Neuronenverbände führt und diese der physiologischen Informationsverarbeitung entzieht [48, 49]. Aus der räumlichen Verteilung von L^* konnte bezüglich des Ausmasses des primären epileptogenen Areals eine enge Übereinstimmung mit anderen Lokalisationsmethoden der prächirurgischen Abklärung sowie des operativen Befundes erzielt werden. Des weiteren konnte diskriminanzanalytisch bei allen Patienten eine eindeutige und korrekte Lateralisation des primären epileptogenen Areals vorgenommen werden, ohne auf Informationen aus Anfällen selbst zurückzugreifen [50]. Vergleichbare Ergebnisse konnten in der letzten Zeit auch mit anderen nichtlinearen Massen erzielt werden [51–54]. Insgesamt kann somit davon ausgegangen werden, dass nichtlineare Masse eine gegenüber konventionellen spektralen Parametern bessere Charakterisierung der interiktualen räumlich-zeitlichen Dynamik des primär epileptogenen Areals ermöglichen (vgl. auch [55]). Obwohl diese verbesserte lokalisatorische Spezifität sicherlich auch mit der hohen räumlichen Sensitivität intrakranieller Ableitungen zusammenhängt, zeigen neue Untersuchungen, dass die diskriminatorische Leistungsfähigkeit des Masses L^* selbst bei semi-invasiven Ableitungen erhalten bleibt [56].

Neben diesen für die topologische Diagnostik relevanten Befunden verweist eine ausschliesslich auf fokale Ableitepositionen begrenzte hochsignifikante inverse Korrelation zwischen Änderungen des Carbamazepin-Blutspiegels und dem neuronalen Komplexitätsverlust auf die hohe Eignung nichtlinearer Masse zur Untersuchung von Einflüssen der antikonvulsiven Medikation auf den epileptogenen Prozess [57]. Korrelationen zwi-

schen der Dauer der Erkrankung und L^* -Werten in SEEG-Registrierungen der nichtfokalen Seite (bei gleichzeitigem Ausschluss anderer Einflussfaktoren) sprechen für eine bisher nur theoretisch postulierte, mit der Dauer der Erkrankung zunehmende Beeinflussung der elektrophysiologischen neuronalen Aktivität kontralateraler mediotemporaler Strukturen, in der sich möglicherweise eine progrediente Beteiligung am epileptischen Krankheitsgeschehen ausdrückt [58, 59]. Darüber hinaus zeigen erste vorläufige Befunde, dass mit L^* auch eine Abschätzung der räumlich-zeitlichen Rekrutierbarkeit von Neuronen im oder nahe am primären epileptogenen Areal in die physiologische Informationsverarbeitung vorgenommen werden kann [60], aus der sich möglicherweise modifizierte Operationstechniken für mediotemporal gelegene Foci ableiten lassen.

Neokortikale Epilepsien

An einer Gruppe von 11 Patienten mit ausschliesslich läsionellen neokortikalen Epilepsien wurde der neuronale Komplexitätsverlust L^* aus dem interiktualen, über subdural gelegene Gitterelektroden registrierten ECoG extrahiert. Dabei liess sich aus der präoperativen Datenakquisition eine enge Beziehung zwischen der postoperativen Anfallskontrolle und der räumlichen Verteilung von L^* feststellen [61]. Bei postoperativ anfallsfreien Patienten fand sich ein eng umschriebenes Areal mit erhöhtem L^* , wobei dieses Areal mit dem Ausmass der Läsion räumlich übereinstimmte. Im Gegensatz dazu wies die räumliche L^* -Verteilung bei Patienten, bei denen nur eine Reduktion oder Stagnation der Anfallshäufigkeit zu verzeichnen war, multiple Areale mit erhöhtem L^* auf, die vermutlich auf multiple Foci oder auf ein periläsionell weit ausgedehntes epileptogenes Areal zurückzuführen sind. Mit anderen Lokalisationsverfahren der prächirurgischen Diagnostik fanden sich keine derartigen Hinweise.

