

## 중첩경련 실험동물모델에서 경련단계에 따른 뇌파의 리아프노프 지수를 이용한 예비연구

### A Preliminary Study for the Estimation of the First Positive Lyapunov Exponent of the EEG in Experimental Status Epilepticus Rats

이광수<sup>1,2</sup> · 김영인<sup>1,2</sup> · 이상봉<sup>1</sup> · 김대진<sup>3</sup> · 정재승<sup>4</sup> · 김수용<sup>4</sup>

Kwang-Soo Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Yeong-In Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Sang-Bong Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Dai-Jin Kim, M.D.<sup>3</sup>, Jae-Seung Jeong, Ph.D.<sup>4</sup> and Soo-Yong Kim, Ph.D.<sup>4</sup>

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : The hypothesis that the brain is a nonlinear dynamic system exhibiting deterministic chaos has offered new methods to the investigation of information processing in the brain by analysis and classification of EEG signals. We used the first positive Lyapunov exponent (L1) which is one of indicator of nonlinear dynamic to evaluate the brain function in chemical seizure models. **Methods** : Lithium-Pilocarpine induced seizure model and kainic acid induced seizure model are used. From serial EEG according to seizure stages, 32.768 sec of data (16,384 data points) were recorded and digitized by a 12-bit analog-digital converter in an IBM PC. The data from serial EEG according to seizure stages were analyzed for determining the L1. We used the time delays calculated by the method of mutual information to reconstruct the attractor. Time delays of 46-58 msec and embedding dimensions of 13-19 were used for chemical seizure models. The L1 were calculated for 4 channels. **Results** : The averaged values of L1 were serially decreased in both lithium-pilocarpine model and kainic acid model according to increasing seizure stages. **Conclusions** : Our results reveal the decrease of the chaotic activity according to increasing seizure stage. It is suggested that the brain has decreased information processing and a less flexible neural network during seizure. However further evaluation is required because the significance of these changes are not confirmed. (J Korean Epilep Soc 3 : 150-154, 1999)

**KEY WORDS** : Lyapunov exponent · Electroencephalogram · Status epilepticus · Chaos · Lithium-pilocarpine · Kainic acid.

#### 서론

1985년 Babloyantz 등<sup>1)</sup>이 수면주기동안 얻은 수면 2단계와 4단계의 뇌파에서 카오스적 끌개(chaotic attractor)

<sup>1)가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실</sup>

Department of Neurology<sup>1</sup>, The Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2)가톨릭대학교 의과대학연구원 겸임연구원</sup>

Catholic Research Institutes of Medical Science<sup>2</sup>, Seoul, Korea

<sup>3)가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실</sup>

Department of Psychiatry<sup>3</sup>, The Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>4)한국과학기술원 물리학과</sup>

Department of Physics<sup>4</sup>, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Taejon, Korea

교신저자 : 김영인, 137-040 서울 서초구 반포동 505번지

TEL : (02) 590-2093 · FAX : (02) 599-9686

E-mail : nuyikim@cmc.cuk.ac.kr

가 있음을 보고한 이후 비선형적 방법(nonlinear method)을 이용한 많은 연구들을 통하여 뇌파는 저차원의(low dimension)의 카오스적 성상을 가진 신호임이 밝혀졌다. 이들 연구에 따르면 뇌파는 제한된 비정수 상관차원과 양의 리아프노프 지수를 지니며 이러한 비선형성 측정에 의해 카오스적 성상을 정량화할 수 있다고 하였다.<sup>2-5)</sup> 이와 반대로 뇌파는 저차원의 카오스 신호가 아니라는 근거를 제시한 보고들도 있다.<sup>6-8)</sup> 지금까지 뇌파가 저차원의 카오스계 또는 linear stochastic system에 의하여 형성되는지 규명할 수 없다 하더라도 뇌파의 비선형적 분석은 뇌의 다른 생리적 상태를 비교하는 유용한 지표가 된다고 증명되었고,<sup>9)</sup> 어떤 뇌기능을 수행하는데 관련된 작용기전을 비선형적 역동(non-linear dynamics)으로 설명할 수 있다는 가능성을 제시하였다.<sup>3)10)19)</sup> 상관차원으로 분석한 결과 간질성 경련, 혼수, 치매 같은 병적 상태에서는 뇌파는 감소된 카오스적

