

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann, FEAN

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Untersuchungen zur Etablierung eines EEG-Biomarkers im Rattenmodell der mesialen Temporallappenepilepsie mit Hippokampusklerose

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Naturwissenschaften
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Valentin Neubert aus Halle (Saale)

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 11.05.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. F. Rosenow

Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Köhling

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Anfälle und Epilepsie	1
1.1.1 Definition epileptischer Anfall.....	1
1.1.2 Definition von Epilepsien	1
1.1.3 Epidemiologie.....	1
1.1.4 Ursachen und Pathophysiologie.....	2
1.1.5 Epileptogenese	2
1.1.6 Akut symptomatische Anfälle, spontane epileptische Anfälle, Status epilepticus	3
1.1.7 Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose	4
1.1.8 Therapiemöglichkeiten bei Epilepsie	5
1.2 Definition Biomarker	6
1.3 Grundlagen der Elektroenzephalographie (EEG)	6
1.4 Epilepsiemodelle	9
1.4.1 Chemische Induktion einer Epilepsie	9
1.4.2 Elektrische Stimulation zur Induktion einer Epilepsie.....	10
1.4.3 30-30-8 h-Perforant Pathway Stimulation-Modell.....	10
1.5 Versuche zur Epileptogenese-Erkennung mittels Elektroenzephalographie.....	10
1.6 EEG-Biosignale als Zeitreihen, Feature Extraction	11
1.7 Klassifikatoren und Gütemaße.....	12
1.8 Maschinelles Lernen.....	14
1.8.1 Overfitting, Underfitting.....	14
1.8.2 Random Forest, Entscheidungsbäume.....	15
1.8.3 Neuronales Netz.....	16
2 Zielstellung der Arbeit und Hypothesen	17
3 Material und Methoden	18
3.1 Versuchsübersicht.....	19
3.2 Verwendetes Epilepsiemodell.....	20
3.3 Versuchstiere.....	20
3.4 Herstellung von Stimulations- und Ableitelektroden.....	20
3.5 Elektrodenpositionen.....	21
3.6 Elektroden- und Transmitter-Implantation.....	22
3.7 Bilaterale Stimulation des Tractus perforans zur Erzeugung einer mTLE-HS.....	25
3.8 Drahtlose EEG-Ableitung und Video-Aufzeichnung	26

3.9	Übersicht der verwendeten Materialien.....	26
3.10	Visuelle Auswertung der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnungen	29
3.11	Entscheidungskriterien zur Definition eines elektrographischen Anfalls	29
3.12	Visuelle Erkennung und Markierung von elektrographischen Anfällen im EEG	32
3.13	Visuelle Segmentierung von elektrographischen Anfällen	32
3.13.1	Vorauswahl geeigneter elektrographischer Anfälle.....	32
3.13.2	Segmentierungsschema zur Feature Extraction	33
3.14	Modellierung manuell annotierter Anfallssegmente.....	36
3.15	Modellierung zusammengesetzter transformierter Anfallsintervalle	38
3.15.1	Feature Extraction.....	38
3.15.2	Datenvorbereitung.....	39
3.15.3	Modellierung.....	40
3.16	Modellierung zusammengesetzter transformierter Intervalle nicht-iktaler EEG	42
3.16.1	Feature Extraction.....	42
3.16.2	Datenvorbereitung.....	43
3.16.3	Änderungsraten der Features zu verschiedenen Zeitpunkten.....	44
4	Ergebnisse	45
4.1	Zusammensetzung der Versuchsgruppen.....	46
4.2	Datenbasis.....	46
4.3	Elektrographische Anfälle	49
4.3.1	Anzahl und Kategorien der Anfälle im Verlauf der Untersuchungen.....	49
4.3.2	Tageszeitliches Auftreten von Anfällen.....	52
4.3.3	Manuelle Segmentierung.....	54
4.3.4	Deskriptive Analyse der manuell segmentierten Anfallsabschnitte	56
4.3.5	Korrelationsanalyse.....	58
4.3.6	Modellierung elektrographischer akut symptomatischer Anfälle und	
	spontaner epileptischer Anfälle nach manueller Segmentierung.....	64
4.4	Unterscheidung elektrographischer akut symptomatischer Anfälle und	
	spontaner epileptischer Anfälle nach Transformation	68
4.4.1	Unterschiede der Feature-Werte zwischen den Anfallskategorien.....	69
4.4.2	Modellierung akut symptomatischer Anfälle während Baseline,	
	Epileptogenese und spontaner epileptischer Anfälle mit Leave-One-	
	Seizure-Out-Training und Leave-One-Subject-Out-Training	71
4.5	Unterscheidung nicht-iktaler EEG-Intervalle nach Transformation.....	79
4.5.1	Feature-Auswahl aus Frequenzbändern	79
4.5.2	Modellierung mittels Extreme Gradient Boosting Decision Trees.....	80
5	Diskussion	92
5.1	Versuchstierauswahl	92
5.2	Epileptogenesedauer im Versuch	92
5.3	EEG-Datensatz, Elektrodenimplantation, Anfallserkennung, Datenqualität	92

5.3.1	Datensatz.....	92
5.3.2	Elektrodenimplantation	93
5.3.3	Anfallserkennung	93
5.3.4	Datenqualität.....	93
5.4	Definition elektrographischer Anfälle, Bestimmung von Anfallsbeginn und Anfallsende.....	94
5.4.1	Definition „Elektrographischer Anfall“	94
5.4.2	Bestimmung von Anfallsbeginn und Anfallsende	94
5.5	Tageszeitliche Häufung von akut symptomatischen Anfällen während Baseline und Epileptogenese und spontanen epileptischen Anfällen	95
5.6	Manuelle Segmentierung von elektrographischen Anfällen.....	96
5.6.1	Korrelationsanalyse manuell segmentierter Anfälle.....	97
5.6.2	Modellierung mittels Neuronalem Netz, Random Forest und Entscheidungsbaum	98
5.6.3	Clustering-Versuche	98
5.7	Unterscheidung transformierter EEG-Intervalle	99
5.7.1	Verwendetes Preprocessing und Feature Extraction.....	99
5.7.2	Auswahl des Klassifikationsalgorithmus	101
5.8	Unterscheidung transformierter iktaler EEG-Intervalle	101
5.8.1	Akut symptomatische Anfälle während Baseline.....	103
5.8.2	Akut symptomatische Anfälle während Epileptogenese	103
5.8.3	Spontane epileptische Anfälle.....	103
5.9	Unterscheidung transformierter nicht-iktaler EEG-Intervalle im Leave-One-Subject-Out-Verfahren	104
5.9.1	Feature-Nutzung, Restriktion der XGBoost-Parameter	104
5.9.2	Baseline-Erkennung.....	104
5.9.3	Epileptogenese-Erkennung	105
5.9.4	Erkennung einer manifesten Epilepsie.....	106
5.9.5	Saisonalität der Klassifikations-Accuracy	107
5.9.6	Transiente Veränderungen der Klassifikations-Accuracy.....	108
5.9.7	Zeitpunkte zur Erkennung der Epileptogenese aus transformierten EEG-Intervallen.....	109
5.9.8	Auftreten unterschiedlicher prädiktiver EEG-Intervalle bei den Versuchstieren	109
5.9.9	Variablenwichtigkeit einzelner Features und Eignung als Biomarker.....	109
5.10	Limitationen der Versuchsmethoden und des Versuchsverlaufs	112
5.10.1	Nutzung einer einzelnen intrakraniellen Ableitelektrode.....	112
5.10.2	Einflüsse auf den Umfang der Datenbasis	113
5.10.3	Fragliche Epileptogenese nach akut symptomatischen Anfällen während Baseline	114

5.10.4	Klassifikationsleistung bei akut symptomatischen Anfällen und spontanen epileptischen Anfällen nach manueller Segmentierung	114
6	Schlussfolgerung	115
7	Ausblick	116
8	Zusammenfassung.....	117
9	Abstract	119
	Literaturverzeichnis.....	121
	Lebenslauf	133
	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	134
	Danksagung	135
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	136

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACNS	American Clinical Neurophysiology Society
ASA	Akut symptomatischer Anfall
ASA BL	Akut symptomatischer Anfall während der Baseline nach Elektrodenimplantation
ASA EPG	Akut symptomatischer Anfall während der Epileptogenese nach 8 h-PPS
BL	Baseline
cSSSE	convulsive self-sustaining status epilepticus (selbsterhaltender Status epilepticus)
DG	Gyrus dentatus
EPG	Epileptogenese, Epileptogene-Phase
EPSP	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
HFO	High Frequency Oscillation
HS	Hippokampussklerose
IPI	Initial precipitating injury (initial schädigendes Ereignis)
kPMT	k-Prototype Mixed Type-Clustering
LFP	Local Field Potential
Max	Maximum
MCC	Matthews Correlation Coefficient
MFE	Manifeste Epilepsie
Min	Minimum
mTLE-HS	mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PAM	Partitioning Around Medoids
PP	Perforant Pathway
PPS	Perforant Pathway Stimulation
PPV	Positiver prädiktiver Wert
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SSSE	self-sustaining status epilepticus (selbsterhaltender Status epilepticus)
SpEA	Spontaner epileptischer Anfall
TLE	Temporallappenepilepsie

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1 Darstellung der synaptischen Verschaltung des Hippokampus. CA: Cornu ammonis, GD: Gyrus dentatus, Tract. perf.: Tractus perforans, Kz.: Körnerzellen, Mf.: Moosfasern, Sk.: Schaffer-Kollateralen, Pz.: Pyramidalzellen. Modifiziert nach Vorlage (Matzen 2004).	4
Abb. 1-2 Epilepsietypische EEG-Muster aus intrakranieller EEG-Ableitung des Gyrus dentatus der Ratte: Spikes, Sharp Waves und Spike-and-Wave-Muster. Rhythmische Oszillationen im Theta 8 Hz-Band sind sowohl im normalen als auch pathologischen EEG zu erwarten.	8
Abb. 1-3 Random Forest: Wald von Entscheidungsbäumen. Modifiziert nach Wikipedia: „Entscheidungsbaum“, 2022.....	15
Abb. 1-4 Neuronales Netz mit 7 Eingabeneuronen I1-I7, 8 Interneuronen (B1 und H1-H8) und 3 Ausgabeneuronen (O1 bis O3). Jedes Neuron ist mit jedem Neuron der nachfolgenden Schichten verbunden („Fully Connected Neural Net“). Als Rechenfunktion wird eine Exponentialfunktion genutzt, die Dicke der Verbindungen symbolisiert den Wert des Koeffizienten.	16
Abb. 3-1 Zeitstrahl des Versuchsablauf und Messzeiträume. Nach Elektrodenimplantation wurden BL-EEG und ASA BL aufgezeichnet. Die BL-Phase endete mit der ersten 30 min-PPS. Anfälle in der Zeit nach der ersten 30 min-PPS bis 48 h nach Ende der 8 h-PPS wurden als ASA EPG gezählt. Als EPG-EEG wurde der Zeitraum nach Ende der 8 h-PPS bis zum ersten SpEA aufgezeichnet. Anfälle später als 48 Stunden nach 8 h-PPS wurden als SpEA gezählt, die Zeit danach bis zum Versuchsende als MFE. ASA: Akut symptomatische Anfälle, SpEA: Spontane epileptische Anfälle, BL: Baseline, EPG: Epileptogenese, MFE: Manifeste Epilepsie, PPS: perforant pathway stimulation	19
Abb. 3-2 Algorithmus zur Entscheidung "elektrographischer Anfall / kein elektrographischer Anfall"	30
Abb. 3-3 Fließschema zur Entscheidung "elektrographischer Anfall / kein elektrographischer Anfall"	31
Abb. 3-4 Extension, Duplikation und Shifting von extrahierten Features aus Anfalls-Intervallen. Die Feature-Werte von Zeitpunkt 1 (a) wurden mit denen von Zeitpunkt 2 kombiniert. Die zeitliche Änderung der Werte zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 bleibt somit erhalten (b).....	40
Abb. 3-5 Auswahl der Test- und Trainings-Daten im Leave-One-Subject-Out-Verfahren für die Unterscheidung zwischen iktalem EEG aus ASA BL, ASA EPG und SpEA. Aus den Tieren 2 bis 32 mit unterschiedlich vielen Intervallen wurden insgesamt 10 000 transformierte Intervalle anteilig als Trainingsdaten ausgewählt und anhand dieser ein Modell erstellt. Die Klassifikationsleistung wurde mit allen Testdaten aus Tier 1 bestimmt.....	41
Abb. 3-6 Extension, Duplikation und Shifting von extrahierten Features aus nicht-iktalen Intervallen. (a) Die Feature-Werte von Zeitpunkt 1 wurden mit denen von Zeitpunkt 2 kombiniert. (b) Die zeitliche Änderung der Werte zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 bleibt somit erhalten. (c) Intervalle mit Überlappungen anderer Intervalle wurden entfernt. .	42
Abb. 3-7 Auswahlprinzip der Test- und Trainings-Daten für die Unterscheidung zwischen nicht-iktalem BL-, EPG- und MFE-EEG. Alle Daten von Tier 1 werden für die externe Validierung zurückgehalten. Zunächst wird aus den Daten von Tier 2 bis 10 ein Trainings-Datensatz erstellt, der für das Training eines Modells verwendet wird. Die interne Validierung während dieses Trainings wird mit den Daten von Tier 11 und 12 vorgenommen. Insgesamt werden in einem Trainingslauf 8 Modelle erstellt, wobei stets eine andere Tier-Kombination von Trainings- und internen Validierungsdaten genutzt wird. Das beste dieser 8 Modelle stellt das finale Modell dar. Der Modellierungserfolg wird mit den Daten von Tier 1 bestimmt. BL: Baseline nach Elektrodenimplantation, EPG: Epileptogenese, MFE: manifeste Epilepsie	43

Abb. 4-1 LFP-Ableitung aus dem Gyrus dentatus während 8 h-Stimulation des Tractus perforans. Die Amplitude ist um den Faktor 10 verstärkt.	45
Abb. 4-2 Verteilung der Phasendauern. BL: n = 30, EPG: n = 20, MFE: n = 19.....	47
Abb. 4-3 Summe der aufgetretenen Anfälle zum Zeitpunkt x. Gestrichelte vertikale Linien markieren den jeweiligen Phasenbeginn. BL nach Elektrodenimplantation (Auftreten von ASA BL), EPG nach PPS (Auftreten von ASA EPG), MFE nach erstem spontanen epileptischen Anfall (Auftreten von SpEA). Start Rec.: Aufzeichnungsbeginn, Ende Rec.: Aufzeichnungsende	50
Abb. 4-4 Prozentuale Verteilung der Anfallskategorien pro Versuchstier	51
Abb. 4-5 Auftreten von Anfällen im Tagesverlauf, in Intervallen zu je 1 Stunde.....	52
Abb. 4-6 Verteilung des Auftretens von Anfällen während Hell- und Dunkelphasen. Die Unterschiede zwischen den Anfallskategorien sind nicht signifikant (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,0552$).....	53
Abb. 4-7 ASA BL aus Tier 3.2-142. Der Anfall wurde subjektiv in vier optisch unterscheidbare Segmente aufgeteilt und beschriftet. r: rhythmisch, SIW: Slow Wave, SpW: Spike-and-Wave, ia: ictal-appearing, FA: aufgelagerte Fast Activity, EP: epileptic potentials, below/above: Amplitude geringer/höher als 2x präiktale Aktivität, P: überwiegend positive Polarität, e/f/u: Evolution evolving/fluctuating/unclear.....	54
Abb. 4-8 Beispiele für Muster in manuell erstellten Segmenten.....	55
Abb. 4-9 Mosaik-Plots der Features mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden der Segmente im Chi-Quadrat-Test. Korrelationsplots der Residuen s. Abb. 4-10.....	57
Abb. 4-10 Korrelationsplots der z-standardisierten Pearson-Residuen. Erläuterungen s. Tab. 4-7, S. 56. Morphologie: NE: nicht-epileptisch, PS: Polyspikes, ShW: Sharp Wave, SIW: Slow Wave, Sp: Spikes, SpW: Spike-and-Wave. Polarität: B: biphasisch, N: negativ, P: positiv, poly: polyphasisch	57
Abb. 4-11 Korrelation zwischen Anfallsdauer und Anzahl der Segmente. Spearman's Korrelationskoeffizient 0,67 („moderate positive“). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien ($p > 0,1$).....	59
Abb. 4-12 Korrelationsplots (Teil 1) für Feature-Kombinationen nach manueller Segmentierung	61
Abb. 4-13 Korrelationsplots (Teil 2) für Feature-Kombinationen nach manueller Segmentierung.....	62
Abb. 4-14 Korrelationsplots (Teil 3) für Feature-Kombinationen nach manueller Segmentierung.....	63
Abb. 4-15 Klassifikationsleistung von drei Algorithmen für ASA BL/ASA EPG/SpEA nach manueller Anfallssegmentierung. MCC: Matthews Correlation Coefficient, Ratewahrscheinlichkeit = 0,0. multiROC: Mittelwert aller ROC-Kurven, Ratewahrscheinlichkeit = 0,5	64
Abb. 4-16 Clusterzuweisung nach k-Prototype-Mixed-Type-Clustering. ASA EPG-Segmente wurden zu 59,2% genau einem Cluster (Cluster Nr. 1, rot) zugewiesen. Die prototypischen ASA EPG-Segmente dieses Clusters sind in Abb. 4-18, S. 67 gezeigt.	65
Abb. 4-17 t-SNE-Plots nach PAM-Clustering, durchgeführt für 3 bis 6 Cluster. Bei k = 3 Cluster wurden 51% der ASA EPG-Segmente und 50% der SpEA-Segmente demselben Cluster (Nr. 2, grün) zugewiesen. Bei k = 4 Cluster wurden 38% der ASA EPG-Segmente einem Cluster zugewiesen (Nr. 3, türkis). Die prototypischen Eigenschaften trafen auf 2 ASA EPG-Segmente zu, s. Abb. 4-18, S. 67.	66
Abb. 4-18 Prototypische ASA EPG-Segmente nach PAM-Clustering (unten): periodische Polyspikes oder Spikes, aufgelagerte Fast Activity, negative Polarität, unklare oder zunehmende oder abnehmende Evolution, Amplitude 2x größer als	

präiktale Aktivität. Die Segmente A, C und D entsprechen den prototypischen ASA EPG-Segmenten, die auch im k-Prototype Mixed Type-Clustering gefunden wurden.....	67
Abb. 4-19 Mittelwerte und Verteilung der Feature-Werte in ASA- und SpEA-Intervallen. Boxplots: Median mit erstem und drittem Quartil, Whiskers: Median \pm 2,5-fache Interquartilsspannweite. Schwarzer Punkt: Mittelwert. Violinplots: Verteilung der Feature-Werte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfallskategorien ($p < 0,05$), Ausnahmen s. Tab. 4-11, S. 69.	70
Abb. 4-20 Effektiv korrekt klassifizierte Anfälle (kumulativ) bei Nutzung der Modelle nach anwendungsrelevantem Leave-One-Subject-Out-Training	71
Abb. 4-21 Übersicht effektiv korrekt klassifizierter Anfälle pro Tier. Schwarzer Punkt: ein oder mehrere Anfälle dieser Anfallskategorie vorhanden. Säulenhöhe: Anteil effektiv korrekt erkannter Anfälle in der jeweiligen Kategorie	72
Abb. 4-22 Absolute Anzahl und Häufigkeit in Prozent, in denen das Feature unter den 10 wichtigsten Features in 961 Modellen vertreten war.....	73
Abb. 4-23 Übersicht korrekt klassifizierter Anfälle pro Tier. ASA BL nach Elektrodenimplantation und ASA EPG nach PPS wurden als ASA zusammengefasst. Schwarzer Punkt: ein oder mehrere Anfälle dieser Anfallskategorie vorhanden. Säulenhöhe: Anteil effektiv korrekt erkannter Anfälle in der jeweiligen Kategorie	74
Abb. 4-24 Anteil effektiv falsch klassifizierter ASA BL. Für Tier 1.2-27 wurden aus 25 Anfällen, die ASA EPG oder SpEA waren, 2 Anfälle (8%) effektiv falsch als ASA BL klassifiziert.....	75
Abb. 4-25 Beispiele für ASA BL-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. 10 von 20 Intervallen weisen eine „positive Polarität“ und eine geringe Frequenz im Delta-Bereich auf.	76
Abb. 4-26 Beispiele für ASA EPG-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. Die Intervalle aus Tier 3.2-51 sowie 3.2-142 fallen durch sehr niedrige Frequenz und steile Amplitudensprünge auf. 9 von 14 Intervallen weisen eine „negative Polarität“ auf.	77
Abb. 4-27 Beispiele für SpEA-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. 7 von 13 Intervallen zeigen Muster mit hochfrequenter Spike-and-Wave-Morphologie.	78
Abb. 4-28 Frequenzbänder als mögliche Features für die Modellierung nicht-iktaler EEG. Durch eine Korrelationsanalyse wurden 38 Frequenzbänder, die keine oder geringen Informationsgewinn erbrachten, ausgeschlossen. Der Cutoff von 11 wurde willkürlich so festgelegt, dass mindestens ein Frequenzband aus jeder Frequenzbandgruppe als Feature erhalten blieb.	79
Abb. 4-29 Kreuztabellen der Klassifikationsergebnisse. E (vertikal): Erkannt als ..., R (horizontal): Referenz (wahre Phase). MCC: Matthews Correlation Coefficient (MCC = 1: perfekte Klassifikation, MCC = 0: Ratewahrscheinlichkeit, MCC < 0: systematisch falsche Klassifikation). Dunkelgrün: Mehrheit der EPG-Intervalle als EPG erkannt (EPG richtig-positiv). Hellgrün: Mehrheit der BL als BL erkannt (BL richtig-positiv). Rot: Mehrheit der EPG-Intervalle nicht als EPG erkannt (EPG falsch-negativ). Grau: keine EEG-Daten vorhanden	80
Abb. 4-30 Verteilung von PPV, NPV und Balanced Accuracy der Modelle zur Unterscheidung nicht-iktaler EEG	81
Abb. 4-31 Accuracy und prädiktive Wahrscheinlichkeit bei Klassifikation nicht-iktaler EEG-Intervalle. Solide 8 h-Blöcke: Accuracy gemittelt über 8 h; Schatten: prädiktive Wahrscheinlichkeit als Maß für „Konfidenz der Accuracy“, Accuracy-Mittelwert \pm 1 SD gemittelt über 8 h. Durch Addition/Subtraktion von 1 SD können Werte für die prädiktive Wahrscheinlichkeit von größer 1 und kleiner 0 entstehen. Diese Werte wurden aus der Darstellung entfernt.....	82

Abb. 4-32 Messzeitpunkte, die eine Vorhersage einer EPG bei 11 von 12 Versuchstieren ermöglichten. Rote Linie: Zeitpunkt nach IPI als Beginn für EEG-Aufzeichnung zur Klassifikation der anschließenden 24 h. Y-Achse: Verhältnis korrekt klassifizierter EPG-Intervalle zu falsch klassifizierten EPG-Intervallen. Berücksichtigt wurden nur Intervalle mit prädiktiver Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% für EPG.	85
Abb. 4-33 Übersicht der Variablenwichtigkeit. Mittelwerte der Variablenwichtigkeiten von allen Leave-One-Subject-Out-Modellen und an jeder Position im 10 s-Intervall	86
Abb. 4-34 Mittelwerte der 5 wichtigsten Features im Versuchsverlauf. Guppenvergleiche mittels Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur. Asymmetry BL-EPG: $p = 0,002$, Asymmetry BL-MFE: $p = 0,001$, Theta 5-8 Hz BL-EPG: $p = 0,0436$. Signifikanzniveau * $p < 0,05$	88
Abb. 4-35 Änderungsrate von Feature-Werten in mehreren Messzeiträumen. Gezeigt sind nur signifikant unterschiedliche Änderungsraten zwischen den Phasen (Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur, $p < 0,05$). Gemessen wurde die Zunahmerate (pos. Slope) oder Abnahmerate (neg. Slope) der Feature-Werte in einem Zeitraum. Tag 0–1: 0–24 h nach Phasenbeginn, Tag 4–5: 96–120 h nach Phasenbeginn usw. Signifikante Änderungsraten für relative Power in den Beta-Bändern sowie Theta 10-12 Hz während der ersten 24 h nach Phasenbeginn. Für die relative Theta 5-8 Hz-Power waren die Änderungsraten während der ersten 4 Tage nach Phasenbeginn signifikant unterschiedlich, für längere Messzeiträume (> 4 Tage ab Phasenbeginn) nur noch für BL und EPG, jedoch nicht für MFE.	89
Abb. 4-36 Korrelation nach Pearson zwischen Power-Werten für Gamma 100,1-160 Hz und Theta 5-8 Hz (Gruppe A) sowie Gamma 30-60 Hz und Theta 5-8 Hz (Gruppe B). Angabe der Mittelwerte \pm SD für BL-, EPG- und MFE-EEG aus $n = 8$ Tieren.....	91
Abb. 7-1 Intrakranielles ASA-EEG eines Intensivpatienten mit Subduralhämatom aus 4 Elektroden. Vigilanz, Medikamentengabe, Alter, Elektrodenpositionierung unbekannt. Spike-and-Wave-Muster am deutlichsten in E 3 sichtbar. Rote Linien: mögliche Segmentgrenzen, subjektiv bestimmt.	116

Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1 Gütemaße, modifiziert nach „Beurteilung eines binären Klassifikators“, 2022. RP: richtig positiv, RN: richtig negativ, FP: falsch positiv, FN: falsch negativ.....	13
Tab. 3-1 Koordinaten für die Elektrodenpositionen, ermittelt nach Paxinos und Watson 1997. PP: Perforant pathway, DG: Gyrus dentatus	21
Tab. 3-2 Übersicht der verwendeten Materialien und Software.....	26
Tab. 3-3 Übersicht Segmentierungsschema und Muster für manuelle Segmentierung	35
Tab. 3-4 Beschreibung der Features für die Transformation von EEG-Intervallen.....	38
Tab. 4-1 Gruppenübersicht der Versuchstiere. Gruppe 3.2/14-1: 24 h nach PPS wurde ein Stimulationskabel befestigt, eine elektrische Stimulation fand nicht statt.	46
Tab. 4-2 Zeiträume der einzelnen Aufzeichnungsphasen. Angabe der mittleren Phasendauer \pm SD sowie Spannweite	47
Tab. 4-3 Übersicht Phasendauer von auswertbaren nicht-iktalen EEG.....	48
Tab. 4-4 Übersicht Anzahl Anfälle pro Tier. ASA BL: Akut symptomatisch nach Elektrodenimplantation, ASA EPG: akut symptomatisch nach PPS, SpEA: spontan epileptisch. SpEA sind nur aufgeführt, wenn deren EEG-Daten in die weiteren Analysen eingeschlossen werden konnten.....	49
Tab. 4-5 Verteilung des Auftretens von Anfällen während Hell- und Dunkelphasen im Tierversuchsraum. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Anfallskategorien (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,0552$).	53
Tab. 4-6 Übersicht annotierter Anfälle. Mittelwerte \pm SD (Min – Max) zu Anfallsdauer, Anzahl der Segmente pro Anfall und Segmentdauer. ASA BL: akut symptomatisch nach Elektrodenimplantation, ASA EPG: akut symptomatisch nach PPS, SpEA: spontan epileptisch	54
Tab. 4-7 Signifikante Korrelationen von Morphologie, relativer Amplitude und Polarität der optisch eindruckvollsten Muster in manuell erstellten Anfallssegmenten. Signifikanzniveau: $p < 0,05$. \ominus : negativ korreliert, \oplus : positiv korreliert, n.s.: nicht signifikant.	56
Tab. 4-8 Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfallskategorien für verschiedene Features nach Chi-Quadrat- bzw. Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur. Signifikanz-Niveau: $p < 0,05$. SpW: Spike-and-Wave, PS: Polyspikes, Sp: Spikes.....	58
Tab. 4-9 Klassifikationsleistung von drei Algorithmen nach manueller Segmentierung. Ein Anfall wurde „effektiv korrekt klassifiziert“, sofern mehr als die Hälfte der Segmente korrekt klassifiziert wurden. Unterschiede der Klassifikationsleistungen waren nicht signifikant ($p = 0,214$)......	64
Tab. 4-10 Übersicht Datenbasis für die Modellierung von elektrographischen Anfällen nach Transformation.....	68
Tab. 4-11 Gruppenvergleiche der Feature-Werte mittels Dunn-Test. Im Gegensatz zu allen anderen genutzten Features und Kombinationen waren die Unterschiede zwischen den hier aufgeführten Features und Kombinationen statistisch nicht signifikant.....	69
Tab. 4-12 Übersicht der Klassifikationsleistung für ASA BL, ASA EPG und SpEA. Die Intervall-Klassifikationsergebnisse wurden pro Anfall zusammengefasst und die einfache Mehrheit der Ergebnisse als endgültiges Resultat verwendet.....	71
Tab. 4-13 Frequenzbänder, die als Features für die Modellierung zur Unterscheidung von nicht-iktalem Baseline- und Epileptogenese-EEG sowie EEG während manifester Epilepsie genutzt wurden.	79

Tab. 4-14 Gütemaße der Modelle zur Unterscheidung nicht-iktaler EEG.
Mittelwert \pm SD (Min - Max). PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value,
Bal. Accuracy: Accuracy mit Korrektur für imbalanced data sets 81

Tab. 4-15 Plötzliche Accuracy-Änderungen während der einzelnen Phasen 83

Tab. 4-16 Feature-Mittelwerte in allen Phasen. Gruppenvergleiche mittels Dunn-Test mit
Bonferroni-Korrektur 87

Tab. 4-17 Korrelation nach Pearson zwischen Power-Werten für die Korrelationsgruppen A
und B. G: Gamma, T: Theta. Angabe des Mittelwertes \pm SD für BL-, EPG- und
MFE-EEG aus n = 8 Tieren. 91

1 Einleitung

1.1 Anfälle und Epilepsie

1.1.1 Definition epileptischer Anfall

Epileptische Anfälle sind ein Zeichen abnormal exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn (Fisher et al. 2014b). Die Symptome reichen von kurzen Bewusstseinsstörungen über Wahrnehmungsstörungen und Muskelzuckungen bis hin zum lebensbedrohlichen Status epilepticus, bei dem hirneigene Inhibitionsmechanismen versagen (Rosenow et al. 2021). Der Nachweis eines epileptischen Anfalls erfolgt durch die graphische Darstellung der elektrischen Aktivität des Gehirns. Hilfreich zur Lokalisation des ictogenen Hirnareals sind Angaben des Patienten zu Sinneserscheinungen (Auren) oder Beobachtungen Dritter zum Anfallsgeschehen, z.B. Seiten-Asynchronie bei tonisch-klonischen Anfällen.

1.1.2 Definition von Epilepsien

Die Krankheit ist definiert durch eine anhaltende Prädisposition des Gehirns zur Generierung epileptischer Anfälle, welche wiederholt und unprovokiert auftreten. Nach Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) besteht eine Epilepsie, wenn einer der folgenden Punkte zutrifft (Fisher et al. 2014a):

1. Auftreten von 2 unprovokierten Anfällen oder Reflexanfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden
2. Ein nicht provoziertes Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei nicht provozierten Anfällen ist (Bast et al. 2017)
3. Diagnose eines Epilepsiesyndroms

1.1.3 Epidemiologie

Etwa 10% aller Menschen weltweit erleiden in ihrem Leben mindestens einen spontanen epileptischen oder akut symptomatischen Anfall (World Health Organization 2021). Epilepsien gehören in Europa mit einer geschätzten Anzahl von 6 Millionen Betroffenen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Die Prävalenz für Deutschland liegt bei ca. 0,6-0,8% (Epilepsie in Zahlen, Brandt 2016), dies bedeutet eine Betroffenzahl von ca. 600.000 Personen. Die Inzidenz beträgt ca. 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Dabei sind ältere Menschen und Kinder häufiger als Personen mittleren

Alters betroffen. Die Kosten pro Patient für Diagnostik, Behandlung sowie Folgekosten bei manifester Epilepsie wurden in mehreren Studien von einigen Hundert bis zu 20.000€ p.a. angegeben (Allers et al. 2015; Dodel et al. 2007; Strzelczyk et al. 2008; Willems et al. 2022).

1.1.4 Ursachen und Pathophysiologie

Es gibt anfallsauslösende Einflüsse, die keine eigentliche Ursache einer Epilepsie sind. Sie können bei Menschen ohne Epilepsie zu sog. Gelegenheitsanfällen führen. Bei Patienten mit Epilepsie können sie eine Häufung von Anfällen auslösen. Als anfallsauslösende Einflüsse sind u.a. Schlafentzug, Alkohol- und Drogenmissbrauch und optische Reizungen bekannt.

Ursachen epileptischer Anfälle können strukturelle Veränderungen im Gehirn sein. Hierbei liegen erkennbare, z.B. erworbene strukturelle Schädigungen des Gehirns durch Geburtstraumata, Schlaganfälle, Schädel-Hirn-Traumata, Tumoren, Enzephalitiden oder prolongierte Fieberkrämpfe vor (Christensen 2015; Prince 2012). Sie können aber auch durch Aufbaustörungen des Gehirns (z.B. kortikale Dysplasien) angeboren sein. Des Weiteren sind metabolische, immunologische oder genetische Ursachen möglich.

Epilepsien, für die keine ätiologische Klärung erfolgen kann, bezeichnet man als idiopathische Epilepsien.

Das Risiko einer durch strukturelle Veränderungen des Gehirns erworbenen Epilepsie korreliert mit dem Ausmaß der Gewebeveränderungen. In deren Folge können Genexpressionsänderungen, Netzwerkumstrukturierungen durch Neuronenuntergang sowie abnormale Neu- und Umbildungen von Neuronenverknüpfungen entstehen (Dingledine et al. 2014).

Genetische Epilepsien sind direkt auf eine genetische Mutation zurückzuführen, was jedoch nicht mit Vererbbarkeit gleichzusetzen ist. In vielen Fällen handelt es sich hier um neu entstandene Mutationen.

Die Mutationen sind häufig in den Genen von Natrium- und/oder Kaliumkanälen feststellbar, wobei auch mehrere Mutationen gleichzeitig auftreten und sich gegenseitig beeinflussen können (Berkovic et al. 2006; Marcelin et al. 2009; Weng et al. 2022). Neben den Neuronen selbst können auch Gliazellen oder Interneurone von solchen Mutationen betroffen sein, sodass sich das interzelluläre Milieu bzw. die Modulation der Neuronenaktivität ändert (Clasadonte und Haydon 2010).

1.1.5 Epileptogenese

Schädigende Ereignisse, die zur Ausbildung einer manifester Epilepsie führen, werden als initial precipitating injury (IPI) bezeichnet. Die Epileptogenesephase als Zeit zwischen einem IPI und

dem ersten spontanen epileptischen Anfall (SpEA) ist klinisch stumm und wird deshalb als anfallsfreie Latenzphase bezeichnet. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Epileptogenese (EPG) direkt nach einem IPI beginnt und subklinische Hinweise aufgrund fehlender geeigneter Biomarker nicht festgestellt werden können, oder ob eine Latenzphase vor der EPG existiert (Bumanglag und Sloviter 2008; Löscher et al. 2015; Sloviter 2008).

Mit Auftreten des ersten SpEA ist die EPG vermutlich nicht abgeschlossen, kann aber so weit fortgeschritten sein, dass sich eine Epilepsie manifestiert hat (Pitkänen et al. 2015; Williams et al. 2009). Welche Mechanismen eine EPG auslösen ist nicht bekannt. Da Patienten mit schweren Kopfverletzungen gehäuft eine Epilepsie entwickeln, kann postuliert werden, dass Schädigungen des Hirngewebes durch Traumata zu Umbauprozessen führen und dadurch eine EPG ausgelöst wird (Annegers et al. 1998; Szaflarski et al. 2014). Ob Anfälle nach einem Trauma Anzeichen einer beginnenden EPG sind, oder ob Anfälle die EPG selbst fördern, ist ebenfalls nicht bekannt (Ben-Ari und Dudek 2010; Dingledine et al. 2014; Löscher et al. 2015; Williams et al. 2009).

1.1.6 Akut symptomatische Anfälle, spontane epileptische Anfälle, Status epilepticus

Akut symptomatische Anfälle (ASA) sind klinisch sichtbare oder elektrographische Anfälle, die während einer akuten allgemeinen Krankheitssituation oder in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten und dokumentierten Hirnschädigung auftreten. Als Auslöser kommen dabei Traumata, Einblutungen, Ischämien, Infektionen, metabolische Entgleisungen, prolongierte Fieberkrämpfe oder Drogen- und Alkoholmissbrauch und -entzug in Frage (Beghi et al. 2010; Christensen 2015; French et al. 1993; Halawa et al. 2011; Prince 2012). Der Zeitraum für das Auftreten von ASA nach einem IPI wird mit 48 Stunden bis 7 Tage angegeben (Beleza 2012; Szaflarski et al. 2014).

Im Gegensatz dazu treten SpEA unprovokiert auf und sind auf eine fortschreitende oder bereits abgeschlossene EPG zurückzuführen (Pitkänen und Lukasiuk 2011).

Generalisierte konvulsive Anfälle mit mehr als 5 min Dauer, andere Anfallsformen mit mehr als 10 min Dauer oder Serien von Anfällen, zwischen denen ein Patient den normalen Bewusstseinszustand nicht erreicht, bezeichnet man als Status epilepticus (self sustaining status epilepticus, SSSE) (Lowenstein et al. 1999). Die anhaltende Anfallsaktivität des Gehirns wird durch verminderte oder ausbleibende Inhibition oder Mechanismen verursacht, die die Anfallsaktivität fördern (Trinka et al. 2015; Trinka und Leitinger 2015). Ein SSSE führt nach einiger Zeit zur Schädigung und Absterben von Neuronen.

1.1.7 Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose

Die mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE) ist eine fokale Form der Epilepsie. Im Erwachsenenalter stellt sie in Kombination mit einer Hippokampussklerose (HS) die am häufigsten auftretende Form der fokalen Epilepsien dar. Sie ist klinisch gut erforscht und häufig therapierefraktär. Als ursächlich für die Entstehung werden IPIs vermutet, die nach einer Latenzphase zu SpEA führen. Der Anfallsursprung ist bei der mTLE im mesialen Anteil des Temporallappens wie der Amygdala oder des Hippokampus auszumachen.

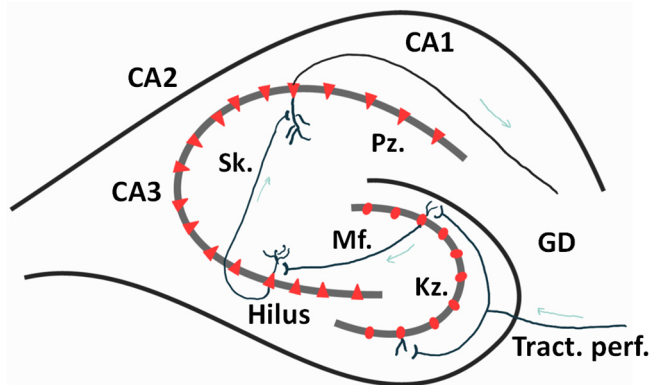


Abb. 1-1 Darstellung der synaptischen Verschaltung des Hippokampus. CA: Cornu ammonis, GD: Gyrus dentatus, Tract. perf.: Tractus perforans, Kz.: Körnerzellen, Mf.: Moosfasern, Sk.: Schaffer-Kollaterale, Pz.: Pyramidalzellen. Modifiziert nach Vorlage (Matzen 2004).

Der Hippokampus besteht aus dem Cornu ammonis mit den Regionen CA1 bis CA3, Gyrus dentatus mit Hilus (ehem. CA4), Subiculum, Prä- und Parasubiculum sowie entorhinalen Kortex. Der dreischichtige Aufbau enthält in der Mitte die Prinzipalzellschicht. Sie besteht im Cornu ammonis aus Pyramidenzellen, im Gyrus dentatus aus Körnerzellen. Der Gyrus dentatus umgreift den Hilus.

Axone der Körnerzellen ziehen durch den Hilus zu den Pyramidenzellen in CA3. Sie werden Moosfasern genannt. Axone der Pyramidenzellen in CA3 ziehen als sog. Schaffer-Kollaterale zu den Pyramidenzellen in CA1. Axone einiger CA1-Pyramidenzellen ziehen zum entorhinalen Kortex. Von dort ziehen Axone über den Tractus perforans zurück in die CA3-Region (Abb. 1-1).

Bei ca. 60% aller mTLE-Patienten besteht eine im MRT nachweisbare Hippokampussklerose. Je nach Grad der Sklerosierung sind unterschiedliche Anteile des Hippokampus von Zellverlust, Zellverteilungsstörungen oder Neubildung von Neuronenverbindungen betroffen (Blümcke et al. 2013). Beim Typ 1 der Hippokampussklerose der mTLE ist der Verlust von Neuronen besonders in den Hippokampusregionen CA1 und Hilus sowie teilweise auch in CA2, CA3 und im Gyrus dentatus zu beobachten. Zusätzlich treten häufig eine Astrogliose und abnormale Axonenneubildungen von den Körnerzellen des Gyrus dentatus zum Hilus auf („Moosfaserneusprossung“). Diese führen zu einer pathologisch rekurrenten exzitatorischen Verschaltung (Schmeiser et al. 2017).

1.1.8 Therapiemöglichkeiten bei Epilepsie

Die Behandlung einer manifesten Epilepsie ist überwiegend nur symptomatisch möglich. Neben der Vermeidung möglicher Einflussfaktoren wie Schlafmangel, Drogenkonsum, Lichtblitzen etc. stehen Antikonvulsiva zur Verfügung. Der überwiegende Teil der Antikonvulsiva wirkt über die Beeinflussung von Ionenkanälen. Darüber hinaus sind die vermehrte Bildung und Ausschüttung oder Hemmung der Wiederaufnahme und Nachahmung von Botenstoffen wie GABA mögliche Zielmechanismen. Je spezifischer ein Antikonvulsivum an neuronale Zielstrukturen und Signalwege angepasst werden kann, desto seltener sind Nebenwirkungen an anderen Organen wie Leber und blutbildendem System zu erwarten ("Clinical Practice Guidelines for Epilepsy" Development Committee 2018). Präparate, die spezifisch an mehreren Zielstrukturen wirken, befinden sich in der Erprobungsphase und konnten bisher keine Erfolge erzielen (Löscher 2021).

Reduziert die Gabe eines einzelnen Medikaments (Monotherapie) das Auftreten von Anfällen nicht ausreichend, können zusätzlich Wirkstoffe mit anderen, komplementären Wirkmechanismen eingesetzt werden. Die Kombination von zwei oder drei Präparaten ist möglich. Sie erhöht jedoch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen bis hin zur Neurotoxizität (Brodie und Sills 2011).

Die individuelle Wirksamkeit eines antikonvulsiven Medikaments für den einzelnen Patienten kann bisher nicht vorhergesagt werden, auch wenn es bereits Ansätze dazu gibt (Lee et al. 2021).

Nur wenige Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie kommen für eine Resektion epileptogener oder iktogener Hirnanteile in Frage. Jedoch kann auch für diese Patienten nicht generell von einer nachfolgenden Anfallsfreiheit ausgegangen werden (Choi et al. 2008; Téllez-Zenteno et al. 2005).

Antikonvulsiva können nur das Entstehen von epileptischen Anfällen verhindern. Eine Blockade der EPG nach einem IPI selbst konnte jedoch für keines der aktuell verfügbaren Medikamente gezeigt werden (Löscher 2021; Miziak et al. 2020).

Gentherapiestudien, die auf die Heilung genetisch bedingter Epilepsien durch Gentransplantation oder RNA-Modulation abzielen, befinden sich überwiegend noch in der Planungsphase (Brock et al. 2021).

Als nicht-medikamentöse Behandlung wird die elektrische Stimulation mit implantierten Elektroden verwendet. Hier kommen als Stimulationsziele der Nervus vagus oder spezifische Hirnareale in Frage (Costard et al. 2019; Vetkas et al. 2022).

1.2 Definition Biomarker

Ein Biomarker ist ein objektiv messbarer Parameter, der als Indikator für einen normalen oder pathologischen biologischen Prozess oder für die Reaktion auf Therapiemaßnahmen dient. Biomarker können diagnostisch, therapiebegleitend, prognostisch und/oder prädiktiv sein (FDA-NIH Biomarker Working Group 2016).

Im Rahmen der Epilepsiediagnostik ist der Nachweis von epileptischen Anfällen ein diagnostischer Biomarker. Während der Therapie stellt das Ausbleiben von Anfällen einen begleitenden Biomarker dar. Ein prognostischer Biomarker sagt vorher, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich in einem untersuchten Kollektiv nach einem IPI eine Epilepsie entwickeln wird. Dieser Biomarker lässt aber keine sichere Aussage für einen einzelnen Patienten zu. Ein prädiktiver Biomarker hingegen identifiziert Patienten, die nach einem IPI eine Epilepsie entwickeln werden.

Ein Biomarker muss einfach zu gewinnen bzw. zu erfassen sein. In einer Übersichtsarbeit (Engel und Pitkänen 2020) sind einige Biomarker der EPG und Antiepileptogenese im Menschen und im Tiermodell dargestellt. Beschrieben werden einfach durchzuführende nicht- oder minimal-invasive Verfahren wie Oberflächen-Elektroenzephalographie, Magnetresonanztomographie, Hormonbestimmung aus Haaren sowie Protein- und RNA-Bestimmungen aus Blut- und Liquorproben (Bahari et al. 2018; Brennan et al. 2020; Costard et al. 2019; Feng et al. 2020). Die erfolgreiche Etablierung eines Biomarkers hängt im Wesentlichen von der Toleranz der Maßnahmen durch den Patienten und die entstehenden Kosten ab.

1.3 Grundlagen der Elektroenzephalographie (EEG)

Ein EEG stellt Feldpotentialdifferenzen im Gehirn zwischen einer Mess- und einer Referenzelektrode dar. Feldpotentiale entstehen, wenn sich das Membranpotential von Zellen durch Ionenströme ändert. In Neuronen erzeugen exzitatorische postsynaptische Ionenströme, ausgelöst durch Transmitterausschüttung aus der Präsynapse, einen Einstrom von Kationen als Ladungsträger in den Intrazellulärraum. Der Extrazellulärraum wird am Ort des Kationeneinstroms negativ, die Zellmembran depolarisiert. Bei inhibitorischen postsynaptischen Potentialen strömen Anionen ein, die Zellmembran polarisiert und das Feldpotential wird positiv. Positive Feldpotentiale werden dabei konventionsgemäß im EEG nach unten aufgetragen, negative Feldpotentiale nach oben. Bei streng paralleler Anordnung der Potentialgeneratoren, wie z.B. Pyramidenzellen im Kortex, sowie gleichzeitiger Polarisation bzw. Depolarisation mehrerer Neuronen addieren sich die Feldpotentiale.

Beim Oberflächen-EEG werden Mess- und Referenzelektroden direkt auf der Kopfhaut und einer elektrisch wenig aktiven Struktur wie z.B. dem Ohrläppchen befestigt. Dafür bietet das 10-20-

System ein standardisiertes Positionierungsverfahren für die Potentialableitung des Kortex (Zschocke 2012). Ein typisches Oberflächen-EEG beim Menschen zeigt Potentialdifferenzen im Wertebereich von ca. -200 bis +200 μV . Maßgeblich für die Amplitude sind neben der Anzahl der aktiven Neuronen und deren Ausrichtung auch Filtereigenschaften von Hirnhäuten, Knochen und Kopfhaut. Sie wirken als Tiefpass-Filter und schränken den nutzbaren Frequenzbereich auf ca. 0,5 bis 60 Hz ein.

Beim Intrakranial-EEG werden Subdural- und Intrakortikalelektroden direkt auf die Kortexoberfläche bzw. in das Hirngewebe eingebracht. Durch ein Vielfaches an Elektrodenkontakten lassen sich mit invasiven Elektroden bessere räumliche Auflösungen und durch direkten Gewebekontakt größere Frequenzbereiche aufzeichnen. Artefakte, wie sie durch schlechte elektrische Verbindung zwischen Elektrode und Kopfhaut beim Oberflächen-EEG entstehen, spielen keine Rolle. Jedoch können hohe Impedanzen der Elektroden sowie Immunreaktionen und Gliawachstum um die Elektrode als Fremdkörper auftreten. Dies ist bei langfristigen Implantationen zu beachten (Lehongre et al. 2022; Nurse et al. 2018).

Während eine Oberflächenelektrode nach dem 10-20-System bis zu 10 cm^2 Gewebeaktivität abbildet, sind mit tief implantierten Elektroden die Potentialänderungen von nur wenigen Neuronen ableitbar.

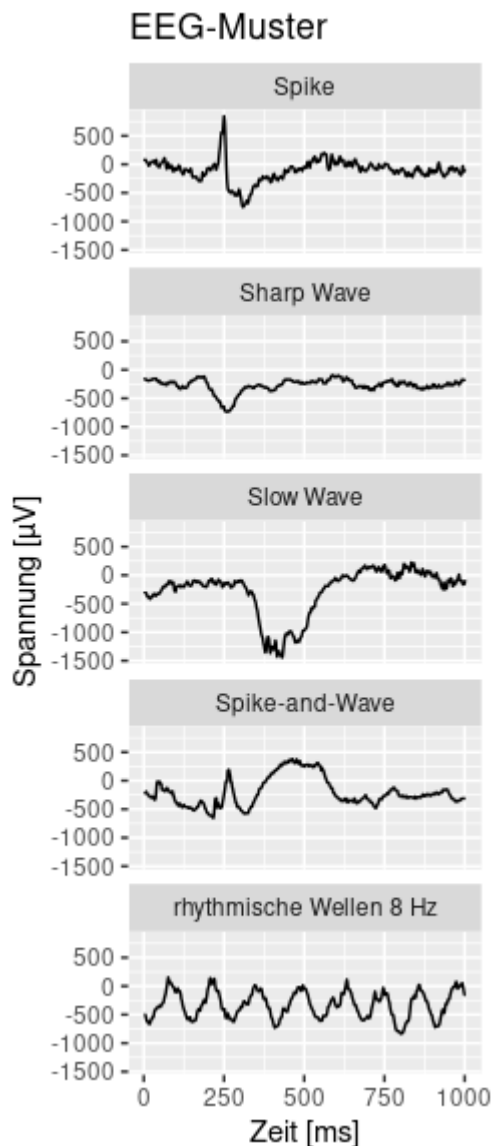


Abb. 1-2 Epilepsietypische EEG-Muster aus intrakranieller EEG-Ableitung des Gyrus dentatus der Ratte: Spikes, Sharp Waves und Spike-and-Wave-Muster. Rhythmische Oszillationen im Theta 8 Hz-Band sind sowohl im normalen als auch pathologischen EEG zu erwarten.

Je nach Zeitdauer und Amplitude der Potentialschwankungen werden deren graphische Darstellungen willkürlich als bestimmte EEG-Muster benannt. Die Nomenklatur ist konsensbasiert (Hirsch et al. 2013; Kane et al. 2017; Noachtar et al. 2004; Zschocke 2012). Die für diese Arbeit wichtigsten epilepsietypischen EEG-Muster sind Spikes (Dauer ca. 20-70 ms), Sharp Waves (ca. 70-200 ms) und Slow Waves (>200 ms), s. Abb. 1-2.

EEG-Muster stellen sich oft als periodische oder rhythmische Signale dar, die aus praktischen Gründen als Überlagerung von Sinuswellen mit unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Phasenverschiebung angesehen werden können. Mithilfe der Fourier-Analyse lassen sich diese Parameter berechnen. Die theoretische Obergrenze der zuverlässig darstellbaren Frequenzen ist durch das Nyquist-Theorem festgelegt. Sie beträgt die Hälfte der Aufzeichnungsrate (z.B. Obergrenze 128 Hz bei 256 Hz Aufzeichnungsrate). Aus Frequenz- und Amplitudenwerten lässt sich die spektrale Leistungsdichte (Power) für eine bestimmte Frequenz im Signal computergestützt bestimmen. Die Summe mehrerer Powerwerte in einem Frequenzbereich wird als „Power im Frequenzband“ bezeichnet.

Für verschiedene Funktionszustände des Gehirns lassen sich charakteristische Frequenzen und Amplituden erkennen. So sind beim menschlichen Oberflächen-EEG im Schlaf Wellen mit einer Frequenz von ca. 0,5-4 Hz (Delta-Frequenzband) und großer Amplitude zu erwarten. Ein leicht schläfriger, sehr entspannter Zustand zeigt deutliche Wellenmuster im Bereich 4-8 Hz (Theta-Band). Im wachen und entspannten Zustand mit geschlossenen Augen treten beim Menschen für gewöhnlich rhythmische Wellen mit ca. 8-12 Hz (Alpha-Band) auf. Das Alpha-Band wird bei Nagetieren aus Praktikabilitätsgründen dem Theta-Band zugerechnet, sodass sich Theta-Unterbander von 4-8 Hz und 8-12 Hz ergeben.