Erste vorläufige Ergebnisse verweisen auch auf einen möglichen Einsatz nichtlinearer EEG-Analysen bei der Frage nach Existenz und Differenzierbarkeit von dualen Pathologien. Hierzu wurden bisher die Daten von 20 Patienten analysiert, bei denen mit Hilfe bildgebender Verfahren ausschliesslich neokortikale Läsionen nachgewiesen wurden und die prächirurgische Abklärung zu einer erweiterten Läsionektomie führte. Aufgrund des Verdachtes einer mediotemporalen Beteiligung am Anfallsgeschehen wurde zusätzlich zum ECoG auch das intrahippokampale SEEG simultan registriert. Die Ex-

traktion von L* aus dem ECoG und SEEG ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Anfallskontrolle und der – entweder neokortikal oder mediotemporal gelegenen – Lokalisation des maximalen neuronalen Komplexitätsverlustes [62].

Möglichkeiten der Anfallsvorhersage

Obwohl die elementaren neuronalen Mechanismen der Anfallsentstehung in einer Vielzahl von Studien erforscht werden, existiert bis heute kein eindeutiges objektives Kriterium warum, wann und wie ein Anfall beginnt (vgl. [63]). Klinische Studien zur Wertigkeit epileptiformer Muster – wie z. B. Spikes – im EEG führten bisher zu widersprüchlichen Ergebnissen [64–67]. EEG-Analysen mit Hilfe *klassischer* linearer Verfahren, wie der autoregressiven Modellierung [68], ergaben, dass für einen präiktualen Zustand charakteristische Änderungen der hirnelektrischen Aktivität nur in einem Zeitbereich von wenigen Sekunden vor dem Anfallsbeginn nachweisbar sind. Im Gegensatz dazu verweisen jedoch nichtlineare Analysen der Daten von Anfallskalendern auf eine nichtlineare deterministische Abhängigkeit der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Anfalls von vorhergehenden Anfällen und damit auf eine mögliche Prädizierbarkeit, die ebenfalls mit klassischen linearen Verfahren nicht nachweisbar war [69]. Da sich andererseits die Extraktion zeitabhängiger Profile der effektiven Korrelationsdimension aus dem ECoG/SEEG zur Charakterisierung der räumlich-zeitlichen Dynamik des primär epileptogenen Areals im interiktualen Zustand als geeignet erwies, wurde ihre Wertigkeit auch zur Detektion eines präiktualen Zustandes hypothesiert [70] und anhand der ECoG/SEEG-Daten von bisher 16 Patienten mit Temporallappenepilepsie untersucht. Falls eindeutige Anfallsvorboten – im Sinne einer präiktualen Änderung hin zu niederdimensionaleren Zuständen, die den hypothetisierten graduellen Anstieg der Synchronisation zwischen pathologisch entladenden Neuronen widerspiegeln [71–73] – nachweisbar sind, sollte ihre Wertigkeit zunächst gegenüber den im interiktualen Zustand ebenfalls auftretenden Dimensionsänderungen validiert werden. Tatsächlich fanden sich in 15 der 16 untersuchten präiktualen Datensätze (mittlere Dauer der präiktualen Registrierung: 30 Minuten) direkt vor einem spontan auftretenden komplex partiellen Anfall Dimensionsänderungen, die sich sowohl in ihrer Dauer (bis zu 25 Minuten) als auch in ihrer Ausprägung deutlich von den maximal ermittel-

ten Änderungen in interiktualen Aufzeichnungen (n = 68 mit einer mittleren Dauer von 40 min) unterschieden [74, 75]. Dieser Befund konnte zwischenzeitlich mit Hilfe einer Variante der beschriebenen Analyseverfahren von einer anderen Arbeitsgruppe [76] repliziert werden. Darüber hinaus verweisen auch erste Einzelfallstudien mit anderen nichtlinearen Massen [77–80] auf die hohe Eignung nichtlinearer Zeitreihenanalyseverfahren zur eindeutigen Identifikation eines präiktualen Zustandes. Obwohl die bisher erwähnten nichtlinearen EEG-Analysen nur bei mediotemporalen Anfällen zu eindeutigen Ergebnissen führten, verweisen vorläufige Untersuchungen auch auf Möglichkeiten der Anfallsvorhersage bei neokortikalen Epilepsien, jedoch mit bisher geringerer Prägnanz [81, 82].