활동을 보인 반면 정상 각성상태에서는 높은 카오스적 활동 양상을 보였다.<sup>11)14)18-22)</sup>

이에 저자들은 카이닉산, 리튬-필로카르핀으로 유발된 흰 쥐 경련모델에서 경련단계에 따른 뇌파의 변화를 관찰하고 리아프노프 지수(Lyapunov exponent)를 이용하여 카오스적 역동성을 비교해 보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 재 료

#### 1) 실험동물

실험동물로는 Sprague-Dawley계의 흰쥐로 6주 이상 동일한 조건으로 사육한 몸무게 250~300 g의 건강한 수컷을 사용하였으며 실험기간 중 사료는 시판 고형사료(제일 사료 주식회사)를 먹여 사육하였다.

#### 2) 약 제

사용한 약제중 kainic acid, lithium chloride, methylscopolamine hydrochloride 및 pilocarpine hydrochloride 는 미국 Sigma 회사, ketamine은 유한양행, xylene은 한국 바이엘 화학주식회사에서 각각 구입하여 사용하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 중첩경련의 유발

리튬-필로카르핀 모델(n=1)은 리튬을 증류수에 녹여 복강내에 주사하고(3 mEq/kg) 24시간후 항콜린 작용을 위해 methylscopolamine을 복강내 주사한 다음(1 mg/kg) 필로카르핀(30 mg/ml in 0.9% saline)을 복강내 주사하였고(30 mg/kg), 카이닉산 모델(n=1)은 카이닉산을 증류수에 녹여(10 mg/ml) 복강내에 주사하여(12 mg/kg) 중첩경련을 유발시켰다. 이와 같이 유발된 중첩경련을 4시간 동안 유지하였다.

#### 2) 뇌파의 측정과 디지털화

뇌파의 측정을 위한 사전치치로서 실험동물에 ketamine (87 mg/kg)과 xylene(13 mg/kg)을 복강내에 주사하여 마취시킨 뒤 정위고정기(stereotaxic frame)를 이용하여 두개골을 노출시킨 뒤 경막의 전극을 좌우 전두엽과 두정엽 부위에 삽입하고 골 시멘트(bone cement)와 치과용 아크릴(dental acryl)로 고정시킨 뒤 피부를 봉합하였다. 이렇게 전극을 삽입한 다음 실험동물이 수술에서 회복되는 1주

일 후 중첩경련을 유발시켰다.

뇌파기는 일본의 Nihon Kohden사의 모델 EEG-4421K이 있으며 시 상수는 0.1초, 민감도는 7  $\mu$ V/mm, 고주파 여과는 35 Hz로 설정하였고 출력 단자는 국제 10~20 뇌파 측정체에 따른 Fp<sub>1</sub>, Fp<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub>(리튬-필로카르핀 모델), C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>(카이닉산모델)의 8개 전극을 사용하였다.

눈으로 관찰하여 비교적 인위파나 잡음이 적고 안정된 상태에서의 뇌파 아날로그 신호를 출력단자에 연결된 개인용 컴퓨터에 설치한 아날로그-디지털 전환기를 통하여 32.678초 동안 500 Hz의 표본 추출 빈도로 연속적으로 디지털화 시키는 프로그램을 이용하여 자료를 수집하였다.