Bei Aufmerksamkeit und starker geistiger Anstrengung sind Wellenmuster mit 13-30 Hz (Beta-Band) und mehr als 30 Hz (Gamma-Band) zu erkennen. Die Obergrenze für das Gamma-Band ist nicht fest definiert und wird im Oberflächen-EEG durch die Filtereigenschaften des darunterliegenden Gewebes meist auf ca. 60 Hz beschränkt. Mit speziellen Verstärkern oder Subdural- und Intrakortikal-Elektroden sind Aktivitäten in noch höheren Frequenzbereichen darstellbar. Ab ca. 80 Hz lassen sich ripples und ab ca. 250 Hz high frequency oscillations (HFOs) ableiten, wobei manche Autoren nicht zwischen ripples und HFOs unterscheiden (Thomschewski et al. 2019).

Die o.g. Frequenzen der einzelnen Frequenzbänder sind in Klinik und Forschung sowohl für den Menschen als auch für Versuchstiere etabliert. Es lassen sich in der Literatur jedoch auch andere Angaben mit Abweichungen finden (s. Kap. 3.15.1, S. 38).

1.4 Epilepsiemodelle

Es werden in silico-, in vivo- und in vitro-Modelle unterschieden.

In silico-Modelle, die die Netzwerkaktivität von Neuronen simulieren, benötigen Daten zur Anatomie und molekularen Ausstattung der simulierten Zellen. Diese Modelle sind aufgrund beschränkter Rechenkapazitäten und ungenügender Kenntnis der Ionenkanalexpression und Synapsenausbildung derzeit nicht in der Lage, die komplexen Netzwerke von mehreren Millionen Zellen darzustellen (Beniaguev et al. 2021; Sanei 2013). Deshalb ist die Verwendung von Versuchstieren derzeit noch unumgänglich.

In vivo-Epilepsiemodelle kommen in unterschiedlichen Spezies zur Anwendung. Neben Weißbüschelaffen und Zebrafischen sind vor allem Nager wie Mäuse und Ratten geeignet, um die EPG und manifeste Epilepsie (MFE) nach chemisch induzierter Schädigung des Gehirns zu untersuchen (Ishikawa et al. 2020; Lévesque et al. 2016; Marescaux und Vergnes 1995; Yaksi et al. 2021).

1.4.1 Chemische Induktion einer Epilepsie

Die intraperitoneale Gabe des Parasympathomimetikums Pilocarpin stellt eine solche chemische Schädigung des Gehirns im Rahmen eines in vivo-Modells dar. Dabei kommt es zu einer dauerhaften Erregung muskarinerg Acetylcholinrezeptoren, die einen konvulsiven Status epilepticus (convulsive self-sustaining status epilepticus, cSSSE) hervorruft. Dadurch sind Mortalitätsraten zwischen 5% und 100% zu verzeichnen (Curia et al. 2008). Dagegen führt die subkutane Injektion von Kainat unter gleichzeitiger Lorazepam-Gabe zu einem cSSSE mit nachfolgender mTLE-HS bei verringerter Mortalität, sodass diese Methode als brauchbarer angesehen werden kann (Kienzler-Norwood et al. 2017; Lévesque et al. 2016).

1.4.2 Elektrische Stimulation zur Induktion einer Epilepsie

Weitere in vivo-Epilepsiemodelle beruhen auf dem Prinzip der elektrischen Stimulation des Tractus perforans (perforant pathway stimulation, PPS). Durch die PPS werden ASA ausgelöst. Sie verschwinden, sobald die PPS beendet wird. Dauert die PPS länger als 30 min, kommt es nach Beendigung dieser zum SSSE. Ein über mehrere Stunden dauernder SSSE kann mittels Benzodiazepinen unterbrochen werden. Die Tiere entwickeln dann nach einigen Tagen eine MFE mit SpEA (Norwood et al. 2011). Histopathologisch zeigen sich Hippokampussklerose mit Zellverlust im Hilus des Gyrus dentatus sowie extrahippokampale Schädigungen. Der Neuronenverlust in CA1 und CA3 als ein Charakteristikum der menschlichen Hippokampussklerose Typ 1 ist nur gering ausgeprägt (Bumanglag und Sloviter 2008).

1.4.3 30-30-8 h-Perforant Pathway Stimulation-Modell

Die Entstehung einer Hippokampussklerose Typ 1 in Ratten setzt eine PPS-Dauer von 8 h voraus. Bei einer PPS-Dauer von mehr als 3 h ist mit einer hohen Mortalität durch einen cSSSE zu rechnen. Norwood et al. etablierten deshalb ein PPS-Paradigma, das eine 30-minütige PPS jeweils 48 h und 24 h vor der 8 h-PPS vorsieht. Die 30-minütigen PPS bewirken eine epileptische Toleranz. Die Mechanismen, die dazu führen, sind bislang nicht bekannt. In ihrer Folge tritt während und nach der 8 h-PPS nur sehr selten ein SSSE auf. Dieser kann mit einer kurzen Isoflurannarkose unterbrochen werden. Die Mortalität wird damit deutlich gesenkt (Norwood et al. 2011).

Nach der 8 h-PPS beginnt eine Latenzphase variabler Länge, die ca. 13-25 Tage dauert. Es kann angenommen werden, dass während dieser Zeit eine EPG stattfindet, der dann SpEA folgen.

1.5 Versuche zur Epileptogenese-Erkennung mittels Elektroenzephalographie

Versuche zur Erkennung der EPG-Phase aus EEG-Ableitungen werden durch Fortschritte in angewandter Mathematik, Elektrotechnik und durch eine vergleichsweise einfache Datengewinnung zunehmend interessanter.

Arabadzisz et al. zeigten, dass im Kainat-Modell der TLE in Mäusen hippokampale Theta-Oszillationen während der EPG durch niederamplitudiges EEG mit unregelmäßigen Sharp Waves ersetzt werden. Die Anfälle begannen dort bei manifester Epilepsie mit hochamplitudigen, niederfrequenten Sharp Waves und gingen in Phasen mit Polyspikes über (Arabadzisz et al. 2005). Von abnehmenden Theta 4-12 Hz-Oszillationen sowie Spike-and-Wave-Muster während EPG und MFE berichten auch Chauvière et al. in einem Pilocarpin-Modell der TLE in Ratten (Chauvière et al. 2009). Ge et al. konnten eine Korrelation zwischen hippokampalen Spikes und anschließender Abnahme der Theta-Power zeigen (Ge et al. 2013). Rizzi et al. untersuchten in drei in vivo-Mo-

dellen (elektrische Stimulation der Amygdala, elektrische Stimulation des ventralen Hippokampus, intrazerebrale Injektion von Albumin), wie sich ein nicht linearer Dynamikparameter zwischen IPI und erstem SpEA veränderte, wobei die EPG-Phase max. 6 Tage dauerte. Es konnte eine starke Korrelation zwischen Dynamikänderung, fortschreitender EPG und Schweregrad der Epilepsie gezeigt werden (Rizzi et al. 2019).

Milikovsky et al. berichteten von abnehmender Theta-Power während der EPG. Die Abnahme korrelierte mit der EPG-Dauer in EEG-Daten aus fünf Epilepsie-Modellen in Mäusen und Ratten. In derselben Arbeit wurden Spikes als EPG-Biomarker untersucht. Die Eignung der Spikes wurde wegen großer inter- und intraindividuelle Variabilität bei 36 untersuchten Tieren als gering eingeschätzt. Der Verlauf der Power-Werte in den Delta-, Beta- und Gamma-Frequenzbändern zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontroll- und Versuchstieren (Milikovsky et al. 2017).

Lu, Bauer, Neubert et al. analysierten ausgewählte hippocampale EEG-Intervalle mit Methoden des maschinellen Lernens in sechs Ratten, die nach PPS eine mTLE-HS entwickelten. Die Erkennung der EPG-Phase aus dem EEG gelang prinzipiell. Die Erkennungsleistung schwankte zwischen den Versuchstieren stark (Lu et al. 2019). In einer anschließenden Arbeit wurde versucht, normales EEG, EEG kurz nach einem IPI und EEG kurz vor dem ersten SpEA zu unterscheiden. Die Untersuchungen endeten mit einem aussichtsreichen Ergebnis. Vermutlich beeinflusste das Vorliegen von Spike- und Spike-and-Wave-Mustern während der EPG-Phase die Entscheidungen des verwendeten Programms (Lu et al. 2020a).

Duncan et al. untersuchten Oberflächen- und Intrakranial-EEGs von sechs Patienten mit Schädelhirntraumata anhand einer computergestützten nicht linearen Methode. Dabei wurde gezeigt, dass Änderungen der Spike-Morphologie mit dem Auftreten von posttraumatischer Epilepsie korrelierten (Duncan et al. 2018).

Klotz et al. zeigten, dass das Auftreten von hochfrequenten Ripple-Mustern (80-500 Hz) im Oberflächen-EEG mit dem späteren Auftreten von SpEA korrelierte. Untersucht wurden Kinder, die einen ersten unprovokierten Anfall erlitten hatten (Klotz et al. 2021).

1.6 EEG-Biosignale als Zeitreihen, Feature Extraction

Die im Routine-EEG von der Kopfoberfläche, in besonderen Fällen auch in tiefen Hirnregionen erfassten Potentialdifferenzen entstehen durch die Interaktion vieler Neuronen. Sie werden mit einer Samplingrate von bis zu 1000 Hz aufgenommen und erzeugen somit Zeitreihen mit bis zu 1000 Datenpunkten pro Sekunde.

In solchen Zeitreihen sind Oszillationen oder einzelne Muster wie Spike-and-Waves erst am Verlauf der Messwerte innerhalb eines Intervalls zu erkennen. Ein menschlicher Beobachter identifiziert solche Muster anhand einer typischen Form, nachdem er diese abstrahiert und deren Wiedererkennung erlernt hat. Im technischen Sinne entspricht diese Abstrahierung einer Feature Extraction und ist für die effektive Modellierung von Zeitreihen hilfreich. Eine Feature Extraction sorgt für die Verkleinerung der Datenmenge bei weitgehendem Informationserhalt.

Idealerweise lässt sich ein EEG-Intervall durch Feature Extraction in wenige Kennzahlen (Features) umwandeln (Transformation), deren Werte sich je nach Gestalt der Intervalle ändern. Diese Features können als Ausgangspunkt für eine weitere Modellierung dienen, die ihrerseits wieder auf einer Abstrahierung und Kombination von Features beruht.

1.7 Klassifikatoren und Gütemaße

Ein Klassifikator ist in der Lage, bekannte oder unbekannte Daten aus zwei oder mehr Kategorien zu unterscheiden. Klassifikationsalgorithmen können durch unterschiedliche Gewichtung einzelner Variablen und deren Zusammenhänge fast beliebig komplex sein. Gütemaße solcher Klassifikatoren sind u.a. die Sensitivität (Empfindlichkeit, Richtig-positiv-Rate) und Spezifität (Genauigkeit, Richtig-negativ-Rate). Beide werden aus den Verhältnissen zwischen richtigen und falschen Klassifikationsergebnissen abgeleitet, s. Tab. 1-1 S. 13, mod. nach (Beurteilung eines binären Klassifikators 2022).

Als weiteres Gütemaß für die in dieser Arbeit verwendeten Modelle kommt der Matthews Correlation Coefficient (MCC) zum Einsatz, um der Ungleichverteilung von Datenpunkten unterschiedlicher Klasse Rechnung zu tragen (Boughorbel et al. 2017; MAQC Consortium 2010; Matthews 1975). Ein MCC von 1 bedeutet „perfekte Klassifikation“ und ein MCC von 0 eine Klassifikation „genau Ratewahrscheinlichkeit“. Der MCC für eine vollständig falsche Klassifikation errechnet sich für K Klassen als $-1/(1-K)$.

Tab. 1-1 Gütemaße, modifiziert nach „Beurteilung eines binären Klassifikators“, 2022. RP: richtig positiv, RN: richtig negativ, FP: falsch positiv, FN: falsch negativ

Name	Formel	Andere Bezeichnungen
Korrektklassifikationsrate	$\frac{RP + RN}{RP + FP + RN + FN}$	Accuracy
Falsch-positiv-Rate	$\frac{FP}{RN + FP}$	False positive rate
Sensitivität	$\frac{RP}{RP + FN}$	Richtig-positiv-Rate, Empfindlichkeit
Spezifität	$\frac{RN}{RN + FP}$	Richtig-negativ-Rate
Positiver Vorhersagewert (PPV)	$\frac{RP}{RP + FP}$	Positiver prädiktiver Wert; <i>positive predictive value</i>
Negativer Vorhersagewert (NPV)	$\frac{RN}{RN + FN}$	Negativer prädiktiver Wert; <i>negative predictive value</i>
Matthew's Correlation Coefficient (MCC)	$\frac{RP \times RN - FP \times FN}{\sqrt{(RP + FP) \times (RP + FN) \times (RN + FP) \times (RN + FN)}}$	
Matthew's Correlation Coefficient (MCC) für K Klassen	$\frac{c \times s - \sum_k^K p_k \times t_k}{\sqrt{(s^2 - \sum_k^K p_k^2) \times (s^2 - \sum_k^K t_k^2)}}$	
	c	Anzahl richtig klassifizierter Beobachtungen
	s	Anzahl aller Beobachtungen
	K	Anzahl an Klassen
	p _k	Zuweisungen zu Klasse k (RP + FP)
	t _k	Anzahl von Beobachtungen mit Klasse k
Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC)		Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve; dargestellt in Form der Richtig-positiv-Rate als Funktion der Falsch-Positiv-Rate.

1.8 Maschinelles Lernen

Maschinelles Lernen ist ein allgemeiner Begriff für das Extrahieren von Informationen aus vorhandenen Trainingsdaten. Dabei sollen Gesetzmäßigkeiten und Muster in Trainingsdaten erkannt und in Merkmale (Features) extrahiert werden. Die extrahierten Features sind im Idealfall allgemeingültig und erlauben die Erstellung eines generalisierten statistischen Modells und dessen Anwendung auf unbekannte Testdaten.

Beim Supervised Learning liegen Trainings- und Testdaten vor, deren Klassenzugehörigkeit bekannt ist. Während des Trainings werden automatisiert mehrere Modelle erstellt und letztlich das Modell mit der geringsten Fehlerrate ausgewählt. Sofern hohe Spezifität oder Sensitivität gewünscht sind, können Modelle mit entsprechend hohen Gütemaßen gewählt und für die Klassifikation von unbekanntem Daten verwendet werden.

Beim Unsupervised Learning ist nicht bekannt, ob und in wie viele Klassen sich ein Datensatz unterteilen lässt. Clustering-Verfahren versuchen mittels Distanzmaßen wie z.B. Euklid'scher Distanz, eine Trennung zu ermöglichen. Dabei muss vorher eine sinnvolle Anzahl von Clustern festgelegt werden. Im Extremfall werden sonst genauso viele Cluster wie Beobachtungen gefunden (Sanei 2013).

1.8.1 Overfitting, Underfitting

Für alle Ansätze des maschinellen Lernens gilt, dass ein „Überlernen“ (Overfitting) zu einer guten oder perfekten Klassifikation der Trainingsdaten führt, während Testdaten nur unzureichend klassifiziert werden. Die Daten des Trainingsdatensatzes werden „auswendig gelernt“. Dabei werden jedoch keine Zusammenhänge erkannt. Eine Übertragung von allgemeingültigem Gelernten auf unbekannte Testdaten ist nicht möglich. Ein solches Modell wird als „nicht-generalisierend“ bezeichnet und sollte nicht für weitere Analysen eingesetzt werden.

„Unterlernen“ (Underfitting) bedeutet bei einem Modell eine schlechte Klassifikation sowohl der Trainingsdaten als auch der Testdaten. Es werden hierbei irrelevante oder nicht genügend Informationen extrahiert, um Daten mit deutlich mehr als Ratewahrscheinlichkeit richtig klassifizieren zu können.

1.8.2 Random Forest, Entscheidungsbäume

Random Forest ist ein Verfahren zur Klassifikation von Beobachtungen mit mehreren Variablen anhand von Entscheidungsbäumen. Es wurde durch Breiman beschrieben (Breiman 2001).

Ein Entscheidungsbaum ähnelt einem Flussschema nach dem Entweder-Oder-Prinzip, bei dem entlang eines eindeutigen Entscheidungspfades eine endgültige Entscheidung getroffen wird, wie z.B. erkrankt/nicht erkrankt oder behandlungsbedürftig/nicht behandlungsbedürftig (s. Abb. 1-3, mod. nach Wikipedia: (Entscheidungsbaum 2022)).

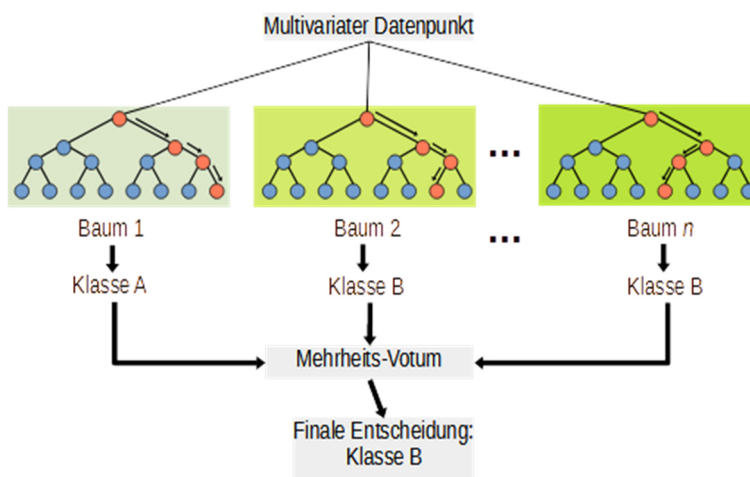


Abb. 1-3 Random Forest: Wald von Entscheidungsbäumen. Modifiziert nach Wikipedia: „Entscheidungsbaum“, 2022.

Zur Erstellung eines einzelnen Entscheidungsbaums werden eine oder mehrere der verfügbaren Variablen zufällig ausgewählt. Je mehr Variablen ausgewählt werden, desto verästelter ist der Entscheidungsbaum. Es müssen aber keinesfalls immer alle Variablen gewählt werden. Anhand der Trainingsdaten werden

durch Optimierungsverfahren für jede der gewählten Variablen Grenzwerte für die Entscheidung zur Klassenzugehörigkeit definiert. Zunächst wird der Grenzwert für die erste gewählte Variable bestimmt. Dieser Grenzwert erlaubt es mit einer Wahrscheinlichkeit, die meist nur wenig besser als die Ratewahrscheinlichkeit ist, eine Klassenzugehörigkeit der Beobachtung zu bestimmen. Für die nächste Variable wird ebenso verfahren, bis alle gewählten Variablen zur Entscheidung beitragen. Für den nächsten Entscheidungsbaum werden erneut Variablen zufällig ausgewählt, anhand derer der Entscheidungsbaum die Klassenzugehörigkeit der Beobachtungen feststellt.

Die Klassifikationsleistung eines einzelnen Baumes ist meist gering, sodass es häufig zu falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen kommt. Dennoch führt die Mehrheitsentscheidung aller Bäume eines Random Forest zu einer hohen Klassifikationsleistung. Ein Vorteil des Random Forest-Verfahrens ist die gute Parallelisierbarkeit, welche zu einem schnelleren Training und schnellerer Verarbeitung großer Testdatenmengen führt. Darüber hinaus lassen sich die Entscheidungswege leichter als bei anderen Methoden nachvollziehen. Das Gradientenboosting

führt zu besseren Erkennungsleistungen und schnellerem Training, indem die Fehler älterer Entscheidungsbäume in den Aufbau der nachfolgenden Bäume einbezogen werden (Breiman 2001; Mason et al. 1999).

1.8.3 Neuronales Netz

Ein neuronales Netz lässt sich mit einer Ansammlung von biologischen Neuronen vergleichen. Diese sind durch Synapsen verbunden. Je nach Position, Anzahl und Transmitter der Synapsen lässt sich die Zellmembran der nachfolgenden Neuronen polarisieren oder depolarisieren. Dabei ist die Zellmembranänderung die Summe der erregenden und hemmenden Effekte aller vorgelegerten verbundenen Zellen.

Für ein künstliches neuronales Netz als Klassifikator werden solche Neuronen und Verschaltungen

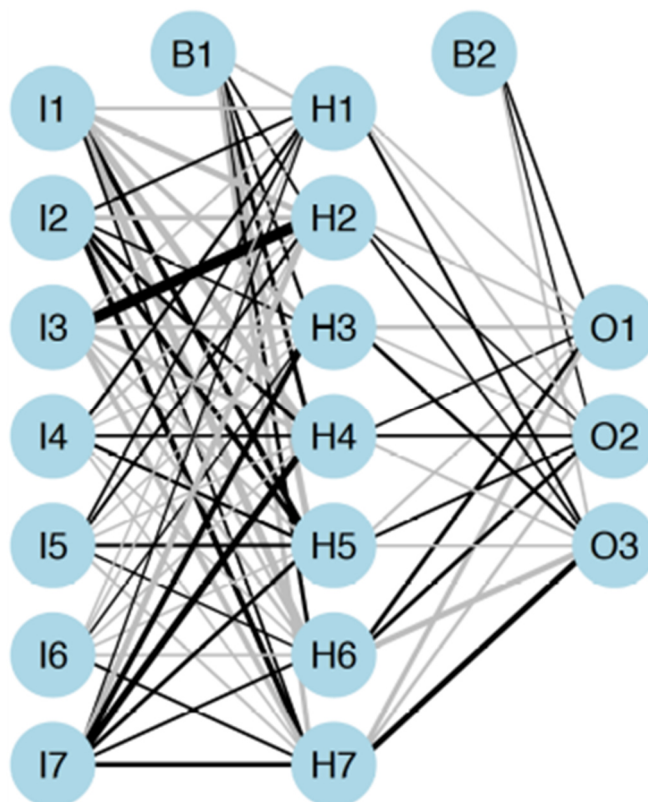


Abb. 1-4 Neuronales Netz mit 7 Eingabeneuronen I1-I7, 8 Interneuronen (B1 und H1-H8) und 3 Ausgabeneuronen (O1 bis O3). Jedes Neuron ist mit jedem Neuron der nachfolgenden Schichten verbunden („Fully Connected Neural Net“). Als Rechenfunktion wird eine Exponentialfunktion genutzt, die Dicke der Verbindungen symbolisiert den Wert des Koeffizienten.

simuliert. Die Eingangsschicht besteht aus genauso vielen künstlichen Neuronen wie Variablen in den Trainingsdaten. Danach können weitere Neuronenschichten mit beliebig vielen Interneuronen folgen. Die letzte Ausgangsschicht enthält genauso viele Neuronen wie Klassen in den Trainingsdaten vorhanden sind. An jedem künstlichen Neuron wird eine Rechenfunktion wie z.B. Logarithmierung oder Potenzierung mit dem Eingabewert durchgeführt. Je nach Komplexität des neuronalen Netzes wird das Ergebnis an ein oder mehrere nachfolgende Neuronen der folgenden Schichten weitergegeben. Die Ausgangsschicht gibt für jede Klasse eine prädiktive Wahrscheinlichkeit aus. Der Maximalwert bestimmt das Klassifikationsergebnis.

Die Verknüpfungen zwischen den Neuronen können beliebig komplex gestaltet werden (Abb. 1-4). Je komplexer das Netz konfiguriert ist, desto schwieriger wird die Interpretation der Rechenschritte im Netz (Féraud und Clérot 2002).

2 Zielstellung der Arbeit und Hypothesen

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, einen prädiktiven Biomarker im Elektroenzephalogramm für die Erkennung der EPG-Phase im PPS-Tiermodell der mTLE-HS zu finden.

Dieser Biomarker soll ein Zeitfenster eröffnen, in dem Untersuchungen zu pathogenen Mechanismen der EPG und nachfolgend deren therapeutische Beeinflussung erfolgen können.

Wie in Kap. 1.5 dargelegt existieren in der Literatur bereits Berichte zur Elektroenzephalographie und möglichen Biomarkern während der EPG. Die Autoren Lu, Bauer, Neubert et al. beschrieben eine Methode des Deep Learnings zur Unterscheidung von transformiertem nicht-iktalem EEG in der EPG und bei MFE im Tiermodell (Lu et al. 2019). Eine vergleichende Untersuchung von iktalem EEG auf Biomarker in der EPG und MFE im Tiermodell der mTLE-HS ist in den bisher vorliegenden Studien noch nicht erfolgt.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb die Eignung von iktalem EEG als Biomarker der EPG untersucht werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass ASA nach einem IPI einen prädiktiven Biomarker für eine beginnende EPG darstellen.

Zusätzlich sollen die Ergebnisse von Lu et al. unter Verwendung eines anderen Algorithmus und im Rahmen eines größeren Datensatzes bestätigt werden.

Dazu wurden folgende Hypothesen aufgestellt und überprüft:

1. ASA und SpEA im Rattenmodell der mTLE-HS lassen sich in optisch unterscheidbare EEG-Segmente unterteilen.
2. ASA und SpEA lassen sich in der Art und Abfolge der optischen Segmente unterscheiden.
3. ASA und SpEA lassen sich nach EEG-Transformation durch einen Computeralgorithmus unterscheiden.
4. Nicht-iktales EEG aus BL, EPG und MFE lässt sich nach Transformation durch einen Computeralgorithmus unterscheiden und ermöglicht die Erkennung einer EPG.

3 Material und Methoden

Die Angaben zu Implantation von tiefen Stimulations- und Ableitelektroden, Versuchstieren, Operation, perforant pathway stimulation (PPS), EEG-Ableitung und Auswertung entstammen teilweise meiner am 15. August 2015 dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegten Masterarbeit mit dem Titel "Untersuchungen zur Epileptogenese in Ratten nach elektrischer Tractus-perforans-Stimulation" (Neubert 2015). Die Angaben wurden in der vorliegenden Arbeit ergänzt und erweitert.

3.1 Versuchsübersicht

Für die Versuche wurden männliche Ratten vom Stamm „Sprague Dawley“ verwendet. Stimulationselektroden wurden in den Tractus perforans implantiert. Zusätzlich erfolgte je nach Fragestellung anderer Projektteile die Implantation von Stimulationselektroden in den Gyrus dentatus (s. Kap. 3.5, S. 21 und Tab. 4-1, S. 46). Für die unipolare Hippokampus-EEG-Ableitung erfolgte die Implantation eines drahtlosen Senders. Nach einer postoperativen Erholungsphase (Baseline, BL) wurde durch elektrische Stimulation des Tractus perforans (PPS) eine Epileptogenese (EPG) ausgelöst. Akut symptomatische Anfälle (ASA), die während der BL auftraten, wurden als „ASA BL“ bezeichnet und Anfälle bis 48 h nach einer PPS als „ASA EPG“. Eine durchgehende Aufzeichnung des EEG erlaubte die Erkennung des ersten aufgetretenen spontanen epileptischen Anfalls (SpEA), der den Beginn einer manifesten Epilepsie (MFE) markierte. Am Endpunkt des Experiments wurden die Tiere für weitere Untersuchungen, die nicht Bestandteil dieser Arbeit waren, verwendet. Der Endpunkt war durch die Fragestellung der anderen Projektteile festgelegt. Der Zeitstrahl des Versuchsablaufs wird in Abb. 3-1 dargestellt.

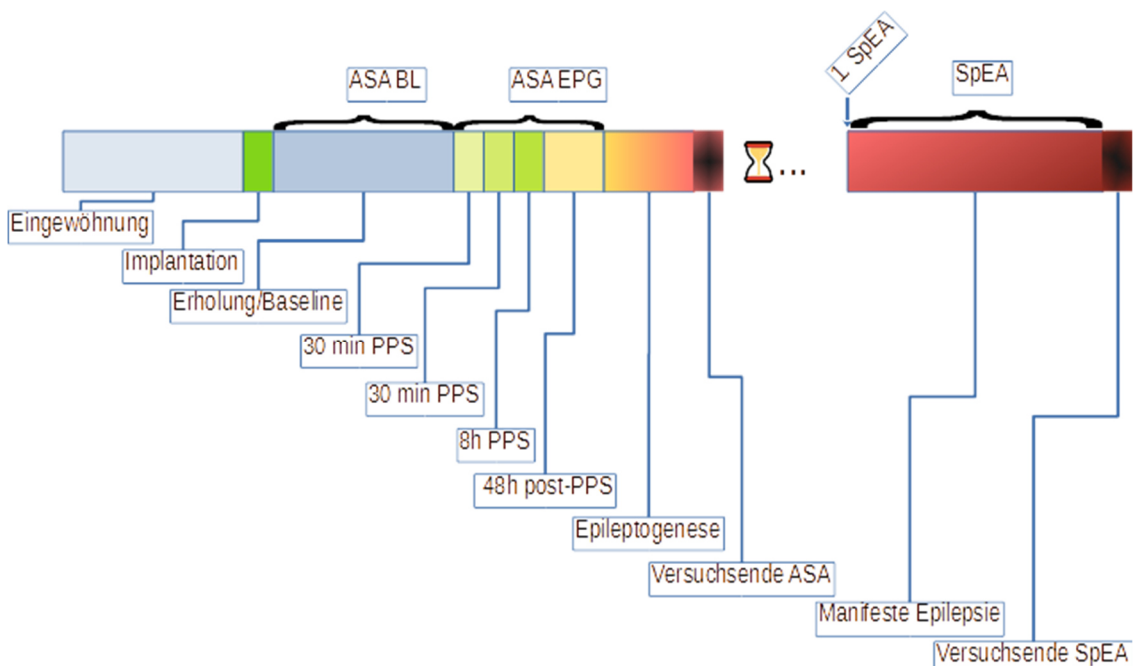


Abb. 3-1 Zeitstrahl des Versuchsablaufs und Messzeiträume. Nach Elektrodenimplantation wurden BL-EEG und ASA BL aufgezeichnet. Die BL-Phase endete mit der ersten 30 min-PPS. Anfälle in der Zeit nach der ersten 30 min-PPS bis 48 h nach Ende der 8 h-PPS wurden als ASA EPG gezählt. Als EPG-EEG wurde der Zeitraum nach Ende der 8 h-PPS bis zum ersten SpEA aufgezeichnet. Anfälle später als 48 Stunden nach 8 h-PPS wurden als SpEA gezählt, die Zeit danach bis zum Versuchsende als MFE. ASA: Akut symptomatische Anfälle, SpEA: Spontane epileptische Anfälle, BL: Baseline, EPG: Epileptogenese, MFE: Manifeste Epilepsie, PPS: perforant pathway stimulation

Die Auswertung der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnungen erfolgte manuell. Dazu wurden täglich das EEG der vorausgegangenen 24 Stunden bewertet, wobei gezielt nach Anfallsmustern gesucht und deren Zeitpunkte notiert wurden.

Die Rohdaten der Anfallsmuster wurden für die Hypothesen 1 und 2 extrahiert, einzelne Segmente nach einem angepassten Schema annotiert und aus den Annotationen ein Modell generiert.

Für die Modellierung „ASA/SpEA“ (Hypothese 3) wurden die Rohdaten der Anfallsmuster in Intervalle unterteilt, Features extrahiert und ein Modell erstellt.

Die Modellierung von nicht-iktalem EEG aus verschiedenen Phasen der Pathogenese (Hypothese 4) erforderte ebenfalls eine Unterteilung in Intervalle sowie Feature Extraction. Das weitere Preprocessing umfasste das Entfernen von Anfallsintervallen und Bereichen mit Artefakten.

3.2 Verwendetes Epilepsiemodell

Für die Erzeugung einer mTLE mit HS wurde das 30-30-8 h-PPS-Modell verwendet (Kap. 1.4.3, S. 10).

3.3 Versuchstiere

Für die Versuche wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (Harlan Winkelmann GmbH, Borchon, Deutschland oder Charles River Deutschland, Sulzfeld, Deutschland) mit einem Gewicht von 350 g bis 450 g bei Lieferung verwendet. Die Tiere wurden vor der Operation in Kunststoffboxen („Typ 4“, 55 x 33 x 20 cm, Ehret, Deutschland) mit Gitterdeckeln („Typ 4 Standard“, 55,7 x 33,2 x 0,5 cm, Ehret, Deutschland) in Gruppen von 2 bis 6 Tieren gehalten. Nach der Operation erfolgte die Haltung einzeln in doppelthohen Typ-3-Käfigen (Kunststoff, hauseigene Anfertigung). Die Unterbringung erfolgte stets so, dass jedes Tier mindestens einen Artgenossen in Hör- und Sichtweite hatte. Futter (LASQCdiet Rod16 bestrahlt, LAS-vendi, Soest/Westfalen, Deutschland) und Wasser (pH 3,0 bis 3,5) standen unbegrenzt zur Verfügung. Die Haltung erfolgte in Räumen mit zwölfstündigem Hell-Dunkel-Wechsel und bei Temperaturen zwischen 19 und 25 °C. Die Käfigstreu (z.B. Weichholzgranulat, ZO-ONLAB GmbH, Castrop-Rauxel, Deutschland) wurde wenigstens einmal wöchentlich gewechselt. Die Haltung und Behandlung der Versuchstiere erfolgte gemäß dem in Deutschland geltenden Tierschutzgesetz. Sämtliche Prozeduren und Eingriffe wurden vom Regierungspräsidium Gießen genehmigt (Ordnungsnummern 73/2013 und 23/2017).

3.4 Herstellung von Stimulations- und Ableitelektroden

Die Ableitelektroden (20 mm Länge, 0,25 mm Durchmesser; E363-1-SPC Elec, PlasticsOne, Roanoke, VA, USA) bestanden aus Edelstahl draht mit Stecksockel und waren mit Polymid (Schichtdicke 0,01 mm) isoliert. Vor der Implantation in den Gyrus dentatus wurde die Spitze auf einer Länge von ca. 1 mm abisoliert. Für die Herstellung der bipolaren Stimulationselektroden wurden ebenfalls polymid-isolierte Edelstahlelektroden benutzt (25 mm Länge, 0,125 mm Durchmesser,

Isolierungsschichtdicke 0,005 mm; E363-3-SPC, PlasticsOne). Die Isolierung wurde an der Spitze auf einer Länge von ca. 1 mm entfernt, die Elektrodenspitzen in eine feingeriffelte Klemme (Zahnabstand ca. 0,7 mm) eingespannt und beide Elektrodenenden verdrillt. Der Abstand zwischen den Spitzen betrug dadurch ca. 0,7 mm. Für die Erdelektrode wurde ein Stecksockel (E363-0 Socket Contact Skewed, PlasticsOne) gründlich mit Lötwasser (Lötwasser, 24220051, Felder GmbH Löttechnik, Oberhausen, Deutschland) gereinigt und getrocknet. Anschließend wurde ein 10 cm langes Stück Silberdraht (AG-5W, Science Products, Hofheim, Deutschland) mit Lötzinn (Lötzinn bleifrei SN99Cu1, Stannol, Wuppertal, Deutschland) in den Sockel eingelötet.

3.5 Elektrodenpositionen

Tab. 3-1 Koordinaten für die Elektrodenpositionen, ermittelt nach Paxinos und Watson 1997. PP: Perforant pathway, DG: Gyrus dentatus

Elektrodenposition Zweck	/ anterior-posterior	medial-lateral	dorsal-ventral
Stimulation PP links	unmittelbar rostral der Lambdanaht	-4,5 mm	ca. 3,5 mm
Stimulation PP rechts	unmittelbar rostral der Lambdanaht	+4,5 mm	ca. 3,5 mm
Ableitung DG links	-3 mm	-2 mm	ca. 4,5 mm
Ableitung DG rechts	-3 mm	+2 mm	ca. 4,5 mm
Stimulation DG-Stimulations-Gruppe links	-3 mm	-2 mm	ca. 4,5 mm
Stimulation DG-Stimulations-Gruppe rechts	-3 mm	+2 mm	ca. 4,5 mm
Ableitung DG-Stimulationsgruppe links	-5,2 mm	-3 mm	ca. 4,5 mm
Ableitung DG-Stimulationsgruppe rechts	-5,2 mm	+3 mm	ca. 4,5 mm
Referenzelektrode des Transmitters	zwischen Stimulation links und Ableitung links	zwischen Stimulation links und Ableitung links	ca. 0,5 mm
Erdelektrode kabelgebundene Ableitung	rostral von Bregma	rostral von Bregma	ca. 0,5 mm
Halteschraube	zwischen Stimulation rechts und Ableitung rechts	zwischen Stimulation rechts und Ableitung rechts	ca. 0,5 mm

3.6 Elektroden- und Transmitter-Implantation

Das Versuchstier wurde zunächst gewogen und mit einem Gemisch aus Sauerstoff und 5% Isofluran (Forene, AbbVie, Wiesbaden, Deutschland) narkotisiert. Zur Analgesierung kam Buprenorphin (0,167 mg/kg KG, Temgesic, Reckitt Benckiser, Heidelberg, Deutschland) zur Anwendung. Die Injektion erfolgte subkutan in den Schulterbereich rechts. Die Kopfhaut wurde vom Nacken bis zwischen die Augen und die linke Flanke vom kaudalen Brustkorbanatz bis zum Oberschenkel des Hinterbeins mit einem handelsüblichen Haarschneider rasiert. Die Schmerzfreiheit wurde durch Testen des Zwischenzehenreflexes festgestellt. Die Lagerung während der Operation erfolgte bäuchlings auf einer Wärmematte (ThermoLux Wärmeunterlage 463265, Witte + Sutor GmbH, Murrhardt, Deutschland). Die Fixierung des Kopfs erfolgte in einem stereotaktischen Rahmen (David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA). Dazu wurden die oberen Schneidezähne in den Zahnbügel gehängt und der Kopf durch Einbringen der Haltebalken in die Gehörgänge fixiert. Die kontinuierliche Narkose wurde durch Zuleitung eines Isofluran-Sauerstoff-Gemischs (Konzentration zwischen 1,5% und 5% bis zur tiefen Narkose) mittels einer übergeschobenen Metallmaske auf dem Zahnhaltebalken gewährleistet. Dexpanthenol-Salbe (Bepanthen Augen- und Nasensalbe, Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland), aufgetragen auf beide Augen, verhinderte die Austrocknung. Die rasierte Haut wurde desinfiziert (Kodan, Schülke & Mayr, Nordstedt, Deutschland), die Kopfhaut mit einer Gefäßklemme gegriffen und mithilfe einer Schere mandelförmig entfernt, sodass Bregma (Kreuzung sagittale und Koronarnaht) und Lambda (Kreuzung sagittale und Lambdanaht) sichtbar waren. Anschließend erfolgten die Entfernung des Periosts und die Fixation der Ränder mit Klemmen. Auftretende Blutungen des Knochens wurden gestillt, Bregma und Lambda wurden auf gleiche Höhe eingestellt. Mit einem Bohrer (Model 1471 Stereotaxic Drill, David Kopf Instruments) und einem diamantbesetzten Kugelkopffräser (Durchmesser 1 mm, Proxxon, Föhren, Deutschland) wurden unter Schonung der Dura sieben Löcher in den Schädelknochen gebohrt. Für die bilateralen Ableitelektroden betragen die horizontalen Koordinaten ausgehend von Bregma entweder 3 mm kaudal und 2 mm lateral, oder -5,2 mm kaudal und 3 mm lateral (s. Tab. 3-1, S. 21).

Die Implantation der bilateralen Tractus-perforans-Stimulationselektroden erfolgte 4,5 mm lateral und direkt vor der Lambdanaht. Die Löcher für die posterioren Erd- und Befestigungsschrauben (3,2 mm Länge, 1 mm Gewindedurchmesser, Screw 0-80X1-8 1212 080 X.125, PlasticsOne) wurden leicht lateral versetzt auf einer gedachten Linie zwischen ipsilateralem Ableit- und Stimulationselektroden-Loch gesetzt. Das Loch für eine zweite Erdelektrodenschraube wurde rostral der linken Hälfte der rostralen Koronarnaht gesetzt. Die Bohrlöcher für Stimulati-

onselektroden wurden von Hand auf ca. 1,5-fache Bohrkopfbreite in lateraler Richtung verbreitert, um ein widerstandsloses Einbringen der Stimulationselektroden zu ermöglichen. Blutungen während des Bohrens wurden durch Kompression mit sterilen Tupfern gestillt.

Für die Transmitter-Implantation wurde ein 5 cm langer Hautschnitt 2 cm linkslateral der Wirbelsäule zwischen Brustkorb und Beckenkamm gesetzt. Es folgte die stumpfe Präparation einer Tasche für den Transmitter zwischen oberflächlicher und tiefer Faszie in ventrale Richtung. In gleicher Weise wurde dorsal für die Transmitterantenne eine kleinere Tasche präpariert. Mit einem Skin-Tunneler (Skin Tunneling Needle 4,8 x 3,2 mm, Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Deutschland) wurde auf der linken Kopfseite beginnend subkutan ein Kanal zuerst in Richtung Schulter, dann in Richtung Transmittertasche präpariert, um später ein Liegen der Transmitterkabel auf der Wirbelsäule zu vermeiden. Die Fixation des Skin-Tunnelers erfolgte temporär so, dass dessen Spitze in der Transmitter-Tasche sichtbar blieb. Anschließend wurde der mit Kodan oder Octenisept desinfizierte Transmitter (A3028R-FB, Open Source Instruments, Inc., Watertown, MA, USA) in die Tasche geschoben. Die Transmitterkabel wurden in den Skin-Tunneler eingeführt und der Skin-Tunneler Richtung Kopf gezogen. Die Kabel befanden sich anschließend im Stichkanal. Die Enden wurden mit einer Bulldog-Klemme festgeklemmt, um ein Zurückgleiten in den Kanal zu verhindern. Die Erdelektrodenschraube des Transmitters wurde in das linke dafür vorgesehene Bohrloch gedreht, sodass der Schraubenkopf ca. 0,5-1 mm über der Schädeldecke stand. Die Transmitterantenne wurde in die dorsale Tasche gelegt und der Transmitter mit einer Subkutannaht fixiert (Nahtmaterial resorbierbar: PGA Resorba, Karl Hamacher, Solingen, Deutschland oder nichtresorbierbar: Silkam, Braun Aesculap, Rubi, Spanien). Die Adaptionsnaht der Cutis erfolgte mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial.

Anschließend wurde die rechte Befestigungsschraube ca. 1 mm in das entsprechende Bohrloch gedreht. Die rostrale Befestigungsschraube diente gleichzeitig als Erdelektrode. Sie wurde mit dem gelöteten Silberdraht fest umwickelt und das freie Drahtende lateral oder rostral mit einer Pinzette unter die Haut geschoben.

Die Stimulations- und Ableitelektroden wurden in stereotaktische Arme (David Kopf Instruments) eingespannt, exakt senkrecht ausgerichtet, über den Bohrlöchern positioniert und bis an den unteren Rand der Schädeldecke direkt über der Dura abgesenkt. Die Positionierung der Elektroden erfolgte für jede Seite einzeln nacheinander. Ein Stimulusgenerator (Grass S88, Grass Telefactor/Grass Instruments, West Warwick, RI, USA) wurde über einen Stimulusisolator (Modell SIU5, Grass Instruments) mit den Stimulationselektroden verbunden (Kabel: bipolar, 363A-2-340-2, PlasticsOne). Es folgte die Verbindung der Ableitelektrode mit einem Steckkabel (363A-

2-343-2, PlasticsOne) direkt an einen Differenz-Verstärker (Model 440 Instrumentation Amplifier, Brownlee Precision/Neurophase, Santa Clara, CA, USA) und die Erdung über ein Krokodilklemmenkabel vom linken Ohrhaltebalken zum Masseeingang des Verstärkers. Die Eingangssignale wurden 10-fach verstärkt. Die Darstellung der Impulse und Neuronenantwort erfolgte nach Digitalisierung (PowerLab/4SP, ADInstruments, Oxford, UK) durch die Software Scope (ADInstruments) an einem Computer (Macbook Pro, Apple). Für die Doppelimpulsabgabe wurde der Stimulusgenerator auf eine Frequenz von 0,5 Hz, Einzelimpulsabstand 40 ms, Impulsdauer 0,1 ms, Rechteckimpuls und 20 V Spannung eingestellt. Der Differenzverstärker filterte die Eingangssignale mit einem Bandpass-Filter von 1 Hz bis 10 kHz.

Anschließend wurden die Stimulationselektroden zunächst um 2 mm abgesenkt. Es folgte die Aktivierung einer Dauerstimulation mit 0,5 Hz und weitere Absenkung der Stimulationselektrode bis ein Feldpotential, resultierend aus der Depolarisation von Körnerzellen, sichtbar war. Nach Erreichen der maximalen Feldpotential-Amplitude wurde die Ableitelektrode soweit abgesenkt, dass der Population Spike eine maximale Amplitude erreichte. Anschließend wurde die Stimulationselektrode solange abgesenkt oder angehoben, bis das Feldpotential erneut ein Maximum erreichte. Diese Einstellung zeigte die optimale Position von Stimulations- und Ableitelektrode an. Sofern während der Positionierung ein kontinuierliches Absinken der Potentiale und des Stimulationsartefaktes auftraten, wurde die Stimulation zur Erholung für drei bis sechs Minuten unterbrochen und danach fortgesetzt. Nach der Positionierung der Elektroden erfolgte nochmals die Blutungskontrolle. Die Knochenoberfläche wurde sorgfältig mit Wattestäbchen (Dirk Rossmann GmbH, Burgwedel, Deutschland) und saugfähigem Zellstoff (Sugi Sponge Points, Kettenbach GmbH & Co. KG, Eschenbach, Deutschland) von Blutresten gereinigt.

Anschließend erfolgte die Auftragung einer dünnen Zahnzementschicht (Paladur, Heraeus Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland) auf die Schädeloberfläche, um die Elektroden damit zu fixieren. Alle Elektroden und Schrauben mussten luftblasen- und blutfrei umschlossen sein. Nach Aushärtung der ersten Schicht wurden zwei weitere Schichten Zahnzement aufgetragen. Es folgte die Entfernung der Klemmen und der stereotaktischen Arme. Danach wurden die Elektroden so gebogen, dass sie flach auf einer möglichst kleinen Fläche lagen. Dabei mussten alle Stecker nach oben zeigen und es durften keine elektrischen Kurzschlüsse entstehen. Die Positionierung der linken Ableitelektrode erfolgte so, dass sie flach im okzipitalen Bereich lag und mit dem Ableitstecker des Transmitters verbunden werden konnte. Die restlichen Elektrodenstecker wurden in einen Schraubsockel (MS363 Pedestal 2298 6 Pin, PlasticsOne) eingeführt und dieser mit einem stereotaktischen Arm senkrecht nach unten Richtung Schädeldecke gedrückt. Anschließend erfolgte das Auftragen von mehreren Schichten Zahnzement, um ein möglichst kleines

Cap, das alle Elektroden und den Schraubsockel fest umschloss, herzustellen. Nach jedem Aufbringen einer Zahnzementschicht wurde die vollständige Aushärtung abgewartet. Die Naht der Implantationswunde im Bereich der Flanke wurde erneut mit Kodan desinfiziert, das Tier auf ein Zellstofftuch im Käfig gelegt, mit einem weiteren Zellstofftuch zugedeckt und bis zum vollständigen Erwachen beobachtet.

3.7 Bilaterale Stimulation des Tractus perforans zur Erzeugung einer mTLE-HS

Nach einer Erholungsphase von 7 Tagen nach der Elektrodenimplantation (BL) erfolgte unter Isoflurannarkose die Entnahme von 300-500 μ L Blut aus einer lateralen oder dorsalen Schwanzvene. Das Blut diente als Untersuchungsmaterial in anderen Projektversuchen, die nicht Teil dieser Arbeit waren.

Der Schraubsockel des betäubten Tieres wurde über ein metallisch umschlossenes, bissfestes Steckkabel (PlasticsOne) mit einem Kommutator (SL6C, PlasticsOne) im Käfigdeckel verbunden, der ein freies Bewegen des Tieres im Käfig erlaubte. Der Kommutator wurde entsprechend der Pin-Belegung im Schraubsockel mit einem Stimulusisolator und Verstärker (Modell P55C, Grass) verbunden.

Die Aufzeichnung der Feldpotentiale des rechten Gyrus dentatus erfolgte anschließend mit einem A/D-Wandler (ADInstruments) und der Software LabChart Pro (Version 7 oder höher). Der Stimulusgenerator erzeugte ein kontinuierliches Stimulationsmuster mit 20 V, wobei kontinuierlich pro Sekunde 2 Impulspaare abgegeben wurden. Der erste Impuls dauerte 0,1 ms, nach 40 ms folgte ein zweiter Impuls mit 0,1 ms Dauer. Das hochfrequente, nicht-kontinuierliche Impulsmuster (Train) bestand aus 20 V-Impulsen mit 20 Hz und 0,1 ms Dauer für 10 Sekunden. Pro Minute wurde 1 Train appliziert. Die kontinuierliche und nicht-kontinuierliche Stimulation erfolgten nicht synchronisiert, sodass auch während der hochfrequenten Stimulation Doppelpulse mit 2 Hz abgegeben wurden.

Die erste PPS erfolgte am 7. Tag nach der Elektrodenimplantation für 30 min und die zweite am 8. Tag für 30 min. Am 9. postoperativen Tag wurde die PPS mit einer Dauer von 8 Stunden durchgeführt. Dies entsprach dem 30-30-8 h-PPS-Modell.

Nach jeder Stimulation wurde das Tier mit Isofluran tief sediert, um einen eventuell auftretenden Status epilepticus zu unterbrechen und ein gefahrloses Entfernen der Kabel zu ermöglichen. Nach jeder Stimulation und Narkose folgte die Überwachung des Tiers bis zum vollständigen Erwachen.

3.8 Drahtlose EEG-Ableitung und Video-Aufzeichnung

Die Aufzeichnung der EEG-Signale aus dem Gyrus dentatus erfolgte mit dem „Subcutaneous Transmitter“-System von Open Source Instruments. Dazu wurden die Käfige nach der Operation neben Antennen (Loop Antenna, A3015C) gestellt, die über BNC-Kabel (div. Hersteller, z.B. Sygonix GmbH, Nürnberg, Deutschland) mit einem Datenempfänger (Octal Data Receiver, A3027) verbunden waren. Die Übertragung der Daten des Datenempfängers an einen Aufzeichnungsrechner (iMac, Apple oder Optiplex, Dell) erfolgte über ein Netzwerkinterface (LWDAQ Driver with Ethernet Interface, A2071E). Zur Aufzeichnung und Auswertung der EEG-Daten kam die Software Neuroarchiver von Open Source Instruments (Version 89 oder höher) und als Speicherformat NDF (Neuroscience Data Format) zum Einsatz. Um die Empfangsqualität zu steigern, wurden im späteren Verlauf des Experiments die Tierkäfige, Empfangsantennen und Infrarot-Überwachungskameras in Faraday'schen Käfigen untergebracht. Die Video-Aufzeichnung erfolgte für einzelne Tiere mit einer Infrarot-Überwachungskamera (IC-7110W, Edimax Technology, Willich, Deutschland), wobei Tierbezeichnung und Zeitstempel in die Bilddaten eingefügt wurden (SecuritySpy, Ben Software Ltd., London, UK). Die Transmitter zeichneten mit einer Abtastrate von 512 Hz auf. Der integrierte Vorverstärker filterte das Signal mit einem Bandpassfilter von 0,3 – 160 Hz, bevor es zum Aufzeichnungsrechner gesendet wurde. Die Aufzeichnung erfolgte prinzipiell lückenlos. Ausnahmen bildeten Zeiträume, in denen der Transmitterkanal bereits durch ein anderes Versuchstier benutzt wurde, sowie bei Blutentnahmen, PPS und routinemäßigen Käfigwechseln.

