

새로운 비선형 알고리즘을 이용한 간질발작의 예측에 관한 연구*

- Non-linear Periodicity of Inter-Spike Intervals -

The Anticipation of Epileptic Seizures by Non-linear Periodicity of Inter-Spike Intervals

이향운³ · 홍승봉^{1,2} · 신원철^{1,2} · 손영민^{1,2} · 이운철⁴ · 김세용⁴ · 김승환⁴

Hyang Woon Lee, M.D., Ph.D.³, Seung Bong Hong, M.D., Ph.D.^{1,2}, Won Chyul Shin, M.D.^{1,2}, Young-Min Shon, M.D.^{1,2}, Woon Chyul Lee, M.A.⁴, Sae Yong Kim, M.A.⁴ and Seung Whan Kim, Ph.D.⁴

ABSTRACT

Purpose : To develop a fast and robust seizure anticipation program and test its usefulness in seizure prediction and localization of epileptic focus. **Methods** : The video-EEG monitoring was performed in 20 epilepsy patients. The NPISI (Nonlinear Periodicity of Inter-Spike Intervals) of each channel and averaged NPISI of all channels were calculated in pre-ictal and ictal periods of 21 epileptic seizures. Seizure prediction times of NPISI in each channel and all channels were determined. **Results** : There were eight mesial TLE, twelve neocortical epilepsies. The significantly reduced NPISI prior to seizure onset was observed in 20 seizures (95.2%) by NPISI of single EEG channel and in 14 seizures (66.7%) by the averaged NPISI of all channels. Time of seizure anticipation was 17.3±7.3 min by single channel NPISI and 14.0±6.0 min by all channel NPISI prior to the seizure onset. The earliest NPISI reduction was detected at electrodes concordant to the seizure focus in 6/20 (30.0%) seizures, electrodes adjacent to the focus in 5/20 (25.5%), mirror electrodes contralateral to the seizure focus in 4/20 (20.0%), and irrelevant electrodes to the focus in 5/20 (25.5%). **Conclusions** : This study demonstrated that the reduction of NPISI could predict epileptic seizures long before clinical seizure onset. Although the earliest NPISI reduction was observed at or near to epileptic focus in most cases, pre-ictal changes of NPISI occurred far beyond the epileptic focus. These findings suggest that pre-ictal NPISI reduction may reflect a widespread facilitation of brain before the seizure onset. (**J Korean Epilep Soc 5 : 142-150, 2001**)

KEY WORDS : Nonlinear EEG analysis · NPISI (Nonlinear Periodicity of Inter-Spike Intervals) · Preictal · Ictal · Spatiotemporal relationship.

많은 신경계 질환의 진단과 치료 경과를 판단하기 위하여 뇌파 검사가 시행되어 왔으나 선행적 혹은 시각적인 분석에만 의존하여 얻을 수 있는 정보가 제한적이었다. 이를 극복하기 위하여 최근 비선형적 동력학적 이론(nonlinear dynamic theory)을 뇌파에 적용하여 시계열 분석(time series

analysis)을 시행하는 연구가 진행되어 왔다.¹⁻³⁾

한편, 간질은 뇌의 흥분성 이상과의 발생으로 인해 야기되는 것으로 뇌파 검사가 가장 효과적으로 적용되는 질환이다. 최근의 연구에서 뇌파의 비선형 시계열 분석이 간질 발작 시작 수분 전에 변화를 미리 예측할 수 있다는 보고가 있어 왔다.⁴⁻⁶⁾ 공간적인 분석 결과도 일부 보고되고 있으나 아직 분명하지 않다. 최근 한 연구 결과 간질 직전 최대의 동시화(maximum synchronization)가 항상 간질 병소 내에서 이루어진다고 하였으나,⁵⁾ 또 다른 연구에서는 일부 환자의 경우 간질 시작보다 앞서 지속적인 유사성의 감소가 간질 병소 뿐 아니라 다른 뇌 부위에서도 관찰되었다는 상반된 보고가 있다.⁶⁾

따라서 발작과 관련된 뇌파의 비선형적 시공간 분석은 아직도 의견의 일치를 보지 못하고 있으며, 간질 환자의 여러 임상적 소견, 특히 간질 병소의 위치 및 범위와 비교 분석

*이 연구는 과학기술부의 국책연구개발사업 연구비(M1-0001-00-0098)의 지원으로 이루어졌음.