#### 3) 최대 양수 리아프노프 지수 계산

리아프노프 지수는 초기 조건에의 민감한 의존성, 곧 위상공간에서 인접한 궤적이 상호 떨어져 가려는 경향을 나타낸 지수로서, 예측 불가능성 자체를 측정하기 위한 매개변수이다.<sup>23)</sup> 한 계에서의 리아프노프 지수는 끌개의 위상공간에서 늘어나고, 수축되고, 접혀지는 가운데서의 상충되는 효과들이 시간이 지남에 따라 궤적(phase trajectory)을 형성하게 되는데 카오스계인 경우 이 궤적은 초기값이 약간만 달라지더라도 달라지기 전의 궤적과는 매우 다른 궤적을 따라 움직이는 특징이 있다. 이때 위상공간에서 다른 초기 위치 사이의 작은 거리가 시간이 지남에 따라 얼마나 지수함수적으로 멀어지면서 발산하는지를 정량적으로 나타낼 수 있는데, 이를 리아프노프 지수라 한다.

계의 리아프노프 지수 값 중에 양의 값이 있으면, 그 계는 초기조건에 민감한 발산 특징을 지니는 카오스계임이 확인되는 셈이며, 리아프노프 지수 값이 클수록 발산정도가 더 큼을 의미한다.<sup>23)</sup> 뇌파 신호가 카오스계라면 양수의 리아프노프 지수(largest Lyapunov Exponent)를 지니게 되는데, 그 값의 크기가 그 상태의 뇌 시스템의 외부적인 자극에 얼마나 민감한 지를 보여주는 것이다.

뇌파 신호로부터 리아프노프 지수 값을 구하기 위해서는 위상공간에 운동궤적을 구현하고 가까이 있는 두 점 사이의 거리를 구한 후 단위 시간이 지난 후에 그러한 두 점 사이의 떨어진 거리와의 적당한 관련비를 계산하는데, 이러한 작업을 궤적위의 모든 점에서 반복하여 그 평균값을 구하여 측정을 하게 된다.<sup>23)</sup> 이에 따라 저자들은 Takens<sup>24)</sup>에 의해 고안된 지연좌표를 이용하여 위상공간을 구성하였으며 상호 정보 방법에 의해 계산된 시간지연을 이용하여 분석하였다.

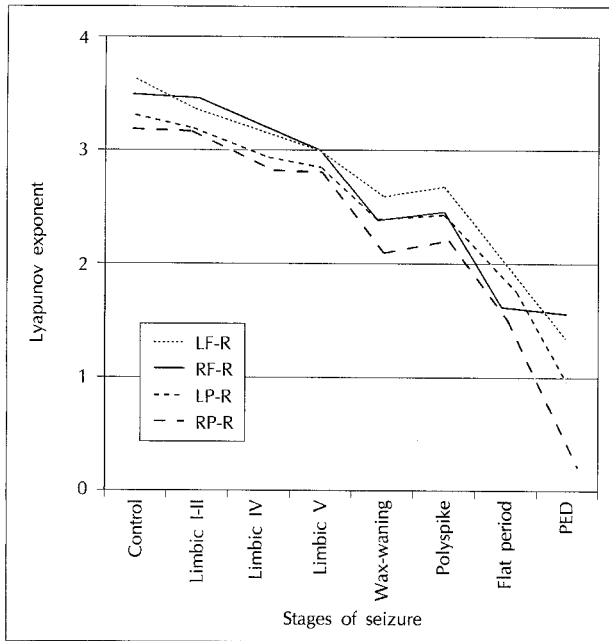


Fig. 1. The positive Lyapunov exponents according to changes of EEG in lithium-pilocarpine model. The positive Lyapunov exponents are progressively decreased according to the progression of the seizure.

각각의 중첩경련모델 한 개체에서 경련단계에 따라 얻은 뇌파로 모든 전극에서 최대 양수 리아프노프 지수( $L_1$ )를 계산하였다. 적절한 전개시간(EVOLV)은  $1/e$  분광주기를 이용하였고 대략 200 msec이었다.

본 계산 과정에 관하여는 저자들의 다른 연구<sup>25)</sup>에 잘 기술되어 있다.

## 결 과

### 1. 리튬-필로카르핀 경련모델

경련양상은 변연계 경련을 하다가 전신성 경련성 중첩경련으로 이행하는데 특징적인 5단계의 뇌파변화, 즉 1) discrete seizure(limbic seizure stage, IV), 2) wax and waning pattern(limbic seizure V), 3) continuous polyspikes(이후 status epilepticus), 4) continuous polyspikes with flat period, 5) periodic epileptiform discharge 등을 동반하였다.