3.9 Übersicht der verwendeten Materialien

Tab. 3-2 Übersicht der verwendeten Materialien und Software

Material	Produktbezeichnung	Lieferant
Ableitelektrode	E363-1-SPC Elec, 20mm x 0,25 mm	PlasticsOne, Roanake, VA, USA
Anaconda	Anaconda Individual Edition	Anaconda, Inc., Berlin, Deutschland
Analog-Digital-Wandler	PowerLab/4SP	ADInstruments, Oxford, UK
Antenne	Loop Antenna A3015C	Open Source Instruments
Arterienklemmen		
Aufzeichnungsrechner Apple	Apple iMac 27"	Apple
Aufzeichnungsrechner Dell	Optiplex 780	Dell
BNC-Kabel	BNC-Kabel	Sygonix GmbH, Nürnberg, Deutschland
Bohrer	Model 1471 Stereotaxic Drill	David Kopf Instruments

Material	Produktbezeichnung	Lieferant
Bohrkopf	Kugelkopfräser diamantbesetzt 1 mm	Proxxon, Föhren, Deutschland
Buprenorphin	Temgesic	Reckitt Benckiser, Heidelberg, Deutschland
caret	caret	Max Kuhn, https://cran.r-project.org/package=caret
Computer	Macbook Pro	Apple
Datenempfänger	Octal Data Receiver A3027	Open Source Instruments
Dexpanthenol-Salbe	Bepanthen Augen- und Nasen- salbe	Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland
Differenz-Verstärker	Model 440 Instrumentation Amplifier	Brownlee Precision/Neu- rophase, Santa Clara, CA, USA
Doppelthohe Käfige	Doppelthohe Käfige Typ 3, Spe- zialanfertigung	Werkstatt FB20, Philipps-Uni- versität Marburg, Marburg, Deutschland
EDFbrowser	EDFbrowser	Teunis van Beelen, https://www.teuniz.net/edf-browser/index.html
Erd-/Befestigungsschrauben	Screw 0-80X1-8 1212 080 X.125	PlasticsOne
Faraday'scher Käfig	Spezialanfertigung Fara- day'scher Käfig	Werkstatt FB20, Philipps-Uni- versität Marburg, Marburg, Deutschland
Futter	LASQdiet Rod 16 bestrahlt	LASvendi, Soest, Deutschland
Infrarot-Überwachungskamera	IC-7110W	Edimax Technology, Willich, Deutschland
Inhalationsverdampfer		
Isofluran		
Käfigstreu	Weichholzgranulat	ZOONLAB GmbH, Castrop- Rauxel, Deutschland
Ketamin		
Kodan	Kodan farblos	Schülke & Mayr GmbH, Nor- derstedt, Deutschland
Krokodilklemme	z.B. econ connect AK13	Conrad Electronic SE, Hirschau, Deutschland
Kunststoffboxen	Typ 4, 55 x 33 x 20 cm	Ehret, Deutschland
LabChart	LabChart Pro	ADInstruments
Lötwasser		

Material	Produktbezeichnung	Lieferant
Lötzinn	Lötzinn bleifrei SN99Cu1	Stannol, Wuppertal, Deutschland
Nahtmaterial resorbierbar	PGA Resorba	Karl Hammacher, Solingen, Deutschland
Nahtmaterial, nicht resorbierbar	Silkam	Braun Aesculap, Rubi, Spanien
Netzwerkinterface	LWDAQ Driver with Ethernet Interface A2071E	Open Source Instruments
Neuroarchiver	Neuroarchiver	Open Source Instruments
Octenisept	Octenisept	Schülke & Mayr GmbH, Nordstedt, Deutschland
Python	Python 3	The Python Software Foundation, Wolfeboro, NH, USA
R	R, Version 4.0 oder höher	The R Project, https://www.r-project.org
RStudio	RStudio / RStudio Server	RStudio, Inc., Boston, USA
Saugschwamm	Sugi Sponge Points	Kettenbach GmbH & Co. KG, Eschenbach, Deutschland
Schraubsockel	MS363 Pedestal 2298 6 Pin	PlasticsOne
scikit-learn	Scikit-learn: Machine Learning in Python	http://scikit-learn.org/stable/
Scope	Scope	ADInstruments, Oxford, UK
Silberdraht	AG 5W	Science Products, Hofheim, Deutschland
Skin-Tunneler	Skin Tunneling Needle 4,8 x 3,2 mm	Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten, Deutschland
Steckkabel	363A-2-343-2	PlasticsOne
Stecksockel	E363-0 Socket Contact Skewed	PlasticsOne, Roanoke, VA, USA
Stereotaktische Arme	Stereotaxic Arm	David Kopf Instruments
Stereotaktischer Rahmen	Stereotaxic Frame	David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA
Stimulations- und Ableitkabel	363A-2-340-2	PlasticsOne
Stimulationselektroden		PlasticsOne, Roanoke, VA, USA
Stimulusgenerator	Grass S88	Grass Telefactor/Grass Instruments, West Warwick, RI, USA
Stimulusisolator	Model SIU5	Grass Telefactor/Grass Instruments, West Warwick, RI, USA

Material	Produktbezeichnung	Lieferant
Transmitter	A3028E	Open Source Instruments, Inc., Watertown, MA, USA
Verstärker	Modell P55C	Grass
Video-Aufzeichnungs-Software	SecuritySpy 3	Ben Software Ltd., London, UK
Wärmematte	ThermoLux Wärmeunterlage 4632265	Witte + Sutor GmbH, Murr- hardt, Deutschland
Wattestäbchen	Wattestäbchen	Dirk Rossmann GmbH, Burgwe- del, Deutschland
Workstation	Z840	HP Inc., Wilmington, DE, USA
Zahnzement	Paladur	Heraeus Kulzer GmbH, Hanau, Deutschland

3.10 Visuelle Auswertung der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnungen

Für die visuelle Auswertung der EEG-Aufzeichnungen wurde zunächst Neuroarchiver (Version 89 oder höher, Open Source Instruments) verwendet. Das Programm stellt Intervalle von jeweils 8 Sekunden EEG-Signal auf einem Computerbildschirm dar. Für eine effizientere und komfortablere Auswertung erfolgte später die Umwandlung der EEG-Aufzeichnungen ins EDF-Format (European Data Format), sodass dann die Betrachtung mittels EDFbrowser (Version 1.50 oder höher) erfolgen konnte.

Die EEG-Aufzeichnungen wurden von mindestens einer erfahrenen Person ausgewertet und das Auftreten von auffälligen Mustern (elektrographische Anfallsmuster, Artefakte, Zeiträume ohne Aufzeichnung) notiert. Als Anfallsmuster wurden dabei rhythmische oder periodische Abfolgen von epilepsietypischen Spikes und/oder Wellen gewertet. Sofern eine Unterscheidung in „Anfallsmuster / kein Anfallsmuster“ nicht eindeutig zu treffen war, wurde mindestens eine weitere erfahrene Person in die Auswertung einbezogen. Bei Vorliegen von Videoaufnahmen erfolgte die Bewertung der Anfalls-Schweregrade nach Racine (Racine 1972).

3.11 Entscheidungskriterien zur Definition eines elektrographischen Anfalls

Als „elektrographischer Anfall“ wurden EEG-Abschnitte bezeichnet, die die in Abb. 3-2, S. 30 genannten Kriterien erfüllten. Zusätzlich ist in Abb. 3-3, S. 31 ein Fließschema zur Entscheidungsfindung gezeigt.

(1) Elektrographischer Anfall

EEG-Aktivität...

- unterscheidet sich optisch deutlich von der Grundaktivität und
- ist rhythmischer als die Grundaktivität und
- dauert länger als 10 s und
- liegt im Frequenzbereich $> 2/s$ und $< 100/s$ und
- zeigt einen deutlichen Anstieg ($> 50\%$) oder Abfall ($< 25\%$) der Amplitude im Vergleich zur Grundaktivität und/oder
- zeigt einen Anstieg oder Abfall der Frequenz im Verlauf der Aktivität.

(2) AnfallsbeginnAnfall mit nur einem Muster (uniformer Anfall):Erstes kontinuierliches Auftreten des Musters, das den optischen Eindruck des Anfalls bestimmt
oderAnfall mit mehreren Mustern:

Erstes kontinuierliches Auftreten des Musters, das den optischen Eindruck des ersten Segments des Anfalls bestimmt

oder

Anfall Teil eines Anfallsclusters mit ähnlichen Anfällen:

Erstes Auftreten eines Musters, das in allen Anfällen des Clusters vorkommt
oder

Erstes kontinuierliches Auftreten eines repetitiven Musters nach postiktaler Depression

(3) Anfallsende

Rückkehr zur Grundaktivität (Wiederauftreten von Beta- und Gamma-Aktivität):

Letztmaliges Auftreten des Musters, das den letzten rhythmischen oder periodischen Teil des Anfalls bestimmt
oder

Vorliegen einer postiktalen Depression:

Letztmaliges Auftreten eines Musters mit $>500\%$ Amplitude gegenüber der postiktalen Depression

Abb. 3-2 Algorithmus zur Entscheidung "elektrographischer Anfall / kein elektrographischer Anfall".

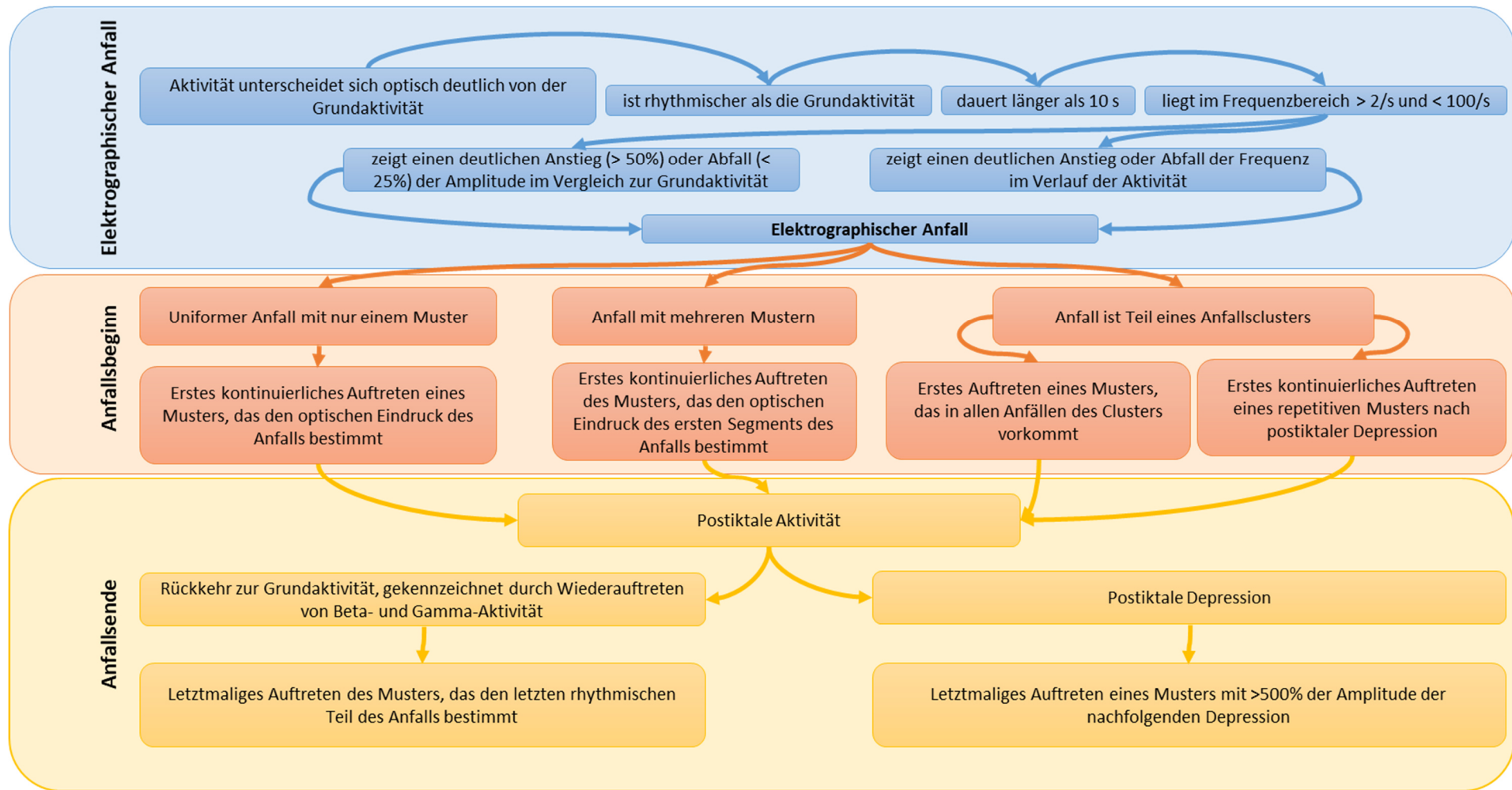


Abb. 3-3 Fließschema zur Entscheidung "elektrographischer Anfall / kein elektrographischer Anfall"

3.12 Visuelle Erkennung und Markierung von elektrographischen Anfällen im EEG

Die NDF-Dateien mit Anfalls-EEG wurden in EDF-Dateien umgewandelt. Mit EDFbrowser wurden manuell standardisierte Kommentare eingefügt, die Informationen zu Zeiten von Anfallsbeginn und -ende sowie die Kategorie des Anfalls enthielten. Dabei wurde zwischen den Kategorien „akut symptomatisch während Baseline“ (ASA BL), „akut symptomatisch während Epileptogenese“ (ASA EPG), oder „spontan epileptisch während manifester Epilepsie“ (SpEA) unterschieden.

3.13 Visuelle Segmentierung von elektrographischen Anfällen

3.13.1 Vorauswahl geeigneter elektrographischer Anfälle

Von allen erkannten Anfällen wurden aus dem EEG eines jeden Anfalls selbst sowie aus jeweils 30 s prä- und postiktalem EEG Grafiken erstellt.

Nach Ausdruck auf DIN A4-Papier erfolgte für jede Ratte und Anfallskategorie die Auswahl eines repräsentativen Anfalls nach optischem Eindruck. Sofern pro Ratte und Anfallskategorie mehrere optisch ähnliche Anfälle existierten, wurde mit der Software R einer dieser Anfälle per Zufall ausgewählt.

Aus den ausgewählten Anfällen wurden jeweils 30 s präiktales EEG, das Anfalls-EEG selbst und 30 s postiktales EEG in eine Vektorgrafik übertragen, wobei das Anfalls-EEG farblich hinterlegt wurde, um den optischen Kontrast zu erhöhen. Diese Daten wurden auf Posterdruck-Endlospapier verlustfrei gedruckt.

Die ausgewählten Anfälle ließen sich subjektiv in optisch unterschiedliche Segmente unterteilen. Um diese unterschiedlichen Segmente möglichst standardisiert zu charakterisieren und zu quantifizieren, wurde auf die gebräuchliche EEG-Nomenklatur zurückgegriffen (Hirsch et al. 2013; Kane et al. 2017; Noachtar et al. 2004). Jedem Segment wurden dabei 16 Features zugewiesen. Das Schema und die Features sind dem folgenden Kap. 3.13.2, S. 33 und der Tab. 3-3, S. 35 zu entnehmen.

3.13.2 Segmentierungsschema zur Feature Extraction

Die subjektive optische Unterteilung in Segmente zur Feature Extraction wurde nach folgendem Schema vorgenommen:

1. Identifikation von Mustern gleicher oder sehr ähnlicher Morphologie (Spike-and-Wave, Sharp Wave, Slow Wave, Spikes, Polyspikes oder nicht-epileptisch), die sich optisch in ein Segment gruppieren lassen.
Ein Segment enthält die identifizierten Muster, die entweder periodisch oder rhythmisch auftreten. Die Segmente müssen nicht gleich lang sein.
2. Sind keine eindeutige Periodizität oder Rhythmizität zu erkennen, aber eine optisch gleiche oder sehr ähnliche Morphologie der Muster, wird die Rhythmizität als "irregulär" bezeichnet.
3. Als Modifier eines Segments sind „ictal-appearing“ und „sharply-contoured“ möglich.
 - „Ictal-appearing“ beschreibt das Erscheinungsbild des Segments im Kontext des gesamten Anfalls als „anfallstypisch“, wobei das Segment isoliert betrachtet nicht unbedingt für ein Anfallsgeschehen sprechen würde, z.B. bei periodisch auftretenden Spikes oder verminderter Amplitude mit aufgelagerten epilepsietypischen Potentialen.
 - „Sharply-contoured“ beschreibt die Steilheit des Abfalls oder Anstiegs in Slow Wave-Mustern, die somit einen spike-artigen Eindruck erzeugen.
4. Superimpositions erlauben bis zu zwei zusätzliche Beschreibungen eines aufgelagerten Hintergrundsignals im Segment. Dabei wird die prominenteste Auflagerung an erster Stelle genannt.
 - „Fast activity“ wird vergeben, wenn eine Aktivität >8 Hz zu sehen ist, die bei periodischer Rhythmizität im Bereich zwischen den Mustern auftritt, oder bei rhythmischer Rhythmizität auf die Muster aufgelagert ist (z.B. im Wave-Anteil eines Spike-and-Wave-Musters).
 - „Rhythmic activity“ wird vergeben, wenn eindeutig Wellen mit 1-4 Hz erkennbar sind (z.B. in Segmenten mit nicht-epileptischen Mustern).
 - „Epileptiform patterns“ kann nur vergeben werden, wenn das Segment aus nicht-epileptischen Mustern besteht, z.B. bei Elektrodekrementphasen während eines Anfalls, und nur vereinzelte epileptiforme Muster auftreten.
5. Frequency wird durch Division der Anzahl der Muster in einem Segment durch die Segmentdauer berechnet.

6. Das Feature Phases wird durch die Anzahl der Phasen des typischen Musters bestimmt. Als typisch gilt dabei ein Muster, das für die anderen Muster im Segment repräsentativ ist.
7. Relative Amplitude beschreibt die Amplitude der Muster im Vergleich zur präiktalen, normalen Aktivität. Es wird nur zwischen $\geq 2x$ oder $< 2x$ Normalamplitude unterschieden.
8. Die Polarität kann mit positiv, negativ oder biphasisch angegeben werden. Polyphasische Muster werden mit positiv oder negativ bezeichnet, wenn die meisten Phasen die Baseline nicht durchschreiten.
9. Das Feature Evolution beschreibt die Veränderung von Mustern und deren Auftreten innerhalb eines Segments.
 - „Static“ wird vergeben, wenn keine oder nur sehr geringe Änderungen in der Morphologie auftreten, und die Periodizität oder Rhythmicität nicht verändert wird.
 - „Fluctuating“ gilt nur, wenn innerhalb eines Segments mindestens zwei eindeutige Änderungen der Frequenz oder der Morphologie (Zunahme oder Abnahme der Amplitude in Verbindung mit Zu- oder Abnahme der Phasenzahl oder Dauer eines Musters) auftreten. Dabei muss jede Änderung mindestens drei Muster-Zyklen beinhalten und optisch abgrenzbar sein.
 - Die Angabe von „evolving“ ist zulässig, wenn die Änderung der Frequenz innerhalb des Segments zu- oder abnimmt, oder wenn die Morphologie eine eindeutige Zu- oder Abnahme der Dauer bzw. der Phasenzahl der Muster aufweist.
 - Stetige Amplituden- oder Frequenz-Änderungen aufgelagerter „Fast Activity“ können ebenfalls mit „Evolving“ beschrieben werden.
 - Sind Trendänderungen in Amplitude, Frequenz oder Morphologie auffällig, aber nicht mit „Static“, „Fluctuating“ oder „Evolving“ zu beschreiben, wird „Unclear“ vergeben.
10. Das Vorhandensein von präiktalen Spikes, die nicht als Anfallsbeginn zu werten sind, wird vermerkt.
11. Prä- und postikale Depression, gekennzeichnet als deutliche Amplitudenabnahme (20% oder kleiner als Aktivität vor der Depression), wird ebenfalls vermerkt.

Die Features Record, Duration und Full Duration ergeben sich automatisch durch die Segmentierung. Record bezeichnet die Position des Segments im Anfall. Duration gibt die Dauer des Segments und Full Duration die Gesamtlänge des Anfalls an.

Sofern ein Segment eine Überlagerung von zwei optisch unterscheidbaren elektrographischen Aktivitäten enthielt, wurde die optisch eindrucksvollste, stets zuerst wahrgenommene Aktivität

für die Beschreibung verwendet. Die fortlaufende Beschreibung der Segmente erfolgte als Kommentar in der zugehörigen EDF-Datei. Mithilfe der Software R wurden die Kommentare in eine Tabelle überführt. Alle nominalen Features wurden faktorisiert.

Tab. 3-3 Übersicht Segmentierungsschema und Muster für manuelle Segmentierung

Nummer	Feature-Name	Ausprägungen	Anmerkung
1	Rhythmicity / Rhythmicität	<ul style="list-style-type: none"> • Periodic (p/PD) • Rhythmic (r) • Irregular (i) 	<ul style="list-style-type: none"> • Periodisch: Intervall zwischen Mustern vorhanden • Rhythmisch: kein Intervall zwischen Mustern
2	Morphology / Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> • Spike-and-Wave (SpW) • Sharp Wave (ShW) • Slow Wave (SIW) • Spikes (Sp) • Polyspikes (PS) • Non-Epileptic (NE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Epileptic: Segmente, die ohne Kontext betrachtet nicht als anfallsartig eingeordnet werden können
3	Modifier	<ul style="list-style-type: none"> • Sharply contoured (sc) • Ictal-appearing (ia) • none 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictal-appearing: Segmente mit epilepsietypischen Mustern, die unregelmäßig oder mit zu geringer Frequenz auftreten, um bei Einzelbetrachtung als Anfall gewertet zu werden
4	Superimposition 1	<ul style="list-style-type: none"> • None • Fast Activity (FA) • Rhythmic Activity (RA) • Epileptiform Patterns (EP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fast Activity: Vorhandensein jeglicher kleinamplitudiger Aktivität mit mehr als 8 Hz, sowohl für aufgelagerte „Brushes“, als auch als Grundaktivität gegenüber dem Messrauschen abgrenzbar. • Rhythmic Activity: Vorhandensein jeglicher Aktivität mit rhythmischer Ausprägung (klar voneinander abgrenzbares Auftreten im Segment).
5	Superimposition 2	<ul style="list-style-type: none"> • None • Fast Activity • Rhythmic Activity • Epileptiform • Patterns 	Nur zu vergeben, wenn mehr als eine Superimposition zu erkennen ist, sonst none.
6	Frequency / Frequenz	Anzahl Zyklen im Segment geteilt durch Dauer des Segments	
7	Phases	Ganzzahlig: Anzahl der Baseline-Crossings eines typischen Musters im Segment	Anzahl der Phasendurchgänge eines Musters.
8	Relative Amplitude	above oder below: Amplitude eines typischen Musters größer oder kleiner als 2x präiktale Baseline-Aktivitäts-Amplitude	
9	Polarity / Polarität	<ul style="list-style-type: none"> • Negative (N) • Positive (P) • Biphasic (B) • Polyphasic (P) 	Überwiegende Polarität eines typischen Musters im Segment.

10	Evolution	<ul style="list-style-type: none"> • Static (s) • Fluctuating (f) • Evolving (e) • Unclear (u) 	<p>Auftreten von Änderungen in Amplitude und/oder Frequenz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Static: keine Änderung, monotoneres Muster. • Fluctuating: Mindestens zwei klar erkennbare Änderungen in Amplitude und/oder Frequenz der unter 2.) vergebenen Muster innerhalb eines Segments. • Evolving: Erhöhung oder Erniedrigung in Amplitude und/oder Frequenz der unter zwei vergebenen Muster innerhalb eines Segments. • Unclear: Fluctuating oder Evolving nicht klar bestimmbar, vor allem bei kurzen Segmenten mit weniger als drei Mustern.
11	record	Fortlaufende Nummer des Segments im Anfall	
12	duration	Dauer des Segments	
13	full_duration	Gesamtdauer des Anfalls	
14	Preictal spikes	<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	
15	Preictal Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	
16	Postictal Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No 	Amplitude 20% oder kleiner als normale präiktale Aktivität

3.14 Modellierung manuell annotierter Anfallssegmente

Für die Modellierung manuell segmentierter ASA und SpEA wurden drei Algorithmen bzw. Implementierungen für multinominale Datensätze genutzt (rpart (5. Klassifikation und Regression mit Bäumen und Random Forest 2019), randomForest (Breiman 2010), multinom (Venables und Ripley 2002)).

Faktorielle und nominale Daten wurden per One-Hot-Coding in eine numerische Matrix überführt, welche als Eingabe für die Klassifikationsalgorithmen diente (Harris und Harris 2013).

Der Datensatz wurde für eine Leave-One-Subject-Out-Kreuzvalidierung — automatisiert mittels caret (Kuhn 2008) — in 17 unterschiedliche Trainings- und Testdaten-Kombinationen aufgeteilt. Das Verfahren stellte sicher, dass die Daten eines oder mehrerer Tiere entweder nur in den Trainingsdaten oder nur in den Testdaten vorlagen.

Mit den Trainings-Daten wurden mit Kreuzvalidierung (10 folds, 5 repeats) mehrere Modelle erstellt. Das Modell mit dem größten MCC-Wert wurde als finales Modell gewählt. Für das finale Modell wurde zusätzlich der Multi-ROC-Wert (Mittelwert aus allen ROC-Kurven für jede Anfallskategorie) berechnet, um einen weiteren Schätzer der Klassifikationsleistung zu erhalten.

Für nominal und ordinal gemischte Daten wurden für Cluster-Analysen k-Prototype Mixed Type Clustering (Huang 1998; Szepannek 2019) und PAM-Clustering (Filaire 2018; Kaufman und Rousseeuw 1990) genutzt.

3.15 Modellierung zusammengesetzter transformierter Anfallsintervalle

3.15.1 Feature Extraction

Um die ictalen EEG-Signale zu transformieren, wurden 2-Sekunden-Intervalle erstellt und Features durch ein angepasstes ECP20-Skript extrahiert (Hashemi 2018b), s. Tab. 3-4.

Die Intervallbildung aus den EEG-Messwerten eines Anfalls erfolgte mit einer Überlappung von 1,75 Sekunden. Intervall 1 umfasste die Daten im Bereich 0,00-2,00 s, Intervall 2 im Bereich von 0,25-2,25 s, Intervall 3 von 0,50-2,50 s des Anfalls usw. Die letzten sieben Intervalle enthielten postiktale EEG und wurden deshalb entfernt.

Tab. 3-4 Beschreibung der Features für die Transformation von EEG-Intervallen

Feature-Name	Beschreibung / Formel
Coastline	Summe der Differenz zwischen zwei Messpunkten, geteilt durch die Spannweite aller Differenzen zwischen zwei Messpunkten $\frac{\sum_{i=1}^n x_i - x_{i-1} }{(x_{max} - x_{min}) \times n}$
Intermittency	Verhältnis von 10% der größten Differenzen zwischen zwei Messpunkten geteilt durch Spannweite aller Differenzen zwischen zwei Messpunkten, zur Summe aller Differenzen zwischen zwei Messpunkten geteilt durch die Spannweite aller Differenzen zwischen zwei Messpunkten $\frac{\left(\frac{\sum_{i=\#\{x_{min}, \dots, x_{max}\}}^{\#\{x_{min}, \dots, x_{max}\} \times 0.1} x_i - x_{i-1} }{(x_{max} - x_{min}) \times n} \right)}{\left(\frac{\sum_{i=1}^n x_i - x_{i-1} }{(x_{max} - x_{min}) \times n} \right)}$
Coherence	Modifiziert aus (Hashemi 2018c): Anteil der graphischen Fläche, die durch die zehn höchsten Gipfel und Täler eines zwischen 0 und 1 skalierten Intervalls überdeckt wird. Der Algorithmus zur Bestimmung der Gipfel und Täler sowie der Flächen eines Signalabschnitts ist im Anhang (Kap. 0) vorhanden und kommentiert.
Asymmetry	Dritte Potenz der Abweichung eines Messpunktes von der Standardabweichung $\left \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{n \times \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right $
Rhythmicity	Modifiziert aus (Hashemi 2018c): Die Anzahl der großamplitudigen Gipfel und Täler, die durch ungefähr die gleiche Zeitspanne getrennt sind, geteilt durch die Gesamtzahl der großamplitudigen Gipfel und Täler. Mit „durch ungefähr die gleiche Zeitspanne getrennt“ ist gemeint, dass der Abstand innerhalb von $\pm 20\%$ eines bestimmten Wertes der Rhythmusperiode liegt. Bei der Berechnung wird versucht, einen Wert für die Rhythmusperiode zu finden, der das Rhythmitätsmaß maximiert. Der Algorithmus zur Bestimmung der Gipfel und Täler eines Signalabschnitts entspricht dem für das o.g. Kohärenz-Maß und ist ebenfalls im Anhang (Kap. 0) vorhanden und kommentiert.
Spikiness	Modifiziert aus (Hashemi 2018c): Die Werte eines Intervalls werden in gleichgroße Untermengen $\{A_1, A_2, \dots, A_n\} \mid n \in \{2, 4, 6, \dots\}$ unterteilt. Die Spannweite $R = x_{max} - x_{min}$ jeder Untermenge A wird ermittelt: $\{R_{A_1}, \dots, R_{A_n}\}$.

Feature-Name	Beschreibung / Formel
	Spikiness ist der Quotient zwischen größter Spannweite und Median aller ermittelten Spannweiten: $\frac{\{R_{A_1}, \dots, R_{A_n}\}_{max}}{0.5 \times (\{R_{A_{min}}, \dots, R_{A_{max}}\}_{\frac{\#\{R_{A_1}, \dots, R_{A_n}\}}{2}} + \{R_{A_{min}}, \dots, R_{A_{max}}\}_{\frac{\#\{R_{A_1}, \dots, R_{A_n}\} + 1}{2}})}$
Power 0,3-160 Hz	Summe der quadrierten Amplitudenwerte der einzelnen Frequenzen nach Fast Fourier Transformation: $\sum_{i=0.3Hz}^{160Hz} Amplitude_i^2$
Power 0,5-160 Hz	Power zwischen 0,5 – 160 Hz
Power Delta 0,5-3,9 Hz	Quotient der Power zwischen 0,5-3,9 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power Theta 4-12 Hz	Quotient der Power zwischen 4 - 12 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power Theta 6-10 Hz	Quotient der Power zwischen 6 - 10 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power Theta 8-12 Hz	Quotient der Power zwischen 8 - 12 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power Beta 13-30 Hz	Quotient der Power zwischen 13 - 30 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power Gamma 30-100 Hz	Quotient der Power zwischen 30 - 100 Hz und 0,5 – 160 Hz
Power über 100 Hz	Quotient der Power zwischen 100 - 160 Hz und 0,5 – 160 Hz

Eine Auswahl von in den Jahren 2010 bis 2019 veröffentlichten, pubmed-gelisteten Publikationen, die das Stichwort „frequency band“ enthielten und sich mit Ereignisvorhersage entweder im Menschen- oder im Nager-EEG beschäftigten, enthielten Angaben zu dort verwendeten Frequenzbändern. Die Powerwerte dieser Frequenzbänder wurden zusätzlich berechnet und als Features verwendet (Alvarado-Rojas et al. 2015; Arafat und Bellegdi 2017; Blanco et al. 2013; Burns et al. 2014; Crouch et al. 2018; Dash 2014; Douw et al. 2010; Edakawa et al. 2016; Ewell et al. 2019; MARTIS et al. 2015; Mayer und Arns 2016; Parvez und Paul 2014; Singh und Kaur 2012; Singh und Singh 2014; Stam et al. 2006).

Als weiteres Feature wurde der Hell-/Dunkel-Zustand des Versuchsraums hinzugefügt.

3.15.2 Datenvorbereitung

Jedes 2-Sekunden-EEG-Intervall wurde durch die Feature Extraction in wenige Zahlenwerte transformiert. Durch diese Transformation gingen Informationen zu Feature-Änderungen während dieser zwei Sekunden verloren. Um diesen Informationsverlust auszugleichen, wurde für jedes Feature eines Intervalls das gleiche Feature der sieben nachfolgenden Intervalle als weitere Features hinzugefügt (Extension/Duplikation und Shifting). Anhand der acht so erzeugten Datenpunkte konnten für jedes Feature Änderungen über zwei Sekunden erfasst werden.

Abb. 3-4 illustriert diese Vorgehensweise vereinfacht für eine Extension bei sechs Beobachtungen (Zeitpunkte 1 bis 6) mit lediglich drei Features (Coastline, Theta und Beta). Durch Extension,

Duplikation und Zufügen der Feature-Werte von Zeitpunkt 2 als weitere Features für Zeitpunkt 1 ergibt sich eine Beobachtung, die durch Shifting mit Schrittweite 1 den Zeitverlauf jedes Features zwischen Zeitpunkt 1 + 2, 2 + 3, ..., 5 + 6 repräsentiert. Zeile 6 muss entfernt werden, da nach dem letzten Intervall keine weiteren Informationen verfügbar sind (NA = Not Available).

a)

Zeitpunkt	Coast-line	Theta	Beta
1	0,567	0,211	0,450
2	0,264	0,148	0,206
3	0,578	0,368	0,360
4	0,928	0,167	0,130
5	0,603	0,897	0,689
6	0,038	0,746	0,434

↓ 1x-Duplikation und Shift mit Schrittweite 1

b)

Zeitpunkt	Coast-line	Theta	Beta	Coast-line	Theta	Beta
1 + 2	0,567	0,211	0,450	0,264	0,148	0,206
2 + 3	0,264	0,148	0,206	0,578	0,368	0,360
3 + 4	0,578	0,368	0,360	0,928	0,167	0,130
4 + 5	0,928	0,167	0,130	0,603	0,897	0,689
5 + 6	0,603	0,897	0,689	0,038	0,746	0,434
6	0,038	0,746	0,434	NA	NA	NA

Abb. 3-4 Extension, Duplikation und Shifting von extrahierten Features aus Anfalls-Intervallen. Die Feature-Werte von Zeitpunkt 1 (a) wurden mit denen von Zeitpunkt 2 kombiniert. Die zeitliche Änderung der Werte zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 bleibt somit erhalten (b).

Nach der Extension wurden aus diesen überlappenden Beobachtungen solche mit unsinnigen Zahlenwerten wie $-\infty$ oder Signalverlusten von über 20% während der Aufzeichnung entfernt. Zuletzt wurden die Features aller Intervalle eines individuellen Anfalls zwischen 0 und 1 skaliert.

3.15.3 Modellierung

Für die Modellierung von transformierten EEG aus ASA BL, ASA EPG und SpEA wurde der XGBoost-Algorithmus verwendet (Chen und Guestrin 2016).

Die Überprüfung der generellen Eignung der Methode erfolgte durch ein Leave-One-Seizure-Out-Verfahren, bei dem Modelle mit Testdaten aus einem Anfall und Trainingsdaten aus allen anderen Anfällen generiert wurden.

Um einen Ausblick auf die Übertragbarkeit eines Modells auf vollständig unbekannte Individuen zu gewinnen, wurden durch ein Leave-One-Subject-Out-Verfahren Modelle erstellt, für die jeweils alle Daten eines Tieres aus den Trainingsdaten ausgeschlossen wurden. Diese ausgeschlossenen Daten dienten anschließend der externen Validierung.

Abb. 3-5 zeigt dieses Vorgehen beispielhaft für $n = 32$ Tiere, wobei Tier 1 für die externe Validierung verwendet wurde und die Modellierung mit den Daten der Tiere 2 bis 32 stattfand.

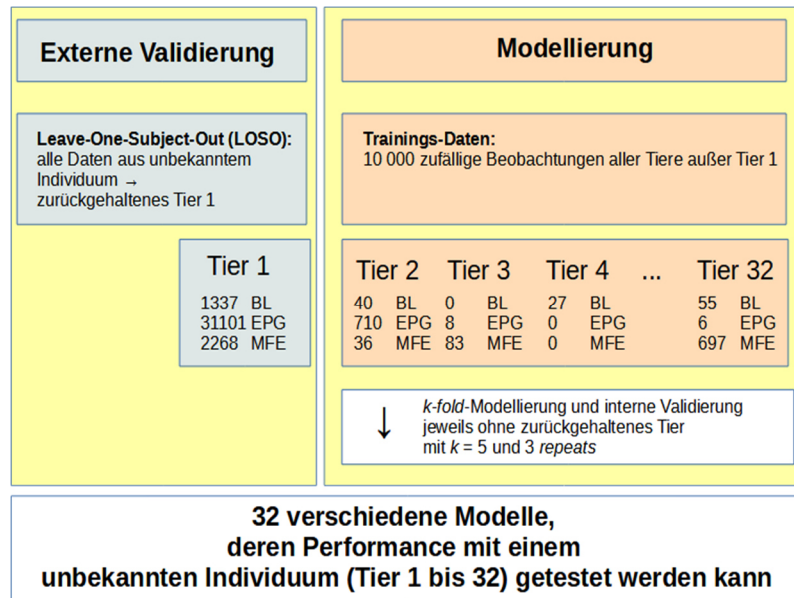


Abb. 3-5 Auswahl der Test- und Trainings-Daten im Leave-One-Subject-Out-Verfahren für die Unterscheidung zwischen iktalem EEG aus ASA BL, ASA EPG und SpEA. Aus den Tieren 2 bis 32 mit unterschiedlich vielen Intervallen wurden insgesamt 10 000 transformierte Intervalle anteilig als Trainingsdaten ausgewählt und anhand dieser ein Modell erstellt. Die Klassifikationsleistung wurde mit allen Testdaten aus Tier 1 bestimmt.

3.16 Modellierung zusammengesetzter transformierter Intervalle nicht-iktaler EEG

3.16.1 Feature Extraction

Um die EEG-Signale zu transformieren, wurden 2-Sekunden-Intervalle erstellt und Features durch ein angepasstes ECP19-Skript extrahiert (Hashemi 2018a), Tab. 3-4, S. 38.

Für jedes Tier wurde eine Korrelationsmatrix der Powerwerte aller Frequenzbänder erstellt und Frequenzbänder mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von über 0,3 und damit mehr als mittelmäßiger Korrelation sowie mit nicht-maximaler Varianz zum Ausschluss markiert (Kuhn 2008; Mukaka 2012; Ratner 2009). Dabei wurde darauf geachtet, aus jeder Kategorie (Delta, Theta, Beta, Gamma) mindestens ein Frequenzband zu behalten.

Ähnlich dem Vorgehen für die Unterscheidung von zusammengesetzten transformierten Anfallsintervallen (s. Kap. 3.15.2, S. 39) wurden durch Extension und Shifting jeweils fünf transformierte Intervalle zu einer 10-s-Beobachtung verknüpft (Abb. 3-6 a und b). Es folgte die Entfernung überlappender Beobachtungen (Abb. 3-6 c). Zum Ausschluss markierte Powerwerte sowie Beobachtungen mit Anfallsdaten und erkannten Artefakten wurden aus dem Datensatz entfernt.

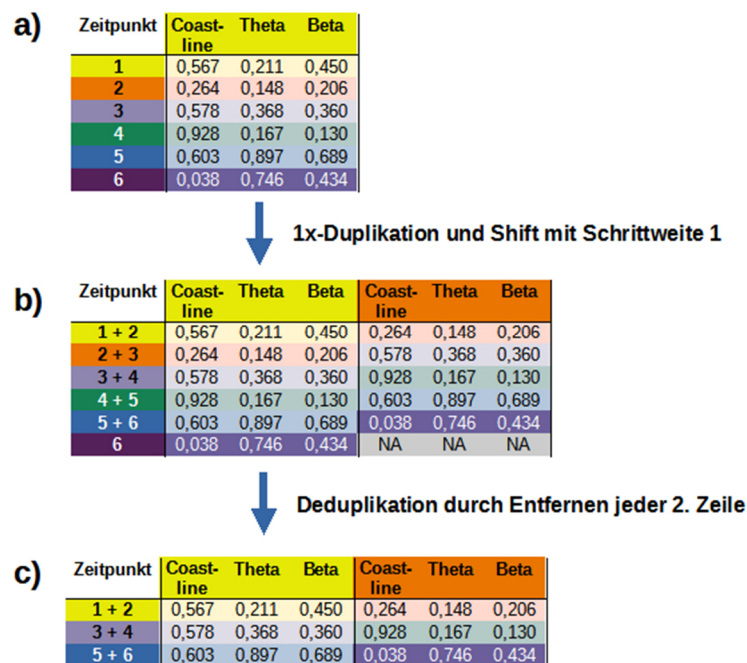


Abb. 3-6 Extension, Duplikation und Shifting von extrahierten Features aus nicht-iktalen Intervallen. (a) Die Feature-Werte von Zeitpunkt 1 wurden mit denen von Zeitpunkt 2 kombiniert. (b) Die zeitliche Änderung der Werte zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 bleibt somit erhalten. (c) Intervalle mit Überlappungen anderer Intervalle wurden entfernt.

3.16.2 Datenvorbereitung

Die Modellierung sowie interne und externe Validierung sind in Abb. 3-7 beispielhaft anhand von zwölf Tieren dargestellt.

Für eine Leave-One-Subject-Out-Kreuzvalidierung wurden zunächst alle Daten eines einzelnen Tieres als „ungesehene Testdaten eines unbekanntem Individuums“ zurückgehalten.

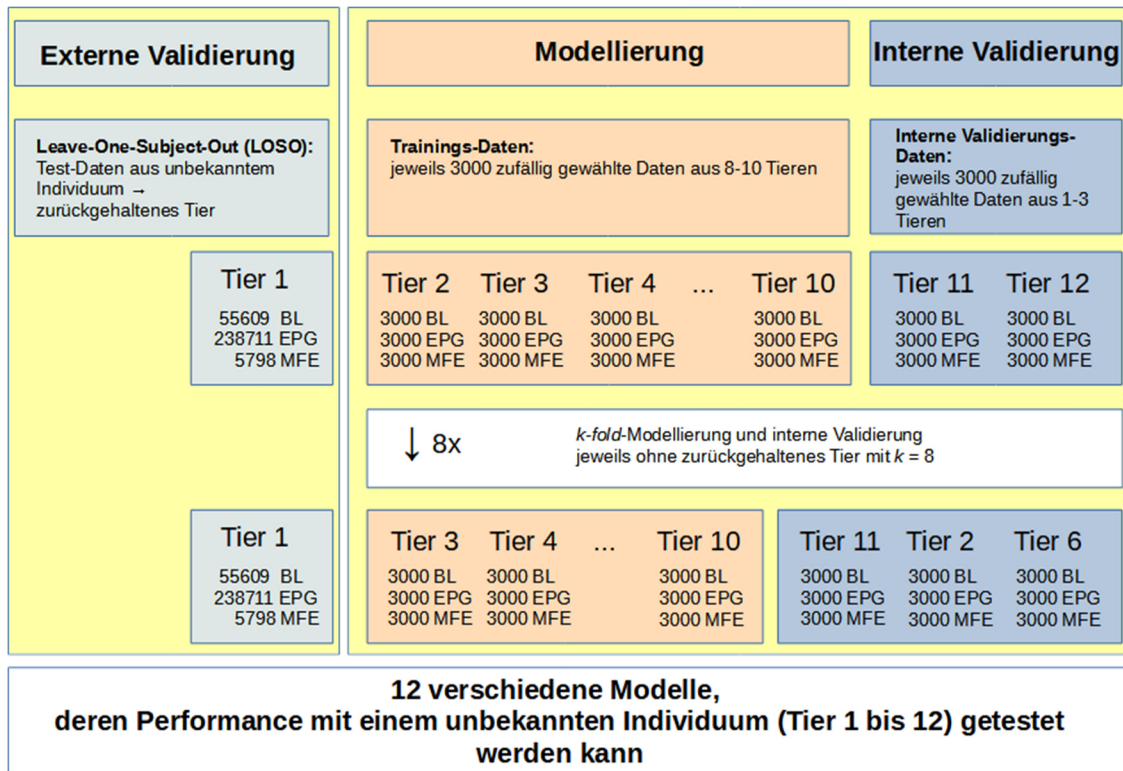


Abb. 3-7 Auswahlprinzip der Test- und Trainings-Daten für die Unterscheidung zwischen nicht-iktalem BL-, EPG- und MFE-EEG. Alle Daten von Tier 1 werden für die externe Validierung zurückgehalten. Zunächst wird aus den Daten von Tier 2 bis 10 ein Trainings-Datensatz erstellt, der für das Training eines Modells verwendet wird. Die interne Validierung während dieses Trainings wird mit den Daten von Tier 11 und 12 vorgenommen. Insgesamt werden in einem Trainingslauf 8 Modelle erstellt, wobei stets eine andere Tier-Kombination von Trainings- und internen Validierungsdaten genutzt wird. Das beste dieser 8 Modelle stellt das finale Modell dar. Der Modellierungserfolg wird mit den Daten von Tier 1 bestimmt. BL: Baseline nach Elektrodenimplantation, EPG: Epileptogenese, MFE: manifeste Epilepsie

Von jedem der verbliebenen elf Tiere wurden zufällig 3000 Intervalle jeder vorhandenen Phase ausgewählt. Sie dienten als Trainings- und interner Validierungsdatensatz für die Erstellung eines Modells. Anschließend wurde der Trainingsdatensatz für einen *k-fold* Leave-One-Out-Kreuzvalidierungs-Ansatz mit $k = 8$ Teilmengen unterteilt. Die Daten von jeweils ein bis drei Tieren dienten als interne Validierungsdaten für die mit den restlichen Trainingsdaten erstellten Modelle. Der Vorteil dieses Ansatzes war, dass bereits während der Trainings Schritte unbekannte Daten zur internen Validierung verfügbar waren, was die Qualität des finalen Modells steigerte. Dennoch flossen in jedem Trainingsschritt Erkenntnisse aus allen Trainingsdaten ein (Kaufman et al. 2011). Die externe Validierung entsprach der Anwendung des Modells auf Daten eines unbekanntem Tieres.

3.16.3 Änderungsraten der Features zu verschiedenen Zeitpunkten

Die Änderungsraten jedes Features wurden für mehrere absolute Zeiträume bestimmt. Die Zeiträume umfassten jeweils 0 bis 7 Tage nach BL-, EPG- oder MFE-Beginn, wobei alle Kombinationen getestet wurden (0-1d, 0-2d, ..., 0-7d; 1-2d, ..., 1-7d, 2-3d, ..., 2-7d, ... 6-7d). Für jedes Feature wurde nach linearer Regression der Steigungskoeffizient (*slope*) berechnet und im gruppenweisen Kruskal- und ggfs. Dunn-Test mit Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni verglichen.

4 Ergebnisse

Um die erfolgreiche Stimulation des Tractus perforans zu bestätigen, wurden kabelgebunden Local Field Potentials (LFP) aus der hippokampalen Ableitelektrode aufgezeichnet. Exemplarisch für eine Ratte zeigt Abb. 4-1 die Potentialänderungen während zweier Stimulationsdurchgänge (2 Hz für 50 s und anschließend zusätzlich 20 Hz für 10 s).

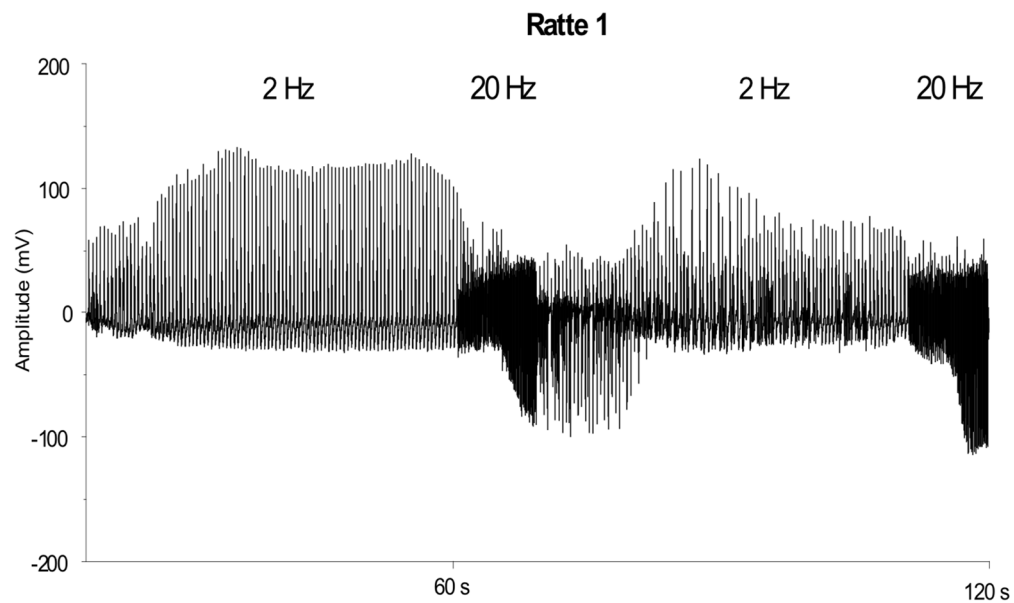


Abb. 4-1 LFP-Ableitung aus dem Gyrus dentatus während 8 h-Stimulation des Tractus perforans. Die Amplitude ist um den Faktor 10 verstärkt.

4.1 Zusammensetzung der Versuchsgruppen

Nach Elektrodenimplantation, PPS und manueller EEG-Auswertung konnten 33 Tiere aus verschiedenen Gruppen in die Analysen einbezogen werden (Tab. 4-1). Die Gruppennummern entsprechen den Angaben der Tierversuchsanträge.

Tab. 4-1 Gruppenübersicht der Versuchstiere. Gruppe 3.2/14-1: 24 h nach PPS wurde ein Stimulationskabel befestigt, eine elektrische Stimulation fand nicht statt.

Gruppe (Versuchsnummer/ Untergruppe)	Anzahl Versuchstiere	Gruppenbeschreibung	Tiere mit elektrophysiologischen Anfällen
1.2/7	6	Tötung innerhalb 24 h nach 1. SpEA	1.2-27 1.2-62 1.2-63 1.2-64 1.2-65 1.2-74
1.2/6	6	Tötung 30 d nach 1. SpEA	1.2-37 1.2-43 1.2-60 1.2-61 1.2-75 1.2-76
3.2/3	5	Stimulation des Tractus perforans mit 5 Hz 24h nach PPS	3.2-2 3.2-3 3.2-4 3.2-6 3.2-43
3.2/4	4	Stimulation des Tractus perforans mit 130 Hz 24 h nach PPS	3.2-9 3.2-10 3.2-11 3.2-15
3.2/5	2	Stimulation des Gyrus dentatus mit 5 Hz 24 h nach PPS	3.2-59 3.2-60
3.2/10	2	Stimulation des Tractus perforans mit 5 Hz 24 h nach 1. SpEA	3.2-33 3.2-35
3.2/11	2	Stimulation des Tractus perforans mit 130 Hz 24 h nach 1. SpEA	3.2-31 3.2-42
3.2/14-1	1	Kontrolle sham: 24 h nach 1. SpEA Kabel befestigt, keine Stimulation	3.2-51
3.2/14-2	2	Kontrolle: keine PPS	3.2-66 3.2-67
3.2/15	3	Ableitung bis 90 d nach PPS	3.2-139 3.2-140 3.2-142
Summe:			
33			

4.2 Datenbasis

Von 33 Tieren konnten EEG aufgezeichnet werden, die sich den Phasen BL, EPG oder MFE zuordnen ließen.

Daten von Tieren, bei denen 24 h nach PPS oder 24 h nach dem ersten SpEA eine Stimulation des Tractus perforans oder des Gyrus dentatus stattfand, wurden bis zum Stimulationsbeginn in die Klassifikationsanalysen eingeschlossen. Da bei den Tieren der Versuchsgruppe 3.2/14-2 keine PPS stattfand, wurde die Zeit ab 7 Tage nach der Elektrodenimplantation für die Berechnung der mittleren Phasendauern ausgeschlossen.

SpEA traten im Mittel $22,3 \pm 12,3$ Tage nach PPS mit einer Spannweite von 4 – 52 Tagen auf. Nicht bei allen Tieren konnten SpEA nachgewiesen werden. Deshalb wurde eine fortdauernde EPG bis zum Aufzeichnungsende angenommen. Für einige Tiere erfolgten unmittelbar nach der PPS oder dem ersten SpEA zusätzliche Stimulationen. Diese Versuchsabläufe waren nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Die Daten dieser Tiere konnten ab Stimulationsbeginn nicht verwendet werden, sodass sich die Anzahl der Versuchstiere für die 3 Phasen in Tab. 4-2 und Abb. 4-2 unterscheiden.

Tab. 4-2 Zeiträume der einzelnen Aufzeichnungsphasen. Angabe der mittleren Phasendauer \pm SD sowie Spannweite

Phase	Mittlere Phasendauer [d]	aus <i>n</i> Tieren
Baseline (BL)	$6,9 \pm 0,14$ (6,6 – 7,1)	30
Epileptogenese (EPG)	$22,3 \pm 12,3$ (4,0 – 52,3)	20
Manifeste Epilepsie (MFE)	$49,4 \pm 34,9$ (0,7 – 100,8)	19

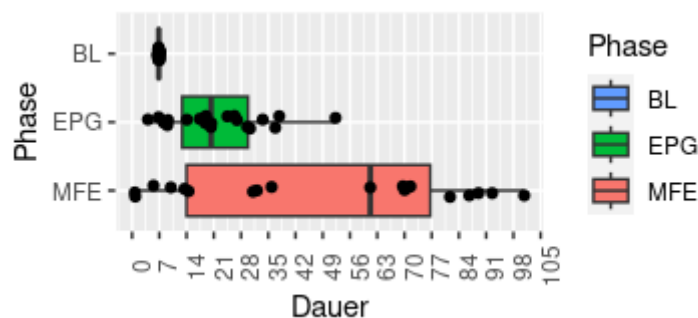


Abb. 4-2 Verteilung der Phasendauern. BL: *n* = 30, EPG: *n* = 20, MFE: *n* = 19

Für die Analyse von nicht-iktalen EEG wurden die Tiere aus den Gruppen 1.2/7, 1.2/6 und 3.2/15 ausgewählt. Die Tiere 1.2-60, 1.2-61 und 1.2-74 wurden wegen unregelmäßig wiederkehrender Muskelartefakte und geringer Signalstärke in großen Teilen der EEG ausgeschlossen.