Perspektiven

Obwohl nichtlineare EEG-Analysen zur Zeit sicherlich noch einen jungen Wissenschaftszweig darstellen, verweisen die bisher erzielten Ergebnisse auf eine hohe Relevanz sowohl für die klinische Diagnostik als auch für die epileptologische Grundlagenforschung (vgl. [63]). Insbesondere neuere Verfahren zur Unterscheidung zwischen linearen und nichtlinearen deterministischen Prozessen [53, 83, 84], zur Analyse subtiler räumlich-zeitlicher Interdependenzen [54, 85] sowie Analyseverfahren, die speziell dem hoch nichtstationären Charakter des EEG Rechnung tragen [86, 87], lassen auf verbesserte Einsichten in die Elementarmechanismen der Anfallsentstehung hoffen. Darüber hinaus bieten jüngste Optimierungen der den nichtlinearen Massen zugrunde liegenden physikalisch-mathematischen Algorithmen [88] sowie die Entwicklung von leistungsfähigen Analysesystemen [89] schon die Möglichkeit, laufende EEG-Vielkanalregistrierungen einer Echtzeitanalyse zu unterziehen. Es ist daher zu erwarten, dass nichtlineare EEG-Analysen nicht nur zu einer weiteren Verbesserung der prächirurgischen Epilepsiediagnostik beitragen werden, sondern in nächster Zukunft auch einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung geeigneter Anfallspräventionsmassnahmen und damit auch zu neuen Therapiekonzepten leisten werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Burr, Herrn Prof. Dr. P. David, Herrn Prof. Dr. P. Grassberger sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. T.

Schreiber für viele hilfreiche Anregungen. Ein Teil dieser Arbeiten wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Literatur