각 단계별 Lyapunov exponent는 변연계 경련에서 전신성 중첩경련으로 이행함에 따라 점차 감소하는 경향을 보였다(Fig. 1).

### 2. 카이닉산 경련모델

경련양상은 변연계 경련이 stage I부터 stage V까지 점진

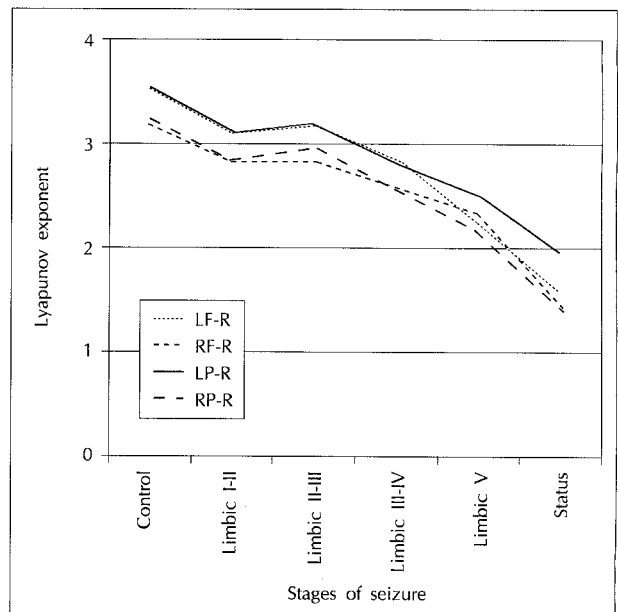


Fig. 2. The positive Lyapunov exponents according to changes of EEG in kainic acid model. The positive Lyapunov exponents are progressively decreased according to the progression of the seizure.

적으로 이행되는데 stage I-II, stage II-III, stage II-III-IV, stage II-III-IV-V, stage IV-V 등 처음에는 낮은 단계로만 시작하고 시간이 경과함에 따라 낮은 단계에서 높은 단계로 이행되는 kindling 때 나타나는 경련양상을 보이다가 약 3시간 이후에는 전신성 경련성 중첩경련을 보였다. 뇌파는 polyspike가 나타나고 극파와 서파(spike and wave)가 뒤이어 보였으며 경련이 멈추면서 정상뇌파를 보이다 다시 polyspike-극파와 서파-정상뇌파 양상으로 나타났고 경련이 진행해도 뇌파의 양상은 별로 변화되지 않았으며 중첩경련이 나타날 때까지는 이런 양상이 반복되었다.

각 경련단계별 리아프노프 지수는 경련단계가 높아질수록 감소하는 경향을 보였다(Fig. 2).

## 고 찰

기존의 주파수 분석과 지형화 분석을 이용한 선형적 분석은 두뇌기능을 관찰하는데 한계가 있어 새로운 패러다임을 이용하여 뇌파를 비선형적으로 분석하려는 노력이 지속되고 있다.<sup>26)</sup> 두뇌가 카오스적 성상을 가진 비선형 역동계라는 가설은 뇌파 신호의 분석을 통하여 두뇌의 정보처리 과정을 연구하는데 있어 새로운 분석방법을 제공하고 있다. 그러나 뇌파가 저차원의 카오스적인 신호가 아니라는 의견도 있다.<sup>6-8)</sup> Osborne과 Provenzale<sup>6)</sup>는 카오스계가 아닌