Nach Entfernung von allen erkannten elektrographischen Anfällen konnten von 12 Ratten nicht-iktale EEG für die Unterscheidung zwischen BL, EPG und MFE verwendet werden.

Es standen 63,1 Tage BL-, 316 Tage EPG- und 295 Tage MFE-EEG zur Verfügung (s. Tab. 4-3).

Tab. 4-3 Übersicht Phasendauer von auswertbaren nicht-iktalen EEG

Phase	Gesamtdauer in Tagen	Phasendauer \pm SD (Min – Max) in Tagen	aus <i>n</i> Tieren
Baseline (BL)	63,1	5,7 \pm 1,6 (1,8 – 7,0)	12
Epileptogenese (EPG)	316	26,3 \pm 24,2 (2,1 – 89,8)	12
Manifeste Epilepsie (MFE)	295	32,7 \pm 36,5 (0,7 – 96,5)	12

4.3 Elektrographische Anfälle

4.3.1 Anzahl und Kategorien der Anfälle im Verlauf der Untersuchungen

Tab. 4-4 Übersicht Anzahl Anfälle pro Tier. ASA BL: Akut symptomatisch nach Elektrodenimplantation, ASA EPG: akut symptomatisch nach PPS, SpEA: spontan epileptisch. SpEA sind nur aufgeführt, wenn deren EEG-Daten in die weiteren Analysen eingeschlossen werden konnten.

Tier	ASA BL	ASA EPG	SpEA
1.2-27	1	24	1
1.2-37	5	62	4
1.2-43		2	2
1.2-60	2		
1.2-61	8		
1.2-62	12		1
1.2-63	6		
1.2-64	4		
1.2-65	3	42	2
1.2-74		7	
1.2-75			8
1.2-76		29	4
3.2-2		133	
3.2-3	1	19	
3.2-4	1		
3.2-6	1		
3.2-9	1	31	
3.2-10	18		
3.2-11	5		
3.2-15	16		
3.2-31	28	18	
3.2-33	7		
3.2-35	1		1
3.2-42		145	3
3.2-43		35	2
3.2-51		13	60
3.2-59	20		
3.2-60	9		
3.2-66	4		
3.2-67	3		
3.2-139	1		
3.2-140			94
3.2-142	3	1	59
Anzahl Tiere	24/33 (72%)	14/33 (42%)	13/33 (39%)
Mittelwert \pm SD	6,4 \pm 7,2	40,1 \pm 45,0	18,5 \pm 31,1

Bei 33 Tieren wurden insgesamt 962 elektrographische Anfälle erkannt und in die anschließenden Vorbereitungs- und Analyse-schritte einbezogen. Dabei gehörten 165 Anfälle zur Kategorie ASA BL (nach Elektrodenimplantation), 553 zu ASA EPG (nach PPS) und 244 zu SpEA.

Für 7 von 20 Tieren mit SpEA lagen wegen Artefakten durch Elektrodenbewegung und/oder Signalverlust während der Ableitung keine weiter auswertbaren EEG-Daten der ersten SpEA vor. Die Zeitangaben des Auftretens waren für die Berechnung der Phasendauern ausreichend, die EEG-Daten jedoch für weitere Analysen ungenügend (Tab. 4-4).

Abb. 4-3, S. 50 stellt das Auftreten der Anfälle pro Tier im Zeitverlauf der EEG-Aufzeichnung dar. Es werden nur die Zeiten von Aufzeichnungsstart bis Aufzeichnungsende („Start Rec.“ und „End Rec.“) der verwertbaren EEG-Signale gezeigt.

EEG-Aufzeichnungen während und nach zusätzlichen Stimulationen wurden von den Analysen ausgeschlossen. Diese Stimulationen waren nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Übersicht: Summe aufgetretener Anfälle zum Zeitpunkt x pro Tier

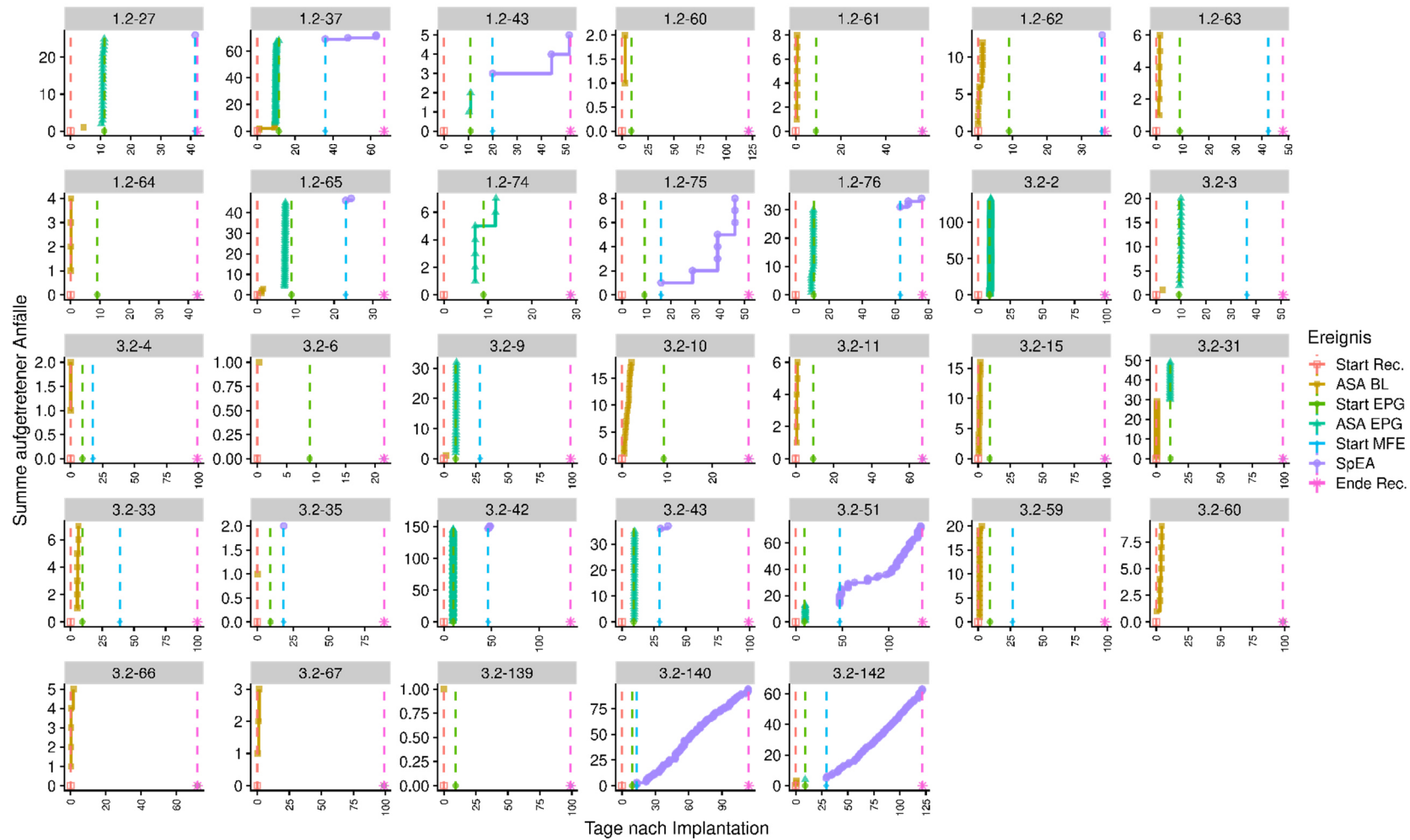


Abb. 4-3 Summe der aufgetretenen Anfälle zum Zeitpunkt x. Gestrichelte vertikale Linien markieren den jeweiligen Phasenbeginn. BL nach Elektrodenimplantation (Auftreten von ASA BL), EPG nach PPS (Auftreten von ASA EPG), MFE nach erstem spontanen epileptischen Anfall (Auftreten von SpEA). Start Rec.: Aufzeichnungsbeginn, Ende Rec.: Aufzeichnungsende

Abb. 4-4 stellt die prozentuale Verteilung der Anfälle pro Tier dar. 15 Tiere (45%) zeigten nur ASA BL, drei Tiere (9%) sowohl ASA BL als auch ASA EPG, und jeweils ein Tier (3%) nur ASA EPG oder nur SpEA. Bei vier Tieren (12%) konnten Anfälle jeder Kategorie aufgezeichnet und ausgewertet werden.

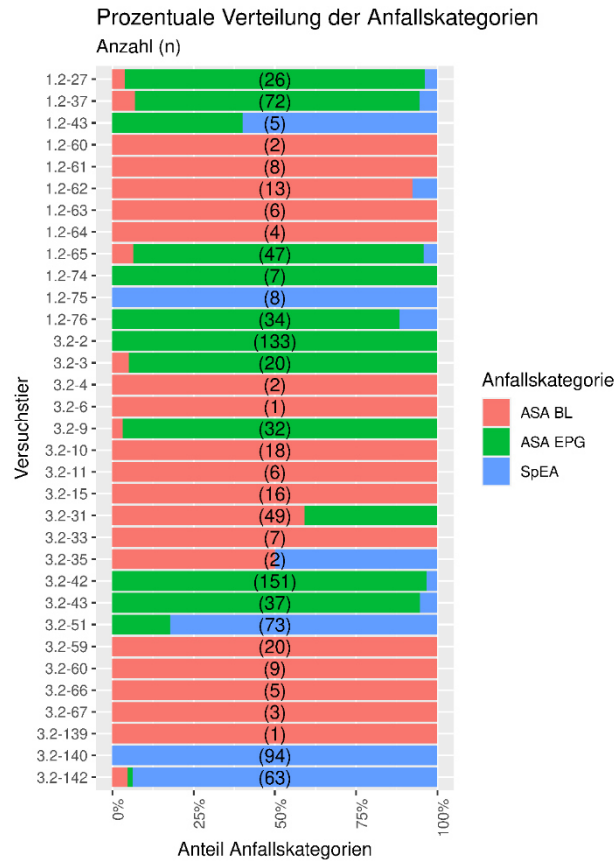


Abb. 4-4 Prozentuale Verteilung der Anfallskategorien pro Versuchstier

4.3.2 Tageszeitliches Auftreten von Anfällen

Um einen möglichen Einfluss der Tageszeit auf das Auftreten von Anfällen nachzuweisen, wurden die Zeitpunkte der Anfälle in 1 h-Intervalle zusammengefasst (Abb. 4-5).

ASA BL traten vermehrt in den Zeiträumen von 14:00 bis 17:00 Uhr sowie von 22:00 bis 00:00 Uhr auf. Die Daten waren nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test, $p < 0,0001$).

ASA EPG traten dagegen vermehrt zwischen 00:00 und 04:00 Uhr sowie 11:00 und 13:00 Uhr auf. Auch hier war keine Normalverteilung anzunehmen ($p < 0,005$).

SpEA waren am häufigsten zwischen 11:00 und 20:00 Uhr mit fast linearem negativen Trend zu beobachten. Hier ergab sich eine Normalverteilung ($p = 0,128$).

Der Kruskal-Wallis H-Test ergab für das tageszeitliche Auftreten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Anfallskategorien ($p = 0,705$). Für die Verteilung während der Hell- und Dunkel-Phasen im Versuchsraum konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,0552$), s. Tab. 4-5 und Abb. 4-6, S. 53.

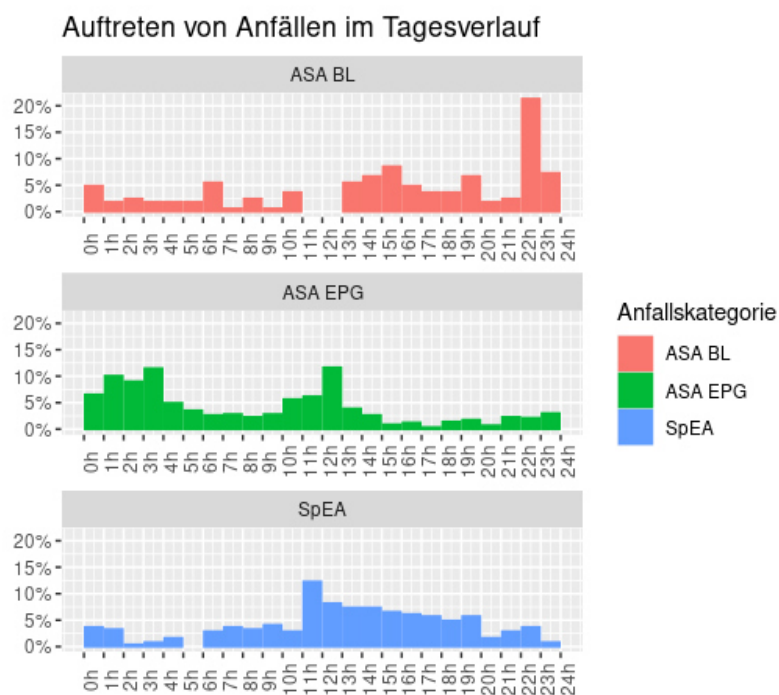


Abb. 4-5 Auftreten von Anfällen im Tagesverlauf, in Intervallen zu je 1 Stunde

Tab. 4-5 Verteilung des Auftretens von Anfällen während Hell- und Dunkelphasen im Tierversuchsraum. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Anfallskategorien (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,0552$).

Anfall in Phase	Hell/Dunkel	Anzahl Anfälle	Anzahl Anfälle pro Tier: Mittelwert \pm SD
Baseline (ASA BL)	Hell	62 (37,8%)	4,1 \pm 4,7
	Dunkel	102 (62,2%)	5,4 \pm 6,4
Epileptogenese (ASA EPG)	Hell	242 (42,8%)	18,6 \pm 33,5
	Dunkel	324 (57,2%)	29,5 \pm 40,5
Manifeste Epilepsie (SpEA)	Hell	172 (70,5%)	15,6 \pm 23,9
	Dunkel	72 (29,5%)	8,0 \pm 12,0

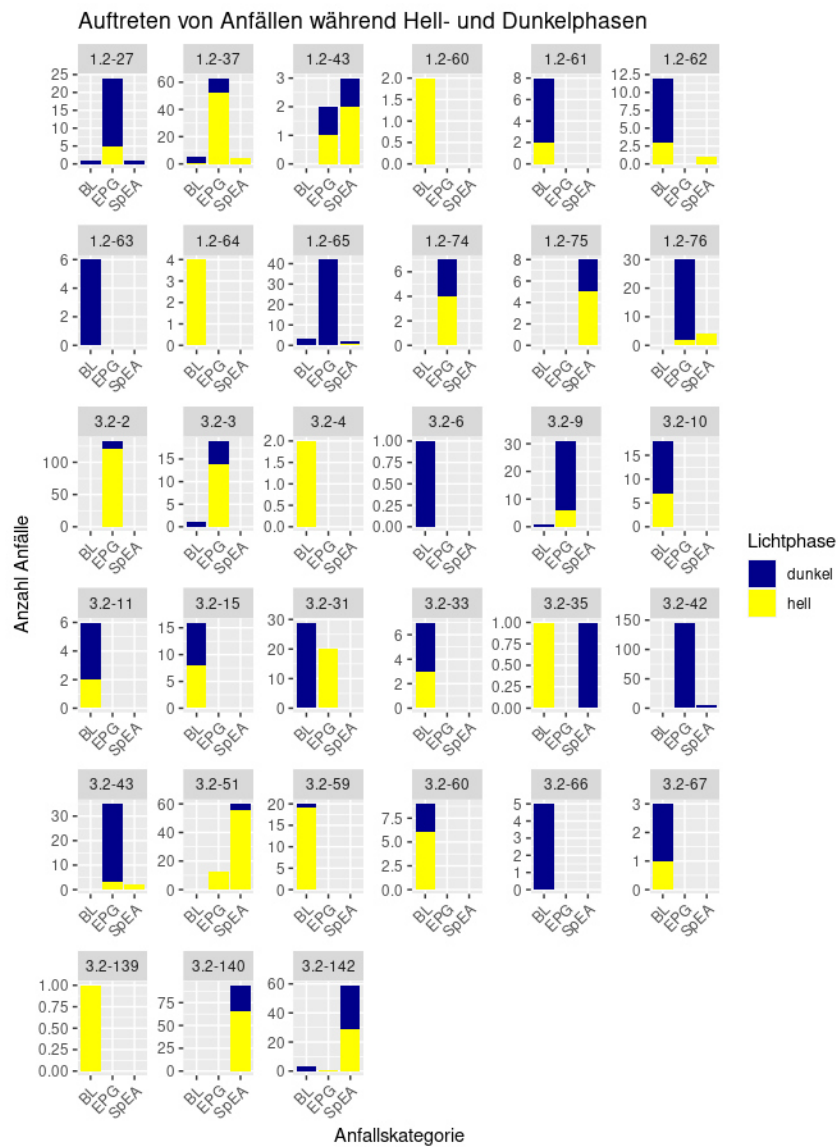


Abb. 4-6 Verteilung des Auftretens von Anfällen während Hell- und Dunkelphasen. Die Unterschiede zwischen den Anfallskategorien sind nicht signifikant (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,0552$).

4.3.3 Manuelle Segmentierung

Es wurden 49 elektrographische Anfälle (ASA BL: 23, ASA EPG: 14, SpEA: 12) manuell segmentiert und annotiert. Nach Entfernung nicht annotierbarer Segmente wegen zu geringer Empfangsqualität standen 243 Segmente (118 aus ASA BL, 49 aus ASA EPG und 76 aus SpEA, $6,4 \pm 4,0$ Segmente pro Anfall) für die Modellierung zur Verfügung. Die annotierten Anfälle sind im Appendix abgebildet. Abb. 4-7 zeigt für Tier 3.2-142 einen segmentierten ASA BL. In der Abb. 4-8, S. 55 sind einige Beispielsegmente abgebildet.

Tab. 4-6 Übersicht annotierter Anfälle. Mittelwerte \pm SD (Min – Max) zu Anfallsdauer, Anzahl der Segmente pro Anfall und Segmentdauer. ASA BL: akut symptomatisch nach Elektrodenimplantation, ASA EPG: akut symptomatisch nach PPS, SpEA: spontan epileptisch

Anfallskategorie	Anzahl Anfälle	Anfallsdauer [s]	Anzahl Segmente pro Anfall	Segmentdauer [s]
ASA BL	23	$48,6 \pm 31,1$ (12,7-152)	$6,22 \pm 3,45$ (2-15)	$9,48 \pm 8,63$ (0,855 – 55)
ASA EPG	14	$38,6 \pm 16,7$ (15,6-79,6)	$4,5 \pm 1,40$ (2-6)	$11,1 \pm 9,44$ (1,98 \pm 44)
SpEA	12	$69,8 \pm 54,2$ (13,8-166)	$8,92 \pm 5,65$ (2-24)	$9,86 \pm 9,96$ (0,75-72,8)

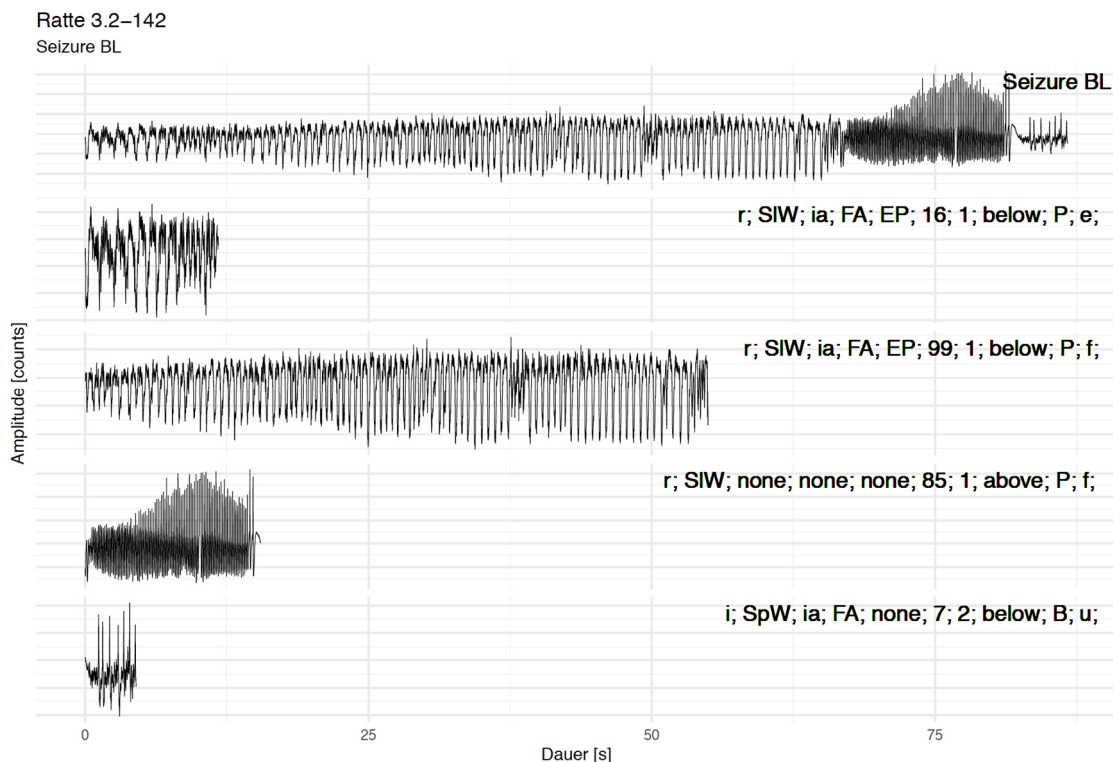


Abb. 4-7 ASA BL aus Tier 3.2-142. Der Anfall wurde subjektiv in vier optisch unterscheidbare Segmente aufgeteilt und beschriftet. r: rhythmisch, SIW: Slow Wave, SpW: Spike-and-Wave, ia: ictal-appearing, FA: aufgelagerte Fast Activity, EP: epileptic potentials, below/above: Amplitude geringer/höher als 2x präiktale Aktivität, P: überwiegend positive Polarität, e/f/u: Evolution evolving/fluctuating/unclear

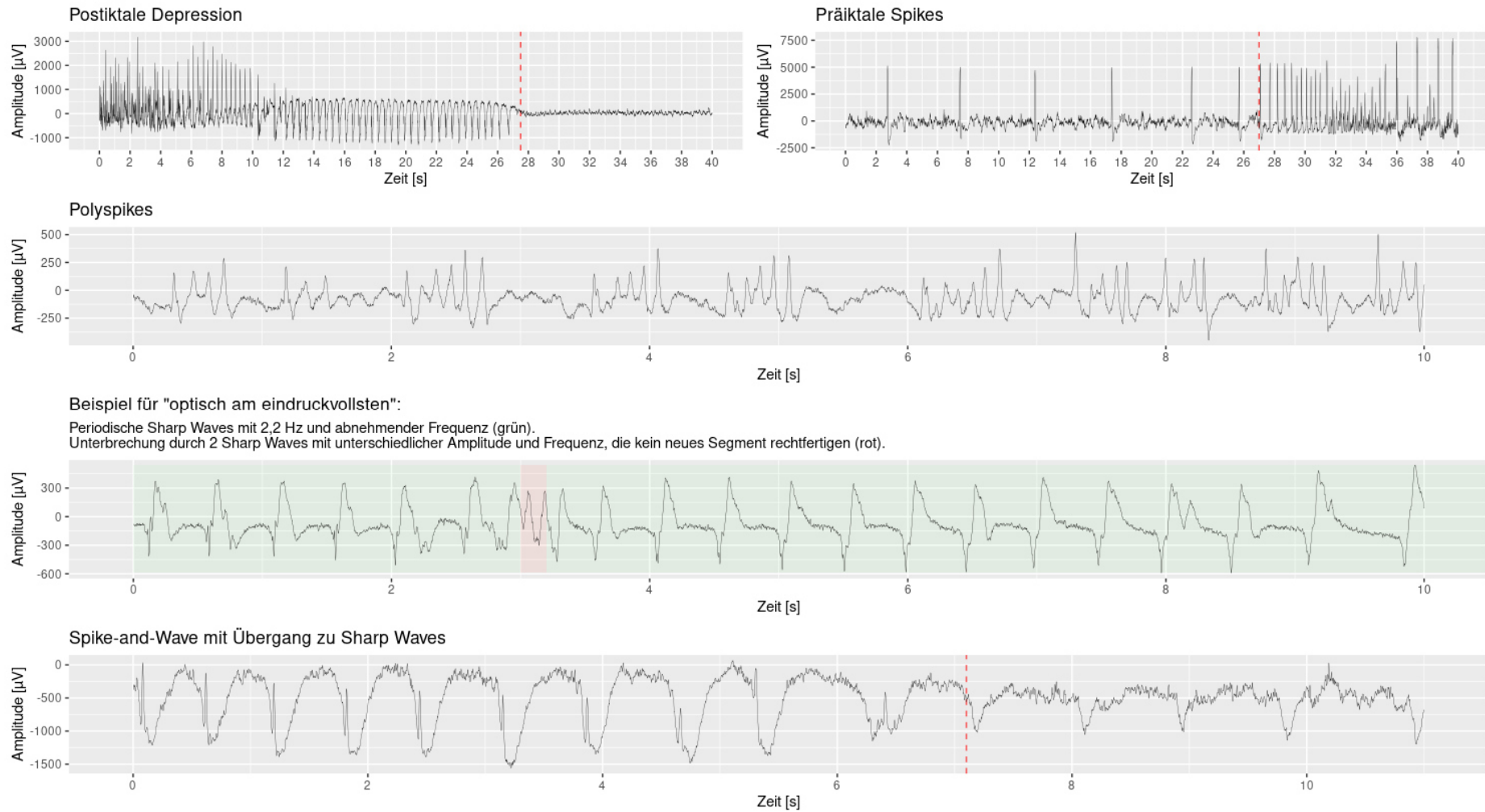


Abb. 4-8 Beispiele für Muster in manuell erstellten Segmenten

4.3.4 Deskriptive Analyse der manuell segmentierten Anfallsabschnitte

Ordinal und kontinuierlich skalierte Daten wurden mit dem Kruskal-Wallis H-Test auf Unabhängigkeit geprüft, nominal skalierte Daten mit dem Chi-Quadrat-Test. Gruppenunterschiede zwischen den Anfallskategorien wurden mit dem Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur untersucht.

Der Chi-Quadrat-Test ergab statistisch signifikante Abhängigkeiten für die nominalen Features Morphologie ($p < 0,0001$), Relative Amplitude ($p = 0,0003$) und Polarität ($p = 0,0009$), s. Tab. 4-7 und Abb. 4-9, S. 57.

ASA BL-Segmente waren negativ mit den Morphologien „Polyspikes“ und „Spikes“, und positiv mit „Slow Wave“ korreliert, darüber hinaus positiv mit einer relativen Amplitude $\geq 2x$ präiktaler Aktivität und positiver Polarität des Musters im Segment.

ASA EPG-Segmente korrelierten am stärksten negativ mit einer „Spike-and-Wave“-Morphologie sowie positiv mit „Polyspikes“ und „Spikes“. Zusätzlich war eine positive Korrelation mit der Polaritäts-Ausprägung „negativ“ zu beobachten.

SpEA-Segmente korrelierten positiv mit einer relativen Amplitude $\geq 2x$ präiktaler Aktivität. Für die Morphologie und Polarität konnten keine signifikanten Korrelationen der SpEA-Segmente gefunden werden (Abb. 4-10, S. 57).

Tab. 4-7 Signifikante Korrelationen von Morphologie, relativer Amplitude und Polarität der optisch eindruckvollsten Muster in manuell erstellten Anfallssegmenten.
Signifikanzniveau: $p < 0,05$. ⊖: negativ korreliert, ⊕: positiv korreliert, n.s.: nicht signifikant.

Kategorie	Morphologie	Relative Amplitude	Polarität
ASA BL	⊖ Polyspikes	⊕ below	⊕ positiv
	⊖ Spikes	⊖ above	⊖ negativ
	⊕ Slow Wave		
ASA EPG	⊖ Spike-and-Wave	n.s.	⊕ negativ
	⊕ Polyspikes		
	⊕ Spikes		
SpEA	n.s.	⊕ above ⊖ below	n.s.

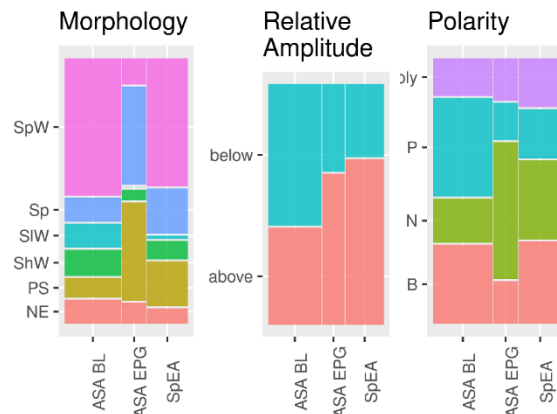


Abb. 4-9 Mosaik-Plots der Features mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden der Segmente im Chi-Quadrat-Test. Korrelationsplots der Residuen s. Abb. 4-10.

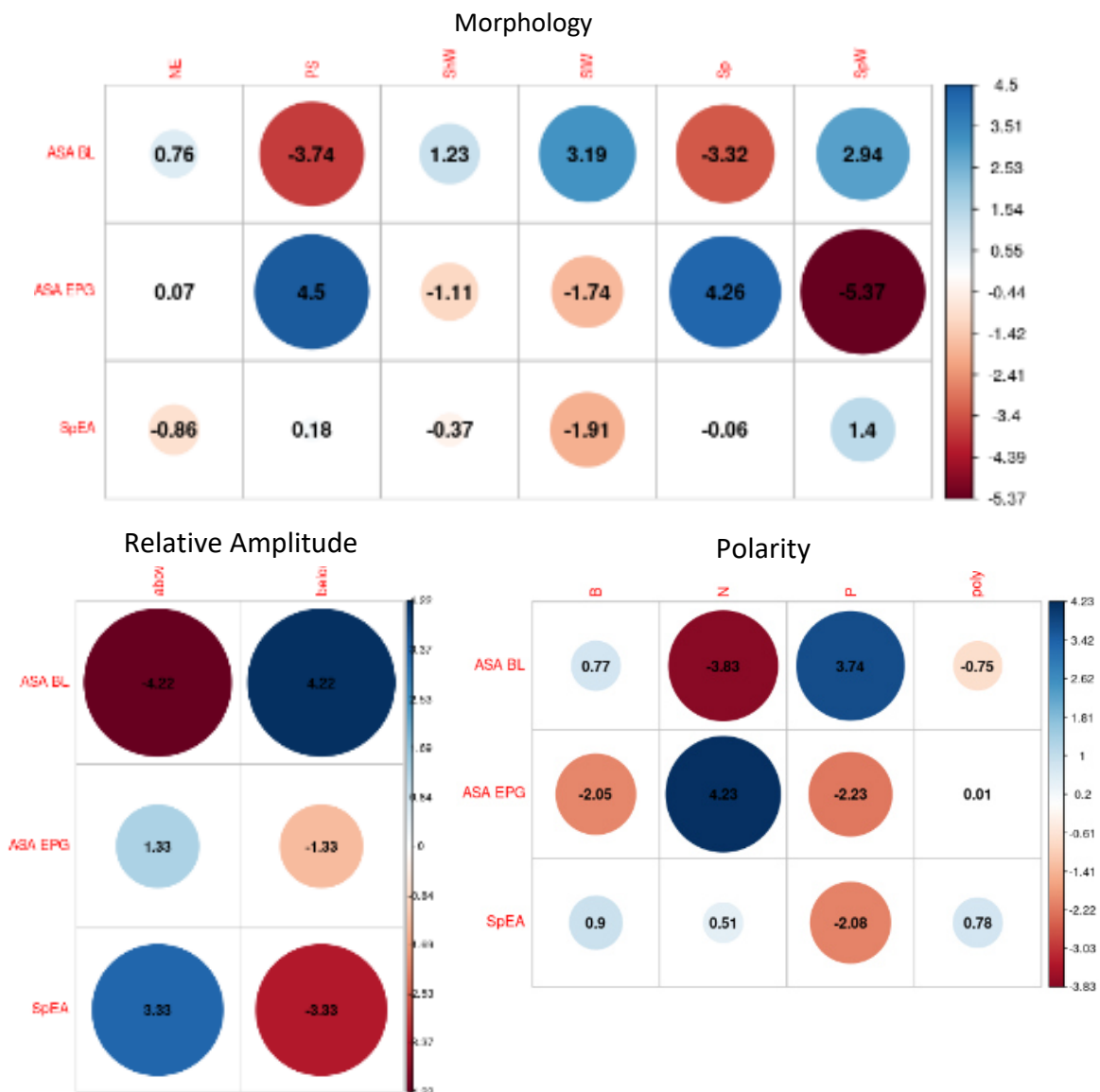


Abb. 4-10 Korrelationsplots der z-standardisierten Pearson-Residuen. Erläuterungen s. Tab. 4-7, S. 56. Morphologie: NE: nicht-epileptisch, PS: Polyspikes, ShW: Sharp Wave, SIW: Slow Wave, Sp: Spikes, SpW: Spike-and-Wave. Polarität: B: biphasisch, N: negativ, P: positiv, poly: polyphasisch

4.3.5 Korrelationsanalyse

Die Abb. 4-12, Abb. 4-13 und Abb. 4-14, S. 61 bis 63 geben einen Überblick zu den Feature-Korrelationen.

Eine Clusterbildung war für die Darstellungen mit den Variablen record (Anzahl an Segmenten eines Anfalls) sowie Vorhandensein präiktaler Spikes, präiktaler Depression und postiktaler Depression zu erkennen. Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied für das Vorhandensein von präiktalen Spikes ($p = 0,535$), präiktaler Depression ($p = 1$) und postiktaler Depression ($p = 1$). Der Dunn-Test zeigte einen signifikanten Unterschied der Anzahl der Segmente eines Anfalls für ASA EPG und SpEA ($p = 0,020$). Im Verhältnis zur Anfalldauer war die Anzahl der Segmente jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,604$). Für jeden Anfall wurde der Anteil der Segmente mit Spike-and-Wave-Mustern berechnet (s. Tab. 4-8). Diese Werte unterschieden sich signifikant zwischen ASA EPG und ASA BL ($p < 0,0063$) sowie ASA EPG und SpEA ($p = 0,0135$). Die Segmentanteile mit Polyspike- oder Spike-Mustern unterschieden sich signifikant zwischen ASA BL und ASA EPG ($p = 0,0003$, Dunn-Test).

Unterschiede in der Anzahl der Phasen waren nicht signifikant (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,75$), ebenso wenig die Gesamtdauer eines Anfalls ($p = 0,556$) und die Dauer der einzelnen Segmente ($p = 0,326$).

Tab. 4-8 Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfallskategorien für verschiedene Features nach Chi-Quadrat- bzw. Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur. Signifikanz-Niveau: $p < 0,05$. SpW: Spike-and-Wave, PS: Polyspikes, Sp: Spikes

Feature	Ausprägung	Kategorie 1 (Mittelwert)	Kategorie 2 (Mittelwert)	p
Morphologie	SpW	ASA BL (54,1% ± 36,9%)	ASA EPG (15,1% ± 30,7%)	0,0063
Morphologie	SpW	ASA EPG (15,1% ± 30,7%)	SpEA (55,6% ± 33,3%)	0,0135
Morphologie	Ps oder Sp	ASA BL (10,7% ± 19,1%)	ASA EPG (73,6% ± 37,9%)	0,00003
Anzahl Segmente		ASA EPG (3,5)	SpEA (7,1)	0,020
Anzahl Segmente, relativ zur Anfalldauer		n.s.	n.s.	n.s.
Frequenz der Muster in einem Segment		ASA BL (4,3)	SpEA (5,5)	0,042
		ASA EPG (3,8)	SpEA (5,5)	0,011
Relative Amplitude	above	ASA BL (40,7%)	ASA EPG (63,3%)	0,0231
	above	ASA BL (40,7%)	SpEA (69,4%)	0,0002

Der Dunn-Test ergab für die Muster-Frequenz (Anzahl Muster geteilt durch Segmentdauer) einen signifikanten Unterschied zwischen ASA BL und SpEA ($p = 0,0421$) sowie ASA EPG und SpEA ($p = 0,0111$). ASA BL-Segmente zeigten zu 40,7% eine relative Amplitude $\geq 2x$ der Grundaktivität, ASA EPG-Segmente zu 63,3% und SpEA-Segmente zu 69,4%. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden darüber hinaus zwischen ASA BL und ASA EPG (Dunn-Test, $p = 0,0231$) sowie ASA BL und SpEA ($p = 0,0002$).

Die Korrelation zwischen Anfallsdauer und Anzahl der Segmente war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,67 nach Spearman als „moderate positive“ einzuordnen (Mukaka 2012). Bei Verwendung der Methode nach (Diedenhofen und Musch 2015) ergab sich keine signifikante Korrelation, die eine Unterscheidung der Anfallskategorien zuließ ($p > 0,1$).

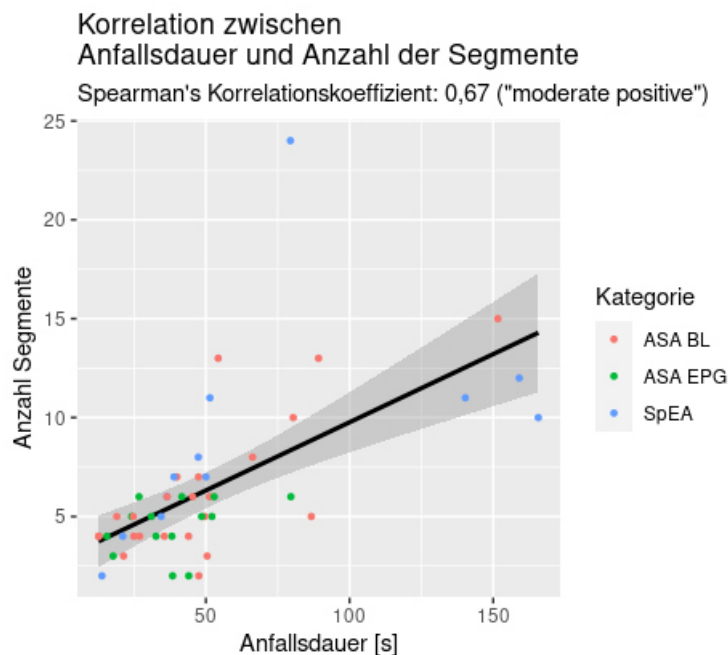


Abb. 4-11 Korrelation zwischen Anfallsdauer und Anzahl der Segmente. Spearman's Korrelationskoeffizient 0,67 („moderate positive“). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien ($p > 0,1$).

In Anlehnung an eine Arbeit von (Williamson et al. 1993), in der die Morphologie von SpEA beim Menschen untersucht wurde, erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Ableitung der Annahme, dass sich Anfallssegmente an Position 1, 2 oder 3 und mit der Evolution-Ausprägung ‚evolving‘ oder ‚fluctuating‘ in der Frequenz unterscheiden und die Unterscheidung zwischen den Anfallskategorien ermöglichen. Die Annahme konnte nach einem Kruskal-Wallis H-Test mit $p = 0,592$ nicht bestätigt werden.

Im Weiteren wurde aufgrund der Arbeiten von (Medvedev 2001; Medvedev et al. 2011) die Vermutung „ASA BL, ASA EPG und SpEA lassen sich unterscheiden, wenn das letzte Segment Spike-and-Wave- oder Sharp Wave-Muster enthält und diesem Muster Fast Activity (>8 Hz) aufgelagert ist“ überprüft. Die genannten Bedingungen trafen auf 82% der ASA BL, 14% der ASA EPG und 67% der SpEA zu. Die Unterschiede waren zwischen ASA EPG und ASA BL sowie ASA EPG und SpEA signifikant (gruppenweiser, zweiseitiger Fisher Exakt-Test mit Bonferroni-Korrektur, $p < 0,05$).

Korrelation nominaler Features für manuell erstellte ASA- und SpEA-Segmente

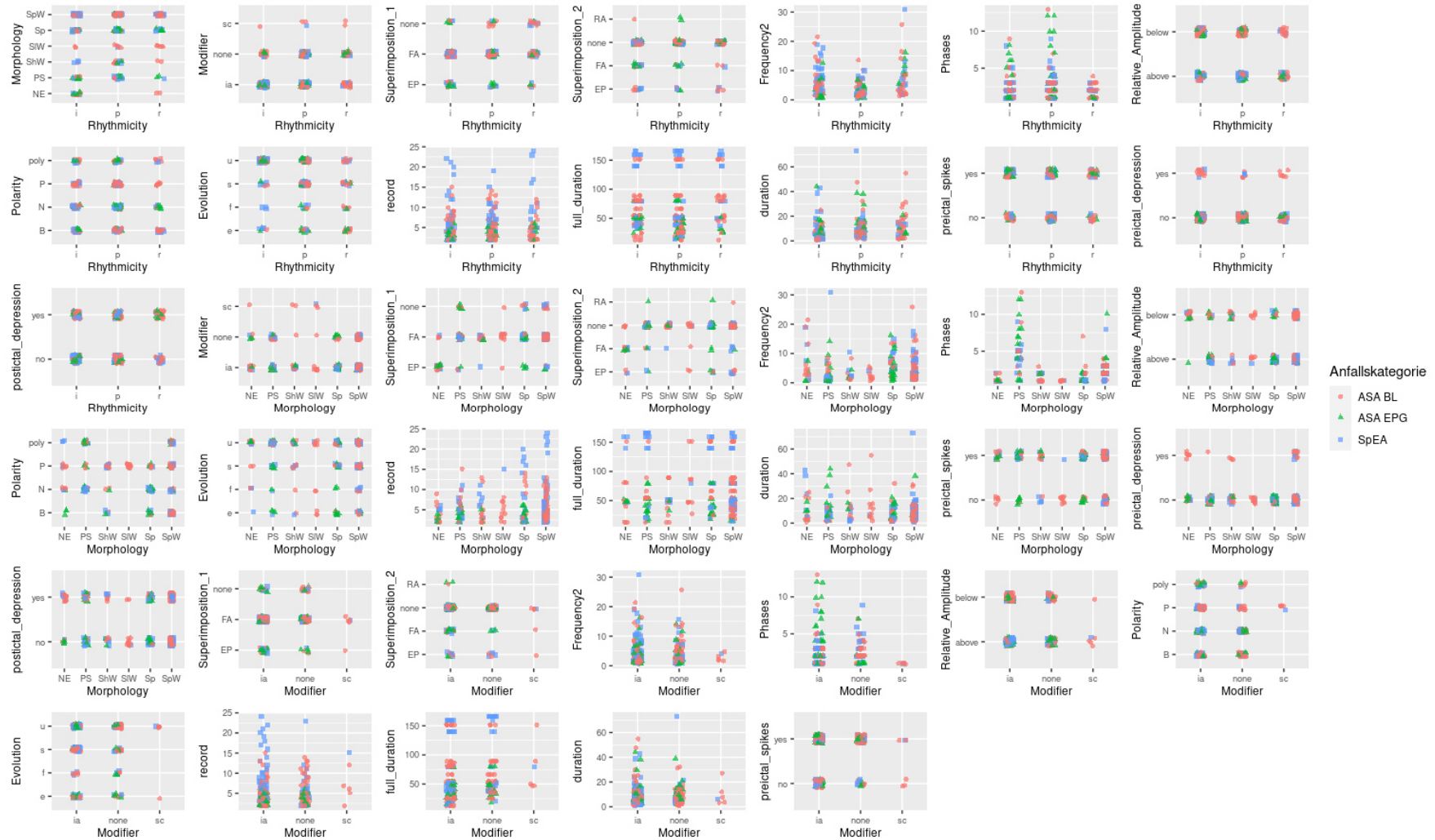


Abb. 4-12 Korrelationsplots (Teil 1) für Feature-Kombinationen nach manueller Segmentierung

Korrelation nominaler Features für manuell erstellte ASA- und SpEA-Segmente

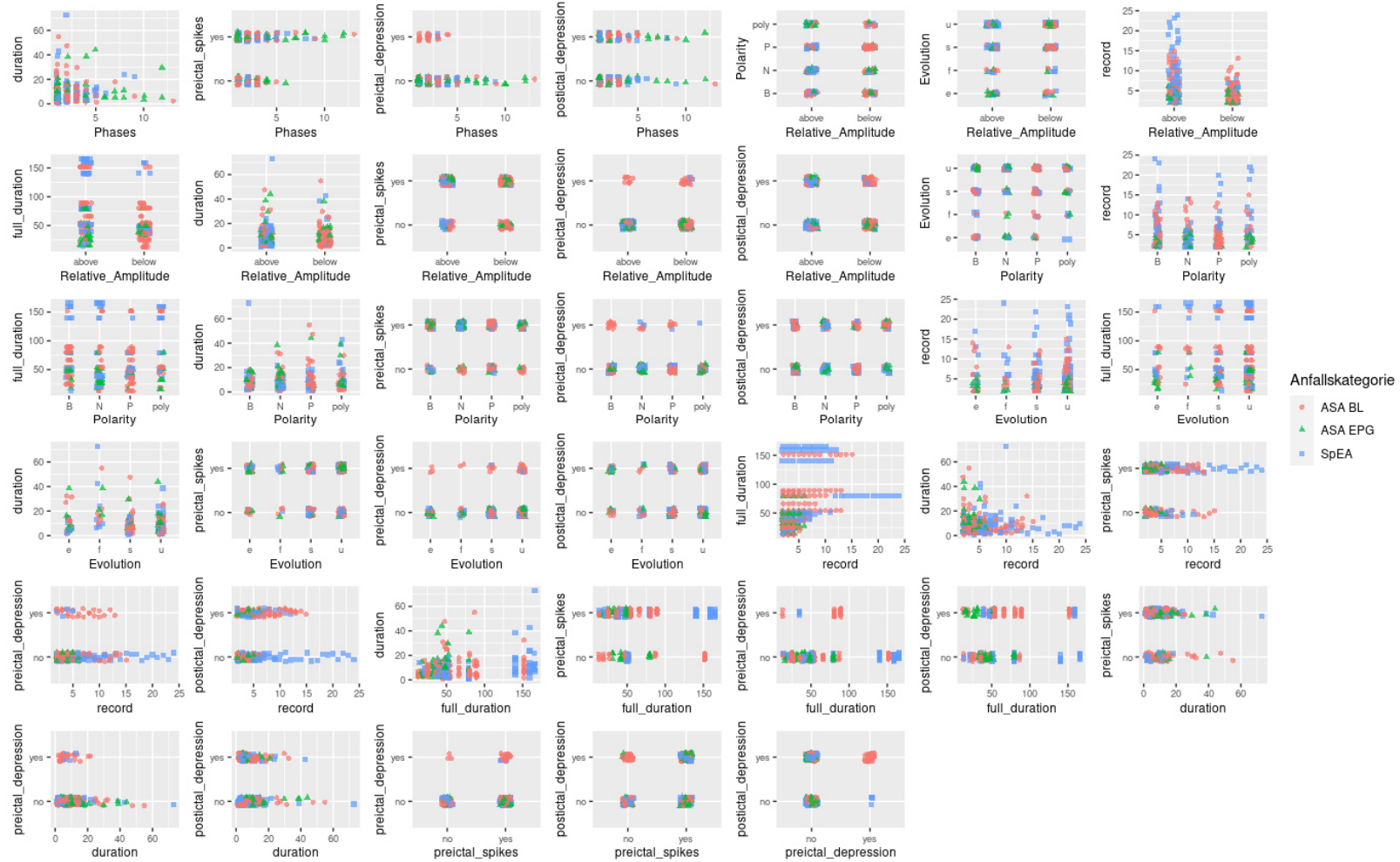


Abb. 4-14 Korrelationsplots (Teil 3) für Feature-Kombinationen nach manueller Segmentierung

4.3.6 Modellierung elektrographischer akut symptomatischer Anfälle und spontaner epileptischer Anfälle nach manueller Segmentierung

4.3.6.1 Supervised-Algorithmen

Die Modellierung mittels neuronalem Netz (multinom), Random Forest (rf) und Entscheidungsbaum (rpart) lieferte als Gütemaße die MCCs und den Mittelwert der ROCs (multiROC) der einzelnen Anfallskategorien für jedes Modell. Die Gütemaße lagen nahe der Ratewahrscheinlichkeit. Der multiROC-Wert des rpart-Modells lag mit 0,470 unterhalb der Ratewahrscheinlichkeit (Abb. 4-15).

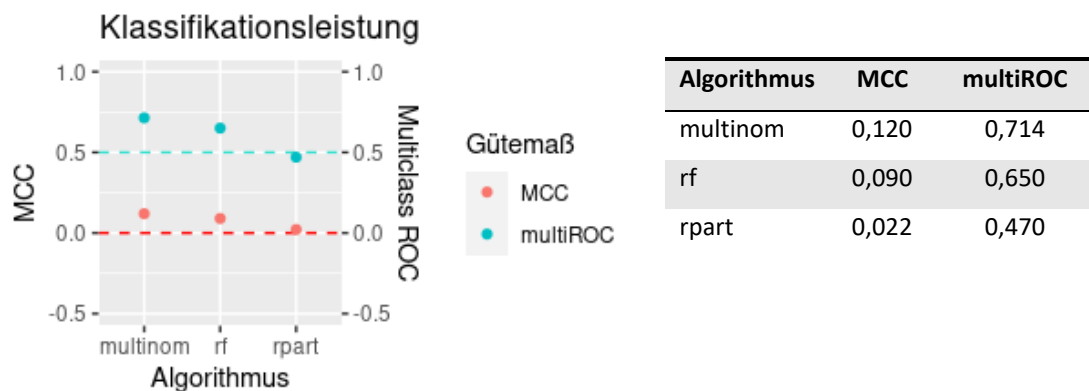


Abb. 4-15 Klassifikationsleistung von drei Algorithmen für ASA BL/ASA EPG/SpEA nach manueller Anfallssegmentierung. MCC: Matthews Correlation Coefficient, Ratewahrscheinlichkeit = 0,0. multiROC: Mittelwert aller ROC-Kurven, Ratewahrscheinlichkeit = 0,5

Wenn mehr als die Hälfte der Segmente eines Anfalls korrekt klassifiziert wurde, konnte diese absolute Mehrheit verwendet werden, um den gesamten Anfall als „effektiv korrekt klassifiziert“ zu bezeichnen. ASA BL konnten im Mittel zu 66,7%, ASA EPG zu 38,1% und SpEA zu 36,1% effektiv korrekt klassifiziert werden. Einen statistisch signifikanten Unterschied der Erkennungsleistung zwischen den Algorithmen gab es dabei nicht (Kruskal-Wallis H-Test, $p = 0,214$).

Tab. 4-9 Klassifikationsleistung von drei Algorithmen nach manueller Segmentierung. Ein Anfall wurde „effektiv korrekt klassifiziert“, sofern mehr als die Hälfte der Segmente korrekt klassifiziert wurden. Unterschiede der Klassifikationsleistungen waren nicht signifikant ($p = 0,214$).

Algorithmus	Anfallskategorie	effektiv korrekt klassifiziert
multinom	ASA BL	69,6%
multinom	ASA EPG	42,9%
multinom	SpEA	50%
rf	ASA BL	73,9%
rf	ASA EPG	50%
rf	SpEA	25%
rpart	ASA BL	56,5%
rpart	ASA EPG	21,4%
rpart	SpEA	33,3%

4.3.6.2 Unsupervised-Algorithmen

4.3.6.2.1 k-Prototype Mixed Type Clustering

Für das k-Prototype Mixed Type Clustering mit vorgegebenen 3 Clustern wurde aus 100 Iterationen ein mittlerer MCC von $0,0024 \pm 0,1131$ ermittelt. Im besten Versuch (MCC = 0,2995) wurden 59,2% der ASA EPG-Segmente einem Cluster zugeordnet (Abb. 4-16).