- 1 Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120:339–77.
- 2 Dolce G, Künkel H. CEAN Computerized EEG analysis. Stuttgart: Gustav Fischer; 1975.
- 3 Lopes da Silva FH, Storm van Leeuwen W, Rémond A. Clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology Vol. 2. Amsterdam: Elsevier, 1986.
- 4 Lopes da Silva FH. EEG analysis: theory and practice. In Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. *Electroencephalography*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 1097–123.
- 5 Barlow JS. Methods of analysis of nonstationary EEGs with emphasis on segmentation techniques: a comparative review. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:267–304.
- 6 Jansen BH. Quantitative analysis of electroencephalograms: is there chaos in the future? *Int J Biomed Comput* 1991;27:95–123.
- 7 Franaszczuk PJ, Bergey GK, Durka PJ, Eisenberg HM. Time-frequency analysis using the matching pursuit algorithm applied to seizures originating from the mesial temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:513–21.
- 8 Kandel ER, Schwartz JH. *Principles of Neural Science*. North Holland, New York: Elsevier; 1991.
- 9 Schuster HG. *Deterministic Chaos*. 2nd edition. Weinheim: VCH-Verlag; 1989.
- 10 Ott E. *Chaos in dynamical systems*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
- 11 Kantz H, Schreiber T. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
- 12 Rosenstein MT, Collins JC, De Luca CJ. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D* 1993;65:117–34.
- 13 Kantz H. A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. *Phys Lett A* 1994;185:77–87.
- 14 Grassberger P, Procaccia I. Characterization of strange attractors. *Phys Rev Lett* 1983;50:346–9.
- 15 Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev A* 1983;29:2591–3.
- 16 Basar E, Bullock TH. *Brain dynamics*. Series in brain dynamics. Vol. 2. Berlin: Springer; 1989.
- 17 Basar E. *Chaos in brain function*. Berlin: Springer; 1990.
- 18 Pritchard WS, Duke DW. Measuring chaos in the brain: a tutorial review of nonlinear dynamical EEG analysis. *Int J Neurosci* 1992;67:31–80.
- 19 Jansen BH, Brandt ME. *Nonlinear dynamical analysis of the EEG*. Singapore: World Scientific; 1993.
- 20 Dvorak I, Siska J. On some problems encountered in the estimation of the correlation dimension of the EEG. *Phys Lett A* 1986;118:63–6.
- 21 Theiler J. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time series data. *Phys Rev A* 1986;34:2427–32.
- 22 Albano AM, Mees AF, de Guzman GC, Rapp PE. Data requirements for reliable estimation of correlation dimensions. In: Degn H, Holden AV, Olsen LF, eds. *Chaos in biological systems*. New York: Plenum Press; 1987. p. 207–19.
- 23 Ellner S. Estimating attractor dimensions from limited data: a new method, with error estimates. *Phys Lett A* 1988;133:128–33.
- 24 Smith LA. Intrinsic limits on dimension calculations. *Phys Lett A* 1988;133:283–8.
- 25 Havstad JW, Ehlers CL. Attractor dimension of nonstationary dynamical systems from small data sets. *Phys Rev A* 1989;39:845–53.
- 26 Möller M, Lange W, Mitschke F, Abraham NB, Hübner U. Errors from digitizing and noise in estimating attractor dimensions. *Phys Lett A* 1989;138:176–82.
- 27 Osborne AR, Provenzale A. Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra. *Physica D*, 1989;35:357–81.
- 28 Ramsey JB, Yuan HJ. Bias and error bars in dimension calculations and their evaluation in some simple models. *Phys Lett A* 1989;134:287–97.
- 29 Ruelle D. Deterministic chaos: the science and the fiction. *Proc R Soc Lond A* 1990;427:241–8.
- 30 Lehnertz K. Influence of sampling rate and filtering on the correlation dimension of the human alpha EEG and MEG. In Hoke M, Erné SN, Okada YC, Romani GL, eds. *Biomagnetism: clinical aspects*. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica; 1992. p. 807–11.
- 31 Theiler J, Rapp PE. Re-examination of the existence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:213–22.
- 32 Pritchard WS, Duke DW, Coburn KL, Moore NC, Tucker KA, Jann MW, Hostetler RM. EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:118–30.
- 33 Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HA, van Birgelen JH, Slaets JP. Diagnostic usefulness of linear and nonlinear quantitative EEG analysis in Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalogr* 1996;27: 69–77.
- 34 Stam CJ, Tavy DL, Jelles B, Achtereekte HA, Slaets JP, Keunen RW. Non-linear dynamical analysis of multichannel EEG: clinical applications in dementia and Parkinson's disease. *Brain Topogr* 1994;7:141–50.
- 35 Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HA, Rombouts SA, Slaets JP, Keunen RW. Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:309–17.
- 36 Stam CJ, van Woerkom TC, Keunen RW. Non-linear analysis of the electroencephalogram in Creutzfeldt-Jakob disease. *Biol Cybern* 1997;77:247–56.
- 37 Röschke J, Aldenhoff JB. Estimation of the dimensionality of sleep EEG data in schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:191–6.
- 38 Röschke J, Mann K, Fell J. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int J Neurosci* 1994;75:271–84.