1/f상 선형 추측계인 백색잡음의 경우도 제한된 비정수 상관차원을 나타내는 것을 증명하였고, Theiler 등<sup>7)</sup>은 대리자료 방법(surrogate data analysis)을 이용하여 뇌파의 저차원 카오스에 의해 나타나는 것이 아니라고 주장하였다. 또한 Pritchard 등<sup>8)</sup>도 정상 안정상태에서 뇌파는 비선형적이기는 하지만 이것이 곧 저차원 카오스적 신호를 의미하는 것은 아니라고 하였다. 이와 같이 뇌파가 저차원 비선형 역동에 의한 것인지 선형 추측계에 의한 신호인지는 아직 논란이 되고있다. 그러나 어떠한 경우에도 뇌파의 비선형적 분석인 상관차원과 리아프노프 지수(L<sub>1</sub>)의 측정은 생리학적 상태를 상대적으로 비교하는데 있어서 유용하다고 할 수 있다.<sup>9)</sup> 이런 방법들은 두뇌 기능의 근원적인 기전이 비선형계에 의해 설명될 수 있다는 가능성을 제시한다는 면에서 의미가 있다.<sup>3)10-13)15-17)19)</sup>

간질의 진단에는 뇌파가 매우 중요하다. 지금까지 간질환자의 뇌파를 이용하여 비선형적 분석을 한 보고들이 많이 있다.<sup>10)11)27-38)</sup> 이들 보고에 의하면 본 실험에서와 마찬가지로 경련발작 상태에는 리아프노프 지수가 낮아진다는 것으로 요약할 수 있다. 이는 뇌가 '카오스적' 양상이기보다는 오히려 주기적인 양상을 보이는 것을 의미한다. 즉 뇌에서 신경세포들의 활동상태가 정상적인 상태에 비해 경련발작 상태에서 더욱 단순한(coherent) 역학적 상태에 있다고 할 수 있다. 이것으로 뇌가 정상적으로 정보를 처리하고 뇌 기능을 수행하기 위해서는 뇌가 보다 역동적인 상태여야 하며 경련발작상태와 같이 정상적으로 그 기능을 수행하지 못하는 경우엔 신경망이 보다 일관된 운동을 하고 있다고 추측할 수 있다. 이러한 결과는 뇌 기능을 새롭게 이해하고 정상적인 뇌의 활동에서 카오스가 어떠한 역할을 하고 있는지 연구하는데 중요한 단서가 될 것이다.

본 연구에서 약물에 의한 두 가지 경련모델 모두 경련의 단계가 높아질수록 리아프노프 지수는 감소하였고 특히 중첩경련시기에 가장 낮았다. 뇌파의 특징적인 변화와 리아프노프 지수와의 관계없었다. 오히려 경련지속 시간에 비례해서 발산지수는 감소하였다. 즉 리튬-필로카르핀 모델은 약물 투여 후 약 30분 경에 중첩경련이 생기고 카이닉 산 모

델은 약 3시간이 경과되어서야 중첩경련으로 빠지는데 두 모델에서의 리아프노프 지수는 경련의 양상이나 심한 정도, 그리고 뇌파의 변화에 따라 차이가 생기지 않고 경련 지속 시간에 비례하여 시간이 경과함에 따라 리아프노프 지수는 점차적으로 감소하는 양상이었다. 이는 간질중첩증 환자에서 특징적인 뇌파의 모양을 가지고 경련단계 및 예후를 추정할 수 있다는 보고와 같이 리아프노프 지수도 예후 추정에 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