Die prototypischen Eigenschaften aller ASA EPG-Segmente in diesem Cluster (periodische Spikes oder Polyspikes, erkennbare Aktivität >8 Hz im Segment, Amplitude $\geq 2x$ größer als Grundaktivität, negative Polarität, Evolution: unclear oder evolving, präiktale Spikes, keine präiktale und keine postiktale Depression) trafen auf insgesamt 2 Segmente zu (Abb. 4-18 Spur A und B, S. 67).

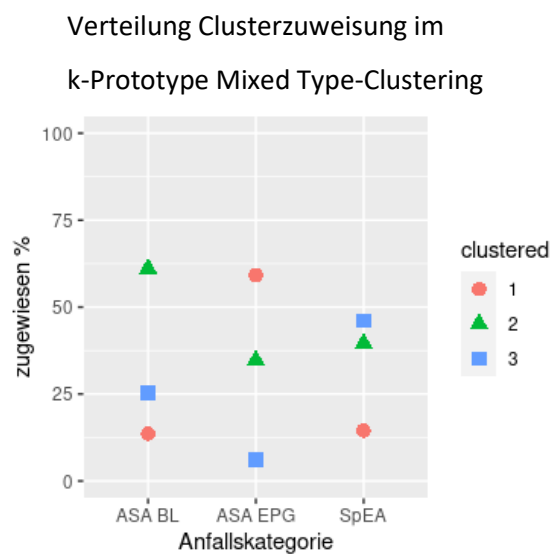


Abb. 4-16 Clusterzuweisung nach k-Prototype-Mixed-Type-Clustering. ASA EPG-Segmente wurden zu 59,2% genau einem Cluster (Cluster Nr. 1, rot) zugewiesen. Die prototypischen ASA EPG-Segmente dieses Clusters sind in Abb. 4-18, S. 67 gezeigt.

4.3.6.2.2 Partitioning Around Medoids-Verfahren

Mit dem Partitioning Around Medoids-Verfahren (PAM) erfolgten Clustering-Versuche für $k = 3$ bis $k = 6$ Cluster. Bei $k = 3$ Cluster wurde der größte Anteil von ASA EPG-Segmenten einem einzelnen Cluster zugewiesen (51,0%). Jedoch enthielt derselbe Cluster auch 50,5% aller SpEA-Segmente (Abb. 4-17). Eine bessere Trennung konnte bei $k = 4$ Cluster erzielt werden. Dabei enthielt ein Cluster 38,8% aller ASA EPG-Segmente, 28,2% aller SpEA- und 16,1% aller ASA BL-Segmente. Es konnten 2 prototypische ASA EPG-Segmente identifiziert werden, die sich durch folgende Feature-Ausprägungen auszeichneten: periodische Polyspikes oder Spikes als Muster, aufgelagerte Fast Activity, negative Polarität, unklare oder zunehmende oder abnehmende Evolution, Amplitude $\geq 2x$ größer als präiktale Aktivität, präiktale Spikes, postiktale Depression und Fehlen präiktaler Depression. Die prototypischen Segmente sind in Abb. 4-18 Spur A bis D, S. 67 dargestellt.

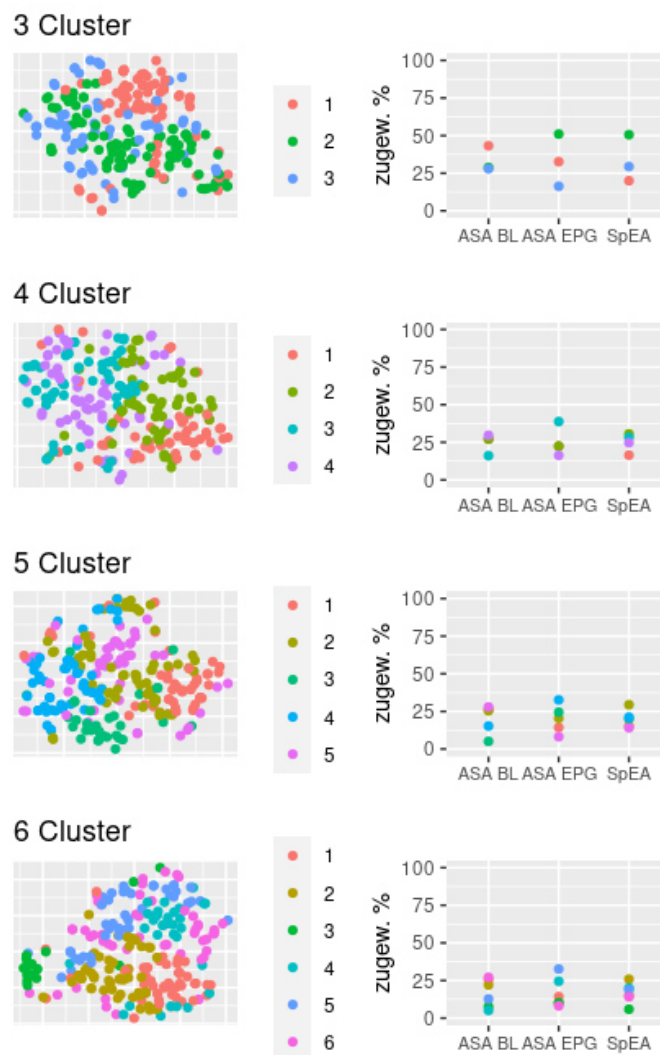
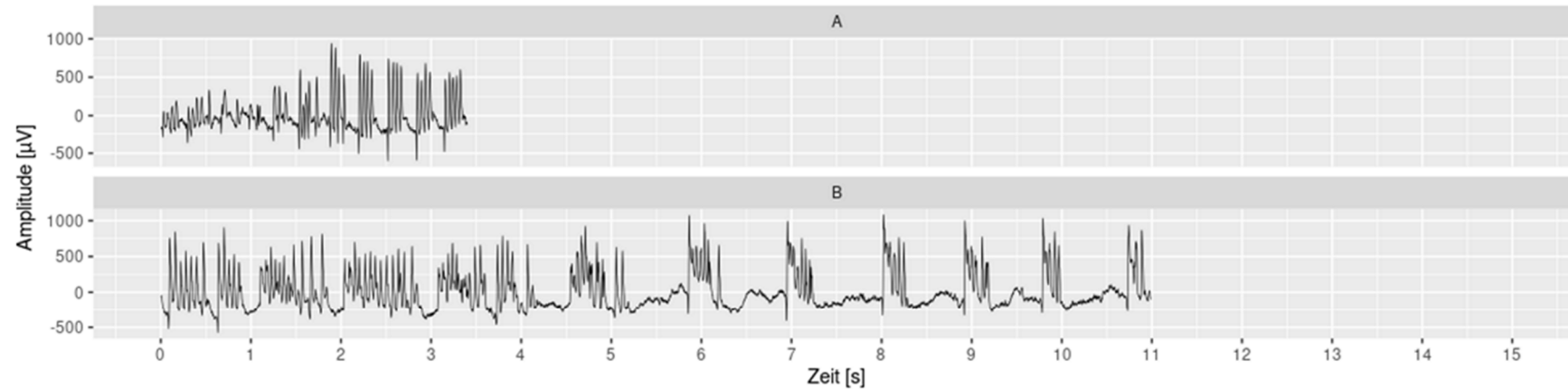


Abb. 4-17 t-SNE-Plots nach PAM-Clustering, durchgeführt für 3 bis 6 Cluster. Bei $k = 3$ Cluster wurden 51% der ASA EPG-Segmente und 50% der SpEA-Segmente demselben Cluster (Nr. 2, grün) zugewiesen. Bei $k = 4$ Cluster wurden 38% der ASA EPG-Segmente einem Cluster zugewiesen (Nr. 3, türkis). Die prototypischen Eigenschaften trafen auf 2 ASA EPG-Segmente zu, s. Abb. 4-18, S. 67.

Prototypische ASA EPG-Segmente nach k-Prototype Mixed Type-Clustering



Prototypische ASA EPG-Segmente nach PAM-Clustering

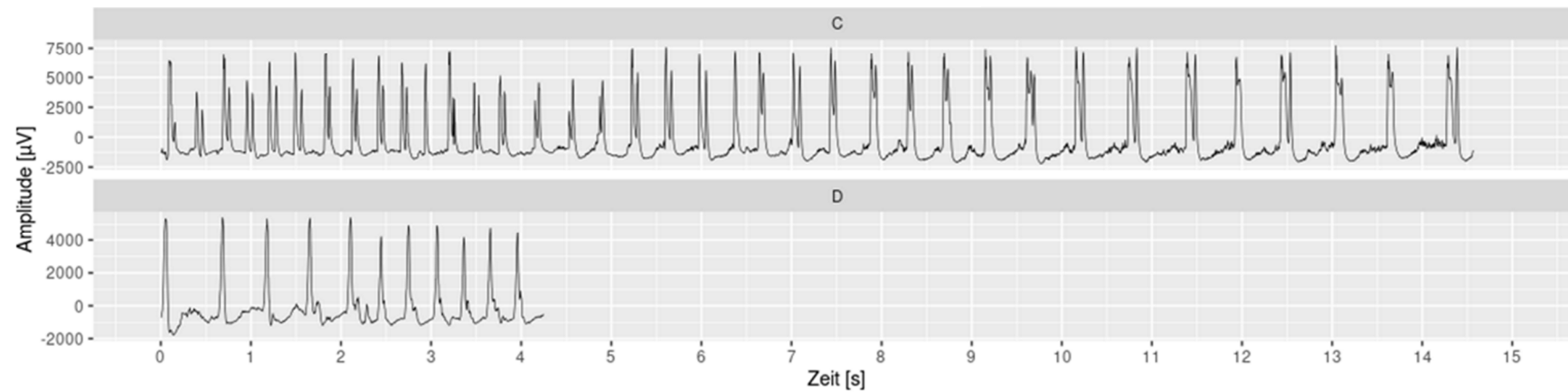


Abb. 4-18 Prototypische ASA EPG-Segmente nach PAM-Clustering (unten): periodische Polyspikes oder Spikes, aufgelagerte Fast Activity, negative Polarität, unklare oder zunehmende oder abnehmende Evolution, Amplitude 2x größer als präiktale Aktivität. Die Segmente A, C und D entsprechen den prototypischen ASA EPG-Segmenten, die auch im k-Prototype Mixed Type-Clustering gefunden wurden.

4.4 Unterscheidung elektrographischer akut symptomatischer Anfälle und spontaner epileptischer Anfälle nach Transformation

Nach der Datenvorbereitung wurden von 32 Ratten insgesamt 961 Anfälle mit transformierten Intervallen in die Analyse eingeschlossen (ASA BL 16,6%, ASA EPG 58,3%, SpEA 25,1%, s. Tab. 4-10).

Tab. 4-10 Übersicht Datenbasis für die Modellierung von elektrographischen Anfällen nach Transformation

Kategorie	Anzahl Anfälle
ASA BL	159 (16,6%)
ASA EPG	561 (58,3%)
SpEA	241 (25,1%)

4.4.1 Unterschiede der Feature-Werte zwischen den Anfallskategorien

Eine Normalverteilung konnte weder für die Feature-Werte (erweiterter Shapiro-Wilk-Test für Normalverteilung mit mehreren Stichproben sowie visuelle Histogramm-Beurteilungen), noch für die Varianzhomogenität der Feature-Werte (Fligner-Killeen Median-Test korrigiert nach Bonferroni, $p < 1 \times 10^{-38}$) angenommen werden. Eine Übersicht der Verteilungen zeigt Abb. 4-19, S. 70.

Der Kruskal-Wallis H-Test ergab signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) für transformierte Intervalle von ASA BL, ASA EPG und SpEA. Im Dunn-Test konnten signifikante Unterschiede zwischen allen Anfallskategorien und Features gefunden werden ($p < 0,05$, korrigiert nach Bonferroni).

Tab. 4-11 zeigt die Features und Kategoriekombinationen, deren Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Tab. 4-11 Gruppenvergleiche der Feature-Werte mittels Dunn-Test. Im Gegensatz zu allen anderen genutzten Features und Kombinationen waren die Unterschiede zwischen den hier aufgeführten Features und Kombinationen statistisch nicht signifikant.

Feature	Kateg. 1	Kateg. 2	korr. p-Wert
Beta 12 – 15 Hz	ASA BL	SpEA	1,000
Beta 20 – 30 Hz	ASA EPG	SpEA	1,000
Coastline raw	ASA BL	SpEA	1,000
Coherence raw	ASA BL	SpEA	1,000
Gamma 100 – 160 Hz	ASA BL	ASA EPG	0,130
Gamma 100,1 – 160 Hz	ASA BL	ASA EPG	0,096
Gamma 140,1 – 160 Hz	ASA BL	ASA EPG	0,204
Beta / Gamma 25 – 90 Hz	ASA EPG	SpEA	0,402
Gamma 30,1 – 160 Hz	ASA BL	SpEA	0,869
Gamma 32 – 128 Hz	ASA BL	SpEA	1,000
Gamma 70 – 120 Hz	ASA BL	ASA EPG	1,000
Gamma 70 – 140 Hz	ASA BL	ASA EPG	0,487
Gamma 80 – 150 Hz	ASA BL	ASA EPG	1,000
Theta 7,5 – 13 Hz	ASA BL	SpEA	0,084

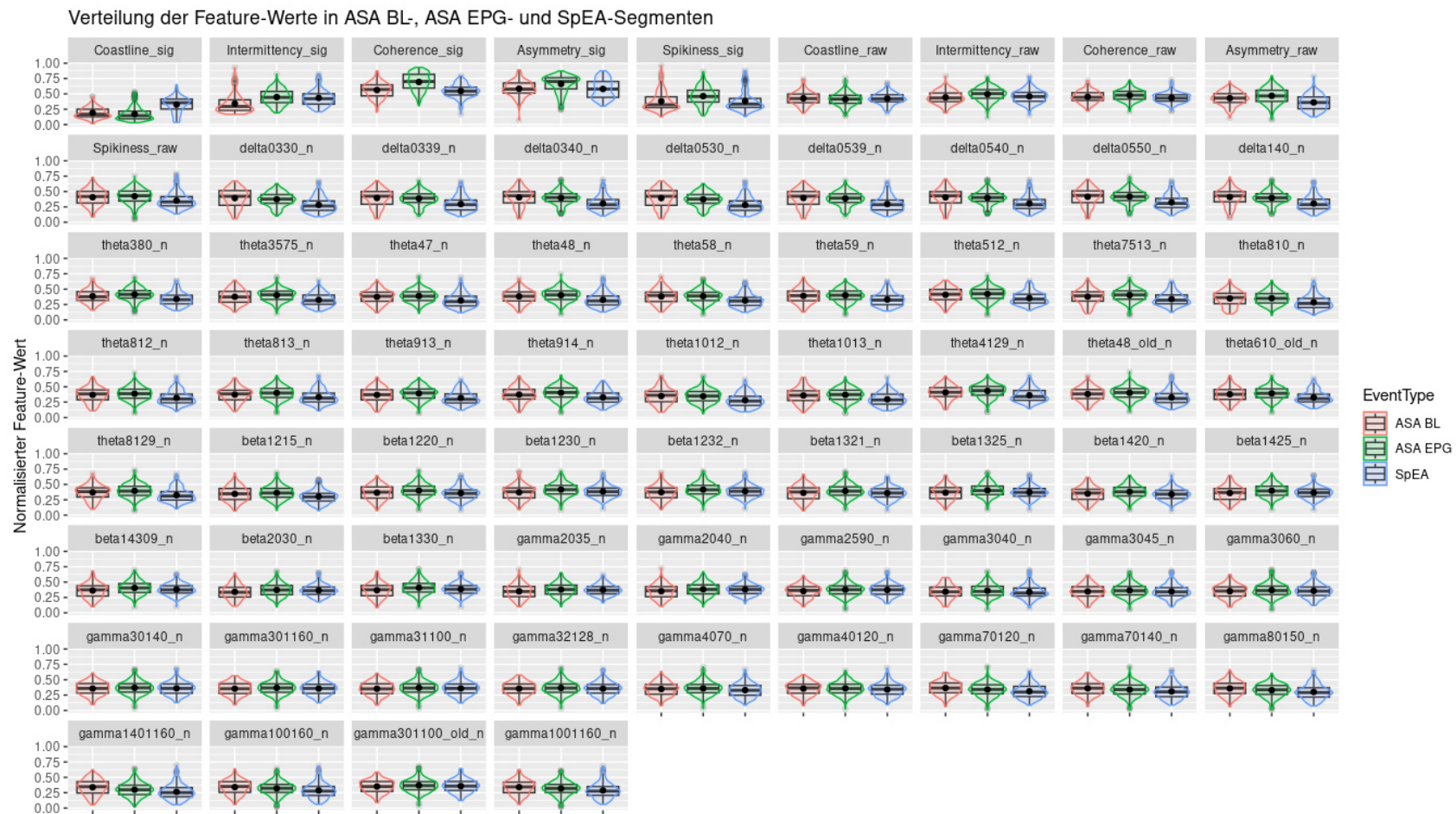


Abb. 4-19 Mittelwerte und Verteilung der Feature-Werte in ASA- und SpEA-Intervallen. Boxplots: Median mit erstem und drittem Quartil, Whiskers: Median \pm 2,5-fache Interquartilsspanweite. Schwarzer Punkt: Mittelwert. Violinplots: Verteilung der Feature-Werte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anfallskategorien ($p < 0,05$), Ausnahmen s. Tab. 4-11, S. 69.

4.4.2 Modellierung akut symptomatischer Anfälle während Baseline, Epileptogenese und spontaner epileptischer Anfälle mit Leave-One-Seizure-Out-Training und Leave-One-Subject-Out-Training

Im Leave-One-Seizure-Out-Verfahren wurden 961 Modelle erstellt, im Leave-One-Subject-Out-Verfahren 32 Modelle.

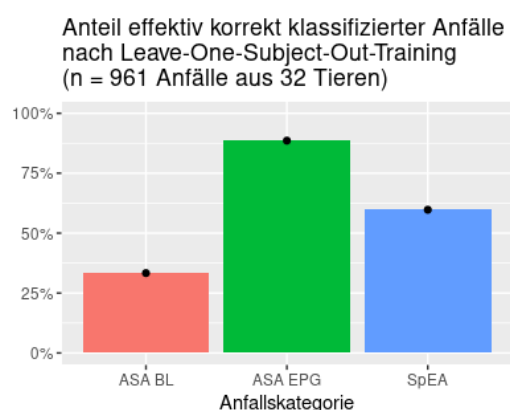
Für jeden der 961 Anfälle wurde der Anteil der richtig klassifizierten Intervalle bestimmt. War dieser größer als der Anteil der falsch klassifizierten Intervalle, wurde der Anfall als „effektiv korrekt klassifiziert“ bezeichnet.

Tab. 4-12 Übersicht der Klassifikationsleistung für ASA BL, ASA EPG und SpEA. Die Intervall-Klassifikationsergebnisse wurden pro Anfall zusammengefasst und die einfache Mehrheit der Ergebnisse als endgültiges Resultat verwendet.

Anfalls- kategorie	effektiv korrekt klassifiziert (n = 961 aus 32 Tieren)	
	Leave-One- Seizure-Out- Training	Leave-One- Subject-Out- Training
ASA BL	63,3%	33,3%
ASA EPG	95,5%	88,6%
SpEA	80,4%	59,8%

Tab. 4-12 zeigt die Anteile effektiv korrekt klassifizierter Anfälle, bezogen auf den gesamten Datensatz (Leave-One-Seizure-Out) sowie für alle Anfälle der einzelnen Tiere (Leave-One-Subject-Out). Die Modelle, die mit dem Leave-One-Seizure-Out-Verfahren erstellt wurden, erreichten kumulativ eine bessere Klassifikationsleistung als die Modelle, die mit dem anwendungsrelevanten Leave-One-Subject-Out-Verfahren erstellt wurden.

Abb. 4-20 zeigt die Klassifikationsergebnisse kumulativ für alle Tiere und Abb. 4-21, S. 72 für



jedes einzelne Tier. Der Anteil effektiv korrekt klassifizierter ASA EPG war durchgehend höher als für SpEA und nur bei einem Tier (1.2-27) niedriger als für ASA BL.

Abb. 4-20 Effektiv korrekt klassifizierte Anfälle (kumulativ) bei Nutzung der Modelle nach anwendungsrelevantem Leave-One-Subject-Out-Training

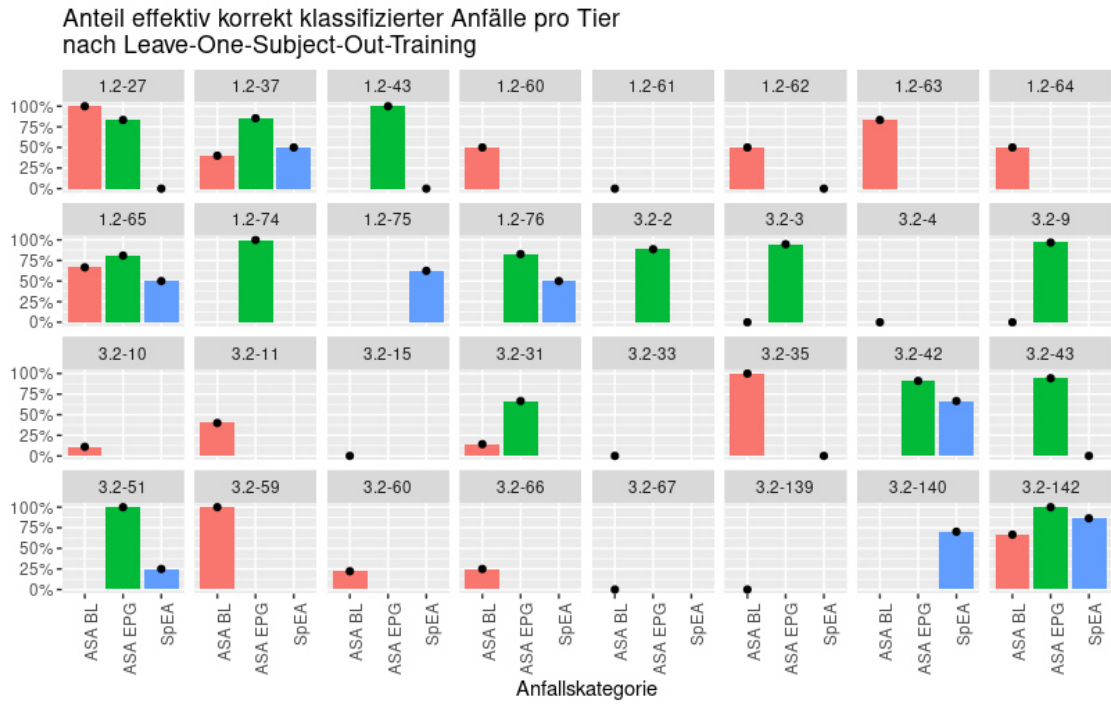


Abb. 4-21 Übersicht effektiv korrekt klassifizierter Anfälle pro Tier. Schwarzer Punkt: ein oder mehrere Anfälle dieser Anfallskategorie vorhanden. Säulenhöhe: Anteil effektiv korrekt erkannter Anfälle in der jeweiligen Kategorie

4.4.2.1 Variablenwichtigkeit im Leave-One-Seizure-Out-Verfahren

Die Variablenwichtigkeit gibt den Einfluss eines Features auf die Klassifikationsleistung von Modellen an. Für jedes Modell, das im Leave-One-Seizure-Out-Verfahren erstellt worden war, wurden die 10 wichtigsten Features anhand ihrer Variablenwichtigkeit bestimmt.

Die Rangliste der Features (Häufigkeit des Auftretens in allen Modellen) ergab, dass Coastline in 70%, Intermittency in 28%, Coherence in 26,5%, Asymmetry in 0,4% und die Power eines Gamma-Bands in 0,1% aller Modelle zu den 10 wichtigsten Features gehörten und damit die Klassifikationsleistung des jeweiligen Modells bestimmten (Abb. 4-22).

Für den vorgestellten Datensatz konnten somit Coastline, Coherence und Intermittency als wichtigste Features für die Unterscheidung zwischen transformierten ASA BL-, ASA EPG- und SpEA-Intervallen angesehen werden.

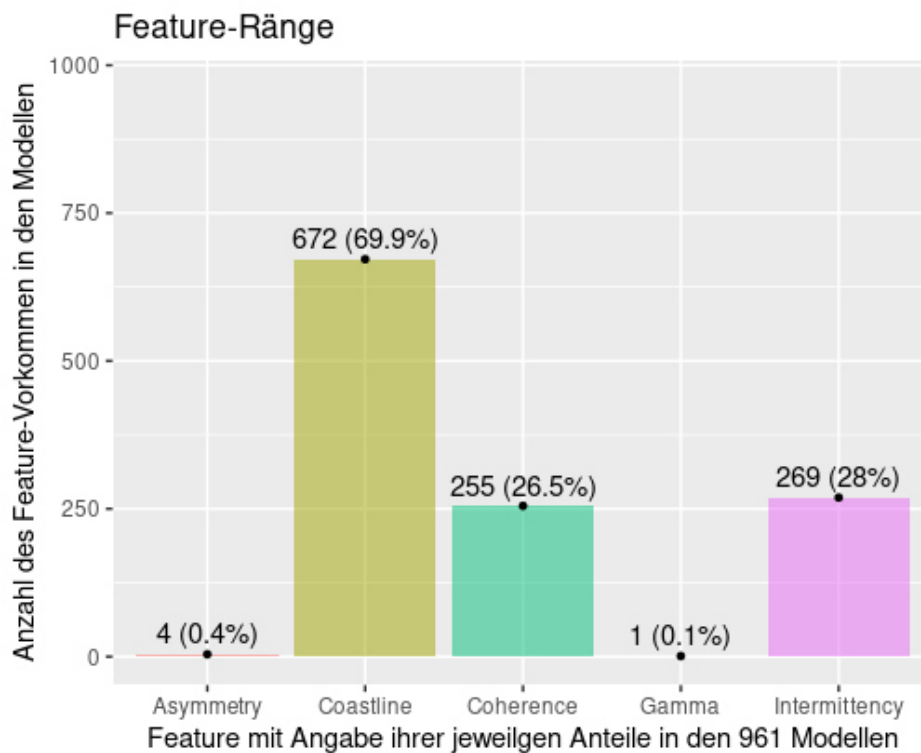


Abb. 4-22 Absolute Anzahl und Häufigkeit in Prozent, in denen das Feature unter den 10 wichtigsten Features in 961 Modellen vertreten war.

4.4.2.2 Unterscheidung akut symptomatischer Anfälle und spontaner epileptischer Anfälle

Für die Unterscheidung ASA und SpEA – ohne Differenzierung in ASA BL und ASA EPG – konnten $85,3\% \pm 27,1\%$ der ASA korrekt als ASA und $35,4\% \pm 32,3\%$ der SpEA korrekt als SpEA klassifiziert werden (Abb. 4-23).



Abb. 4-23 Übersicht korrekt klassifizierter Anfälle pro Tier. ASA BL nach Elektrodenimplantation und ASA EPG nach PPS wurden als ASA zusammengefasst. Schwarzer Punkt: ein oder mehrere Anfälle dieser Anfalls-kategorie vorhanden. Säulenhöhe: Anteil effektiv korrekt erkannter Anfälle in der jeweiligen Kategorie

4.4.2.3 Unterscheidung zwischen akut symptomatischen Anfällen während Baseline und Anfällen während Epileptogenese oder manifester Epilepsie

Im Weiteren wurde die Unterscheidbarkeit von ASA BL und „nicht ASA BL“ (ASA EPG oder SpEA) untersucht. In 8 von 12 Tieren mit ASA EPG und/oder SpEA wurden 22 von 596 Anfällen effektiv falsch als ASA BL klassifiziert. Die Falsch-Rate lag zwischen 0,8% und 8,1% pro Tier (Abb. 4-24).

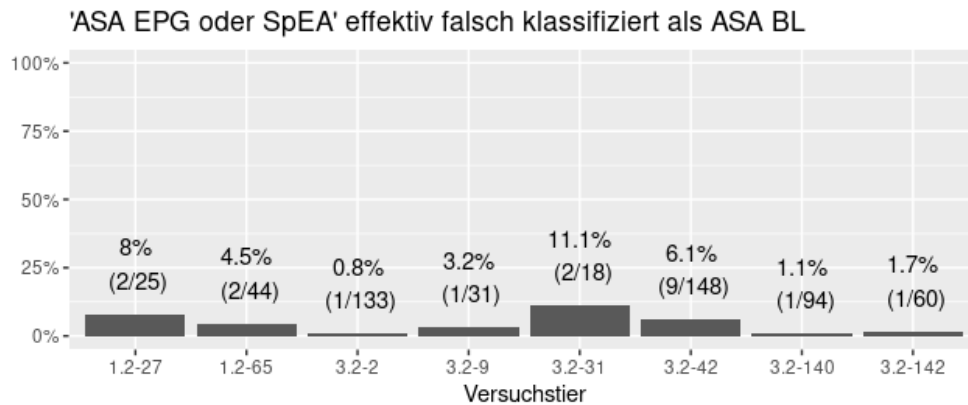


Abb. 4-24 Anteil effektiv falsch klassifizierter ASA BL. Für Tier 1.2-27 wurden aus 25 Anfällen, die ASA EPG oder SpEA waren, 2 Anfälle (8%) effektiv falsch als ASA BL klassifiziert.

4.4.2.4 Beispiel-Intervalle mit hoher prädiktiver Wahrscheinlichkeit

Abb. 4-25 bis Abb. 4-27, S. 76 bis 78, zeigen 2-Sekunden-Intervalle pro Anfallskategorie und Tier, die höchste prädiktive Wahrscheinlichkeiten besaßen. Sie konnten somit als prototypische Intervalle des jeweiligen Modells gelten, das im Leave-One-Subject-Out-Verfahren erstellt wurde. Leere Felder bedeuten, dass das Tier keinen Anfall in dieser Kategorie zeigte.

Beispiel-Intervalle für ASA BL mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit

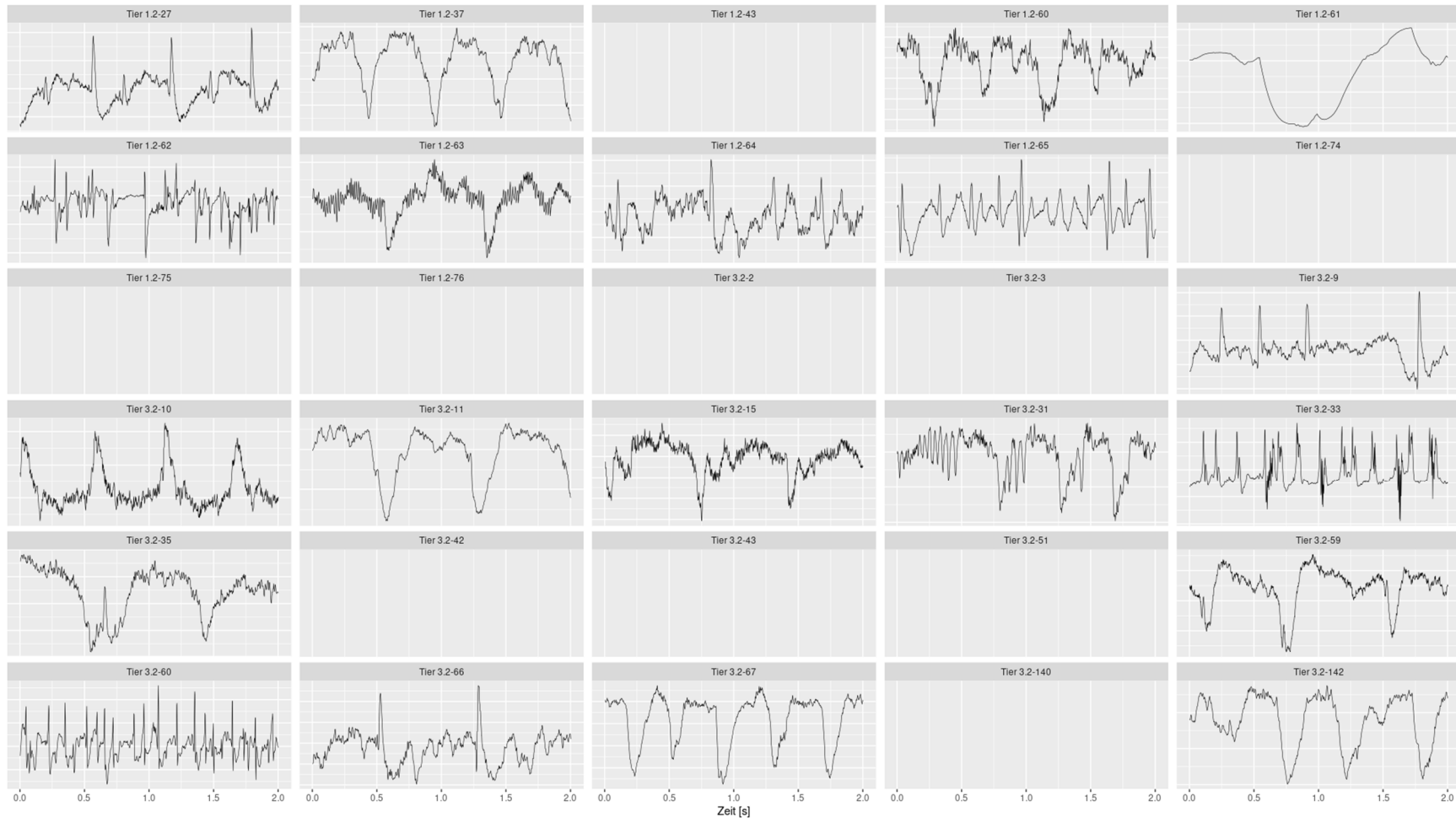


Abb. 4-25 Beispiele für ASA BL-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. 10 von 20 Intervallen weisen eine „positive Polarität“ und eine geringe Frequenz im Delta-Bereich auf.

Beispiel-Intervalle für ASA EPG mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit

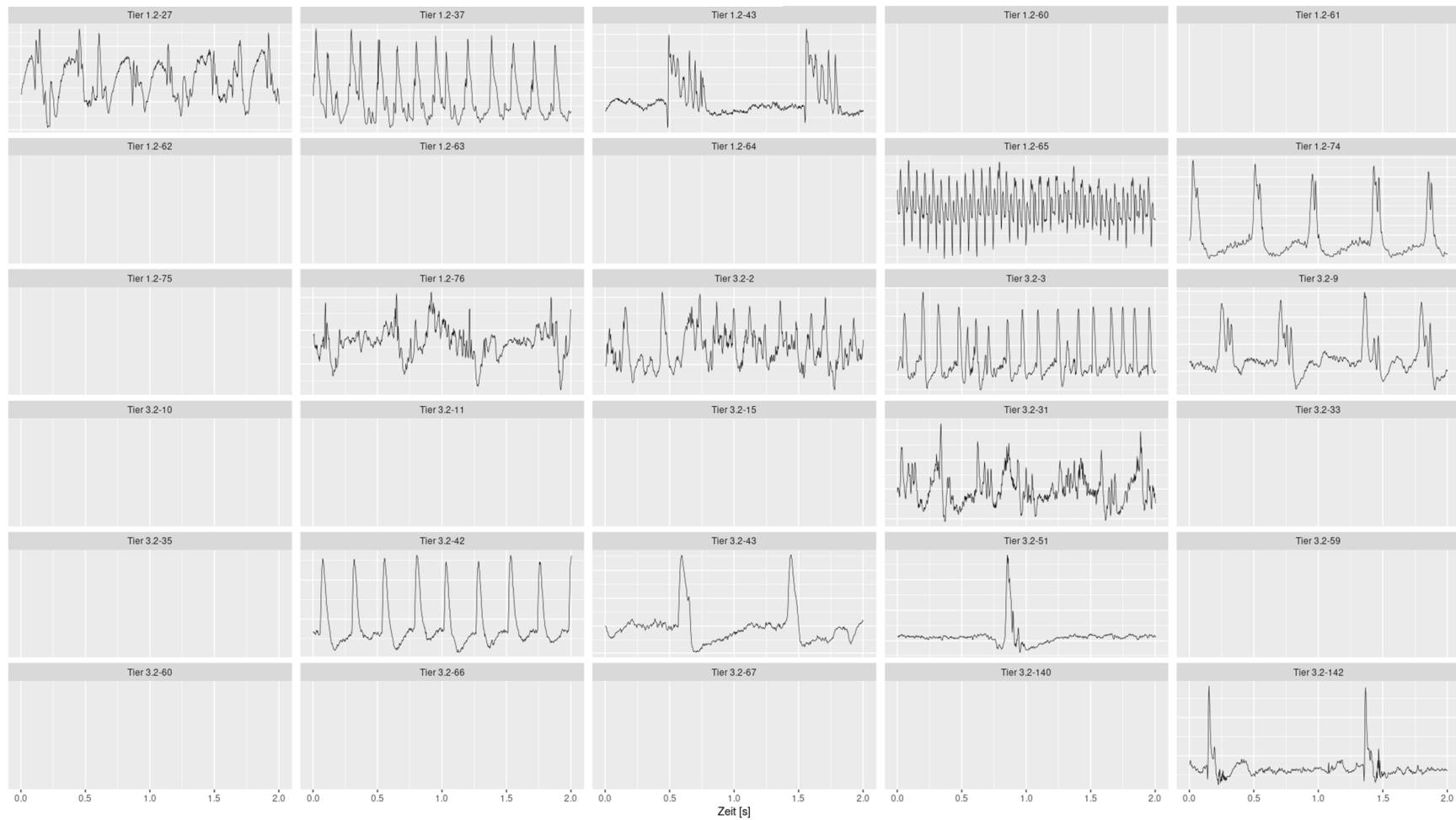


Abb. 4-26 Beispiele für ASA EPG-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. Die Intervalle aus Tier 3.2-51 sowie 3.2-142 fallen durch sehr niedrige Frequenz und steile Amplitudensprünge auf. 9 von 14 Intervallen weisen eine „negative Polarität“ auf.

Beispiel-Intervalle für SpEA mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit

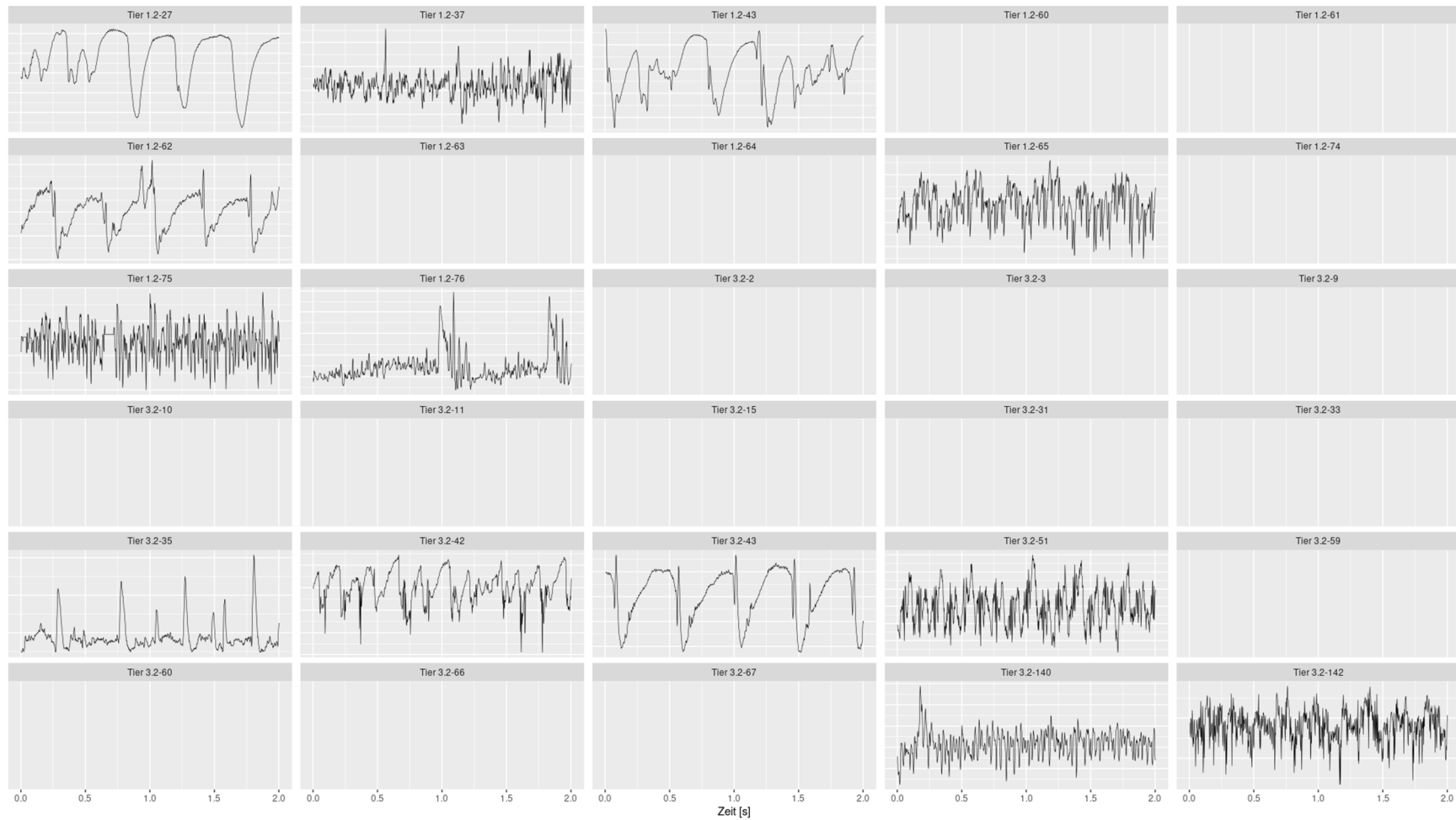


Abb. 4-27 Beispiele für SpEA-Intervalle mit höchster prädiktiver Wahrscheinlichkeit. 7 von 13 Intervallen zeigen Muster mit hochfrequenter Spike-and-Wave-Morphologie.

4.5 Unterscheidung nicht-iktaler EEG-Intervalle nach Transformation

4.5.1 Feature-Auswahl aus Frequenzbändern

Eine Korrelationsanalyse ermöglichte die Auswahl der Frequenzbänder jeder Frequenzbandgruppe (Delta, Theta, Beta, Gamma), die die höchste Varianz der Messwerte innerhalb der jeweiligen Gruppe aufwiesen. Es konnten 38 Frequenzbänder aufgrund ihrer hohen Korrelation untereinander ausgeschlossen werden. Aus jeder Frequenzbandgruppe blieb mindestens ein Frequenzband als Feature erhalten. Die Auswahl stellte einen Kompromiss zwischen Informationsverlust, Komplexität des Modells und Trainingsdauer dar. Die Frequenzbänder, die als Features für die Modellierung genutzt wurden, sind in Tab. 4-13 aufgeführt.

Tab. 4-13 Frequenzbänder, die als Features für die Modellierung zur Unterscheidung von nicht-iktalem Baseline- und Epileptogenese-EEG sowie EEG während manifester Epilepsie genutzt wurden.

Frequenzbandname	Frequenzbereiche [Hz]
Delta	0,3-3,9; 0,5-4; 1-4
Theta	4-7; 5-8; 5-12; 8-12; 10-12
Gamma	30-60; 30,1-100; 100,1-160

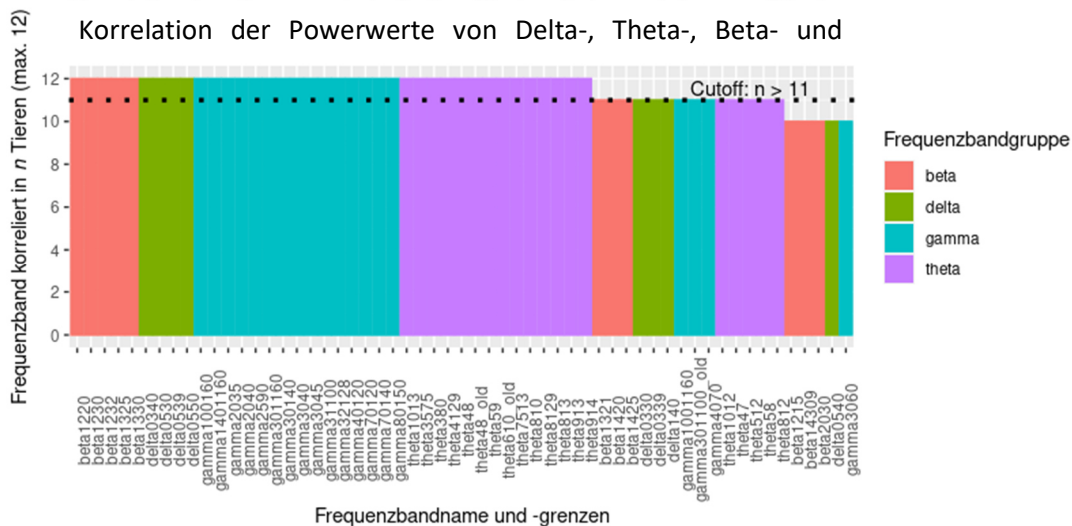


Abb. 4-28 Frequenzbänder als mögliche Features für die Modellierung nicht-iktaler EEG. Durch eine Korrelationsanalyse wurden 38 Frequenzbänder, die keine oder geringen Informationsgewinn erbrachten, ausgeschlossen. Der Cutoff von 11 wurde willkürlich so festgelegt, dass mindestens ein Frequenzband aus jeder Frequenzbandgruppe als Feature erhalten blieb.

4.5.2 Modellierung mittels Extreme Gradient Boosting Decision Trees

Zunächst erfolgte die vorläufige Modellierung nicht-iktaler EEG-Intervalle. Dazu wurde ein Modell erstellt, das Trainingsdaten von jeweils 3000 nicht-iktalen EEG-Intervallen pro Phase der 12 Versuchstiere verwendete. Dabei standen für vier Tiere nicht alle Phasen (BL, EPG, MFE) zur Verfügung. Die betroffenen Phasen der vier Tiere sind in Abb. 4-29 grau hinterlegt. Ziel der vorläufigen Modellierung war es, möglichst konservative Parameterwerte zu erhalten, um ein Übertrainieren auf den Trainingsdatensatz zu verhindern. Die gefundenen Parameter (*nrounds*: 1000, *max_depth*: 0, *colsample_bytree*: 0,6, *min_child_weight*: 1, *subsample*: 0,75) wurden für die nachfolgenden Leave-One-Subject-Out-Modelle konstant gehalten. Anschließend wurden im Leave-One-Subject-Out-Verfahren 12 Modelle erstellt.

4.5.2.1 Ergebnisse der Modellierung mittels Extreme Gradient Boosting Decision Trees

Die Klassifikationsergebnisse der individuellen Testdaten sowie Statistiken sind den Kreuztabellen in Abb. 4-29 sowie Abb. 4-30 und Tab. 4-14 zu entnehmen.

EpimiRNA_1.2-27 MCC: 0,4375					EpimiRNA_1.2-37 MCC: 0,5070					EpimiRNA_1.2-43 MCC: -0,0753				
E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE	
BL	15.171	512	27		BL	38.953	58.063	10.444		BL	5.031	4.452	13.397	
EPG	28.260	201.389	5.674		EPG	239	25.642	13.138		EPG	4.864	26.347	134.259	
MFE	12.174	2.416	95		MFE	27	29.260	175.324		MFE	1.085	15.110	29.170	
EpimiRNA_1.2-62 MCC: 0,3993					EpimiRNA_1.2-63 MCC: 0,0614					EpimiRNA_1.2-64 MCC: 0,1614				
E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE	
BL	31.737	12.132	121		BL	1.397	283			BL	14.349	4.375		
EPG	4.785	123.178	2.131		EPG	38.211	208.136			EPG	21.158	169.202		
MFE	4.602	71.097	4.220		MFE	3.153	12.054			MFE	4.840	84.004		
EpimiRNA_1.2-65 MCC: 0,0872					EpimiRNA_1.2-75 MCC: 0,1206					EpimiRNA_1.2-76 MCC: 0,2948				
E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE	
BL		544	4.991		BL	23.783	9.551	16.870		BL	44.884	215.661	34.186	
EPG		15.749	61.050		EPG	4.557	31.246	165.869		EPG	469	120.627	15.306	
MFE		540	6.853		MFE	4.984	13.791	61.416		MFE	507	38.431	55.271	
EpimiRNA_3.2-139 MCC: 0,2753					EpimiRNA_3.2-140 MCC: 0,4804					EpimiRNA_3.2-142 MCC: 0,1376				
E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE		E R	BL	EPG	MFE	
BL	53.921	79.062			BL	48.760	6.534	38.229		BL	52.678	37.246	191.897	
EPG	2.435	277.623			EPG	3.286	13.444	80.332		EPG	1.745	91.393	373.694	
MFE	476	366.651			MFE	1.289	10.430	668.446		MFE	383	36.052	193.891	

Abb. 4-29 Kreuztabellen der Klassifikationsergebnisse. E (vertikal): Erkannt als ..., R (horizontal): Referenz (wahre Phase). MCC: Matthews Correlation Coefficient (MCC = 1: perfekte Klassifikation, MCC = 0: Ratewahrscheinlichkeit, MCC < 0: systematisch falsche Klassifikation). Dunkelgrün: Mehrheit der EPG-Intervalle als EPG erkannt (EPG richtig-positiv). Hellgrün: Mehrheit der BL als BL erkannt (BL richtig-positiv). Rot: Mehrheit der EPG-Intervalle nicht als EPG erkannt (EPG falsch-negativ). Grau: keine EEG-Daten vorhanden

Tab. 4-14 Gütemaße der Modelle zur Unterscheidung nicht-iktaler EEG. Mittelwert \pm SD (Min - Max). PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, Bal. Accuracy: Accuracy mit Korrektur für imbalanced data sets

Phase (Tierzahl)	PPV	NPV	Balanced Accuracy
BL (11)	0,673 \pm 0,338 (0,033 – 0,993)	0,873 \pm 0,154 (0,479 – 0,999)	0,730 \pm 0,114 (0,479 – 0,902)
EPG (12)	0,600 \pm 0,248 (0,227 – 0,986)	0,577 \pm 0,319 (0,106 – 0,957)	0,586 \pm 0,114 (0,436 – 0,880)
MFE (9)	0,629 \pm 0,363 (0,006 – 0,881)	0,835 \pm 0,095 (0,694 – 0,968)	0,592 \pm 0,134 (0,430 – 0,848)
MCC für alle Phasen: 0,241 \pm 0,187 (-0,075 – 0,507)			

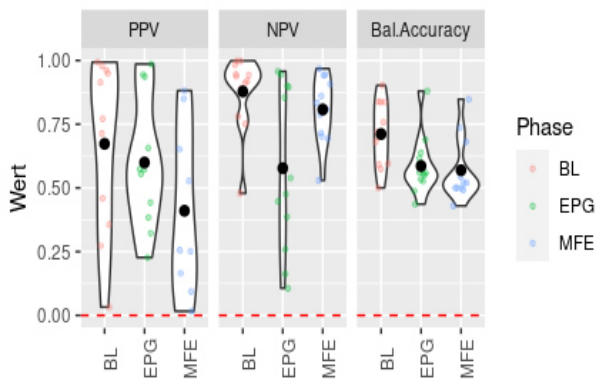


Abb. 4-30 Verteilung von PPV, NPV und Balanced Accuracy der Modelle zur Unterscheidung nicht-iktaler EEG

Bei 7 von 12 Tieren wurde die Mehrheit der EPG-Intervalle als EPG, in 2 Tieren (1.2-37 und 1.2-76) mehrheitlich als BL und in 1 Tier (3.2-139) mehrheitlich als MFE erkannt. In 3 Tieren (1.2-27, 1.2-63, 1.2-64) wurde die Mehrheit der BL-Intervalle als EPG erkannt. Bei 3 Tieren (1.2-43, 1.2-65 und 3.2-142) wurde die Mehrheit der MFE-Intervalle als EPG erkannt.

Aus Abb. 4-31, S. 82 lässt sich erkennen, dass die Klassifikation der EPG über den gesamten Zeitraum in 2 von 12 Tieren funktionierte (Tier 1.2-27, 1.2-63). Die Accuracy für EPG lag bei beiden Tieren stets über 85%. Die Accuracy für BL war bei Tier 1.2-27 sehr niedrig und bei Tier 1.2-63 nahe 0%. Bei weiteren 3 von 12 Tieren (1.2-62, 1.2-64, 1.2-65) lag die Accuracy zu Beginn der EPG bei über 85% und nahm danach stetig ab. Am schlechtesten war die Accuracy für EPG bei Tier 1.2-37. Im Gegensatz dazu war die Klassifikationsleistung für BL bei diesem Tier durchgängig sehr hoch.