- 39 Koukhou M, Lehmann D, Federspiel A, Merlo MC. EEG reactivity and EEG activity in never-treated acute schizophrenics, measured with spectral parameters and dimensional complexity. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;99:89–102.
- 40 Pijn JP, van Neerven J, Noest A, Lopes da Silva FH. Chaos or noise in EEG signals: dependence of state and brain site. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:371–81.
- 41 Beldhuis HJ, Suzuki T, Pijn JP, Teisman A, Lopes da Silva FH, Bohus B. Propagation of epileptiform activity during development of amygdala kindling in rats: linear and non-linear association between ipsi- and contralateral sites. *Eur J Neurosci* 1993;5:944–54.
- 42 Lopes da Silva FH, Pijn JP, Wadman WJ. Dynamics of local neuronal networks: control parameter and state bifurcations in epileptogenesis. *Prog Brain Res* 1994;102:359–70.
- 43 Bullmore ET, Brammer MJ, Bourlon P, Alarcon G, Polkey CE, Elwes R, Binnie CD. Fractal analysis of electroencephalographic signals intracerebrally recorded during 35 epileptic seizures: evaluation of a new method for synaptic visualisation of ictal events. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:337–45.
- 44 Yaylali I, Kocak H, Jayakar P. Detection of seizures from small samples using nonlinear system theory. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996;43:743–51.
- 45 Lehnertz K, Widman G, Elger CE. Spatio-temporal neuronal complexity loss: a condensed information content of long-term intracranial EEG recordings. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 8):63.
- 46 Elger CE, Lehnertz K, Widman G. Interictal focus localization. In Schmidt D, Schacter SC, eds. *Epilepsy: problem solving in clinical practice*. London: Martin Dunitz Publishers; 1999.
- 47 Grassberger P, Schreiber T, Schaffrath C. Nonlinear time sequence analysis. *Int J Bifurcation Chaos* 1991;1:521–47.
- 48 Engel J Jr. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F. A. Davis Co.; 1989.
- 49 Engel J Jr, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- 50 Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:108–17.
- 51 Casdagli MC, Iasemidis LD, Savit RS, Gilmore RL, Roper SN, Sackellares JC. Non-linearity in invasive EEG recordings from patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:98–105.
- 52 Pijn JP, Velis DN, van der Heyden MJ, De Goede J, van Veelen CW, Lopes da Silva FH. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topogr* 1997;9:249–70.
- 53 Andrzejak R, Widman G, Lehnertz K, David P, Elger CE. Fraction of nonlinear determinism in intracranial EEG recordings allows focus lateralization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl. 6):206.
- 54 Arnhold J, Lehnertz K, Grassberger P, Elger CE. 1998; Nonlinear similarity in intracranial EEG recordings of epilepsy patients. *Epilepsia* 1998;39(suppl. 6):202.
- 55 Fell J, Röschke J, Mann K, Schäffner C. Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:401–10.
- 56 Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Wieser HG. Neuronal complexity loss in interictal EEG recorded with foramen ovale electrodes predicts side of primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy: a replication study. *Epilepsia* 1998;39:922–7.
- 57 Lehnertz K, Elger CE. Neuronal complexity loss in temporal lobe epilepsy: effects of carbamazepine on the dynamics of the epileptogenic focus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:376–80.
- 58 Lehnertz K, Elger CE. Neuronal complexity loss in temporal lobe epilepsy: influence of the duration of the disease on the contralateral hippocampus. *J Neurol* 1994;242:272.
- 59 Lehnertz K, Elger CE. Neuronal complexity loss of the contralateral hippocampus in temporal lobe epilepsy: a possible indicator for secondary epileptogenesis. *Epilepsia* 1995;36(suppl. 4):21.
- 60 Lehnertz K, Weber B, Helmstaedter C, Wieser HG, Elger CE. Alterations in neuronal complexity during verbal memory tasks index recruitment potency in temporo-mesial structures. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 3):238.
- 61 Widman G, Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal distribution of neuronal complexity loss in neocortical epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 3):46.
- 62 Widman G, Elger CE, Lehnertz K. Neuronal complexity loss in lesional neocortical epilepsy: estimating the temporo-mesial involvement in the epileptogenic process. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 8):71.
- 63 Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. *Epilepsia* 1997;38:853–8.
- 64 Gotman J, Ives J, Gloor P, Olivier A, Quesney LF. Changes in inter-ictal EEG spiking and seizure occurrence in humans. *Epilepsia* 1982;23:432–3.
- 65 Lange HH, Lieb JP, Engel J Jr, Crandall PH. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:543–55.
- 66 Wieser HG. Preictal EEG findings. *Epilepsia* 1989;30:669.
- 67 Katz A, Marks DA, McCarthy G, Spencer SS. Does interictal spiking rate change prior to seizures? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:153–6.
- 68 Rogowski Z, Gath I, Bental E. On the prediction of epileptic seizures. *Biol Cybern* 1981;42:9–15.
- 69 Iasemidis LD, Olson LD, Savit RS, Sackellares JC. Time dependencies in the occurrences of epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1994;17:81–94.
- 70 Elger CE, Lehnertz K. Ictogenesis and chaos. In Wolf P, ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London: J Libbey & Co; 1994. p. 547–52.
- 71 Calvin WH. Synaptic potential summation and repetitive firing mechanisms: input-output theory for the recruitment of neurons into epileptic burst firing patterns. *Brain Res* 1971;39:71–94.
- 72 Calvin WH, Ojemann GA, Ward Jr. AA. Human cortical neurons in epileptogenic foci: comparison of inter-ictal firing patterns to those of “epileptic” neurons in animals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:337–51.
- 73 Wyler AR, Ward AA. Epileptic neurons. In Lockard JS, Ward AA, eds. *Epilepsy, a window to brain mechanisms*. New York: Raven Press; 1980. p. 51.
- 74 Elger CE, Lehnertz K. Prediction of epileptic seizures in humans from nonlinear dynamics analysis of brain electrical activity. *Eur J Neurosci* 1998;10:786–9.