1997년 Pijn 등<sup>36)</sup>은 간질수술 대상인 측두엽 간질환자들의 경련 발생전 및 이행시기의 뇌파에서 상관차원을 측정하고 결과 경련발생 시 낮은 상관차원을 보였고 특히 경련시작부위(ictal onset zone) 및 그 주변에서만 낮은 상관차원을 보였다고 보고하면서 경련시작부위와 경련파의 전파양상을 규명하는데 유용하게 이용할 수 있다고 제안하였다. Weber 등(1998)<sup>37)</sup>은 19명의 내측두엽 간질환자의 난원공 전극으로 측정된 간질간 뇌파(interictal EEG)로 비선형적 분석을 한 결과 16명에서 간질시작부위가 일치하였고 나머지 3명은 난원공 전극과 내측두엽간의 거리가 멀어 국소화하지 못했다고 보고하면서 내측두엽 간질에서 간질시작부위를 밝혀내는데 이용할 수 있다고 주장하였다. Elger와 Lehnertz(1998)<sup>38)</sup>은 16명의 측두엽 간질을 가진 환자에서 두개내(intracranial)에서 찍은 뇌파를 이용하여 경련이 없는 시기 및 경련으로 이행하는 시기의 비선형적 분석을 실시한 결과 낮은 상관차원의 상태가 경련발생 25분전에 시작되었다고 보고하면서 이 기간 동안에 synchronicity가 지속적으로 증가되어 경련이 발생함을 의미하므로 경련을 발생시키는 기전의 연구에 대한 기초가 되고 향후 치료에도 응용할 수 있을 것이라고 보고하였다. 이와 같이 카오스계의 특징인 비선형적 분석을 이용하여 간질의 발생 및 전파기전, 진단 그리고 치료 등에 대한 연구가 진행 중이므로 향후 이에 대한 이해와 폭넓은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어** : 리아프노프 지수 · 뇌파 · 중첩경련 · 카오스 · 리튬-필로카르핀 · 카이닉산.

- 논문접수일 : 1999년 10월 8일
- 심사통과일 : 2000년 1월 15일

**REFERENCES**

1) Babloyantz A, Salazar JM, Nicolis C. Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycles. *Phys Lett* 1985;111A: 152-6.

2) Babloyantz A. Chaotic dynamics in brain activity. In: Baar E, ed. *Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain*, New York, Springer, 1988:196-202.

3) Babloyantz A, Destexhe A. The Creutzfeldt-Jacob disease in the hierarchy of chaotic attractor. In: Markus M, Muller S, and Nicolis G, ed. *Chemical to Biological Organization*. New York, Springer, 1987:307-16.