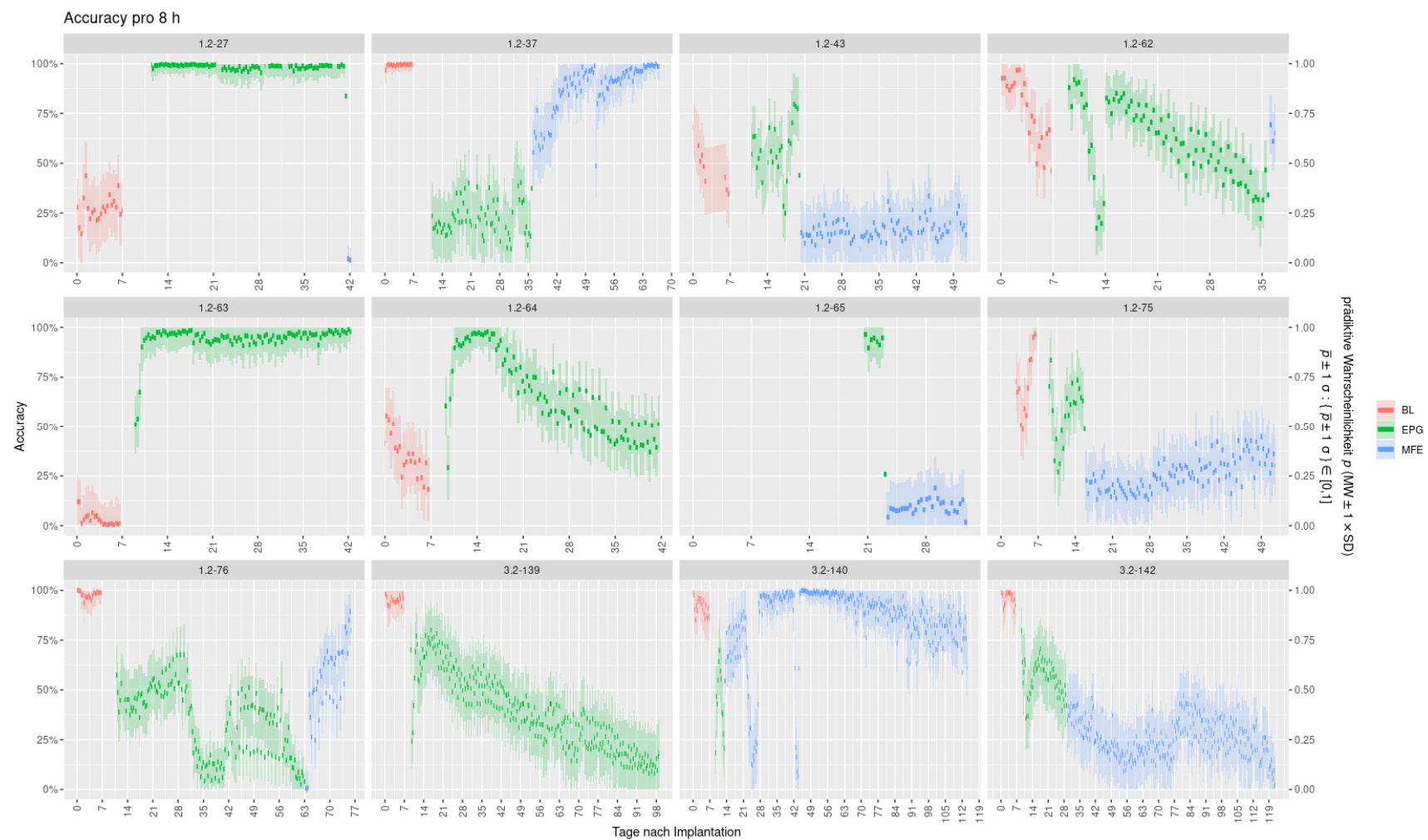


Abb. 4-31 Accuracy und prädiktive Wahrscheinlichkeit bei Klassifikation nicht-iktaler EEG-Intervalle. Solide 8 h-Blöcke: Accuracy gemittelt über 8 h; Schatten: prädiktive Wahrscheinlichkeit als Maß für „Konfidenz der Accuracy“, Accuracy-Mittelwert ± 1 SD gemittelt über 8 h. Durch Addition/Subtraktion von 1 SD können Werte für die prädiktive Wahrscheinlichkeit von größer 1 und kleiner 0 entstehen. Diese Werte wurden aus der Darstellung entfernt.

4.5.2.2 Saisonalität der Accuracy

Eine Saisonalität der Accuracy der EPG-Erkennung war besonders bei 5 von 12 Tieren (1.2-62, 1.2-64, 1.2-76, 3.2-139 und 3.2-142) zu beobachten. Dabei wechselten sich 8 h-Blöcke mit hoher und niedriger Accuracy im Tagesverlauf ab. Hohe Werte traten bei Tier 1.2-62 vermehrt zwischen 22.00 Uhr und 04.00 Uhr auf, bei Tier 1.2-64 am häufigsten zwischen 06.00 Uhr und 10.00 Uhr sowie 22.00 bis 02.00 Uhr. Bei Tier 1.2-76 zeigte sich hohe Accuracy vor allem zwischen 06.00 und 10.00 Uhr, bei den Tieren 3.2-139 und 3.2-142 vor allem zwischen 06.00 Uhr und 08.00 Uhr.

4.5.2.3 Plötzliche Veränderungen der Accuracy

Wie in Abb. 4-31, S. 82 erkennbar sanken die Accuracy-Werte bei einigen Tieren zwischenzeitlich stark ab. Tab. 4-15 beschreibt die einzelnen Accuracy-Abfälle. Angegeben sind die Anteile der falschen Phasen-Zuweisungen während der nachfolgenden Intervalle.

Tab. 4-15 Plötzliche Accuracy-Änderungen während der einzelnen Phasen

Tier	Tag	Beschreibung
1.2-27	41	Übergang von EPG zu MFE: Falsch klassifizierte MFE-Intervalle der nächsten 24 h wurden zu 98,2% als EPG klassifiziert.
1.2-37	13	Übergang von BL zu EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nachfolgenden 24 h wurden zu 91,1% als BL und 8,9% als MFE klassifiziert.
	51	Während MFE: Falsch klassifizierte MFE-Intervalle der nachfolgenden 8 h wurden zu 64,9% als BL und 35,1% als EPG klassifiziert.
1.2-62	13	Während EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nächsten 48 h wurden zu 95,1% als MFE und 4,9% als BL klassifiziert.
1.2-64	9	Während EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nächsten 8 h wurden zu 68,1% als BL und 31,9% als MFE klassifiziert.
1.2-65	23	Übergang von EPG zu MFE: EPG-Intervalle wurden zu 93,8% als EPG, 4,6% als BL und 1,6% als MFE klassifiziert. MFE-Intervalle wurden zu 88,2% als EPG, 6,4% als MFE und 5,4% als BL klassifiziert.
1.2-75	10	Während EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nächsten 24 h wurden zu 59,4% als MFE und 40,6% als BL klassifiziert.
1.2-76	31	Während EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nächsten 24 h wurden zu 99,0% als BL und 1% als MFE klassifiziert.
3.2-139	9	Während EPG: Falsch klassifizierte EPG-Intervalle der nächsten 24 h wurden zu 75,2% als BL und 24,8% als MFE klassifiziert.
3.2-140	24	Während MFE: Falsch klassifizierte MFE-Intervalle der nächsten 72 h wurden zu 51,3% als BL und 48,7% als EPG klassifiziert.
	42	Während MFE: Falsch klassifizierte MFE-Intervalle der nächsten 24 h wurden zu 69,4% als EPG und 30,6% als BL klassifiziert.
3.2-142	11	Während EPG: Falsch klassifizierte MFE-Intervalle der nächsten 48 h wurden zu 72,7% als BL und 27,3% als MFE klassifiziert.

4.5.2.4 *Mögliche Messzeitpunkte für Epileptogenese-Prädiktion*

Abb. 4-32, S. 85 illustriert mögliche Messzeitpunkte, um eine EPG mit den erstellten Modellen vorherzusagen. Alle EPG-Intervalle wurden klassifiziert und nur dann als korrekt klassifiziert gewertet, wenn gleichzeitig die prädiktive Wahrscheinlichkeit mindestens 80% betrug. In Blöcken zu je 24 h wurde das Verhältnis von richtig zu falsch erkannten Intervallen berechnet. Betrug das Verhältnis mehr als 50%, wurde der 24 h-Block als korrekt klassifiziert gewertet. Für Tier 1.2-37 konnte kein korrekt klassifizierter Block gefunden werden, sodass sich die Anzahl auswertbarer Tiere auf elf Tiere verringerte. Die korrekt erkannten Blöcke wurden pro Tier gegen die Zeit aufgetragen und die Überschneidungen markiert. Mit fünf Messzeitpunkten (1d10h, 5d10h, 6d10h, 9d10h, 11d10h nach einem IPI) war es anhand der hier verwendeten Methoden und Daten möglich, mit einer prädiktiven Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% bei elf von zwölf Tieren eine erfolgreiche EPG-Vorhersage zu treffen.

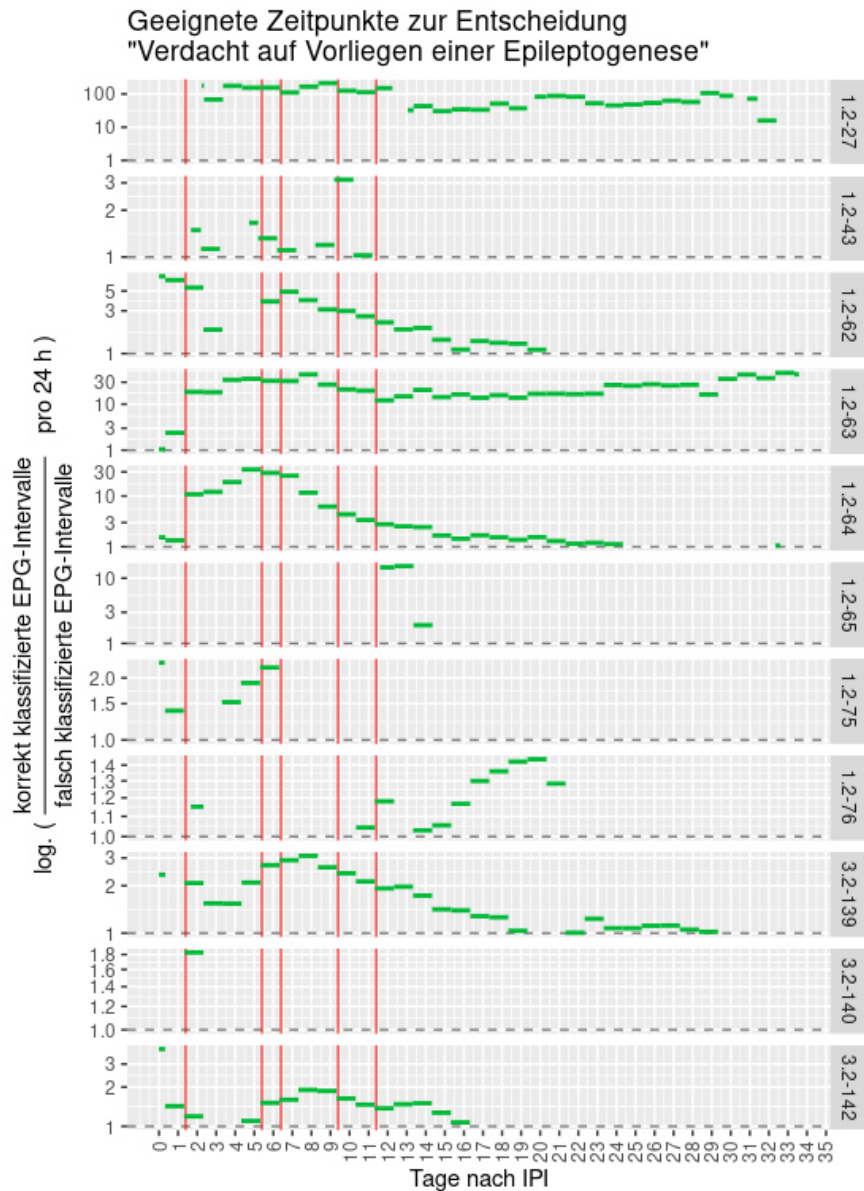


Abb. 4-32 Messzeitpunkte, die eine Vorhersage einer EPG bei 11 von 12 Versuchstieren ermöglichten. Rote Linie: Zeitpunkt nach IPI als Beginn für EEG-Aufzeichnung zur Klassifikation der anschließenden 24 h. Y-Achse: Verhältnis korrekt klassifizierter EPG-Intervalle zu falsch klassifizierten EPG-Intervallen. Berücksichtigt wurden nur Intervalle mit prädiktiver Wahrscheinlichkeit von mindestens 80% für EPG.

4.5.2.5 Einfluss der Features auf die Klassifikationsleistung (Variablenwichtigkeit)

Im Leave-One-Subject-Out-Verfahren wurde für jedes Tier ein Modell erstellt, dessen Trainingsdaten aus allen anderen Tieren stammten. Für jedes der 12 Modelle wurden die Variablenwichtigkeiten bestimmt. Sie entsprachen denen, die die beste Klassifikationsleistung innerhalb der 11 Trainingsdatensätze ermöglichten. Sie ließen keinen Rückschluss auf die Variablenwichtigkeit in den Daten des Test-Tieres zu. Die Variablenwichtigkeiten unterschieden sich zwischen den einzelnen Modellen nicht signifikant (Wallis-Kruskal H-Test, $p = 0,862$).

Abb. 4-33 stellt die Variablenwichtigkeit der einzelnen Features dar. Dabei bedeutet der Wert 0 „keine Verbesserung der Erkennungsleistung trotz vorhandener Information“. Der Wert 100 bedeutet „größter Einfluss auf die Erkennungsleistung“. Das Feature Asymmetry zeigte den größten Einfluss, gefolgt von den Powerwerten im Theta-Band 5-8 Hz, im Gamma-Band 100,1-160 Hz und in den Beta-Bändern 14-30,9 Hz sowie 20-30 Hz. Die Beleuchtung der Tierversuchsräume während der EEG-Ableitung (Variablen „Dark“ und „Light“) hatte die geringste Variablenwichtigkeit.

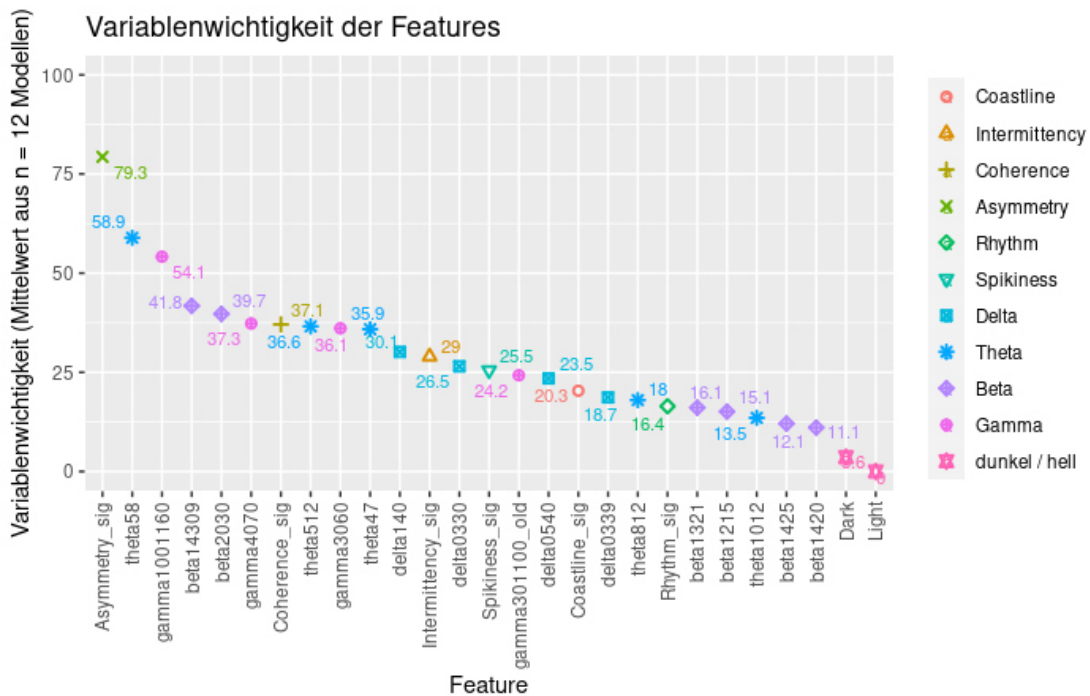


Abb. 4-33 Übersicht der Variablenwichtigkeit. Mittelwerte der Variablenwichtigkeiten von allen Leave-One-Subject-Out-Modellen und an jeder Position im 10 s-Intervall

4.5.2.6 Feature-Werte und Änderungsraten zu verschiedenen Zeitpunkten

Tab. 4-16 und Abb. 4-34, S. 88 zeigen die Mittelwerte der fünf wichtigsten Features und deren Änderungen zwischen den Phasen. Als Änderung zwischen BL und EPG ($n = 11$) war eine Zunahme des Asymmetry-Wertes und eine Verringerung der Power im Theta-Band 5-8 Hz zu beobachten. Im Vergleich EPG zu MFE ($n = 9$) war der Asymmetry-Wert bei 7 Tieren erhöht und bei 2 Tieren vermindert. Die Power im Theta-Band 5-8 Hz war bei 8 Tieren vermindert und in einem Tier erhöht. Bei einem paarweisen Vergleich der Werte mittels Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur ergaben sich signifikante Unterschiede für Asymmetry zwischen BL und EPG ($p = 0,002$) sowie zwischen BL und MFE ($p = 0,001$). Für Theta 5-8 Hz waren die Unterschiede nur zwischen BL und EPG signifikant ($p = 0,0436$). Für die Power-Werte in den Frequenzbändern Gamma 100,1-160 Hz, Beta 20-30 Hz und 14-30,9 Hz wurden mittels Kruskal-Wallis H-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden ($p > 0,05$).

Tab. 4-16 Feature-Mittelwerte in allen Phasen. Gruppenvergleiche mittels Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur

Feature	Phase			Gruppenvergleich
	BL	EPG	MFE	
Asymmetry	0,487	0,600	0,629	BL – EPG: $p = 0,002$ BL – MFE: $p = 0,001$
Theta 5-8 Hz	0,0952	0,0464	0,0484	BL – EPG: $p = 0,0436$
Gamma 100,1-160 Hz	0,00358	0,00493	0,00498	n.s.
Beta 20-30 Hz	0,0189	0,0150	0,0206	n.s.
Beta 14-30,9 Hz	0,0411	0,0317	0,0423	n.s.

Abb. 4-35, S. 89 zeigt orientierend die Zeiträume, in denen sich die Feature-Werte während der Phasen in mindestens einem Tier signifikant änderten. Auffällig waren die Betabänder 12-15 Hz, 13-21 Hz sowie 14-20 Hz, die sich nur im Messzeitraum 0-24 h nach dem jeweiligen Phasenbeginn signifikant änderten. Intermittency zeigte bei Betrachtung der gesamten ersten 7 Tage der EPG bei allen Tieren eine Abnahme. Tendenziell stieg die Theta-Power in Unterbändern während der ersten 7 Tage der Baseline an und fiel während der ersten 7 Tage der EPG ab. Als Schnittmenge mit den wichtigsten Features war in der Abbildung nur die Power im Theta-Band 5-8 Hz zu verzeichnen, s. Abb. 4-33, S. 86.

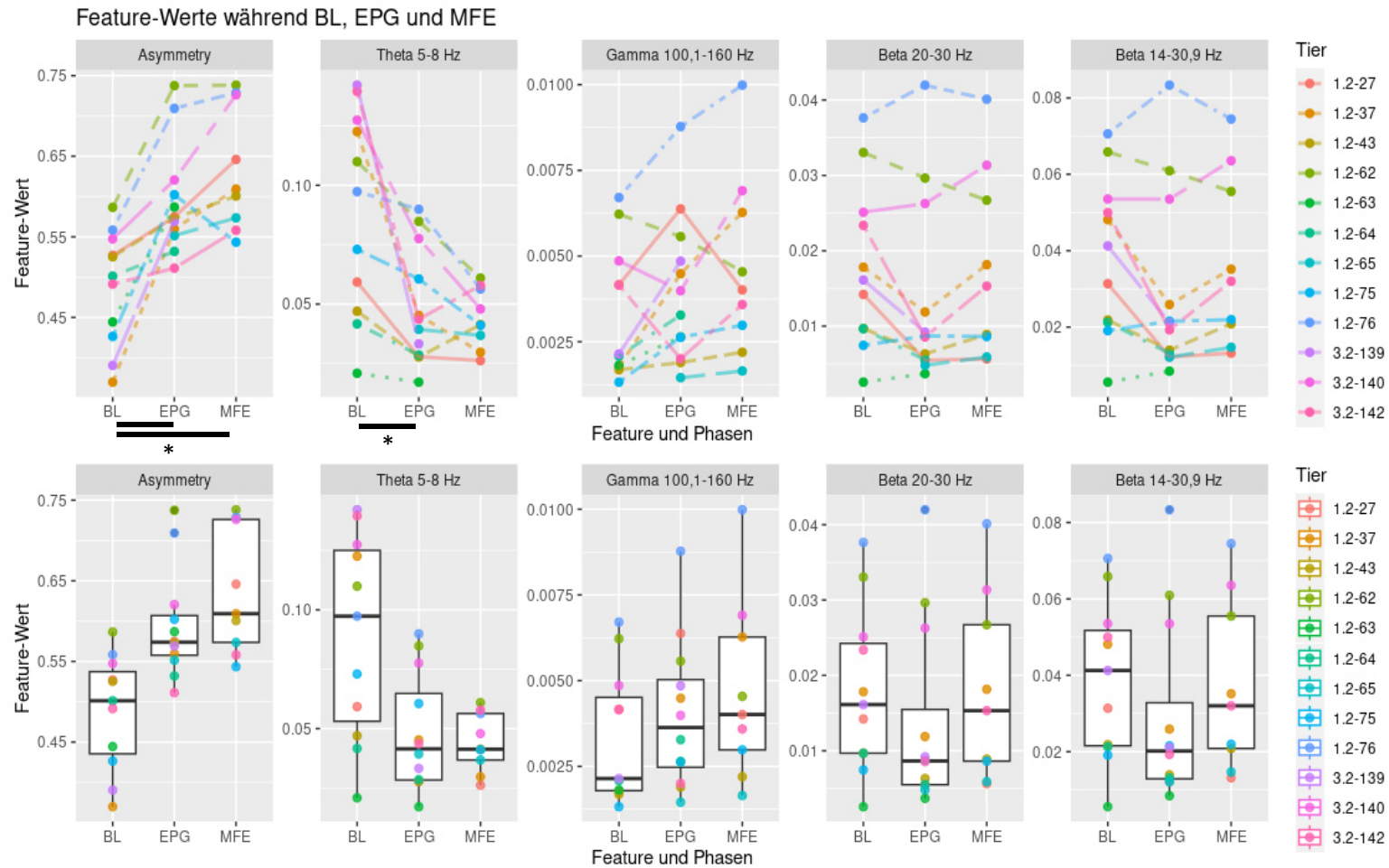


Abb. 4-34 Mittelwerte der 5 wichtigsten Features im Versuchsverlauf. Gruppenvergleiche mittels Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur. Asymmetry BL-EPG: $p = 0,002$, Asymmetry BL-MFE: $p = 0,001$, Theta 5-8 Hz BL-EPG: $p = 0,0436$. Signifikanzniveau * $p < 0,05$



Abb. 4-35 Änderungsrate von Feature-Werten in mehreren Messzeiträumen. Gezeigt sind nur signifikant unterschiedliche Änderungsraten zwischen den Phasen (Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur, $p < 0,05$). Gemessen wurde die Zunahmerate (pos. Slope) oder Abnahmerate (neg. Slope) der Feature-Werte in einem Zeitraum. Tag 0–1: 0–24 h nach Phasenbeginn, Tag 4–5: 96–120 h nach Phasenbeginn usw. Signifikante Änderungsraten für relative Power in den Beta-Bändern sowie Theta 10-12 Hz während der ersten 24 h nach Phasenbeginn. Für die relative Theta 5-8 Hz-Power waren die Änderungsraten während der ersten 4 Tage nach Phasenbeginn signifikant unterschiedlich, für längere Messzeiträume (> 4 Tage ab Phasenbeginn) nur noch für BL und EPG, jedoch nicht für MFE.

4.5.2.7 Korrelationen der Powerwerte zwischen Gamma 100,1-160 Hz-, Gamma 30-60 Hz- und Theta 5-8 Hz-Band

Die Gamma-Power im Frequenzbereich von 100,1-160 Hz wurde als weiteres Feature mit hoher Variablenwichtigkeit identifiziert. Die mittlere Power in diesem Frequenzband war in der EPG im Vergleich zur BL während der EPG bei acht von elf untersuchten Tieren vermindert und bei drei Tieren erhöht. Während der MFE war die Power im Vergleich zur BL bei fünf von acht untersuchten Tieren vermindert, dagegen in drei Tieren erhöht. Ein Anstieg von BL zu EPG und EPG zu MFE war in vier von elf untersuchten Tieren zu beobachten. Ein Tier zeigte eine generelle Verminderung der Gamma-Power von BL zu EPG und EPG zu MFE. Insgesamt betrachtet ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Phasen.

Es folgte die Berechnung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Powerwerten von Gamma 100,1-160 Hz und Theta 5-8 Hz (Korrelationsgruppe A) sowie Gamma 30-60 Hz und Theta 5-8 Hz (Korrelationsgruppe B). In die Analyse wurden nur die Tiere eingeschlossen, bei denen EEG-Aufzeichnungen aus allen Phasen vorlagen ($n = 8$). Der Kruskal-Wallis H-Test zeigte für beide Korrelationsgruppen signifikante Unterschiede an ($p < 0,003$). Die Gruppenvergleiche wurden mit dem Dunn-Test mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Für Korrelationsgruppe A (100,1-160 Hz/5-8 Hz) ergab ein Dunn-Test signifikante Unterschiede zwischen BL und EPG ($p = 0,016$) sowie zwischen BL und MFE ($p = 0,0034$), nicht jedoch zwischen EPG und MFE ($p = 1$). Nur zwei Tiere zeigten in der BL eine positive Korrelation bei durchschnittlich schwacher Korrelationsstärke, während die übrigen sechs Tiere eine negative Korrelation zeigten ($-0,0255 \pm 0,0997$, Spannweite $-0,2097 - +0,1560$). Die Korrelationen waren während der EPG und MFE in allen Tieren negativ, die Korrelationsstärke nahm von BL zu EPG und von EPG zu MFE zu (BL $-0,0255$; EPG $-0,189$; MFE $-0,222$). Die Korrelationen blieben während der EPG und MFE negativ. Die Korrelationsstärke nahm in beiden Phasen zu (EPG: $-0,189 \pm 0,0817$; Spannweite $-0,2751 - 0,0574$; MFE: $-0,222 \pm 0,118$, Spannweite $-0,3900 - -0,0731$).

Für Korrelationsgruppe B (30-60 Hz/5-8 Hz) waren die Korrelationen signifikant unterschiedlich zwischen BL und EPG ($p < 0,003$) sowie BL und MFE ($p < 0,002$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen EPG und MFE gefunden ($p = 1$). Bei allen Tieren waren die Korrelationen während der BL positiv (BL: $+0,153 \pm 0,0513$, Spannweite $+0,0759 - +0,2265$). In der EPG und MFE waren die Korrelationen ausnahmslos negativ und die Korrelationsstärke stark erhöht (EPG: $-0,253 \pm 0,121$, Spannweite $-0,4641 - -0,0774$; MFE: $-0,248 \pm 0,127$, Spannweite $-0,4095 - -0,0566$).

Tab. 4-17 Korrelation nach Pearson zwischen Power-Werten für die Korrelationsgruppen A und B.
G: Gamma, T: Theta. Angabe des Mittelwertes \pm SD für BL-, EPG- und MFE-EEG aus $n = 8$ Tieren.

Korrelationsgruppe	BL	EPG	MFE
A			
G 100,1-160 Hz + T 5-8 Hz	-0,0255 \pm 0,0997	-0,189 \pm 0,0817	-0,222 \pm 0,118
B			
G 30-60 Hz + T 5-8 Hz	0,153 \pm 0,0513	-0,253 \pm 0,121	-0,248 \pm 0,127

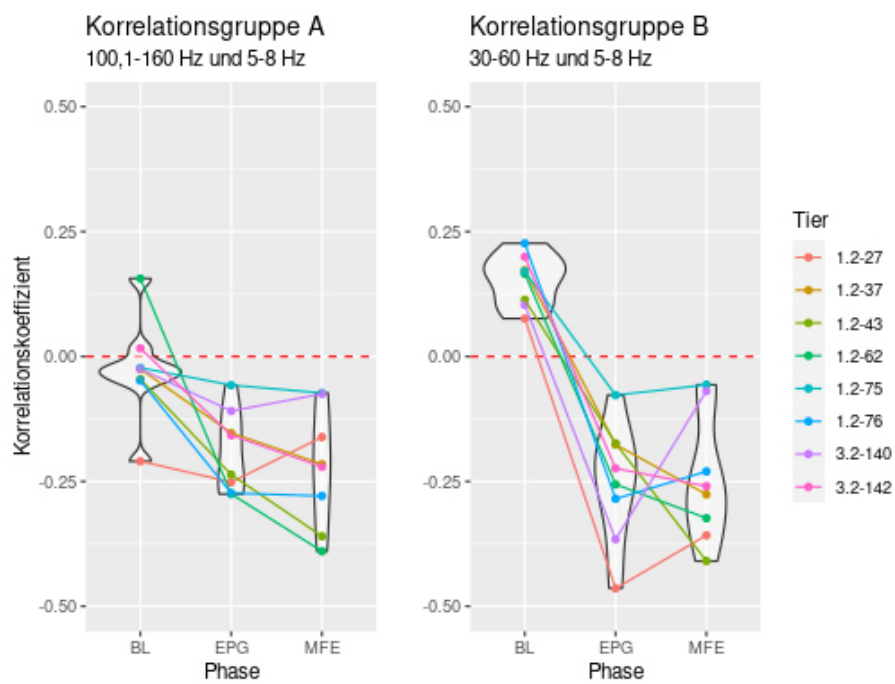


Abb. 4-36 Korrelation nach Pearson zwischen Power-Werten für Gamma 100,1-160 Hz und Theta 5-8 Hz (Gruppe A) sowie Gamma 30-60 Hz und Theta 5-8 Hz (Gruppe B). Angabe der Mittelwerte \pm SD für BL-, EPG- und MFE-EEG aus $n = 8$ Tieren

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich im EEG potentielle Biomarker der EPG finden lassen. EEG-Abschnitte von ASA und SpEA wurden sowohl manuell morphologisch als auch automatisiert beschrieben und für eine Klassifikation modelliert. Nicht-iktale EEG aus BL, EPG und MFE wurden automatisiert auf ihre Unterscheidbarkeit untersucht.

5.1 Versuchstierauswahl

Die Auswahl der Versuchstiere erfolgte unter der Bedingung, dass diese Tiere während des gesamten Versuchszeitraumes gleichermaßen behandelt wurden. Bei 2 von 33 Tieren wurde abweichend zu der beschriebenen Vorgehensweise bei Elektrodenimplantation anstelle der Ableitelektrode eine bipolare Stimulationselektrode implantiert. Dieses abweichende Vorgehen ergab sich aus zusätzlich geplanten Versuchen, die nicht Bestandteil dieser Arbeit waren. Die Ableitelektrode wurde dann direkt neben die Stimulationselektrode im Gyrus dentatus gesetzt. Dadurch entstand im Vergleich zu den übrigen 31 Tieren ein Verletzungsmuster mit größerem Gewebeschaden. Eine stärkere Gliareaktion konnte nicht ausgeschlossen werden. Ob und welchen Einfluss dies auf den Verlauf der EPG und MFE hatte, konnte aufgrund der geringen Tierzahl nicht statistisch valide untersucht werden. Die betroffenen Tiere wurden aufgrund eines ähnlichen Verlaufs der Anfallszeitpunkte und -anzahl gegenüber Tieren ohne zusätzliche Stimulationselektrode im Gyrus dentatus dennoch in die Analyse eingeschlossen.

5.2 Epileptogenesedauer im Versuch

Die Dauer der EPG lag mit durchschnittlich 22 Tagen und einer Spannweite von 4 – 52 Tagen im zu erwartenden Bereich und korrelierte mit der Variabilität, die im 30-30-8 h-PPS-Tiermodell sowie beim Menschen berichtet wurde (French et al. 1993; Norwood et al. 2011).

5.3 EEG-Datensatz, Elektrodenimplantation, Anfallserkennung, Datenqualität

5.3.1 Datensatz

Nach aktuellem Stand wurde in der Literatur kein Datensatz mit kontinuierlichen, hippokampalen EEG-Signalen aus BL, EPG und MFE für das Rattenmodell der mTLE-HS durch 30-30-8 h-PPS durch andere Arbeitsgruppen beschrieben. Somit konnten die hier vorgestellten Daten nicht mit Angaben anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. In der Arbeit von Siebenbrodt et al. wurde die PPS zur Erzeugung einer mTLE-HS genutzt und hippokampale EEG-Ableitungen vorgenommen, sodass eine methodische Überschneidung bestand. Zusätzlich zu Stimulations- und Ableitelektroden wurde den dort untersuchten Tieren eine hippokampale Mikrodialyse-Sonde eingesetzt, die ein Verletzungsmuster mit größerer Schädigung des hippokampalen Gewebes verursacht haben könnte. Spontane Anfälle traten dort im Mittel nach 21,7 Tagen (Spannweite

5 – 61 Tage, n = 6) auf (Siebenbrodt et al. 2022). Trotz potenziell epileptogener Mikrodialyse vor und nach der PPS korrelierten diese Werte mit den in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten.

5.3.2 Elektrodenimplantation

Die Elektrodenimplantationen und PPS folgten einem standardisierten Protokoll. Eine Variabilität der Elektrodenpositionen und Abweichungen im weiteren Versuchsablauf waren somit als gering einzuschätzen, jedoch nicht auszuschließen. Aufgrund der Nutzung nicht maschinell hergestellter Stimulations- und Ableitelektroden sowie des gelegentlich notwendigen Mehrfacheinführens (Elektrodendeformation, elektrischer Kurzschluss) musste davon ausgegangen werden, dass die Spitzen der Elektroden nicht immer an der exakt gleichen Stelle befestigt wurden. Die Kontrolle der Elektrodenlage erfolgte durch die Darstellung der evozierten Potentiale intraoperativ und während der PPS. So konnte sichergestellt werden, dass die Erregung der Körnerzellen erfolgte und die Ableitelektroden Signale im Bereich der Körnerzellen des Gyrus dentatus erfassten. Zur Überprüfung einer konstanten Elektrodenlage wäre die Auslösung von evozierten Potentialen im Gyrus dentatus und Vergleich mit intraoperativen Potentialen unmittelbar vor Versuchsende oder die histologische Untersuchung von Gewebeproben am Versuchsende sinnvoll gewesen. Diese Schritte verboten sich jedoch, da dadurch nachfolgende Experimente, die nicht Teil dieser Arbeit waren, beeinflusst worden wären.

5.3.3 Anfallserkennung

Die EEG-Aufzeichnungen dienten im Rahmen des EpimiRNA-Projektes unter anderem der Bestimmung des MFE-Beginns (Costard et al. 2019). Auf eine zusätzliche automatisierte Anfallserkennung neben der manuellen Auswertung wurde aufgrund der geringeren Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur manuellen Erkennung verzichtet (Hashemi 2018c). Falsch-negative Detektionen waren als unwahrscheinlich anzunehmen. Die manuelle Auswertung war als hinreichend sensitiv und spezifisch anzusehen.

5.3.4 Datenqualität

Die intrakraniellen EEG-Aufzeichnungen boten ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Theta-Oszillationen waren klar zu erkennen und erschienen im Frequenzspektrum als gut sichtbare Peaks. Artefakte im EEG korrelierten hauptsächlich mit dem Putz- und Bewegungsverhalten der Tiere. Bei Bewegungen eines Tieres führte vermutlich der Zug auf die implantierten Kabel zu Bewegungen der Elektroden, die sich als große langsame Potentiale im EEG darstellten. Putzartefakte fielen oft durch hochfrequente spikeähnliche und relativ hochamplitudige bipolare Spindeln auf (Costard 2018; Neubert 2015). Kontraktionen des Musculus masseter beim Kauen und bei Fell-

pflge erzeugten charakteristische biphasische hochfrequente Muster, die mit HFOs verwechselt werden könnten. Alle genannten Artefakte waren prinzipiell in jeder Phase der Aufzeichnungen zu erwarten. Wegen fehlender automatisierter Artefakterkennung erfolgte keine detaillierte Auswertung. Für das Auftreten von Artefakten im Verlauf der Arbeit konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Einzelne Artefakte wurden nicht entfernt. Elektrodenkurzschlüsse während der Ableitung sowie das Lösen der Elektroden vom Kopf eines Tieres waren an schlagartig zunehmender und anschließend kontinuierlicher Aktivität im Bereich von 50 Hz zu erkennen („Netzbrummen“). Neuimplantationen oder Reparaturen defekter Transmitter während der Versuche waren nicht möglich, da die Verbindungen zwischen den implantierten Elektroden und Transmitteranschlusskabeln mit nicht lösbarem Zahnzement im Cap erfolgten. Die Aufzeichnungen wurden in diesen Fällen abgebrochen. Die bis dahin artefaktarmen Signale wurden in die weiteren Analysen einbezogen und bis zu dieser Stelle auf Anfallsmuster untersucht.

5.4 Definition elektrographischer Anfälle, Bestimmung von Anfallsbeginn und Anfallsende

5.4.1 Definition „Elektrographischer Anfall“

Für die Identifizierung von elektrographischen Anfällen wurden die Ausführungen von (Fisher et al. 2014b; Noachtar et al. 2005) und (Zschocke 2012) genutzt, um den Begriff „elektrographischer Anfall“ zu operationalisieren. Insbesondere „Zunahme von Rhythmik und Amplitude“ wird in Lehrbüchern und Veröffentlichungen als Leitmerkmal eines elektrographischen Anfalls angegeben. Bumanglag und Sloviter zeigten hochamplitudige EEG-Signale während des Auftretens motorischer Anfälle, ohne Anfallsbeginn und -ende im EEG festzulegen (Bumanglag und Sloviter 2008). In einer Arbeit von Raedt et al. wurde die Dauer eines spontanen Anfalls im Hippokampus als „die Zeit zwischen Anfang und Ende der Entladungen“ genannt, wobei auch dort einige Sekunden präiktales EEG und anschließend EEG mit deutlich erhöhter Amplitude gezeigt wurden (Raedt et al. 2009). Diese graphischen Eigenschaften der Anfallsmuster wurden in der vorliegenden Arbeit als Konsens angesehen. Zu prüfen waren demnach alle Muster, die einen Gesamteindruck der Amplitudenerhöhung und Zunahme der Rhythmik erzeugten, und denen keine anderen Mechanismen oder Artefakte wie Elektrodenbewegung zugrunde lagen, vgl. (Pearce et al. 2014).

5.4.2 Bestimmung von Anfallsbeginn und Anfallsende

Die Bestimmung von Anfang und Ende eines Anfalls wird unterstützt, wenn zusätzlich zum EEG Angaben zur Anfallssemiologie vorliegen. Dies setzt eine synchronisierte Aufzeichnung von EEG- und Video-/Audio-Daten voraus, s.a. (Bumanglag und Sloviter 2008; Matzen 2004; Norwood et

al. 2011). In den für diese Arbeit durchgeführten Experimenten wurden Video-Daten verwendet, sofern sie vorlagen. Durch die geringe Bildaufzeichnungsrate und -auflösung waren Symptome wie Kauen, kurzes rhythmisches Kopfnicken, kurze Klone der Vorderbeine oder intensives Schnuppern bei fraglichen olfaktorischen Auren oft nur dann zu beobachten, wenn die Tiere direkt der Kamera zugewandt waren, vgl. (Kruse 1990; Racine 1972). Der exakte Beginn der klinischen Symptome konnte dadurch für den überwiegenden Teil der Anfälle nicht bestimmt werden, sodass eine Korrelation der Semiologie mit den elektrographischen Mustern nicht kontinuierlich möglich war.

Um den elektrographischen Anfallsbereich standardisiert eingrenzen zu können, wurde das in Kap. 3.11, S. 29 gezeigte Schema entworfen. Die dort genannten EEG-Kriterien ließen dennoch Unsicherheiten bei der Festlegung von Anfallsbeginn und -ende zu. Eine Untersuchung zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Anwendung dieses standardisierten Schemas durch mehrere unabhängige Personen (Evaluation) steht noch aus. Das Schema könnte dann prinzipiell auch bei anderen Epilepsiemodellen und Ableitorten Anwendung finden.

5.5 Tageszeitliche Häufung von akut symptomatischen Anfällen während Baseline und Epileptogenese und spontanen epileptischen Anfällen

Der Vergleich des tageszeitlichen Auftretens von ASA und SpEA im Rattenmodell ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die beobachtete Häufung von ASA BL in den Nachmittags- und Nachtstunden könnte auf die Implantationen selbst zurückzuführen sein, da diese zwischen 08:00 und 16:00 Uhr stattfanden, und die Zeit bis zum vollständigen Erwachen des Tieres einige Stunden betragen konnte.

ASA EPG, die zum größten Teil innerhalb 24h nach achtstündiger PPS zu beobachten waren, traten am seltensten zwischen 16:00 und 21:00 Uhr auf. Da die 8 h-PPS stets zwischen 07:00 und 17:00 Uhr stattfand, erscheint wegen der anschließenden Isofluranbetäubung eine anfallsarme Zeit ab ca. 17:00 Uhr plausibel.

Pavlova et al. zeigten für 12 von 15 Patienten mit manifester mTLE im Vergleich zu Patienten mit extratemporalem Anfallsursprung eine deutliche Häufung von spontanen epileptischen Anfällen am späten Nachmittag zwischen 15:00 bis 19:00 Uhr (Pavlova et al. 2004). Bei einem nachtaktiven Tier wie der Ratte wäre eine Häufung von SpEA in der Zeit von 03:00 bis 07:00 Uhr, entsprechend zunehmender Lichtintensität am Morgen, zu erwarten gewesen. Diese Häufung zeigte sich nicht.

Raedt et al. legten Ergebnisse aus einem mTLE-Ratten-Modell vor, bei dem nach intrahippokampaler Kainat-Injektion SpEA mehrheitlich in der Zeit von 14:00 bis 16:00 Uhr während der Lichtphase auftraten (Raedt et al. 2009). Für diesen Zeitraum wurden auch in den hier untersuchten Daten vermehrt SpEA beobachtet.

Es lagen keine Daten für die Bestimmung der Schlafstadien vor, sodass eine Korrelationsanalyse für Anfallsbeginn und Wach- bzw. Schlafstadium nicht möglich war. In nachfolgenden Versuchsreihen sollten hierzu durchgehende Videoaufnahmen mit hoher Qualität aufgezeichnet werden. Die Bestimmung des Schlafstadiums könnte dann durch Elektromyographie der Nackenmuskulatur unterstützt werden. Dafür wäre eine weitere, subkutan implantierte Elektrode erforderlich (Kreuzer et al. 2015).

5.6 Manuelle Segmentierung von elektrographischen Anfällen

Eine manuelle Segmentierung von elektrographischen Anfällen, wie sie in dieser Arbeit vorgestellt wurde, setzt ein objektiviertes Vorgehen bei der Bestimmung von Anfang, Ende und den Eigenschaften der Segmente im EEG voraus. Bisher fehlt eine Evaluation der Methode.

In den Richtlinien der American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) für die Terminologie bei EEG-Ableitungen in der Intensivmedizin ist ein System für die Beschreibung von interiktalem EEG festgelegt (Hirsch et al. 2013). Die dort vorgestellten Kriterien und Features sind validiert und erreichen einen guten Konsens (Gaspard et al. 2014). Da die Richtlinien vorgeben, dass standardisiertes, humanes Mehrkanal-Oberflächen-EEG zur Beurteilung vorliegt, sind sie nicht direkt auf ein intrakranielles Einkanal-EEG aus Ratten übertragbar. Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen wurden die in den Richtlinien genannten Segmentierungsregeln und Features zur Musterbenennung weitestgehend übernommen. Features, die eine Lateralisation oder Korrelationen zwischen Oberflächen-Elektroden beschreiben, konnten nicht verwendet werden.

Die Richtlinien der ACNS wurden im Januar 2021 aktualisiert und erweitert (Hirsch et al. 2021). Die aktualisierte Fassung erlaubt eine noch detailliertere Unterscheidung von EEG-Mustern und erhöht die Anzahl möglicher Feature-Kombinationen für jedes Anfallsmuster. Dadurch erhöht sich jedoch die für eine robuste Modellierung benötigte Datenmenge. Zusätzlich ergeben sich bei der Anwendung durch unterschiedliche Untersucher auch mehr Entscheidungsmöglichkeiten. Dies führt wiederum zu einer größeren Interratervariabilität. In nachfolgenden Tierversuchen sollte deshalb die Verwendung der einfacheren Version von 2013 beibehalten werden.

5.6.1 Korrelationsanalyse manuell segmentierter Anfälle

5.6.1.1 Korrelationsplots

Anhäufungen bei den Features „Record“ und „Full Duration“ entstanden aus vier Anfällen (2 ASA BL, 2 SpEA), die überdurchschnittlich lang dauerten und mehr als zehn Segmente besaßen. Die Anhäufungen in den Korrelationsplots sind deshalb als Darstellungsartefakte zu betrachten.

5.6.1.2 Korrelationen

Die analysierten Anfallssegmente unterschieden sich in der Morphologie deutlich. ASA BL und SpEA enthielten signifikant häufiger Segmente mit Spike-and-Wave-Mustern als ASA EPG. ASA EPG bestanden dagegen signifikant häufiger aus Spike- oder Polyspike-Segmenten. Im Gegensatz dazu beschrieben Sloviter et al. Spike-and-Wave-Muster als typisch während der PPS und für ASA unmittelbar nach PPS (Sloviter et al. 2010). Die Relevanz dieser unterschiedlichen Ergebnisse sollte in weiteren Versuchen geklärt werden.

Das Feature „relative Amplitude“ mit der Ausprägung „below“ ($<2x$ Grundaktivität) war mit ASA BL-Segmenten positiv korreliert. Es ist zu vermuten, dass Inhibitionsmechanismen bei ASA stark gehemmt sind und eine Synchronisation nur vermindert erfolgt, diese aber nicht vollständig verhindert wird. Für SpEA war „relative Amplitude“ mit der Ausprägung „above“ ($\geq 2x$ Grundaktivität) positiv korreliert. Große Amplituden sprechen für eine ungehinderte oder vermehrte Synchronisation durch Neubildung exzitatorischer Verbindungen und für eine verminderte Inhibition. Ihr Auftreten bei SpEA ist plausibel (Cavazos und Cross 2006).

Das Feature „Polarität“, das durch die augenscheinlich größte Fläche eines Segment-Musters über oder unter einer gedachten Grundlinie bestimmt wird, korrelierte mit der Ausprägung „positive Polarität“ positiv mit ASA BL-Segmenten, während ASA EPG-Segmente mit „negative Polarität“ positiv korrelierten. Der optische Eindruck negativer Polarität bei ASA EPG könnte durch Vorliegen verlängerter und höheramplitudiger EPSPs bei Hyperexzitabilität bedingt sein.

Williamson et al. beschrieben in einer Studie mit 67 TLE-Patienten, dass es in den SpEA von 81% der Patienten eine „rhythmische Zunahme von sharp activity im Bereich von 5-10 Hz während des Anfallsbeginns“ kam (Williamson et al. 1993). Dieses Ergebnis konnte mit den hier vorgestellten Daten nicht eindeutig bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit wiesen nur drei von zwölf segmentierten SpEA (25%) Segmente mit der Evolution-Ausprägung „evolving“ oder „fluctuating“ an Position 1, 2 oder 3 eines Anfalls auf. Unterschiede zwischen den Anfallskategorien waren nicht signifikant.

Medvedev untersuchte die Synchronisation von Beta- und Gamma-Aktivität im Hippokampus und im frontalen Kortex im mTLE-Rattenmodell nach systemischer Kainat-Gabe. Oszillationen

im Gamma-Frequenzband von 30-50 Hz wurden dort unter anderem als Taktgeber und Grundlage für die Synchronisation während eines generalisierten Anfalls vermutet. Vor dem Auftreten elektrographischer ASA waren dort synchronisierte Oszillationen zu erkennen. Anschließend traten anfallstypische Sharp Wave- oder Spike-and-Wave-Muster auf. Den Anfallsmustern waren anfangs Gamma-Oszillationen aufgelagert, die im Anfallsverlauf verschwanden. Medvedev postulierte, dass Spike-and-Wave-Muster einer weiteren Synchronisation entgegenwirken (Medvedev 2001; Medvedev et al. 2011). Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Annahme „ASA BL, ASA EPG und SpEA lassen sich unterscheiden, wenn das letzte Segment Spike-and-Wave- oder Sharp Wave-Muster enthält und diesem Muster Fast Activity (>8 Hz) aufgelagert ist“ geprüft. Die Unterschiede waren zwischen ASA EPG und ASA BL sowie ASA EPG und SpEA signifikant. ASA EPG endeten deutlich seltener (14%) als ASA BL (82%) oder SpEA (67%) mit einem solchen Muster. Hieraus ergibt sich ein Unterscheidungsmerkmal für ASA EPG, das durch Frequenz- und Evolutionsanalysen der Spike-and-Wave-Muster sowie der aufgelagerten Oszillationen weiter untersucht werden sollte.

Die Anfallskategorien unterschieden sich hinsichtlich der Korrelation von Anfallsdauer und Anzahl der Segmente nicht signifikant. Dieses Ergebnis könnte durch die subjektive Bestimmung von Anfallsbeginn und -ende sowie Segmentierung beeinflusst worden sein. Eine Evaluation des Segmentierungsschemas durch mehrere unabhängige Personen ist deshalb notwendig.

5.6.2 Modellierung mittels Neuronalem Netz, Random Forest und Entscheidungsbaum

Die Modellierung der Anfallssegmente mit Supervised-Algorithmen führte zu Modellen, deren Klassifikationsleistung nur knapp über der Ratewahrscheinlichkeit lag. Die Klassifikationsleistung konnte gesteigert werden, wenn die endgültige Klassifikation durch Kumulation der Ergebnisse für alle Segmente eines Anfalls vorgenommen wurde. Dieses Vorgehen kann generell eingesetzt werden, da für einen manuell segmentierten Anfall immer die Grundgesamtheit aller Daten vorliegt und sich eine Stichprobenziehung aus dem Anfall erübrigt. Dennoch konnten auch hier nur 66,7% ASA BL, 38,1% ASA EPG und 36,1% SpEA korrekt klassifiziert werden. Für eine klinische Anwendung dürfte diese Rate zu gering sein. Für weitere Analysen ist eine sehr viel größere Anzahl an segmentierten Anfällen aus mehr Individuen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach IPI notwendig. Auf die notwendige Evaluation durch mehrere unabhängige Untersucher muss erneut hingewiesen werden.

5.6.3 Clustering-Versuche

Die Clustering-Versuche lieferten keine Ergebnisse, die eine Verwendung sinnvoll erscheinen lassen. Das k-Prototype Mixed Type-Clustering (kPMT) lieferte kein besseres Ergebnis als das zufällige Zuweisen von Segmenten in einen von drei Clustern. Mit dem PAM-Clustering wurden

ebenfalls keine brauchbaren Ergebnisse erzielt. Selbst im besten PAM-Clustering-Versuch wurden nur 38,8% der ASA EPG-Segmente einem einzigen Cluster zugewiesen. Im Anschluss an den jeweils besten Versuchslauf der zwei Verfahren (kPMT: MCC = 0,2995, PAM: schärfste Trennung ASA EPG-Segmente 38,8%) wurden die jeweils prototypischen Eigenschaften und entsprechenden Segmente extrahiert. Alle kPMT-prototypischen ASA EPG-Segmente waren in den PAM-prototypischen Segmenten enthalten. Die prototypische Morphologie entsprach wie in den Korrelationsanalysen ebenfalls Polyspikes und Spikes.

Aufgrund der schlechten Klassifikationsleistung muss festgestellt werden, dass Clustering zwar Hinweise auf prototypische Muster-Eigenschaften liefern kann, jedoch nicht für einen Einsatz in Klinik oder Forschung geeignet ist.