- 75 Lehnertz K, Elger CE. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analyses of brain electrical activity. *Phys Rev Lett* 1998;80:5019–23.
- 76 Martinerie J, Adam C, Le Van Quyen M, Baulac M, Clemenceau S, Renault B, Varela FJ. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nature Medicine* 1998;10:1173–6. See also: comment by Schiff SJ. Forecasting brain storms on pages 1117–8.
- 77 Iasemidis LD, Sackellares JC, Zaveri HP, Williams WJ. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr* 1990;2:187–201.
- 78 Iasemidis LD, Principe JC, Czaplewski JM, Gilmore RL, Roper SN, Sackellares JC. Spatio-temporal transition to epileptic seizures: Nonlinear dynamical analysis of scalp and intracranial EEG recordings. In Lopes da Silva FL, Principe JC, Almeida LB, eds. *Spatio-temporal models in biological and artificial systems*. Amsterdam: IOS Press; 1997. p. 81–8.
- 79 Moser HR, Weber B, Moser S, Meier PF, Wieser HG. Intracranial EEG of mesial temporal lobe characterized by Lyapunov spectra and related measures of complexity: preictal changes. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 3):224.
- 80 Sackellares JC, Iasemidis LD, Gilmore RD, Roper SN. Epileptic seizures as neural resting mechanisms. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 3):189.
- 81 Elger CE, Widman G, Andrzejak R, Dümpelmann M, Arnhold J, Grassberger P, Lehnertz K. Value of nonlinear time series analysis of the EEG in neocortical epilepsies. In Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS, eds. *Neocortical epilepsies. Advances in neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1999.
- 82 Lehnertz K, Widman G, Elger CE. Predicting seizures of mesial-temporal and neocortical origin. *Epilepsia* 1998;39(suppl. 6):205.
- 83 Schreiber T, Schmitz A. Improved surrogate data for non-linearity tests. *Phys Rev Lett* 1996;77:635–9.
- 84 Schreiber T. Constrained randomization of time series data. *Phys Rev Lett* 1998;80:2105–9.
- 85 Le Van Quyen M, Adam C, Baulac M, Martinerie J, Varela FJ. Nonlinear interdependencies of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizures. *Brain Res* 1998;792:24–40.
- 86 Schreiber T. Detecting and analyzing nonstationarity in time series using nonlinear cross predictions. *Phys Rev Lett* 1997;78:843–7.
- 87 Manuca R, Casdagli MC, Savit RS. Nonstationarity in epileptic EEG and implications for neural dynamics. *Math Biosci* 1998;147:1–22.
- 88 Widman G, Lehnertz K, Jansen P, Meyer W, Burr W, Elger CE. A fast general purpose algorithm for the computation of auto- and cross-correlation integrals from single channel data. *Physica D* 1998;121:65–74.
- 89 Widman G, Lehnertz K, Elger CE. CPLXMON, a system for real-time, on-line monitoring of neuronal complexity loss in the ECoG of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(suppl. 4):5.