- 4) Roschke J, Aldenhoff J. The dimensionality of the human's electroencephalogram during sleep. *Biol Cybern* 1991;64:307-13.
- 5) Fell J, Roschke J, Beckmann P. The calculation of the first positive Lyapunov exponent in sleep EEG data. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993;86:348-52.
- 6) Osborne AR, Provenzale A. Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra. *Physica D* 1989;35:357-81.
- 7) Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Farmer JD. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D* 1992;58:77-94.
- 8) Pritchard WS, Duke DW, Kriebel KK. Dimensional analysis of resting human EEG II: Surrogate data testing indicates nonlinearity but not low-dimensional chaos. *Psychophysiology* 1995;32:486-91.
- 9) Rapp PE. Chaos in the neurosciences: cautionary tales from the frontier. *Biologist* 1993;40:89-94.
- 10) Babloyantz A, Destexhe A. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;83:3513-7.
- 11) Frank GW, Lookman T, Nerenberg MAH, Essex C, Lemieux J, Blume W. Chaotic time series analysis of epileptic seizures. *Physica D* 1990;46:427-38.
- 12) Pritchard Ws, Duke DW, Coburn KL. Altered EEG dynamical responsivity associated with normal aging and probable Alzheimer's disease. *Dementia* 1991;2:102-5.
- 13) Pritchard Ws, Duke DW, Coburn KL, Moore NC, Tucker KA. Altered EEG dynamical responsivity associated with Alzheimer's disease: replication and extension. In: Jansen BH, Brandt ME, ed. *Proceedings of the Second Annual Conference on Nonlinear Dynamical Analysis of the EEG*. Singapore, World Scientific, 1993:165-8.
- 14) Pritchard Ws, Duke DW, Coburn KL, et al. EEG based neural net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;91:118-30.
- 15) Stam CJ, Tavy DLJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Slaets JJP, Keunen RWM. Nonlinear dynamical analysis of multi-channel EEG data: clinical applications in dementia and Parkinson's disease. *Brain Topogra* 1994;7:141-50.
- 16) Besthorn C, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Zerrfass R, Forstl H. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;95:84-9.
- 17) Fell J, Roschke J, Beckmann P. Nonlinear analysis of sleep EEG data in schizophrenia: calculation of the principal Lyapunov exponent. *Psychiatry Research* 1995;56:257-69.
- 18) Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Rombouts SARB, Slaets JJP, Keunen RWM. Investigation of EEG nonlinearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;95:309-17.
- 19) Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Birgelen JH van, Slaets JJP. Diagnostic usefulness of linear and nonlinear quantitative EEG analysis in Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalography* 1996;27:69-77.
- 20) Pijn JP, Van Neerven J, Noest A, Lopes da Silva FH. Chaos or noise in EEG signals: dependence on state and brain site. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;79:371-81.
- 21) Rapp PE, Bashore ThR, Martierie JM, Albano AM, Zimmerman ID, Meers AI. Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topogra* 1989;2:99-118.
- 22) Lutzenberger W, Birbaumer N, Flor H, Rockstroh B, Elbert T. Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. *Neurosci Lett* 1992;143:10-4.
- 23) Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA. Deterministic Lyapunov exponents from a time series. *Physica D* 1985;16:285-317.
- 24) Takens F. Detecting strange attractors in turbulence in dynamical systems and turbulence. *Lecture Notes in Mathematics*, 898. Berlin, Springer, 1981:366-81.
- 25) 정재승. 비선형 분석법을 통한 알츠하이머병 환자 뇌파의 카오스적 성질의 이해. 한국과학기술원 석사 학위 논문, 1996.
- 26) Mayer-Kress G, Layne S. Dimensionality of the human electroencephalogram. *Ann NY Acad Sci* 1987;504:62-87.
- 27) Iasemidis LD, Sackellares JC, Zaveri HP, Williams WJ. Phase space topography of the electrocorticogram and the Lyapunov exponent in partial seizures. *Brain Topogra* 1990;2:187-201.
- 28) Iasemidis LD, Sackellares JC. The evolution with time of the spatial distribution of the largest Lyapunov exponent in the human epileptic cortex. In: Duke DW, Pritchard WS, ed. *Measuring chaos in the brain*. Singapore, World Scientific, 1991:29-82.
- 29) Elger CE, Lehnertz K. Ictogenesis and chaos. In: Wolf P ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey, 1994:541-6.
- 30) Iasemidis LD, Principe JC, Czaplowski JM, Gilmore RL, Roper SN, Sackellares JC. Spatiotemporal transitions to epileptic seizures: a nonlinear dynamical analysis of scalp and interictal EEG recordings. In: Lopes da Silva F, Principe SC, Almeida LB, eds. *Spatio-temporal models in biological and artificial systems*. Amsterdam: IOS Press, 1997:81-8.
- 31) Bullmore ET, Brammer MJ, Boerlon P, et al. Fractal analysis of electroencephalographic signals intracerebrally recorded during 35 epileptic seizures: evaluation of a new method for synoptic visualisation of ictal events. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;91:337-45.
- 32) Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;95:108-17.
- 33) Casdagli MC, Iasemidis LD, Sackellares JC, Roper SN, Gilmore RL, Savit RS. Characterizing nonlinearity in invasive EEG recordings from temporal lobe epilepsy. *Physica D* 1996;99:381-99.
- 34) Casdagli MC, Iasemidis LD, Savit RS, Gilmore RL, Roper SN, Sackellares JC. Nonlinearity in invasive EEG recordings from patients with temporal epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997;102:98-105.
- 35) Lehnertz K, Elger CE. Neuronal complexity loss in temporal lobe epilepsy: effects of carbamazepine on the dynamics of the epileptogenic focus. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1997;103:376-80.
- 36) Pijn JP, Velis DN, van der Heyden MJ, De-goede J, van Veelen CW, Lopes da Silva FH. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topogra* 1997;9:249-70.
- 37) Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Wieser HG. Neuronal complexity loss in interictal EEG recorded with foramen ovale electrodes predicts side of primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy: A replication study. *Epilepsia* 1998;39:922-7.
- 38) Elger CE, Lehnertz K. Seizure prediction by nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Eur J Neurosci* 1998;10:786-9.