5.7 Unterscheidung transformierter EEG-Intervalle

5.7.1 Verwendetes Preprocessing und Feature Extraction

Das verwendete Preprocessing für Versuchstier-EEG entfernt automatisiert Intervalle mit schlechter Empfangsqualität und versucht, technisch bedingte, plötzliche Spannungssprünge („Glitches“) zu entfernen, ohne das Intervall als artefaktbehaftet verwerfen zu müssen. Artefakte durch Kauen und Putzen sind in allen Krankheitsphasen und somit normalverteilt zu erwarten. Eine manuelle Vorauswahl von artefaktarmen oder artefaktfreien Intervallen ist dennoch sinnvoll, um mögliche falsch-positive oder falsch-negative Klassifikationsergebnisse zu verhindern.

Im Rahmen der klinischen Anwendung des Verfahrens ist davon auszugehen, dass der Nutzen den Zeitaufwand überwiegt, wenn die EEG-Aufzeichnungsdauer am Patienten auf wenige Stunden begrenzt wird.

Die Transformation mittels frei verfügbarer Open Source-Software ist im Kap. 3.15 beschrieben (Hashemi 2018c). Sie kann prinzipiell auf Zeitreihen aus anderweitigen Versuchen übertragen werden.

Eine Intervalldauer von zwei Sekunden war kurz genug, um z.B. repetitive Spikes als Erhöhung des Coastlinewerts erfassen zu können (Hashemi 2018c). Um die relative Power bis zur Nyquist-Frequenz von 0,5 Hz berechnen zu können, beträgt die Mindestdauer ebenfalls zwei Sekunden (Zschocke 2012). Die Variablenwichtigkeit von Delta-Frequenzbändern unter 1 Hz war in den Modellen gering (Daten nicht gezeigt), sodass die Transformation in nachfolgenden Versuchen auch mit kürzeren Intervallen erfolgen kann.

Die Überlappung von Intervallen erlaubt die Erstellung eines vergrößerten Datensatzes. Dieser enthält dann zusätzliche Informationen zu Feature-Änderungen innerhalb eines Intervalls. Dieser vergrößerte Datensatz lässt außerdem die Ziehung mehrerer großer Stichproben zu. Ein Over-Sampling oder die Generierung künstlicher Datenpunkte können damit entfallen (Chawla, N.V., Bowyer, K.W., Hall, L.O. 2002). Ob diese Überlappung oder ggfs. andere Datenaufbereitungen zu einer höheren Klassifikationsleistung führen, sollte in anschließenden Untersuchungen geprüft werden. Dafür kommen z.B. Methoden des Deep Learnings in Frage, die aus EEG-Rohdaten eigenständig Features extrahieren (Lu et al. 2019; Schirrmeister et al. 2017). Diese automatisch extrahierten Features sind jedoch schwierig zu interpretieren, sodass die Grundlage der Klassifikationsleistung nicht zu erkennen ist (Montavon et al. 2018). Dadurch wird die Übertragbarkeit auf neue Individuen oder Daten aus anderen Versuchen eingeschränkt.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Features des ECP19-Skripts wurden von Hashemi für die Unterscheidung zwischen iktalem und nicht-iktalem EEG in Ein-Kanal-Aufzeichnungen entworfen. Sie sollen den optischen Eindruck von Anfallsmustern, wie er auch von einem menschlichen Untersucher für die Entscheidung genutzt wird, quantifizieren (Hashemi 2018a). So lassen sich Entladungen mit großen Amplituden durch einen gesteigerten Coastlinewert erkennen. Darüber hinaus berechnet das Skript die Power in verschiedenen Frequenzbändern. Rhythmische oder periodische großamplitudige Entladungen wie repetitive Spikes erzeugen hohe Werte der relativen Power im Frequenzspektrum. Deshalb werden sowohl Änderungen der Coastlinewerte, als auch die relativen Powerwerte mehrerer Frequenzbänder in praktisch allen Anfallsdetektions- und -prädiktions-Studien als Features genutzt (Boonyakitanont et al. 2019; Eldeeb et al. 2018; Hashemi 2018a; Lu et al. 2019; Moradi 2020; Naze et al. 2021; Zhou et al. 2018). Die verwendeten Features scheinen demnach grundsätzlich geeignet zu sein, Anfallsmuster gegenüber nicht-iktalem EEG abzugrenzen. Von einer zusätzlichen Eignung der Features zur Unterscheidung zwischen ASA und SpEA wurde in der vorliegenden Arbeit ausgegangen.

Darüber hinaus erfassen die Features Änderungen der Grundrhythmenamplituden durch die Power und mögliches interiktales Spiking durch erhöhte Asymmetry- und Coastline-Werte. Dies lässt die Annahme zu, dass die verwendeten Features auch die Unterscheidung zwischen nicht-iktalen EEG aus BL, EPG und MFE ermöglichen.

Die absoluten Amplitudenwerte, die in einem standardisierten Oberflächen-EEG regelmäßig zwischen ca. $-200 \mu\text{V}$ und $+200 \mu\text{V}$ liegen, schwankten im Rahmen dieser Arbeit bei intrakranieller Ableitung um das bis zu Fünffache. Deshalb sind absolute Schwellenwerte in solchen intrakraniellen Ableitungen als Feature nicht sinnvoll. Durch eine Skalierung prinzipiell aller Featurewerte, einschließlich der absoluten Amplitudenwerte zwischen 0 und 1 innerhalb eines Anfalls

können relative Änderungen dennoch erfasst werden. Vorausgesetzt dass prä- und postiktales EEG vorliegt, kann durch Vergleich der ictalen und nicht-ictalen Amplituden eine Einordnung der Anfallsamplitude erfolgen. Dies entspricht der rechnerischen Bestimmung des Features „relative Amplitude“ und könnte als Feature die Klassifikationsleistung für SpEA erhöhen, da die manuell erstellten SpEA-Segmente positiv mit einer erhöhten relativen Amplitude korrelierten.

HFOs im Gyrus dentatus wurden als Biomarker der EPG im Kainat-Modell in Ratten gefunden (Bragin et al. 2004). Dabei wurden Frequenzbänder von 80-500 Hz aufgezeichnet und manuell nach HFOs während des Slow-Wave-Schlafs durchsucht. HFOs mit einer Frequenz von 200-500 Hz wurden in den Hippokampi von Epilepsiepatienten sowie im Rattenmodell der mTLE nach Kainat-Injektion als möglicher Marker für die Anfallsursprungszone beschrieben (Bragin et al. 1999). Staba nennt für pathologische HFOs generell den Frequenzbereich 250-600 Hz (Staba 2012). In der vorliegenden Arbeit ist eine HFO-Analyse aufgrund der gerätebedingten Frequenzfilterung bis 160 Hz nicht sinnvoll. Für weitergehende Untersuchungen sollten EEG-Transmitter mit entsprechendem Filterbereich verwendet werden.

5.7.2 Auswahl des Klassifikationsalgorithmus

Als Modellierungsverfahren wurde die XGBoost-Methode gewählt. Diese erzielt in Klassifikationswettbewerben aller Art regelmäßig sehr gute Ergebnisse (Bentéjac et al. 2021). Die Methode ist zwar rechen- und speicherintensiv, erlaubt aber eine vergleichsweise einfache Analyse der Variablenwichtigkeit. Sie lässt sich aus den Grenzwerten der einzelnen Äste in einem Entscheidungsbaum bestimmen. Ein Nachteil solcher entscheidungsbaumbasierter Verfahren ist, dass Interaktionen zwischen den genutzten Features möglicherweise nicht erkannt werden (Elith et al. 2008; Lee und Abbott 2003). Dazu könnte in nachfolgenden Untersuchungen eine eigenständige Feature Extraction durch Deep Learning angewendet werden.

5.8 Unterscheidung transformierter ictaler EEG-Intervalle

In dieser Arbeit konnte die Unterscheidbarkeit zwischen ASA BL, ASA EPG und SpEA in einem Rattenmodell der mTLE-HS gezeigt werden.

Die Daten von 961 analysierten Anfällen entstammten 32 verschiedenen Tieren, wobei nicht alle Tiere Anfälle in allen Kategorien oder in gleicher Anzahl aufwiesen. Diese Variabilität ist bei einer komplexen Erkrankung wie Epilepsie zu erwarten und ähnelt der variablen Anfallsbelastung beim Menschen (French et al. 1993).

Zur Unterscheidung von ASA BL, ASA EPG und SpEA wurden zunächst Modelle im Leave-One-Seizure-Out-Verfahren erstellt. Da alle transformierten Intervalle eines Anfalls nur einer An-

fallskategorie zugeschrieben wurden, war es ausreichend, die Klassifikationsergebnisse innerhalb eines Anfalls zusammenzufassen und die häufigste Zuweisung als effektives Klassifikationsergebnis zu nutzen. Durch Kombination von Leave-One-Seizure-Out-Verfahren und Kumulation konnten 63,3% der ASA BL, 95,5% der ASA EPG und 80,4% der SpEA effektiv korrekt klassifiziert werden.

Das Leave-One-Seizure-Out-Verfahren birgt jedoch die Gefahr des „Information Leakage“. Hierbei enthält der Trainingsdatensatz bereits Daten eines Individuums, dessen restliche Daten später für die Validierung des Modells genutzt werden sollen (Kaufman et al. 2011). Infolgedessen wird die Klassifikationsleistung der Modelle systematisch zu hoch bewertet. Dieses Problem lässt sich vermeiden, indem das Training im Leave-One-Subject-Out-Verfahren durchgeführt wird.

Im Leave-One-Subject-Out-Verfahren konnten im Vergleich zum Leave-One-Seizure-Out-Verfahren nur 33,3% der ASA BL (-30 Prozentpunkte), 88,6% der ASA EPG (-6,9 Prozentpunkte) und 59,8% der SpEA (-20,6 Prozentpunkte) effektiv korrekt klassifiziert werden.

ASA EPG und zusätzlich ASA BL oder SpEA traten bei nur 10 von 32 Tieren auf. Bei 90% dieser Tiere war die Erkennungsrate für ASA EPG höher als für die anderen Anfallskategorien. Die computergestützte ASA EPG-Erkennung sollte deshalb weiterverfolgt und die Modellparameter für die Klassifikationsleistung optimiert werden. Eine zusätzliche Feature-Extraction durch Deep Learning oder andere Extraktions- und Deskriptionsverfahren könnten eine Steigerung der Klassifikationsleistung ermöglichen (Christ et al. 2018).

In der vorliegenden Arbeit wurde im Weiteren die Unterscheidbarkeit „ASA oder SpEA“ im Leave-One-Subject-Out-Verfahren untersucht. Bei 87,5% der Tiere mit ASA wurden alle ASA als ASA erkannt, bei 12,5% der Tiere wurde kein ASA effektiv korrekt klassifiziert. Insgesamt wurden $85,3\% \pm 27,1\%$ der ASA effektiv korrekt klassifiziert. Unter der Annahme, dass ASA keine SpEA sein können und ASA hochspezifisch erkannt werden, ist die Falsch-Negativ-Rate für SpEA dadurch sehr niedrig. Damit könnte eine Entscheidung für den Behandlungsbeginn einer manifesten Epilepsie aufgrund bereits vorliegender SpEA unterstützt werden.

Die Unterscheidbarkeit zwischen ASA BL und „nicht ASA BL“ (ASA EPG oder SpEA) konnte gezeigt werden. Bei insgesamt 8 Tieren mit entsprechenden Anfällen wurden nur 4,0% der ASA BL nicht als solche erkannt. Sofern die Entscheidung zum Behandlungsbeginn wegen aktiver Epileptogenese oder manifester Epilepsie unterstützt werden soll, kann das hier vorgestellte Klassifikationsverfahren verwendet werden.

Für jede der drei Anfallskategorien wurden mit hoher prädiktiver Wahrscheinlichkeit korrekt klassifizierte Anfallsintervalle dargestellt.

5.8.1 Akut symptomatische Anfälle während Baseline

Für ASA BL zeigte die Hälfte der 20 dargestellten Intervalle eine augenscheinlich positive Polarität, was sich mit dem Ergebnis der manuell erstellten Anfallssegmente deckt. Die Polarität stand nicht als Feature für die Modellierung transformierter Abschnitte zur Verfügung, sodass zukünftig durch Etablierung eines solchen Features die Klassifikationsleistung gesteigert werden könnte. Weiterhin waren in 13 der 20 ASA BL-Intervalle großamplitudige Muster im Delta-Bereich von 1 bis 2,5/s erkennbar. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die Delta-Power unter den Variablen mit der höchsten Wichtigkeit vertreten ist, was sich jedoch in den jeweiligen Modellen nicht bestätigen ließ. Es könnte sich hierbei um einen zufälligen Effekt handeln.

5.8.2 Akut symptomatische Anfälle während Epileptogenese

Muster mit negativer Polarität traten in 9 von 14 ASA EPG-Intervallen auf. Dies korreliert mit dem Ergebnis der Analysen manuell erstellter Anfallssegmente.

Spike-and-Wave-Muster waren bei 21% der dargestellten Intervalle zu erkennen. Dies entspricht dem Ergebnis der Korrelationsanalyse der manuell erstellten Anfallssegmente, in der Spike-and-Wave-Muster negativ mit ASA EPG-Segmenten korrelierten. Im Gegensatz dazu beschrieben Sloviter et al. Spike-and-Wave-Muster als typisch für ASA nach einer PPS. Ursachen und Relevanz dieser gegensätzlichen Ergebnisse sollten in weiteren Experimenten untersucht werden.

Spikes oder Polyspikes zeigten sich in 85% der dargestellten ASA EPG-Intervalle. Es ist eine positive Korrelation zwischen manuell erstellten Anfallssegmenten und transformierten Intervallen zu erkennen. Die ikhtale Spike- oder Polyspike-Morphologie erscheint somit als relevanter Parameter für weiterführende Untersuchungen (Huneau et al. 2013; Karoly et al. 2016).

5.8.3 Spontane epileptische Anfälle

SpEA-Intervalle zeigten großamplitudige Aktivität im Delta-Bereich mit positiver Polarität (5 von 13 Intervallen, 38%) oder höherfrequente Beta-Aktivität (ca. 20-25 Hz) mit positiver Polarität bei gleichfalls 38%. Diese Beta-Aktivität war jedoch in ASA EPG-Intervallen nicht auffällig, sodass sie als Unterscheidungsmerkmal angenommen wurde. Die Powerwerte der gesamten Beta-Frequenzbänder unterschieden sich zwischen allen ASA EPG- und SpEA-Intervallen signifikant. Jedoch waren die Unterschiede der Variablenwichtigkeiten zwischen ASA EPG und SpEA nicht signifikant, sodass in den einzelnen Modellen jeweils andere Variablenwichtigkeiten zu vermuten sind. Die Unterschiede der Variablenwichtigkeit in den einzelnen Modellen sollten anhand einer

großen Anzahl von Anfällen untersucht werden. Diese Anfälle müssen von unterschiedlichen Versuchstieren und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der EPG oder MFE aufgezeichnet werden.

5.9 Unterscheidung transformierter nicht-iktaler EEG-Intervalle im Leave-One-Subject-Out-Verfahren

5.9.1 Feature-Nutzung, Restriktion der XGBoost-Parameter

Wie in Kap. 1.3 aufgeführt sind die Frequenzbandgrenzen zwar eng umschrieben, aber nicht starr festgelegt und teilweise auch technisch limitiert. Deshalb wurde für die Feature Extraction die relative Power mehrerer Frequenzbänder berechnet, auch wenn sie derselben Frequenzbandgruppe (Delta, Theta, Beta, Gamma) angehörten. Als Grenzen wurden Werte aus Publikationen verwendet, die EEG von Nagern und Menschen zur Anfallsprädiktion untersuchten. Die Grenzen überschritten sich teilweise, sodass starke Korrelationen der Powerwerte zu erwarten waren. Stark miteinander korrelierte Variablen erhöhen die Komplexität eines Modells, beinhalten jedoch keine zusätzlichen Informationen. Es wurden bei den in diesem Versuchsteil untersuchten 12 Tieren diejenigen Frequenzbänder identifiziert, die mit anderen Frequenzbändern mehr als moderat korrelierten, und die nicht die größte Varianz innerhalb der Frequenzbandgruppe aufwiesen. Korrelierende Frequenzbänder wurden als Feature verworfen, wenn sie bei allen Tieren vorkamen. Einige Frequenzbänder waren jedoch nicht in allen Tieren korreliert. Das Verwerfen dieser Frequenzbänder hätte einen Informationsverlust für diese Tiere bedeutet. In diesen Fällen blieb das Frequenzband erhalten und ein Variablenpaar mit redundanten Informationen für die anderen Tiere wurde akzeptiert.

Änderungen des hippocampalen Theta-Rhythmus während der Epileptogenese in mTLE-Modellen wurden u.a. durch Milikovsky und Neubert beschrieben (Milikovsky et al. 2017; Neubert 2015). Da der Hippokampus als Generator von Theta-Oszillationen gilt und im Verlauf einer mTLE-HS geschädigt wird, muss davon ausgegangen werden, dass hippocampale Theta-Rhythmen als EPG-Prädiktor eine Rolle spielen. Deshalb blieben korrelierende Theta-Frequenzbänder auch dann als Features für alle Tiere erhalten, wenn sie auch nur in einem von zwölf Tieren nicht korrelierten.

Die Parameter der XGBoost-Modelle wurden auf konservative Werte begrenzt, um ein Übertrainieren mit perfekter Erkennungsleistung im Trainingsdatensatz und schlechter Erkennungsleistung bei unbekanntem Testdaten zu vermeiden.

5.9.2 Baseline-Erkennung

Bei 63% der elf Tiere mit BL-EEG-Aufzeichnung wurde mehr als die Hälfte der BL-Intervalle korrekt als BL erkannt, was auf einen funktionierenden Ansatz der BL-Erkennung hinweist. In diesen

Fällen war der Anteil der richtig erkannten Intervalle wesentlich höher als der der falsch-negativen erkannten Intervalle (Faktor 2,5 – 150). Insgesamt ergibt sich für BL eine Balanced Accuracy von $0,730 \pm 0,114$ mit einer Spannweite von $0,479 - 0,902$. Dies entspricht bei einer Untersuchung mit Leave-One-Subject-Out-Verfahren den Erwartungen.

Bei drei Tieren wurden BL-Intervalle mehrheitlich falsch als EPG klassifiziert. Es ist nicht auszuschließen, dass die Implantation der Elektroden bereits einen epileptogenen Effekt hatte. Die Tiere zeigten zusätzlich ASA BL, die eine EPG ebenfalls begünstigt haben könnten. Zur Überprüfung dieser Annahme müssten erneute Versuche mit Tieren durchgeführt werden, die nach der Elektrodenimplantation ASA BL zeigen und bei denen keine PPS oder sonstige Manipulationen vorgenommen werden. Die Falsch-Klassifikation von BL-Intervallen als EPG würde zu einer unnötigen präventiven Behandlung führen.

Als Mittelwert aller Modelle ergab sich für BL-EEG ein PPV von $0,673 \pm 0,338$, sodass das beschriebene Modellierungsverfahren für die Nutzung in Klinik und Forschung zunächst nicht geeignet erscheint, auch wenn der höchste PPV 0,993 beträgt. Der mittlere NPV von $0,873 \pm 0,154$ mit einer Spannweite von 0,479 bis 0,999 hingegen ermöglicht eine sicherere Aussage zum Nichtvorliegen eines BL-EEG. Eine Entscheidung für präventive oder symptomatische Behandlung würde durch dieses Modellierungsverfahren unterstützt werden.

5.9.3 Epileptogenese-Erkennung

Bei sieben von zwölf Tieren (alle ohne zusätzliche Stimulationselektroden im Hippokampus) konnten die EPG-Intervalle mehrheitlich als EPG klassifiziert werden (Abb. 4-29, S. 80). Dies berechtigt zur Annahme, dass die EPG-Erkennung aus transformierten EEG-Intervallen prinzipiell möglich ist.

Eine falsche Klassifikation trat bei zwei Tieren auf. Bei diesen wurden EPG-Intervalle überwiegend als BL klassifiziert. Diese Falsch-negativ-Klassifikation würde eine Entscheidung gegen eine indizierte präventive Behandlung unterstützen. Darüber hinaus könnten Tiere bei falsch-negativer EPG-Erkennung unnötig vorzeitig als Non-responder aus einem Versuch entnommen, oder fälschlicherweise als Kontrolltier eingesetzt werden. Um das zu vermeiden, könnte ein zweistufiger Modellierungsansatz verwendet werden. Dabei müsste ein erstes Modell mit sehr hoher Sensitivität unter Inkaufnahme vieler falsch-positiver Ergebnisse ein EPG-EEG korrekt erkennen. Ein oder mehrere nachgeschaltete Modelle mit besonders hoher Spezifität für EPG könnten dann die richtig-positiven EPG-Intervalle herausfiltern.

Die überwiegende Falsch-Klassifikation von EPG-Intervallen als BL bei beiden Tieren wirft die Frage nach der Epileptogenität der PPS bei diesen Tieren auf. Ein Erklärungsansatz ist, dass die

hippokampale Schädigung in Folge der PPS nicht stark genug war, um bei diesen Tieren EPG-typische EEG-Veränderungen zu bewirken. In weiteren Untersuchungen könnten sich Hinweise zu typischen nicht-iktalen EEG-Veränderungen ergeben. Solche Veränderungen sind z.B. in der Morphologie interiktaler Spikes zu vermuten, wobei deren Untersuchung eine ausreichend sensitive Erkennung und exakte Bestimmung von Spike-Beginn und -ende voraussetzt (Bajorat et al. 2016; Huneau et al. 2013; Karoly et al. 2016; Yeh 2018).

Ein Teil des hier vorgestellten Datensatzes wurde durch Lu, Bauer, Neubert et. al für Untersuchungen zur EPG mittels Deep Learning verwendet (Lu et al. 2020b; Lu et al. 2020a). Der genutzte Algorithmus führte die Feature Extraction selbstständig durch. Die Klassifikationsleistung für wesentlich kürzere, ausgewählte Intervalle wurde dabei deutlich gesteigert. Der Zeitverlauf der Features zwischen den transformierten Intervallen wurde dort nicht erfasst. Deshalb wurden die Häufigkeiten der Phasenzuschreibungen für einen bestimmten Zeitraum kumulativ zusammengefasst und das Ergebnis mit dem häufigsten Auftreten als wahres Ergebnis angenommen („effektiv korrekt klassifiziert“, *bagging*).

Der Erhalt der Zeitinformation bei stunden- oder tagelangen Ableitungen könnte durch Verwendung eines Long-Short-Term-Memory-Netzwerks oder Preprocessing mit entsprechender Extension erfolgen, sodass langsame Änderungen über Stunden oder Tage als Features dienen (Constantino et al. 2021; Frey et al. 2021; Moradi 2020; Shahpari et al. 2022).

5.9.4 Erkennung einer manifesten Epilepsie

Bei lediglich vier von neun Tieren wurde die Mehrheit der MFE-Intervalle richtig als MFE erkannt (52% - 88%). Für eine Anwendung in Forschung und Klinik ist diese Klassifikationsleistung zu gering.

Bei weiteren vier Tieren wurden die MFE-Intervalle mehrheitlich falsch als EPG klassifiziert (68% - 98%). Diese Falsch-Klassifikation würde zu folgenden fehlerhaften Entscheidungen bzw. Schlussfolgerungen führen:

1. Durch die Klassifikation von MFE als EPG würde die falsche Entscheidung für eine präventive statt für eine indizierte symptomatische Epilepsiebehandlung getroffen.
2. Darüber hinaus wäre eine solche Falsch-Klassifikation bei der Prüfung antiepileptogener Therapieeffekte fatal. Ein reell vorhandener antiepileptogener Therapieeffekt würde so durch SpEA, die auf einer MFE beruhen, verborgen bleiben.
3. Im Weiteren besteht die Möglichkeit, dass während einer nicht-erkannten MFE gelegentlich keine weiteren Anfälle auftreten. Eine zu prüfende antiepileptogene Behandlung würde dann zu Unrecht als wirksam eingestuft.

Verschiedene Autoren vermuten, dass die Epileptogenese mit Auftreten des ersten SpEA noch nicht abgeschlossen ist (Löscher et al. 2015; Pitkänen et al. 2015). Unter diesem Gesichtspunkt konnte in der vorliegenden Arbeit das Auftreten von EPG-Mustern in einem MFE-EEG nicht ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass durch Feature Extraction ein Informationsverlust entstand. Möglicherweise ähnelten sich infolgedessen die Kennzahlen von EPG- und MFE-Intervallen nach Transformation so sehr, dass die Intervalle nicht mehr unterscheidbar waren. Die oben beschriebene schlechte Klassifikationsleistung könnte so erklärt werden.

In weiterführenden Experimenten zur MFE-Erkennung sollte deshalb zunächst versucht werden, prädiktive Muster einer weit fortgeschrittenen EPG vor Auftreten des ersten SpEA zu identifizieren.

Lu, Bauer, Neubert et al. zeigten, dass eine Unterscheidung von EEG aus früher und später EPG-Phase möglich ist (Lu et al. 2020a). Die Untersuchung der Autoren lieferte jedoch keine eindeutigen EPG-Muster, die zu der dort beschriebenen hohen EPG-Klassifikationsleistung führten. Unter der Voraussetzung, dass sich diese Muster eindeutig beschreiben lassen, könnte anschließend ohne weitere Transformation eine Analyse der Deckungsgleichheit von gefundenen EPG-Mustern und MFE-EEG erfolgen (Ding et al. 2008; Yeh 2018). Dieser Schritt würde das Entfernen von EPG-Mustern sowohl aus EPG- als auch aus MFE-EEG erlauben. Ein so bereinigtes EEG könnte für die Erstellung eines neuen Modells genutzt werden, welches EPG- von MFE-EEG unterscheidet. Durch dieses Modell ließen sich abschließend MFE-typische Muster identifizieren. Deren Auftreten würde eine MFE trotz vorhandener EPG-Muster beweisen.

5.9.5 Saisonalität der Klassifikations-Accuracy

Die Klassifikations-Accuracy zeigte bei fünf Tieren eine Saisonalität (Abb. 4-31, S. 82). Bei Tier 1.2-76 war sie an den Tagen 40 bis 59 besonders auffällig. In den 8 h-Blöcken mit vergleichsweise hoher Accuracy (>27%) wurden bei diesem Tier durchschnittlich nur 39,7% der EPG-Intervalle korrekt klassifiziert, bei geringer Accuracy ($\leq 27\%$) nur 18,8%.

Die Saisonalität der Accuracy lässt sich nicht allein durch den täglichen Hell/Dunkel-Zyklus erklären. Sie zeigte sich auch bei Betrachtung nur einer der beiden Beleuchtungsphasen. Des Weiteren hatte die Beleuchtung des Tierversuchsraums als Feature die geringste Variablenwichtigkeit. Für die Saisonalität gibt es keine offensichtliche Erklärung. Es kann ein Biorhythmus vermutet werden, der durch die Modelle nicht erfasst wurde. Zusätzlich sind auch nicht erkannte technische Artefakte als Ursache denkbar. Zur ursächlichen Klärung des Saisonalitätsphänomens sollten u.a. der Schlafrhythmus, die Oszillationen während der REM- und NREM-Schlafphasen sowie

die Lichtbelastung durch Laborgeräte in den Dunkelphasen des Versuchsablaufs auf Korrelationen untersucht werden.

Die bislang nicht erklärte Saisonalität erschwert die Auswahl eines geeigneten Zeitraums, in dem eine vergleichsweise sichere EPG-Erkennung mit hoher Accuracy möglich ist.

5.9.6 Transiente Veränderungen der Klassifikations-Accuracy

Bei vier Tieren traten transiente Abfälle der Accuracy zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf (Abb. 4-31, S. 82).

Bei Tier 1.2-37 fiel die Accuracy am Tag 51 des Versuchs während der MFE stark ab. Über einen Zeitraum von 16 h wurden die MFE-Intervalle falsch als BL (65%) oder EPG (35%) klassifiziert. Für diesen Accuracyabfall und die Verteilung der Falschklassifikation existiert kein Erklärungsansatz.

Bei Tier 1.2-62 war eine transiente Accuracy-Abnahme am Tag 13 des Versuchsablaufs zu beobachten. Die falsch klassifizierten EPG-Intervalle wurden zu 95% als MFE erkannt. In diesem Fall ist das transiente Auftreten von Intervallen, die für MFE, aber nicht für EPG typisch sind, zu vermuten. Vor dem Phasenwechsel von EPG zu MFE am 36. Versuchstag fiel die Accuracy nochmals stark ab. In diesem Zeitraum wurden bereits 96% der Intervalle als MFE erkannt. Unter der Annahme, dass MFE-typische Intervalle bereits vor dem ersten SpEA und damit vor dem MFE-Beginn auftreten, erscheint die niedrige Klassifikations-Accuracy plausibel.

Bei Tier 1.2-64 sank die Accuracy am Tag 9 stark ab. Die falsch klassifizierten EPG-Intervalle wurden über einen Zeitraum von 16 h zu 68% als BL und 32% als MFE klassifiziert. Die Falschklassifikation von EPG als BL ist nachvollziehbar, da sich der Accuracy-Abfall kurz nach Ende der BL ereignete. Die EPG-Accuracy betrug zwischen Tag 12 und Tag 16 durchgehend über 85%. Danach sank sie stetig ab. Alle nachfolgenden falsch klassifizierten EPG-Intervalle wurden zu 98% als MFE klassifiziert. Möglicherweise traten zunehmend MFE-typische Intervalle auf. Es ist in Betracht zu ziehen, dass die MFE zu diesem Zeitpunkt bereits begonnen hatte, ohne dass ein SpEA im hippokampalen EEG erkennbar war.

Bei Tier 3.2-140 traten zwei transiente Accuracy-Abfälle während der MFE auf. An den Tagen 24 bis 27 wurden die falsch-klassifizierten MFE-Intervalle zu 51% als BL und 49% als EPG klassifiziert. Diese Werte liegen nahe an der Ratewahrscheinlichkeit. Am Tag 42 und in den folgenden 24 h wurden die falsch-klassifizierten MFE-Intervalle zu 70% als EPG und 30% als BL klassifiziert. Es ist zu vermuten, dass transient EPG-typische Intervalle auftraten. Die Abweichung von der Ratewahrscheinlichkeit durch einen zufälligen Effekt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Wie bei Tier 1.2-37 und Tier 3.2-140 ist bei den weiteren in Tab. 4-15, S. 83 aufgeführten Accuracy-Abfällen kein offensichtlicher Grund erkennbar. Die EEG-Signale waren bei visueller Beurteilung unauffällig. Diese nicht erklärbaren Transienten sprechen zunächst gegen eine universelle Eignung und Übertragbarkeit der vorgestellten Methode zur Klassifikation nicht-iktaler EEG-Signale.

5.9.7 Zeitpunkte zur Erkennung der Epileptogenese aus transformierten EEG-Intervallen

Für die Modellierung der nicht-iktalen EPG-Intervalle standen die Zeiträume ab der PPS (als IPI) bis zum Auftreten des ersten SpEA zur Verfügung. In Tierversuchen, die auf die Untersuchung von Biomarkern der EPG abzielen, ist eine durchgehende EEG-Ableitung bis zum ersten SpEA sinnvoll, um Daten der gesamten EPG analysieren zu können. In dieser Arbeit lagen dafür geeignete Daten von zwölf Tieren vor, von denen insgesamt elf Tiere in die Analyse eingeschlossen wurden (Abb. 4-32, S. 85). Es ergaben sich fünf Zeitpunkte, an denen für jedes Tier mindestens einmal die EPG korrekt erkannt wurde. Der früheste Zeitpunkt lag bei 34 h nach IPI, der späteste bei 274 h (ca. 12 Tage) nach IPI. Diese Messzeitpunkte setzen voraus, dass das Auftreten eines IPI genau bekannt ist. Für Tierversuche mit induzierter EPG ist dies gegeben. Die Übertragbarkeit der Messzeitpunkte auf andere Epilepsiemodelle sollte mit Datensätzen aus verschiedenen Tierversuchen getestet werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich die durchschnittliche EPG-Dauer bei verschiedenen Tiermodellen unterscheidet (Bauer 2020).

Aufgrund der variablen EPG-Dauer der untersuchten Tiere ist davon auszugehen, dass die gefundenen Messzeitpunkte nur im vorgestellten Datensatz gültig sind. In nachfolgenden Versuchen sind eine Verschiebung und möglicherweise eine größere Anzahl der notwendigen Messzeitpunkte zu erwarten.

5.9.8 Auftreten unterschiedlicher prädiktiver EEG-Intervalle bei den Versuchstieren

Die Klassifikationsleistungen für BL-, EPG- und MFE-EEG streuten zwischen den einzelnen Versuchstieren stark. Es ist möglich, dass bei den Tieren mit schlechten Klassifikationsergebnissen BL-, EPG- und/oder MFE-typische EEG-Intervalle fehlten, die in der Leave-One-Subject-Out-Modellierung bei allen anderen Tieren als prädiktiv erachtet wurden.

5.9.9 Variablenwichtigkeit einzelner Features und Eignung als Biomarker

In dieser Arbeit zeigte sich Asymmetry als Feature den größten Einfluss auf die Erkennungsleistung von nicht-iktalem EEG, gefolgt von der relativen Theta-Power im 5-8 Hz-Frequenzband, der Gamma-Power im Frequenzband von 100,1 Hz bis 160 Hz, sowie Beta-Power in den Bändern von 20 bis 30 Hz und 14 bis 30,9 Hz. Für diese Features gab es keine signifikanten Unterschiede der

Variablenwichtigkeit zwischen den Tieren. Eine generelle Eignung für die Klassifikation nicht-iktaler EEG konnte deshalb angenommen werden.

5.9.9.1 *Asymmetry*

Die Asymmetry-Mittelwerte waren in der EPG im Vergleich zur BL signifikant erhöht. Diese Erhöhung zeigte sich bei allen Tieren mit geeigneten EEG-Daten. Es bestand für die Asymmetry-Mittelwerte zwischen EPG und MFE kein signifikanter Unterschied. Bei sieben von neun Tieren war der Asymmetry-Mittelwert erhöht und bei zwei Tieren vermindert. Asymmetry ist als rein deskriptives Maß der Verteilungsschiefe von Messwerten einfach zu berechnen und objektiv. Obwohl sich eine deutliche Änderungsrate in allen Phasen abzeichnete und diese vermutlich zur hohen Variablenwichtigkeit beitrug, zeigten die Änderungsraten in verschiedenen Zeiträumen keinen signifikanten Unterschied (Abb. 4-35, S. 89). Asymmetry scheint als alleiniger Biomarker, der nach einem IPI oder SpEA gemessen wird, nicht geeignet zu sein.

5.9.9.2 *Relative Theta-Power 5-8 Hz*

Die Mittelwerte der Theta 5-8 Hz-Power waren bei allen elf untersuchten Tieren in der EPG verglichen mit der BL signifikant verringert. Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Phasen EPG und MFE sowie BL und MFE waren nicht signifikant.

Vergleichbare Ergebnisse finden sich bei Milikovsky et al. In kortikalen EEG-Ableitungen aus fünf Modellen der mTLE in Mäusen zeigten die Autoren ein Absinken der Theta-Power (3-7 Hz) während der EPG (Milikovsky et al. 2017). Wie bei Buzsáki und Kiliás beschrieben sind Neuronen in CA1 und Gyrus dentatus an der Generierung der hippocampalen Theta-Rhythmen beteiligt (Buzsáki 2002; Kiliás et al. 2018). Die Abnahme der Theta-Aktivität wie in der vorliegenden Arbeit und bei Milikovsky et al. beschrieben könnte durch Neuronenverlust in CA1 und Gyrus dentatus als Folge einer HS bedingt sein. Es bleibt durch zusätzliche histologische Untersuchungen zu prüfen, wie stark eine Abnahme der Theta-Aktivität mit dem Fortschreiten der HS korreliert. Ließe sich diese Korrelation nachweisen, wäre die Verminderung der relativen Theta-Power im Bereich von 5-8 Hz als geeigneter Biomarker der EPG einer mTLE-HS anzusehen.

Als geeignetes Vorgehen zum Nachweis einer verminderten Theta-Aktivität könnte die Provokation von Theta-Oszillationen im Bereich von 4-7 Hz dienen. Dieser Bereich gilt als aufmerksamkeitsassoziiert und ist eine Reaktion auf einen aversiven Stimulus (leichtes Anpusten des Fells, kurzes Berühren mit einem Gegenstand), bei der die Tiere reglos verharren (Buzsáki 2002). Eine verminderte Theta-Power im Vergleich zu einer Referenzgruppe würde für eine verminderte Generatoraktivität sprechen. Ein Gewöhnungseffekt ist dabei zwingend auszuschließen.

Zudem sprächen ein vermehrtes Explorieren und dadurch gesteigerte Bewegung des Tieres im Raum für eine verminderte Gedächtniskonsolidierung und kognitive Defizite (Chauvière et al. 2009; Nizinska et al. 2021). Das wiederum wäre durch hippokampalen Neuronenverlust im Rahmen einer HS zu erklären. Zusätzlich beschrieben Wishaw und Vanderwolf bereits 1973 das Auftreten von Theta-Oszillationen mit mehr als 7 Hz während der REM-Schlafphasen (Whishaw und Vanderwolf 1973). Neben dem Bewegungsverhalten sollte demnach auch ein vermindertes Auftreten von Theta über 7 Hz in REM-Schlafphasen als möglicher EPG-Marker geprüft werden.

5.9.9.3 Relative Gamma-Power 100,1-160 Hz und Gamma-Theta-Korrelationen

Gamma- und Theta-Oszillationen im gesunden Hippokampus weisen laut Lisman und Jensen eine Phasen-Amplituden-Kopplung auf (Lisman und Jensen 2013). Bei großer Theta-Power sind auch gesteigerte Gamma-Power-Werte zu erwarten (Bikbaev 2008). Es wird vermutet, dass durch Moosfaserneusprossung zwischen Gyrus dentatus und CA2 eine Entkopplung oder Desynchronisation der beiden Frequenzbänder resultiert.

Daraus ergab sich die in der vorliegenden Arbeit aufgestellte Hypothese, dass Gamma- und Theta-Power in der BL positiv korrelieren und die Korrelationsstärke in EPG und/oder MFE abnimmt. Für die Überprüfung wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Frequenzbänder Gamma 100,1-160 Hz und Theta 5-8 Hz (Kombination A) sowie Gamma 30-60 Hz und Theta 5-8 Hz (Kombination B) pro Tier und EEG-Ableitungsphase berechnet. Gamma 100,1-160 Hz und 30-60 Hz sowie Theta 5-8 Hz wurden gewählt, da sie entweder als Variablen mit hoher Wichtigkeit in allen Modellen identifiziert wurden, oder signifikant unterschiedliche Änderungsraten während der Phasen zeigten.

In Korrelationsgruppe A zeigten sechs von acht Tieren während der BL eine negative Korrelation. Dieses Ergebnis spricht gegen eine positive Kopplung der Gamma- und Theta-Amplituden. Die zunehmende Korrelationsstärke in EPG und MFE widerspricht ebenfalls der angenommenen Entkopplung der Amplituden.

In Korrelationsgruppe B unterstützen die ausnahmslos positiven Korrelationen in der BL die hypothetische Amplitudenkopplung. Wider Erwarten nahm auch in dieser Kombinationsgruppe die Korrelationsstärke in EPG und MFE zu, sodass die Abnahme der Amplitudenkopplung nicht bestätigt werden konnte.

Die positive Korrelation von Gamma 30-60 Hz und Theta 5-8 Hz scheint demnach nur in der BL aufzutreten und könnte als Biomarker der BL geeignet sein.

In Verhaltensexperimenten untersuchten Tort et al. die Lernleistung von gesunden Ratten und zeichneten während der Lernphasen die Aktivität der CA3-Neuronen auf. Die Amplituden- und

Phasenkopplung der EEG-Oszillationen zwischen Theta 4-12 Hz und Gamma 30-60 Hz korrelierte dort positiv mit der Lern- und Gedächtnisleistung (Tort et al. 2009). Im Umkehrschluss kann vermutet werden, dass Kognitionsdefizite bei einer mTLE-HS auch auf abnormale Amplituden- und Phasenkopplungen durch hippokampalen Neuronenverlust zurückzuführen sind.

Die Amplituden- und Phasenkopplung von verschiedenen Frequenzbändern während einer EPG und MFE kommen als potenzielle Biomarker infrage und sollten in nachfolgenden Experimenten untersucht werden. Eine mögliche Methode findet sich bei (Combrisson et al. 2020).

5.9.9.4 *Relative Beta-Power 20-30 Hz und 14-30,9 Hz*

Bei der Verarbeitung von olfaktorischen Informationen lassen sich im Gyrus dentatus von Ratten Beta-Oszillationen aufzeichnen. Diese treten besonders dann auf, wenn die Versuchstiere eine unbekannte Umgebung explorativ beschnuppern. Berke et al. beschrieben, dass in CA1 und CA3 gesunder Mäuse-Hippokampi Beta-Oszillationen beim Erkunden einer unbekanntes Umgebung abgeleitet werden konnten. Nach Gedächtniskonsolidierung wurden diese Oszillationen im Frequenzband von 20-30 Hz seltener und attenuierter (Berke et al. 2008). França et al. sowie Iwasaki et al. beschrieben ebenfalls eine Steigerung der Beta-Powerwerte bei Explorationen und Gedächtnisleistungen (França et al. 2021; Iwasaki et al. 2021). In CA1 sind Platzzellen zu finden, die an der Bildung des räumlichen Gedächtnisses beteiligt sind (O'Keefe et al. 1998). Da bei einer mTLE-HS CA1- und CA3-Neuronen degenerieren, muss eine resultierende Verminderung der Gedächtniskonsolidierung angenommen werden. Demzufolge wären in der vorliegenden Arbeit während der EPG und MFE erhöhte Beta-Powerwerte zu erwarten gewesen. Es war jedoch eine tendenzielle Abnahme der Beta-Power in beiden Frequenzbändern während der EPG zu beobachten. In der MFE stiegen die Werte über die Werte der BL an. Die Unterschiede zwischen BL und EPG sowie BL und MFE waren nicht signifikant. Die gesteigerte Beta-Power während der MFE lässt sich mit verringerter Gedächtniskonsolidierung und dadurch gesteigertem Explorationsverhalten der Tiere erklären. Um die verringerte Beta-Power in der EPG erklären zu können, bedarf es weiterer Versuche.

5.10 Limitationen der Versuchsmethoden und des Versuchsverlaufs

5.10.1 Nutzung einer einzelnen intrakraniellen Ableitelektrode

Aufgrund der Nutzung nur einer einzelnen unipolaren intrakraniellen Ableitelektrode konnten in dieser Arbeit keine Aussagen über eine mögliche Propagation der aufgezeichneten Anfälle gemacht werden. Die Bedeutung einer Mehrkanal-Ableitung bei der Beurteilung und computergestützten Untersuchung von EEG unterstreichen aktuelle Arbeiten anderer Autoren. So untersuchten Naze et al. den Einfluss einer Feature-Reduktion auf die Erkennungsleistung zwischen präiktalem und iktalem EEG. Sie kamen zu dem Schluss, dass mit der Kombination von 20 EEG-

Kanälen und anschließender Abstraktion auf eine Einkanal-Zeitreihe der geringste Informationsverlust bei gleichzeitiger Verringerung der Feature-Anzahl erzielt werden kann. Dagegen führte die Nutzung der Signale nur eines von 20 Kanälen zu schlechteren Vorhersageergebnissen (Naze et al. 2021). Khan et al. erzielten nach Abstraktion des Signals von nur einem Kanal gute Klassifikationsleistungen bei der Unterscheidung von generalisierten und partiellen Anfällen. Die Autoren merkten aber an, dass sie den genutzten Kanal zuvor manuell aus mehreren bereits aufgezeichneten Kanälen ausgewählt hatten (Khan et al. 2021). Tacke et al. zeigten anhand eines pädiatrischen Anfalls-Datensatzes, dass die Reduzierung von 19 Oberflächenelektroden auf nur 8 Kanäle die Spezifität einer manuellen Anfallsmustererkennung nicht verminderte, die Sensitivität jedoch sank (Tacke et al. 2022).

Ein Nachteil bei der Verwendung intrakranieller Elektroden besteht in der möglicherweise großen Spannweite der Amplitudenwerte. Letztere werden durch die Elektrodenkontaktfläche sowie durch die Richtung und Stärke der Feldpotentiale in unmittelbarer Elektrodennähe stärker als bei Oberflächenelektroden beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit schwankten die Amplitudenwerte zwischen den einzelnen Tieren so stark, dass Features, die auf absoluten Schwellenwerten basieren, nicht verwendet werden konnten.

5.10.2 Einflüsse auf den Umfang der Datenbasis

Bei 23 von 33 Tieren ereigneten sich technische Defekte oder Abstoßungsreaktionen, oder es erfolgten bei diesen Tieren im Rahmen von Versuchsabläufen außerhalb der vorliegenden Arbeit zusätzliche Stimulationen, die die EPG und/oder MFE mutmaßlich beeinflussten. Die iktalen und nicht-iktalen EEG-Signale während und nach diesen Eingriffen bzw. Ereignissen waren für die vergleichenden Untersuchungen in dieser Arbeit nicht mehr geeignet. Aufgrund der dadurch fehlenden Angaben zu möglichen nachfolgenden Anfällen hinsichtlich Anzahl und Morphologie blieb die Aussagekraft der bis zu diesen Zeitpunkten verwendeten iktalen EEG-Daten limitiert. Es ist unklar, ob die Aufzeichnung weiterer Anfälle eine bessere Datenbasis für die Unterscheidung zwischen ASA und SpEA ermöglicht hätte.

Zur Analyse nicht-iktaler EEG konnten die Daten von zwölf Tieren ohne zusätzliche Stimulation im Versuchsablauf verwendet werden. Bei drei dieser Tiere musste die EEG-Aufzeichnung während der angenommenen EPG beendet werden (2x Transmitterdefekt, 1x kein elektrographischer Anfall während der Aufzeichnung). Möglicherweise entwickelten diese Tiere trotz IPI keine Epilepsie. Die bis zum Abbruch der EEG-Aufzeichnung gewonnenen Daten dieser Tiere wurden in die Analysen einbezogen und könnten somit die Datenbasis nicht-iktaler EEG verfälscht haben.

5.10.3 Fragliche Epileptogenese nach akut symptomatischen Anfällen während Baseline

Sowohl für die Forschung als auch für die Humanmedizin ist die Fragestellung zu einer möglichen EPG nach ASA BL interessant. Für eine solche Untersuchung hätten Tiere mit ASA BL nach Elektrodenimplantation kontinuierlich und ohne weitere Eingriffe bzw. Einflüsse wie Blutentnahme unter Narkose, Transmitter-Reimplantation und Stimulationen beobachtet werden müssen. Transformierte Daten von Tieren, die diese Bedingungen erfüllten, standen nicht zur Verfügung.

5.10.4 Klassifikationsleistung bei akut symptomatischen Anfällen und spontanen epileptischen Anfällen nach manueller Segmentierung

Die geringe Erkennungsleistung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Algorithmen nach manueller Segmentierung könnte auf einer unzureichenden Datenbasis beruhen. Es ist möglich, dass die Anzahl von Beispielsegmenten und/oder die Varianz zwischen und innerhalb der untersuchten Versuchstiere zu gering war. Darüber hinaus könnten das Segmentierungsschema und die Methode der Musterbeschreibung für diesen Zweck ungeeignet sein. Eine Evaluation der Reproduzierbarkeit sollte in anschließenden Untersuchungen erfolgen. Idealerweise würden dafür EEG-Ableitungen von einer größeren Anzahl an Individuen auch anderer Spezies und andere Epilepsie-Modelle verwendet werden.

6 Schlussfolgerung

Um im EEG einen prädiktiven Biomarker für die Epileptogenese zu finden, wurden in der vorliegenden Arbeit iktales und nicht-iktales EEG im Tiermodell der mTLE-HS durch Modellierung untersucht.

In den iktalen EEG, die nach visueller Segmentierung modelliert wurden, lassen sich in dieser Arbeit ASA EPG-Segmente von ASA BL- und SpEA-Segmenten anhand des häufigeren Auftretens von Spike- oder Polyspike-Mustern mit negativer Polarität unterscheiden. Dennoch gelang die Klassifikation der Anfälle hinsichtlich der Art und Abfolge der Segmente nicht wesentlich besser als mit Ratewahrscheinlichkeit. Die Eignung der visuellen Segmentierung zur Unterscheidung von ASA und SpEA ist damit eingeschränkt. Die Methode ist untersucherabhängig und sollte vor weiterer Anwendung hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit durch mehrere Personen und mit größeren Datensätzen geprüft werden.

Durch eine automatisierte Feature Extraction und Nutzung des XGBoost-Modellierungs-Algorithmus konnte die Klassifikationsleistung für iktale EEG-Intervalle gesteigert werden. ASA EPG wurden zu 88% korrekt als ASA EPG erkannt. Die Erkennung einer beginnenden EPG anhand korrekt klassifizierter ASA EPG scheint grundsätzlich möglich zu sein.

Die Klassifikationsleistung für EPG anhand transformierter nicht-iktaler EEG-Intervalle nach automatisierter Feature Extraction war für einzelne Tiere zu Beginn der EPG sehr hoch. Jedoch war zwischen allen Tieren eine erhebliche Streuung der gesamten Klassifikationsleistung sichtbar. Es konnte kein Zeitpunkt erfasst werden, an dem eine einzelne EEG-Messung eine sichere EPG-Erkennung bei allen Tieren gleichzeitig ermöglicht hätte. Die Tatsache, dass bei einzelnen Tieren eine hohe Klassifikationsleistung vorlag, macht weitere Untersuchungen zur EPG-Erkennung anhand nicht-iktaler EEG auch in anderen Epilepsiemodellen sinnvoll.

In dieser Arbeit konnten ASA EPG als potentieller Biomarker der EPG bestätigt und die Eignung von iktalem und nicht-iktalem EEG als Grundlage einer EPG-Erkennung gezeigt werden. Zur Etablierung zuverlässiger EEG-Biomarker sollten die vorgestellten Untersuchungsmethoden erweitert und auf größere Datensätze angewendet werden.

7 Ausblick

Die Epilepsie hat hinsichtlich ihres häufigen Auftretens in der Humanmedizin einen hohen Stellenwert. Deshalb besteht ein großes Interesse daran, die Pathogenese einer Epilepsie möglichst frühzeitig erfassen und therapeutisch beeinflussen zu können.

Im Ergebnis einer nicht veröffentlichten eigenen Analyse intrakranieller EEG-Mehrkanal-Ableitungen eines Intensivpatienten mit Subduralhämatom scheinen diese EEG-Signale geeignet zu sein, um die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Methoden der Segmentierung und automatisierten Feature Extraction für eine EPG-Erkennung aus humanem EEG anpassen zu können.

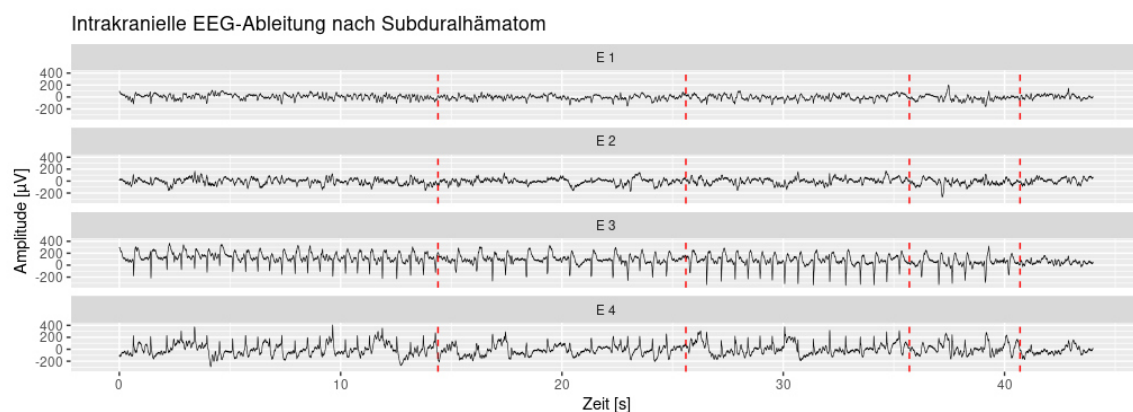


Abb. 7-1 Intrakranielles ASA-EEG eines Intensivpatienten mit Subduralhämatom aus 4 Elektroden. Vigilanz, Medikamentengabe, Alter, Elektrodenpositionierung unbekannt. Spike-and-Wave-Muster am deutlichsten in E 3 sichtbar. Rote Linien: mögliche Segmentgrenzen, subjektiv bestimmt.

Als Datenquelle für eine Erprobung der vorgestellten Methoden und spätere Anwendung in der Humanmedizin kommen Subdural- oder tiefe Hirnelektroden in Betracht, die z.B. nach Traumata mit Subduralhämatom oder Infarkt in Form einer kombinierten Druck-Sauerstoffsättigungs-EEG-Sonde eingesetzt werden könnten.

Die Leistungsfähigkeit von Recheneinheiten für die eigenständige Feature Extraction und Erkennung von Zusammenhängen auch für Daten aus der Humanmedizin steigt in den letzten Jahren kontinuierlich an. Die Verarbeitung von immer größeren Datenmengen in kurzer Zeit wird möglich. Dementsprechend können Modelle erstellt werden, die auch Zusammenhänge in sehr komplexen Signalen wie EEG erkennen und die Entwicklung zuverlässiger Biomarker ermöglichen.

8 Zusammenfassung

Hintergrund: Epilepsien gehören zu den weltweit häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE) ist eine fokale Form der Epilepsie und stellt in Kombination mit einer Hippokampussklerose (HS) die am häufigsten auftretende Form der fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter dar. Sie ist häufig therapierefraktär und durch das Auftreten spontaner epileptischer Anfälle (SpEA) gekennzeichnet. Diese Anfälle lassen sich im Elektroenzephalogramm (EEG) nachweisen. Ursächlich für eine Epilepsie können initial schädigende Ereignisse (IPI, initial precipitating injury) u.a. durch Schädel-Hirn-Trauma, Ischämie oder Hyperthermie sein. Nach einem IPI beginnt die Epileptogenese (EPG). Im Rahmen eines IPI können akut symptomatische Anfälle (ASA EPG) auftreten. Die EPG lässt sich nicht sicher nachweisen. Mit Auftreten des ersten SpEA besteht eine manifeste Epilepsie (MFE).

Fragestellung / Ziel: Etablierung eines EEG-Biomarkers der EPG aus iktalen und nicht-iktalen EEG im mTLE-HS-Rattenmodell

Methoden: Im Versuchsmodell wurden bei Ratten Stimulationselektroden in den Tractus perforans und Ableitelektroden in den Gyrus dentatus des Hippokampus implantiert. Um eine EPG auszulösen, wurde anschließend nach einer einwöchigen Erholungsphase (BL, Baseline) der Tractus perforans an zwei aufeinander folgenden Tagen für 30 min und am dritten Tag für 8 h stimuliert (PPS, perforant pathway stimulation). Die EEG-Aufzeichnung erfolgte über den gesamten Zeitraum der BL, EPG und MFE. Dadurch wurden iktale EEG mit akut symptomatischen Anfällen nach Elektrodenimplantation (ASA BL), ASA EPG und SpEA sowie nicht-iktale EEG erfasst. Eine Auswahl der iktalen EEG wurde manuell segmentiert und Features anhand der Morphologie extrahiert. Weiterhin wurden aus iktalen und nicht-iktalen EEG-Intervallen Features automatisch berechnet.

Ergebnisse: Es wurden 961 Anfälle (16,6% ASA BL, 58,3% ASA EPG, 25,1% SpEA) von 32 Tieren analysiert. Von 12 dieser Tiere wurden 63 Tage nicht-iktales BL-EEG, 316 Tage EPG-EEG und 295 Tage MFE-EEG untersucht.

Mit der Segmentmodellierung von 49 repräsentativen iktalen EEG gelang es nicht wesentlich besser als mit Ratewahrscheinlichkeit, zwischen ASA- und SpEA-Segmenten zu unterscheiden. Am stärksten korrelierten ASA EPG-Segmente mit Spike- und Polyspike-Mustern bei negativer Polarität. ASA BL-Segmente korrelierten mit Slow Wave-Mustern, positiver Polarität und geringer relativer Amplitude der Muster. SpEA-Segmente waren durch eine hohe relative Amplitude der Muster gekennzeichnet.

Nach automatisierter Feature Extraction und Modellierung mit XGBoost wurden ASA EPG, die nach PPS auftraten, zu 88% korrekt als ASA EPG erkannt. Wichtigste Features für diese Modellierung waren Coastline, Intermittency und Coherence, die mit einem frei verfügbaren Programm berechnet wurden.

Die Accuracy der EPG-Erkennung nach Modellierung nicht-iktaler EEG war bei 3 Tieren sehr gut ($95,5 \pm 2,7\%$). Bei 3 Tieren zeigte sich nur zu Beginn der EPG eine gute Accuracy ($84,4 \pm 8,7\%$). Wichtigste Features für diese Modellierungen waren Asymmetry sowie die Power-Werte von Theta 5-8 Hz, Gamma 100,1-160 Hz, Beta 14-30,9 und 20-30 Hz.

Schlussfolgerung: Die prinzipielle Eignung von transformiertem iktalen und nicht-iktalen Einkanal-EEG für die Etablierung eines Biomarkers der EPG im Tiermodell der mTLE-HS konnte gezeigt und bestätigt werden. Die Erkennungsleistungen der dafür verwendeten Klassifikationsalgorithmen variierten jedoch zwischen den Versuchstieren stark. Zur Etablierung zuverlässiger EEG-Biomarker sollten die vorgestellten Untersuchungsmethoden erweitert und auf größere Datensätze angewendet werden.

9 Abstract

Background: Epilepsy is a common neurological disorder, with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (mTLE-HS) being the most often occurring form of focal epilepsy in adults. mTLE-HS is often refractory to therapy and characterised by the occurrence of spontaneous epileptic seizures (SpES). These seizures can be recorded by electroencephalography (EEG). The occurrence of SpESs is a hallmark of an established epilepsy (EstE). An initial precipitating injury (IPI) such as head trauma, ischemia or hyperthermia can trigger the development of epilepsy. After an IPI, the development phase (EPG, epileptogenesis) begins. During and shortly after an IPI, acute symptomatic seizures (ASS EPG) may occur. EPG cannot be diagnosed with certainty.

Objective: To establish an EEG biomarker of EPG from ictal and non-ictal EEG in a rat model of mTLE-HS.

Methods: In rats, electrodes for electrical stimulation were implanted into the perforant pathway and recording electrodes were placed into the dentate gyrus. After a 7 day recovery phase (BL, baseline), EPG was triggered by electrical stimulation of the perforant pathway (PPS) for 30 min on two consecutive days, followed by an 8 h stimulation on day three. EEG was continuously recorded during BL, EPG and EstE, capturing ictal EEG during BL (ASS BL), ASS EPG and SpESs as well as non-ictal EEG.

Results: A subset of ictal EEG was segmented manually and descriptive features based on morphology were extracted. For intervals of both ictal and non-ictal EEG, features based on statistical properties were calculated.

In 32 animals, ictal EEG (16.6% ASS BL, 58.3% ASS EPG, 25.1% SpES) was recorded. Non-ictal EEG was continuously gathered from 12 of these animals (63 d BL, 316 d EPG and 295d EstE in total).

Modelling the segments of 49 representative ictal EEGs did not allow for better-than-chance discrimination between ASS and SpES segments. ASS EPG segments were correlated with spike and polyspike patterns of negative polarity. ASS BL segments were characterized by slow wave patterns, positive polarity and low amplitude. SpES segments were correlated with high amplitude patterns.

After automated feature extraction and modelling with XGBoost, 88% of ASS EPG could be correctly identified. Most important features were coastline, intermittency and coherence.

Correct classification of non-ictal EPG EEG intervals was successful in three animals (accuracy: $95.5 \pm 2.7\%$). For another three animals, accuracy of correct EPG classification was high only at

the beginning of the EPG phase ($84.4 \pm 8.7\%$). Features with highest importance were asymmetry and power in Theta 5-8 Hz, Gamma 100.1-160 Hz, Beta 14-30.9 and 20-30 Hz frequency bands.

Conclusion: General suitability of ictal and non-ictal single-channel EEG for establishing a biomarker of EPG in an animal model of mTLE-HS was demonstrated and confirmed. However, performance of the utilised classification algorithms varied widely between subjects. In order to establish reliable EEG biomarkers, the presented methods should be extended and applied to larger data sets.

Literaturverzeichnis

5. Klassifikation und Regression mit Bäumen und Random Forest (2019). In: **Angewandte empirische Methoden in Finance & Accounting**, De Gruyter, S. 167–202, doi:10.1515/9783110586251-005.

Allers, K., Essue, B. M., Hackett, M. L., Muhunthan, J., Anderson, C. S., Pickles, K., Scheibe, F. und Jan, S. (2015). **The economic impact of epilepsy: a systematic review**. *BMC Neurol* 15, 245, doi:10.1186/s12883-015-0494-y.

Alvarado-Rojas, C., Valderrama, M., Fouad-Ahmed, A., Feldwisch-Drentrup, H., Ihle, M., Teixeira, C. A., Sales, F., Schulze-Bonhage, A., Adam, C., Dourado, A., Charpier, S., Navarro, V. und Le Van Quyen, M. (2015). **Slow modulations of high-frequency activity (40–140 Hz) discriminate preictal changes in human focal epilepsy**. *Sci Rep* 4, 4545, doi:10.1038/srep04545.

Annegers, J. F., Hauser, W. A., Coan, S. P. und Rocca, W. A. (1998). **A Population-Based Study of Seizures after Traumatic Brain Injuries**. *N Engl J Med* 338, 20–24, doi:10.1056/NEJM199801013380104.

Arabadzisz, D., Antal, K., Parpan, F., Emri, Z. und Fritschy, J. M. (2005). **Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus**. *Experimental Neurology* 194, 76–90, doi:10.1016/j.expneurol.2005.01.029.

Arafat, S. M. A. und Bellegdi, S. A. (2017). **Automatic Detection of Epilepsy Using EEG Energy and Frequency Bands**. *ijamec* 1, 36–41, doi:10.18100/ijamec.2017SpecialIssue30468.

Bahari, F., Ssentongo, P., Schiff, S. J. und Gluckman, B. J. (2018). **A Brain–Heart Biomarker for Epileptogenesis**. *The Journal of Neuroscience* 38, 8473–8483, doi:10.1523/JNEUROSCI.1130-18.2018.

Bajorat, R., Goerss, D., Brenndörfer, L., Schwabe, L., Köhling, R. und Kirschstein, T. (2016). **Interplay between interictal spikes and behavioral seizures in young, but not aged pilocarpine-treated epileptic rats**. *Epilepsy and Behavior* 57, 90–94, doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.014.

Bast, T., Bauer, J., Berkenfeld, R., Elger, C., Hamer, H., Malter, M., Mayer, T., von Podewils, F., Runge, U., Schmidt, D., Steinhoff, B., Baumgartner, C., von Oertzen, T., Krämer, G., Seeck, M., Beyenburg, S. und Vatter, H. (2017). **Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter**. *Akt Neurol* 44, 603–636, doi:10.1055/s-0043-116312.

Bauer, S. (2020). **Tiermodelle der mesialen Temporallappenepilepsie**. *Z Epileptol* 33, 62–69, doi:10.1007/s10309-019-00301-y.

Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., Tomson, T. und Hauser, W. A. (2010). **Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure**. *Epilepsia* 51, 671–675, doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.

Beleza, P. (2012). **Acute Symptomatic Seizures**. *The Neurologist* 18, 11.

Ben-Ari, Y. und Dudek, F. E. (2010). **Primary and Secondary Mechanisms of Epileptogenesis in the Temporal Lobe: There is a before and an After**. *Epilepsy Curr* 10, 118–125, doi:10.1111/j.1535-7511.2010.01376.x.

Beniguet, D., Segev, I. und London, M. (2021). **Single cortical neurons as deep artificial neural networks**. *Neuron* 109, 2727–2739.e3, doi:10.1016/j.neuron.2021.07.002.

Bentéjac, C., Csörgő, A. und Martínez-Muñoz, G. (2021). **A Comparative Analysis of XGBoost**. *Artif Intell Rev* 54, 1937–1967, doi:10.1007/s10462-020-09896-5.

- Berke, J. D., Hetrick, V., Breck, J. und Greene, R. W. (2008). **Transient 23-30 Hz oscillations in mouse hippocampus during exploration of novel environments.** *Hippocampus* 18, 519–529, doi:10.1002/hipo.20435.
- Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E. und Petrou, S. (2006). **Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors.** *Trends in Neurosciences* 29, 391–397, doi:10.1016/j.tins.2006.05.009.
- Beurteilung eines binären Klassifikators** (2022). *Wikipedia*, URL: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Beurteilung_eines_bin%C3%A4ren_Klassifikators&oldid=225601817 [Stand Oktober 2022].
- Bikbaev, A. (2008). **Relationship of hippocampal theta and gamma oscillations to potentiation of synaptic transmission.** *Front Neurosci* 2, 56–63, doi:10.3389/neuro.01.010.2008.
- Blanco, S., Garay, A. und Coulombie, D. (2013). **Comparison of Frequency Bands Using Spectral Entropy for Epileptic Seizure Prediction.** *ISRN Neurology* 2013, 1–5, doi:10.1155/2013/287327.
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bien, C. G., Cendes, F., Coras, R., Cross, J. H., Jacques, T. S., Kahane, P., Mathern, G. W., Miyata, H., Moshé, S. L., Oz, B., Özkara, Ç., Perucca, E., Sisodiya, S., Wiebe, S. und Spreafico, R. (2013). **International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods.** *Epilepsia* 54, 1315–1329, doi:10.1111/epi.12220.
- Boonyakitanont, P., Lek-uthai, A., Chomtho, K. und Songsiri, J. (2019). **A review of feature extraction and performance evaluation in epileptic seizure detection using EEG.** arXiv:190800492 [eess], URL: <http://arxiv.org/abs/1908.00492> [Stand März 2022].
- Bragin, A., Engel, J., Wilson, C. L., Fried, I. und Mathern, G. W. (1999). **Hippocampal and Entorhinal Cortex High-Frequency Oscillations (100-500 Hz) in Human Epileptic Brain and in Kainic Acid-Treated Rats with Chronic Seizures.** *Epilepsia* 40, 127–137, doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02065.x.
- Bragin, A., Wilson, C. L., Almajano, J., Mody, I. und Engel, J. (2004). **High-frequency oscillations after status epilepticus: Epileptogenesis and seizure genesis.** *Epilepsia* 45, 1017–1023, doi:10.1111/j.0013-9580.2004.17004.x.
- Breiman, L. (2001). **Random Forests.** *Machine Learning* 45, 5–32, doi:10.1023/A:1010933404324.
- Breiman, L. (2010). *Random Forests.* 1–5, doi:10.1023/1010933404324.
- Brennan, G. P., Bauer, S., Engel, T., Jimenez-Mateos, E. M., Del Gallo, F., Hill, T. D. M., Connolly, N. M. C., Costard, L. S., Neubert, V., Salvetti, B., Sanz-Rodriguez, A., Heiland, M., Mamad, O., Brindley, E., Norwood, B., Batool, A., Raoof, R., El-Naggar, H., Reschke, C. R., Delanty, N., Prehn, J. H. M., Fabene, P., Mooney, C., Rosenow, F. und Henshall, D. C. (2020). **Genome-wide microRNA profiling of plasma from three different animal models identifies biomarkers of temporal lobe epilepsy.** *Neurobiology of Disease* 144, 105048, doi:10.1016/j.nbd.2020.105048.
- Brock, D. C., Demarest, S. und Benke, T. A. (2021). **Clinical Trial Design for Disease-Modifying Therapies for Genetic Epilepsies.** *Neurotherapeutics*, doi:10.1007/s13311-021-01123-5.
- Brodie, M. J. und Sills, G. J. (2011). **Combining antiepileptic drugs—Rational polytherapy?** *Seizure* 20, 369–375, doi:10.1016/j.seizure.2011.01.004.
- Bumanglag, A. V. und Sloviter, R. S. (2008). **Minimal latency to hippocampal epileptogenesis and clinical epilepsy after perforant pathway stimulation-induced status epilepticus in awake rats.** *Journal of Comparative Neurology* 510, 561–580, doi:10.1002/cne.21801.

- Burns, S. P., Santaniello, S., Yaffe, R. B., Jouny, C. C., Crone, N. E., Bergey, G. K., Anderson, W. S. und Sarma, S. V. (2014). **Network dynamics of the brain and influence of the epileptic seizure onset zone**. *Proc Natl Acad Sci USA* *111*, E5321–E5330, doi:10.1073/pnas.1401752111.
- Buzsáki, G. (2002). **Theta oscillations in the hippocampus**. *Neuron* *33*, 325–340, doi:10.1016/S0896-6273(02)00586-X.
- Cavazos, J. E. und Cross, D. J. (2006). **The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy**. *Epilepsy & Behavior* *8*, 483–493, doi:10.1016/j.yebeh.2006.01.011.
- Chauvière, L., Rafrafi, N., Thinus-Blanc, C., Bartolomei, F., Esclapez, M. und Bernard, C. (2009). **Early deficits in spatial memory and theta rhythm in experimental temporal lobe epilepsy**. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* *29*, 5402–5410, doi:10.1523/JNEUROSCI.4699-08.2009.
- Chawla, N.V., Bowyer, K.W., Hall, L.O., K. W. P. (2002). *SMOTE: Synthetic Minority Over-Sampling Technique*. *Journal of Artificial Intelligence Research*. *16*, 321–357, doi:10.1613/jair.953.
- Chen, T. und Guestrin, C. (2016). *XGBoost: A Scalable Tree Boosting System*., doi:10.1145/2939672.2939785.
- Choi, H., Sell, R. L., Lenert, L., Muennig, P., Goodman, R. R., Gilliam, F. G. und Wong, J. B. (2008). *Epilepsy Surgery for Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy*. *9*.
- Christ, M., Braun, N., Neuffer, J. und Kempa-Liehr, A. W. (2018). **Time Series Feature Extraction on basis of Scalable Hypothesis tests (tsfresh – A Python package)**. *Neurocomputing* *307*, 72–77, doi:10.1016/j.neucom.2018.03.067.
- Christensen, J. (2015). **The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy**. *Semin Neurol* *35*, 218–222, doi:10.1055/s-0035-1552923.
- Clasadonte, J. und Haydon, P. G. (2010). **Astrocytes and epilepsy**. *Epilepsia* *51*, 53, doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02839.x.
- “Clinical Practice Guidelines for Epilepsy” Development Committee (2018). *Clinical Practice Guidelines for Epilepsy 2018*, URL: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/epilepsy/documents/guideline2018.pdf> [Stand November 2022].
- Combrisson, E., Nest, T., Brovelli, A., Ince, R. A. A., Soto, J. L. P., Guillot, A. und Jerbi, K. (2020). **Tensorpac: An open-source Python toolbox for tensor-based phase-amplitude coupling measurement in electrophysiological brain signals** Hrsg. Schneidman-Duhovny, D. *PLoS Comput Biol* *16*, e1008302, doi:10.1371/journal.pcbi.1008302.
- Constantino, A. C., Sisterson, N. D., Zaher, N., Urban, A., Richardson, R. M. und Kokkinos, V. (2021). **Expert-Level Intracranial Electroencephalogram Ictal Pattern Detection by a Deep Learning Neural Network**. *Front Neurol* *12*, 603868, doi:10.3389/fneur.2021.603868.
- Costard, L. S. (2018). *MikroRNA-Regulation bei verschiedenen antikonvulsiven und antiepileptogenen elektrischen Hirnstimulationsparadigmen*. Philipps-Universität Marburg.
- Costard, L. S., Neubert, V., Venø, M. T., Su, J., Kjems, J., Connolly, N. M. C., Prehn, J. H. M., Schratt, G., Henshall, D. C., Rosenow, F. und Bauer, S. (2019). **Electrical stimulation of the ventral hippocampal commissure delays experimental epilepsy and is associated with altered microRNA expression**. *Brain Stimulation*, doi:10.1016/j.brs.2019.06.009.
- Crouch, B., Yeap, J. M., Pais, B., Riedel, G. und Platt, B. (2018). **Of mice and motion: Behavioural-EEG phenotyping of Alzheimer’s disease mouse models**. *Journal of Neuroscience Methods* *319*, 89–98, doi:10.1016/j.jneumeth.2018.06.028.

- Curia, G., Longo, D., Biagini, G., Jones, R. S. G. und Avoli, M. (2008). **The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.** *Journal of Neuroscience Methods* 172, 143–157, doi:10.1016/j.jneumeth.2008.04.019.
- Dash, D. (2014). *Advanced Signal Processing Techniques to Study Normal and Epileptic EEG.*
- Diedenhofen, B. und Musch, J. (2015). **cocor: A Comprehensive Solution for the Statistical Comparison of Correlations** Hrsg. Olivier, J. *PLoS ONE* 10, e0121945, doi:10.1371/journal.pone.0121945.
- Ding, H., Trajcevski, G., Scheuermann, P., Wang, X. und Keogh, E. (2008). **Querying and mining of time series data: experimental comparison of representations and distance measures.** *Proc VLDB Endow* 1, 1542–1552, doi:10.14778/1454159.1454226.
- Dingledine, R., Varvel, N. H. und Dudek, F. E. (2014). **When and How Do Seizures Kill Neurons, and Is Cell Death Relevant to Epileptogenesis?** In: *Issues in Clinical Epileptology: A View from the Bench*, Hrsg. Scharfman, H. E. und Buckmaster, P. S. Springer Netherlands, Dordrecht, S. 109–122, doi:10.1007/978-94-017-8914-1_9.
- Dodel, R., Rosenow, F. und Hamer, H. M. (2007). **Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. Gesundheitsökonomische Evaluation einer chronischen Krankheit.** *Pharm Unserer Zeit* 36, 298–305, doi:10.1002/pauz.200600228.
- Douw, L., van Dellen, E., de Groot, M., Heimans, J. J., Klein, M., Stam, C. J. und Reijneveld, J. C. (2010). **Epilepsy is related to theta band brain connectivity and network topology in brain tumor patients.** *BMC neuroscience* 11, 103, doi:10.1186/1471-2202-11-103.
- Duncan, D., Vespa, P., W. Toga, A., USC Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, University of Southern California, 2025 Zonal Ave, Los Angeles, CA, 90033, USA, und ,Division of Neurosurgery and Department of Neurology, University of California at Los Angeles School of Medicine, 10833 LeConte Avenue, CHS 18-218, Los Angeles, CA, 90024, USA (2018). **Detecting features of epileptogenesis in EEG after TBI using unsupervised diffusion component analysis.** *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B* 23, 161–172, doi:10.3934/dcdsb.2018010.
- Edakawa, K., Yanagisawa, T., Kishima, H., Fukuma, R., Oshino, S., Khoo, H. M., Kobayashi, M., Tanaka, M. und Yoshimine, T. (2016). **Detection of Epileptic Seizures Using Phase-Amplitude Coupling in Intracranial Electroencephalography.** *Scientific Reports* 6, 1–8, doi:10.1038/srep25422.
- Eldeeb, S., Sybeldon, M., Akcakaya, M., Wozny, T., Pan, J., Richardson, M., Bagić, A. und Antony, A. (2018). **F134. Automated seizure detection using statistical CUSUM detector.** *Clinical Neurophysiology* 129, e117, doi:10.1016/j.clinph.2018.04.297.
- Elith, J., Leathwick, J. R. und Hastie, T. (2008). **A working guide to boosted regression trees.** *J Anim Ecology* 77, 802–813, doi:10.1111/j.1365-2656.2008.01390.x.
- Engel, J. und Pitkänen, A. (2020). **Biomarkers for epileptogenesis and its treatment.** *Neuropharmacology* 167, 107735, doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107735.
- Entscheidungsbaum** (2022). *Wikipedia*, URL: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Entscheidungsbaum&oldid=225896549> [Stand Oktober 2022].
- Ewell, L. A., Fischer, K. B., Leibold, C., Leutgeb, S. und Leutgeb, J. K. (2019). **The impact of pathological high-frequency oscillations on hippocampal network activity in rats with chronic epilepsy.** *eLife* 8, e42148, doi:10.7554/eLife.42148.
- FDA-NIH Biomarker Working Group (2016). **BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource**, Food and Drug Administration (US), Silver Spring (MD), URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> [Stand Oktober 2021].

- Feng, Y., Yang, H., Yue, Y. und Tian, F. (2020). **MicroRNAs and target genes in epileptogenesis**. *Epilepsia* *61*, 2086–2096, doi:10.1111/epi.16687.
- Féraud, R. und Clérot, F. (2002). **A methodology to explain neural network classification**. *Neural Networks*.
- Filaire, T. (2018). Medium, 28 Oktober 2018 Clustering on mixed type data, , URL: <https://towardsdatascience.com/clustering-on-mixed-type-data-8bbd0a2569c3> [Stand Oktober 2022].
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. und Wiebe, S. (2014a). **ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy**. *Epilepsia* *55*, 475–482, doi:10.1111/epi.12550.
- Fisher, R. S., Scharfman, H. E. und DeCurtis, M. (2014b). **How Can We Identify Ictal and Interictal Abnormal Activity?** In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**, S. 3–23, doi:10.1007/978-94-017-8914-1_1.
- França, A. S. C., Borgesius, N. Z., Souza, B. C. und Cohen, M. X. (2021). **Beta2 Oscillations in Hippocampal-Cortical Circuits During Novelty Detection**. *Front Syst Neurosci* *15*, 617388, doi:10.3389/fnsys.2021.617388.
- French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Mattson, R. H., Spencer, S. S. und Spencer, D. D. (1993). **Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination**. *Ann Neurol* *34*, 774–780, doi:10.1002/ana.410340604.
- Frey, M., Tanni, S., Perrodin, C., O’Leary, A., Nau, M., Kelly, J., Banino, A., Bendor, D., Lefort, J., Doeller, C. F. und Barry, C. (2021). **Interpreting wide-band neural activity using convolutional neural networks**. *eLife* *10*, e66551, doi:10.7554/eLife.66551.
- Gaspard, N., Hirsch, L. J., LaRoche, S. M., Hahn, C. D., Westover, M. B., und the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (2014). **Interrater agreement for Critical Care EEG Terminology**. *Epilepsia* *55*, 1366–1373, doi:10.1111/epi.12653.
- Ge, M., Wang, D., Dong, G., Guo, B., Gao, R., Sun, W., Zhang, J. und Liu, H. (2013). **Transient impact of spike on theta rhythm in temporal lobe epilepsy**. *Experimental Neurology* *250*, 136–142, doi:10.1016/j.expneurol.2013.09.023.
- Halawa, I., Andersson, T. und Tomson, T. (2011). **Hyponatremia and risk of seizures: A retrospective cross-sectional study: Seizures in Hyponatremia**. *Epilepsia* no-no, doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02939.x.
- Harris, S. und Harris, D. (2013). *Digital Design and Computer Architecture*. 721.
- Hashemi, K. (2018a). Event Detection, 2018 Event Classification with ECP19, , URL: https://www.opensourceinstruments.com/Electronics/A3018/Seizure_Detection.html [Stand Oktober 2021].
- Hashemi, K. (2018b). 2018 Event Classification with ECP20, , URL: https://www.opensourceinstruments.com/Electronics/A3018/Seizure_Detection.html#Event%20Classification%20with%20ECP20 [Stand Januar 2023].
- Hashemi, K. (2018c). 2018 Event Detection, , URL: https://www.opensourceinstruments.com/Electronics/A3018/Seizure_Detection.html [Stand Dezember 2022].
- Hirsch, L. J., Fong, M. W. K., Leitinger, M., LaRoche, S. M., Beniczky, S., Abend, N. S., Lee, J. W., Wusthoff, C. J., Hahn, C. D., Westover, M. B., Gerard, E. E., Herman, S. T., Haider, H. A., Osman, G., Rodriguez-Ruiz, A., Maciel, C. B., Gilmore, E. J., Fernandez, A., Rosenthal, E. S., Claassen, J., Husain, A. M., Yoo, J. Y., So, E. L., Kaplan, P. W., Nuwer, M. R., van Putten, M., Sutter, R., Drislane,

- F. W., Trinka, E. und Gaspard, N. (2021). **American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version**. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 38, 1–29, doi:10.1097/WNP.0000000000000806.
- Hirsch, L. J., LaRoche, S. M., Gaspard, N., Gerard, E., Svoronos, A., Herman, S. T., Mani, R., Arif, H., Jette, N., Minazad, Y., Kerrigan, J. F., Vespa, P., Hantus, S., Claassen, J., Young, G. B., So, E., Kaplan, P. W., Nuwer, M. R., Fountain, N. B. und Drislane, F. W. (2013). **American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version**. *J Clin Neurophysiol* 30, 1–27, doi:10.1097/WNP.0b013e3182784729.
- Huang, Z. (1998). **Extensions to the k-Means Algorithm for Clustering Large Data Sets with Categorical Values**. *Data Mining and Knowledge Discovery* 22.
- Huneau, C., Benquet, P., Dieuset, G., Biraben, A., Martin, B. und Wendling, F. (2013). **Shape features of epileptic spikes are a marker of epileptogenesis in mice**. *Epilepsia* 54, 2219–2227, doi:10.1111/epi.12406.
- Ishikawa, A., Mizuno, Y., Sakai, K., Maki, T., Tanaka, R., Oda, Y., Niimi, K. und Takahashi, E. (2020). **Kainic acid-induced seizures in the common marmoset**. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 525, 595–599, doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.121.
- Iwasaki, S., Sasaki, T. und Ikegaya, Y. (2021). **Hippocampal beta oscillations predict mouse object-location associative memory performance**. *Hippocampus* 31, 503–511, doi:10.1002/hipo.23311.
- Kane, N., Acharya, J., Beniczky, S., Caboclo, L., Finnigan, S., Kaplan, P. W., Shibasaki, H., Pressler, R. und van Putten, M. J. A. M. (2017). **A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017**. *Clinical Neurophysiology Practice* 2, 170–185, doi:10.1016/j.cnp.2017.07.002.
- Karoly, P. J., Freestone, D. R., Boston, R., Grayden, D. B., Himes, D., Leyde, K., Seneviratne, U., Berkovic, S., O'Brien, T. und Cook, M. J. (2016). **Interictal spikes and epileptic seizures: Their relationship and underlying rhythmicity**. *Brain* 139, 1066–1078, doi:10.1093/brain/aww019.
- Kaufman, S., Rosset, S. und Perlich, C. (2011). *Leakage in data mining: formulation, detection, and avoidance*. In: 2011.
- Khan, G. H., Ahmad Khan, N., Bin Altaf, M. A. und Ur Rehman Abid, M. (2021). **Classifying Single Channel Epileptic EEG data based on Sparse Representation using Shallow Autoencoder**. In: **2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)**, 1 November 2021, IEEE, Mexico, S. 643–646, doi:10.1109/EMBC46164.2021.9630714.
- Kienzler-Norwood, F., Costard, L., Sadangi, C., Müller, P., Neubert, V., Bauer, S., Rosenow, F. und Norwood, B. A. (2017). **A novel animal model of acquired human temporal lobe epilepsy based on the simultaneous administration of kainic acid and lorazepam**. *Epilepsia* 58, 222–230, doi:10.1111/epi.13579.
- Kilias, A., Häussler, U., Heining, K., Froriep, U. P., Haas, C. A. und Egert, U. (2018). **Theta frequency decreases throughout the hippocampal formation in a focal epilepsy model**. *Hippocampus* 28, 375–391, doi:10.1002/hipo.22838.
- Klotz, K. A., Sag, Y., Schönberger, J. und Jacobs, J. (2021). **Scalp Ripples Can Predict Development of Epilepsy After First Unprovoked Seizure in Childhood**. *Ann Neurol* 89, 134–142, doi:10.1002/ana.25939.

- Kreuzer, M., Polta, S., Gapp, J., Schuler, C., Kochs, E. F. und Fenzl, T. (2015). **Sleep scoring made easy - Semi-automated sleep analysis software and manual rescoring tools for basic sleep research in mice.** *MethodsX* 2, 232–240, doi:10.1016/j.mex.2015.04.005.
- Kruse, R. (1990). **[Psychomotor epilepsy: phenomenology, localization, pathogenesis and therapy].** *Schweiz Rundsch Med Prax* 79, 757–766.
- Kuhn, M. (2008). **caret Package.** *Journal Of Statistical Software* 28, 1–26.
- Lee, D. A., Lee, H.-J., Park, B. S., Lee, Y. J. und Park, K. M. (2021). **Can we predict anti-seizure medication response in focal epilepsy using machine learning?** *Clin Neurol Neurosurg* 211, 107037, doi:10.1016/j.clineuro.2021.107037.
- Lee, S.-M. und Abbott, P. A. (2003). **Bayesian networks for knowledge discovery in large datasets: basics for nurse researchers.** *Journal of Biomedical Informatics* 36, 389–399, doi:10.1016/j.jbi.2003.09.022.
- Lehongre, K., Lambrecq, V., Whitmarsh, S., Frazzini, V., Cousyn, L., Soleil, D., Fernandez-Vidal, S., Mathon, B., Houot, M., Lemaréchal, J.-D., Clemenceau, S., Hasboun, D., Adam, C. und Navarro, V. (2022). **Long-term deep intracerebral microelectrode recordings in patients with drug-resistant epilepsy: Proposed guidelines based on 10-year experience.** *NeuroImage* 254, 119116, doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119116.
- Lévesque, M., Avoli, M. und Bernard, C. (2016). **Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration.** *Journal of Neuroscience Methods* 260, 45–52, doi:10.1016/j.jneumeth.2015.03.009.
- Lisman, J. E. und Jensen, O. (2013). **The Theta-Gamma Neural Code.** *Neuron* 77, 1002–1016, doi:10.1016/j.neuron.2013.03.007.
- Löscher, W. (2021). **Single-Target Versus Multi-Target Drugs Versus Combinations of Drugs With Multiple Targets: Preclinical and Clinical Evidence for the Treatment or Prevention of Epilepsy.** *Front Pharmacol* 12, 730257, doi:10.3389/fphar.2021.730257.
- Löscher, W., Hirsch, L. J. und Schmidt, D. (2015). **The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy — Traditional view versus new concepts.** *Epilepsy & Behavior* 52, 78–92, doi:10.1016/j.yebeh.2015.08.037.
- Lowenstein, D. H., Bleck, T. und Macdonald, R. L. (1999). **It's time to revise the definition of status epilepticus.** *Epilepsia* 40, 120–122, doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x.
- Lu, D., Bauer, S., Neubert, V., Costard, L. S., Rosenow, F. und Triesch, J. (2019). **A Deep Residual Neural Network Based Framework for Epileptogenesis Detection in a Rodent Model with Single-Channel EEG Recordings.** In: **2019 12th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI)**, Oktober 2019, IEEE, Suzhou, China, S. 1–6, doi:10.1109/CISP-BMEI48845.2019.8965693.
- Lu, D., Bauer, S., Neubert, V., Costard, L. S., Rosenow, F. und Triesch, J. (2020a). *Staging Epileptogenesis with Deep Neural Networks*, URL: <http://arxiv.org/abs/2006.09885> [Stand Dezember 2022].
- Lu, D., Bauer, S., Neubert, V., Costard, L. S., Rosenow, F. und Triesch, J. (2020b). **Towards Early Diagnosis of Epilepsy from EEG Data.** arXiv:200606675 [cs, eess, stat], URL: <http://arxiv.org/abs/2006.06675> [Stand März 2022].
- Marcelin, B., Chauvière, L., Becker, A., Migliore, M., Esclapez, M. und Bernard, C. (2009). **H Channel-Dependent Deficit of Theta Oscillation Resonance and Phase Shift in Temporal Lobe Epilepsy.** *Neurobiology of Disease* 33, 436–447, doi:10.1016/j.nbd.2008.11.019.

- Marescaux, C. und Vergnes, M. (1995). **Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg (GAERS)**. *Ital J Neuro Sci* 16, 113–118, doi:10.1007/BF02229083.
- MARTIS, R. J., TAN, J. H., CHUA, C. K., LOON, T. C., YEO, S. W. J. und TONG, L. (2015). **EPILEPTIC EEG CLASSIFICATION USING NONLINEAR PARAMETERS ON DIFFERENT FREQUENCY BANDS**. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 15, 1550040, doi:10.1142/S0219519415500402.
- Mason, L., Baxter, J., Bartlett, P. und Freaun, M. (1999). **Boosting Algorithms as Gradient Descent**. In: **Advances in Neural Information Processing Systems**, 1999, MIT Press, URL: <https://papers.nips.cc/paper/1999/hash/96a93ba89a5b5c6c226e49b88973f46e-Abstract.html> [Stand Oktober 2022].
- Matzen, J. (2004). *Untersuchungen zur Epileptogenese nach experimentellem Status epilepticus in vivo.*, URL: <http://edoc.hu-berlin.de/docviews/abstract.php?id=20730>.
- Mayer, K. und Arns, M. (2016). **Electroencephalogram Neurofeedback: Application in ADHD and Epilepsy**. *Psychiatric Annals* 46, 594–600, doi:10.3928/00485713-20160906-01.
- Medvedev, A. V. (2001). **Temporal binding at gamma frequencies in the brain: paving the way to epilepsy?** *Australas Phys & Eng Sci Med* 24, 37–48, doi:10.1007/BF03178284.
- Medvedev, A. V., Murro, A. M. und Meador, K. J. (2011). **Abnormal interictal gamma activity may manifest a seizure onset zone in temporal lobe epilepsy**. *International journal of neural systems* 21, 103–114, doi:10.1142/S0129065711002699.
- Milikovsky, D. Z., Weissberg, I., Kamintsky, L., Lippmann, K., Schefenbauer, O., Frigerio, F., Rizzi, M., Sheintuch, L., Zelig, D., Ofer, J., Vezzani, A. und Friedman, A. (2017). **Electrocorticographic Dynamics as a Novel Biomarker in Five Models of Epileptogenesis**. *The Journal of Neuroscience* 37, 4450–4461, doi:10.1523/JNEUROSCI.2446-16.2017.
- Miziak, B., Konarzewska, A., Ułamek-Kozioł, M., Dudra-Jastrzębska, M., Pluta, R. und Czuczwar, S. J. (2020). **Anti-Epileptogenic Effects of Antiepileptic Drugs**. *IJMS* 21, 2340, doi:10.3390/ijms21072340.
- Montavon, G., Samek, W. und Müller, K.-R. (2018). **Methods for interpreting and understanding deep neural networks**. *Digital Signal Processing* 73, 1–15, doi:10.1016/j.dsp.2017.10.011.
- Moradi, H. (2020). *An Application of Artificial Intelligence in Detection of the Preictal Stage*. Master. Universitaet Rostock, Rostock.
- Mukaka, M. M. (2012). *Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research*. 3.
- Naze, S., Tang, J., Kozloski, J. R. und Harrer, S. (2021). **Features importance in seizure classification using scalp EEG reduced to single timeseries**. In: **2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)**, 1 November 2021, IEEE, Mexico, S. 329–332, doi:10.1109/EMBC46164.2021.9630398.
- Neubert, V. (2015). *Untersuchungen zur Epileptogenese in Ratten nach elektrischer Tractus-perforans-Stimulation*. Master Thesis. Philipps University Marburg.
- Nizinska, K., Szydłowska, K., Vouros, A., Kiryk, A., Stepniak, A., Vasilaki, E. und Lukasiuk, K. (2021). **Behavioral characteristics as potential biomarkers of the development and phenotype of epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy**. *Sci Rep* 11, 8665, doi:10.1038/s41598-021-88088-9.
- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Maugulière, F., Sakamoto, A. und Westmoreland, B. (2005). **Glossar der meistgebrauchten Begriffe in der klinischen Elektroenzephalographie und Vorschläge für die EEG-Befunderstellung***. *Z Epileptol* 18, 71–77, doi:10.1007/s10309-005-0127-3.

- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Sakamoto, A. und Westmoreland, B. (2004). **A Glossary of Terms Most Commonly Used by Clinical Electroencephalographers and Proposal for the Report Form for the EEG Findings.** *Klinische Neurophysiologie* 35, 5–21, doi:10.1055/s-2003-812583.
- Norwood, B. A., Bauer, S., Wegner, S., Hamer, H. M., Oertel, W. H., Sloviter, R. S. und Rosenow, F. (2011). **Electrical stimulation-induced seizures in rats: A „dose- response“ study on resultant neurodegeneration.** *Epilepsia* 52, e109-12, doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03159.x.
- Nurse, E. S., John, S. E., Freestone, D. R., Oxley, T. J., Ung, H., Berkovic, S. F., O’Brien, T. J., Cook, M. J. und Grayden, D. B. (2018). **Consistency of Long-Term Subdural Electrocorticography in Humans.** *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 65, 344–352, doi:10.1109/TBME.2017.2768442.
- O’Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J. und Maguire, E. a (1998). **Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus.** *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 353, 1333–1340, doi:10.1098/rstb.1998.0287.
- Partitioning Around Medoids (Program PAM)** (1990). In: **Wiley Series in Probability and Statistics**, Hrsg. Kaufman, L. und Rousseeuw, P. J. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, S. 68–125, doi:10.1002/9780470316801.ch2.
- Parvez, M. Z. und Paul, M. (2014). **EEG signal classification using frequency band analysis towards epileptic seizure prediction.** In: **16th Int’l Conf. Computer and Information Technology**, März 2014, IEEE, Khulna, S. 126–130, doi:10.1109/ICCITechn.2014.6997315.
- Pavlova, M. K., Shea, S. A. und Bromfield, E. B. (2004). **Day/night patterns of focal seizures.** *Epilepsy & Behavior* 5, 44–49, doi:10.1016/j.yebeh.2003.10.013.
- Pearce, P. S., Friedman, D., LaFrancois, J. J., Iyengar, S. S., Fenton, A. a., MacLusky, N. J. und Scharfman, H. E. (2014). **Spike-wave discharges in adult Sprague–Dawley rats and their implications for animal models of temporal lobe epilepsy.** *Epilepsy & Behavior* 32, 121–131, doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.004.
- Pitkänen, A. und Lukasiuk, K. (2011). **Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets.** *The Lancet Neurology* 10, 173–186, doi:10.1016/S1474-4422(10)70310-0.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Edward Dudek, F. und Staley, K. J. (2015). **Epileptogenesis.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5, doi:10.1101/cshperspect.a022822.
- Prince, D. A. (2012). **Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Epilepsy.** *Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies.*
- Racine, R. J. (1972). **Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure.** *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 32, 281–294, doi:10.1016/0013-4694(72)90177-0.
- Raedt, R., Van Dycke, A., Van Melkebeke, D., De Smedt, T., Claeys, P., Wyckhuys, T., Vonck, K., Wadman, W. und Boon, P. (2009). **Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat.** *Acta Neurologica Scandinavica* 119, 293–303, doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01108.x.
- Ratner, B. (2009). **The correlation coefficient: Its values range between +1/–1, or do they? J Target Meas Anal Mark** 17, 139–142, doi:10.1057/jt.2009.5.
- Rizzi, M., Brandt, C., Weissberg, I., Milikovsky, D. Z., Pauletti, A., Terrone, G., Salamone, A., Frigerio, F., Löscher, W., Friedman, A. und Vezzani, A. (2019). **Changes of dimension of EEG/ECOG nonlinear dynamics predict epileptogenesis and therapy outcomes.** *Neurobiology of Disease* 124, 373–378, doi:10.1016/j.nbd.2018.12.014.

- Rosenow, F., Weber, J., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), und Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN) (2021). **[S2k guidelines: status epilepticus in adulthood : Guidelines of the German Society for Neurology]**. *Nervenarzt* 92, 1002–1030, doi:10.1007/s00115-020-01036-2.
- Sanei, S. (2013). *Adaptive Processing of Brain Signals*, John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK, doi:10.1002/9781118622162.
- Schirrmester, R. T., Springenberg, J. T., Fiederer, L. D. J., Glasstetter, M., Eggenesperger, K., Tangermann, M., Hutter, F., Burgard, W. und Ball, T. (2017). **Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization**. *Human Brain Mapping* 38, 5391–5420, doi:10.1002/hbm.23730.
- Schmeiser, B., Li, J., Brandt, A., Zentner, J., Doostkam, S. und Freiman, T. M. (2017). **Different mossy fiber sprouting patterns in ILAE hippocampal sclerosis types**. *Epilepsy Research* 136, 115–122, doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.08.002.
- Shahpari, M., Hajji, M., Mirnajafi-Zadeh, J. und Setoodeh, P. (2022). **Modeling plasticity during epileptogenesis by long short term memory neural networks**. *Cogn Neurodyn* 16, 401–409, doi:10.1007/s11571-021-09698-7.
- Siebenbrodt, K., Schütz, V., Costard, L. S., Neubert, V., Alvarez-Fischer, D., Seidel, K., Schmeck, B., Meuth, S. G., Rosenow, F. und Bauer, S. (2022). **Hippocampal Cytokine Release in Experimental Epileptogenesis—A Longitudinal In Vivo Microdialysis Study**. *Brain Sciences* 12, doi:https://doi.org/10.3390/brainsci12050677.
- Singh, D. R. K. und Singh, A. K. (2014). *Frequency Analysis of Healthy & Epileptic Seizure in EEG using Fast Fourier Transform. 2*.
- Singh, M. und Kaur, S. (2012). *FREQUENCY BAND SEPARATION FOR EPILEPSY DETECTION USING EEG*.
- Sloviter, R. S. (2008). **Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: The importance of the “latent period” and other concepts**. *Epilepsia* 49, 85–92, doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01931.x.
- Sloviter, R. S., Bumanglag, A. V., Schwarcz, R. und Frotscher, M. (2010). **Abnormal dentate gyrus network circuitry in temporal lobe epilepsy**. *Epilepsia* 51, 41, doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02827.x.
- Staba, R. J. (2012). **Normal and Pathologic High-Frequency Oscillations**. *Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies* 1, 1–16, doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02807.x.
- Stam, C. J., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P. A., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W. und Scheltens, P. (2006). **Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer’s disease**. *NeuroImage* 32, 1335–1344, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.033.
- Strzelczyk, A., Reese, J. P., Dodel, R. und Hamer, H. M. (2008). **Cost of Epilepsy: A Systematic Review**. *PharmacoEconomics* 26, 463–476, doi:10.2165/00019053-200826060-00002.
- Szaflarski, J., Nazzal, Y. und Dreer, L. (2014). **Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options**. *NDT* 1469, doi:10.2147/NDT.S50421.
- Szepannek, G. (2019). **clustMixType: User-Friendly Clustering of Mixed-Type Data in R**. *The R Journal* 10, 200, doi:10.32614/RJ-2018-048.
- Tacke, M., Janson, K., Vill, K., Heinen, F., Gerstl, L., Reiter, K. und Borggraefe, I. (2022). **Effects of a reduction of the number of electrodes in the EEG montage on the number of identified seizure patterns**. *Sci Rep* 12, 4621, doi:10.1038/s41598-022-08628-9.

- Télliez-Zenteno, J. F., Dhar, R. und Wiebe, S. (2005). **Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis.** *Brain* 128, 1188–1198, doi:10.1093/brain/awh449.
- Thomschewski, A., Hincapié, A.-S. und Frauscher, B. (2019). **Localization of the Epileptogenic Zone Using High Frequency Oscillations.** *Front Neurol* 10, 94, doi:10.3389/fneur.2019.00094.
- Tort, A. B. L., Komorowski, R. W., Manns, J. R., Kopell, N. J. und Eichenbaum, H. (2009). **Theta–gamma coupling increases during the learning of item–context associations.** *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 20942–20947, doi:10.1073/pnas.0911331106.
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S. und Lowenstein, D. H. (2015). **A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus.** *Epilepsia* 56, 1515–1523, doi:10.1111/epi.13121.
- Trinka, E. und Leitinger, M. (2015). **Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus?** *Epilepsy and Behavior* 49, 203–222, doi:10.1016/j.yebeh.2015.05.005.
- Venables, W. N. und Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S*, Springer New York, New York, NY, doi:10.1007/978-0-387-21706-2.
- Vetkas, A., Fomenko, A., Germann, J., Sarica, C., Iorio-Morin, C., Samuel, N., Yamamoto, K., Milano, V., Cheyuo, C., Zemmar, A., Elias, G., Boutet, A., Loh, A., Santyr, B., Gwun, D., Tasserie, J., Kalia, S. K. und Lozano, A. M. (2022). **Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus.** *Epilepsia* 63, 513–524, doi:10.1111/epi.17157.
- Weng, O. Y., Li, Y. und Wang, L.-Y. (2022). **Modeling Epilepsy Using Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Neuronal Cultures Carrying Mutations in Ion Channels and the Mechanistic Target of Rapamycin Pathway.** *Front Mol Neurosci* 15, 810081, doi:10.3389/fnmol.2022.810081.
- Whishaw, I. Q. und Vanderwolf, C. H. (1973). **Hippocampal EEG and behavior: changes in amplitude and frequency of RSA (theta rhythm) associated with spontaneous and learned movement patterns in rats and cats.** *Behavioral biology* 8, 461–484, doi:10.1016/S0091-6773(73)80041-0.
- Willems, L. M., Hochbaum, M., Frey, K., Schulz, J., Menzler, K., Langenbruch, L., Kovac, S., Immsch, I., Podewils, F., Hamacher, M., Siebenbrodt, K., Rosenow, F., Reese, J. und Strzelczyk, A. (2022). **Multicenter, cross-sectional study of the costs of illness and cost-driving factors in adult patients with epilepsy.** *Epilepsia* epi.17174, doi:10.1111/epi.17174.
- Williams, P. a, White, A. M., Clark, S., Ferraro, D. J., Swiercz, W., Staley, K. J. und Dudek, F. E. (2009). **Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus.** *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29, 2103–2112, doi:10.1523/JNEUROSCI.0980-08.2009.
- Williamson, P. D., French, J. A., Thadani, V. M., Kim, J. H., Novelly, R. A., Spencer, S. S., Spencer, D. D. und Mattson, R. H. (1993). **Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology.** *Ann Neurol* 34, 781–787, doi:10.1002/ana.410340605.
- World Health Organization (2021). 23 September 2021 Epilepsy, , URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> [Stand September 2021].
- Yaksi, E., Jamali, A., Diaz Verdugo, C. und Jurisch-Yaksi, N. (2021). **Past, present and future of zebrafish in epilepsy research.** *The FEBS Journal* 288, 7243–7255, doi:10.1111/febs.15694.

Yeh, C.-C. M. (2018). *Towards a Near Universal Time Series Data Mining Tool: Introducing the Matrix Profile.*, URL: <http://arxiv.org/abs/1811.03064>.

Zhou, M., Tian, C., Cao, R., Wang, B., Niu, Y., Hu, T., Guo, H. und Xiang, J. (2018). **Epileptic Seizure Detection Based on EEG Signals and CNN.** *Front Neuroinform* 12, 95, doi:10.3389/fninf.2018.00095.

Zschocke, S. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie*, Hrsg. Zschocke, S. und Hansen, H.-C., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, doi:10.1007/978-3-642-19943-1.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde vor Drucklegung der Pflichtexemplare entfernt.

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren in:

Marburg

Bauer, Bauer, Bertoune, Brandt, Brehm, Daut, Decher, Elsässer, Green, Greene, Halaszovich, Jansen, Lillig, Lohöfer, Lohoff, Maisner, Milani, Mühlenhoff, Müller, Müller-Brüsselbach, Oberwinckler, Oliver, Plant, Preisig-Müller, Ringer, Ringer, Rosenow, Schäfer, Schmeck, Schütz, Sommer, Steinhoff, Suske, Westermann, Wrocklage, Yu

Rostock

Kirschstein, Köhling, Noack

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des EU-finanzierten Kooperationsprojekts „European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013): MicroRNAs in the Pathogenesis, Treatment and Prevention of Epilepsy (EpimiRNA)“, koordiniert von Prof. Dr. F. Rosenow und Prof. D. Henshall PhD, erstellt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rosenow für meine Aufnahme in seine Arbeitsgruppe Translationale Epileptologie, für die Überlassung des Promotionsthemas sowie eine sehr zeitnahe und hilfreiche Unterstützung in der Fertigstellungsphase der Dissertation.

Dem Leiter der Arbeitsgruppe Translationale Epileptologie, Herrn Dr. Sebastian Bauer, danke ich sehr für die stetige Bereitschaft zur Unterstützung und umfassende Betreuung des Promotionsvorhabens.

Meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Lara Costard, Silke Caspari, Dr. Nora Kalabrezi, Dr. Braxton Norwood, Dr. Kai Siebenbrodt und Christian Siebert bin ich dankbar für die stets angenehme, kollegiale und fruchtbare Zusammenarbeit im Rahmen der Tierversuche. Dem Tierpflegeteam um Guido Schemken und Dieter Schäfer sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der technischen Werkstätten des Fachbereichs Medizin Marburg möchte ich für die umsichtige Unterstützung bei den Laborarbeiten danken.

Special thanks go to Kevan Hashemi and Teunis van Beelen for providing incredibly fast and competent support for their open source hardware and software.

Nicht nur, aber besonders meinen Eltern bin ich für die große Geduld während der langen Fertigstellungszeit der Dissertation zu sehr viel Dank verpflichtet.

Ehrenwörtliche Erklärung

Die ehrenwörtliche Erklärung wurde vor Drucklegung der Pflichtexemplare entfernt.