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실, ²간질센터 Epilepsy Center, ³Department of Neurology, ⁴Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

³이화여자대학교병원 신경과학교실

Department of Neurology, Ewha Womans University Hospital, Seoul, Korea

⁴포항공과대학교 물리학과 뇌연구센터 비선형 콤플렉스 연구소 Nonlinear and Complex Systems Lab., Brain Research Center, Department of Physics, POSTECH, Pohang, Korea

교신저자 : 홍승봉, 135-710 서울 강남구 일원동 50

TEL : (02) 3410-3592 · FAX : (02) 3410-0052

E-mail : sbhong@smc.samsung.co.kr

한 연구가 필요하다. 또한 기존의 비선형 알고리즘은 계산 시간이 길고, 잡음의 영향에 취약한 것으로 알려져 있어서, 빠른 계산으로 실시간 감사가 가능하고 우수한 잡음제거 능력을 지닌 새로운 비선형 지표의 개발이 필요하다.

이에 저자들은 실시간 비선형 분석이 가능하고 잡음의 제거 능력이 강한 새로운 발작 예측 알고리즘인 NPISI(Non-linear Periodicity of Inter-Spike Intervals) 분석법을 개발하고, 그 유용성을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 환자군의 선별 및 임상적 검사

임상 증상과 뇌파검사서 부분성 간질로 진단되고, 약물 치료에 난치성인 20명의 부분성 간질 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 간질초점의 위치를 파악하기 위하여 지속적인 비디오-뇌파검사와 volumetric MRI를 시행하였으며, 필요시 발작간기 및 발작기 SPECT, FDG-PET 검사도 아울러 시행하였다.

2. 뇌파시계열 특성 조사를 위한 뇌파 데이터의 수집

모든 환자의 뇌파 검사는 Vangaurd 디지털 뇌파기기를 이용하여 32채널 두피 뇌파를 기록하였으며, sampling frequency 200 Hz, high pass filter 0.5 Hz, low pass filter 70 Hz로 international 10~20 system을 기준으로 기록하였다. 각 환자의 뇌파와 비디오를 동시에 분석하여 21개의 간질 발작 모두 발작이 시작되기 30분 전부터 발작이 완전히 끝나고 평상시 상태로 돌아오기까지의 뇌파를 모두 포함하여 간질발작이 없는 발작간기 표준상태, 발작 직전, 발작기, 발작 후 뇌파를 각각 분석할 수 있도록 하였으며 표준

적 뇌파는 뇌파와 비디오 상에서 간질이 없다는 것이 확인되고, 또한 발작 시작 최소 30분 이전에 해당되는 시간에 기록한 뇌파를 표준적 뇌파로 가정하였다. 한 환자(KSJ)에서는 두 개의 간질발작을 분석하였다.

다양한 뇌활동 상태의 표준적 뇌파 분석을 위하여 환자의 생리적 상태를 평가하고 뇌파와 비디오를 동시에 분석하여 환자가 각성 혹은 수면 상태인지를 확인하였다. 수면 중에 기록된 뇌파는 수면의 단계(Non-REM 수면의 1~4단계, REM수면)를 평가하였으며, 뇌파에 기록된 잡음의 원인을 환자의 움직임, 눈 깜박임, 눈동자의 움직임, 땀, 근육수축 등으로 분류하였다.

3. 간질발작 예측시스템(Prediction system of epileptic seizures)

간질발작 예측시스템은 크게 두 부분으로 잡파 제거와 발작의 예측 두 부분으로 구성되어 있다.

1) 잡파 제거(Filtering artifacts)

두피 뇌파를 뇌파의 기록시스템(acquisition system)으로부터 전송 받은 후 잡파제거 알고리즘을 이용하여 잡파를 제거한다. 구체적인 과정은 다음과 같다.

- (1) 뇌파를 1초 윈도우 간격으로 분할(Segmentation)한다.
- (2) 일초 윈도우의 선형적 경향을 이차 다변 피팅(polynomial fitting)을 이용하여 제거한다(Fig. 1).
- (3) EOG(electro-oculogram)와 EMG(electromyogram)성분을 구분하여 밴드패스필터(bandpass filter)를 통과시킨 다음 위상공간(phase space)에서 재구성한다. 그런 후에 상관밀도(correlation density)라고 불리는 기준(refe-

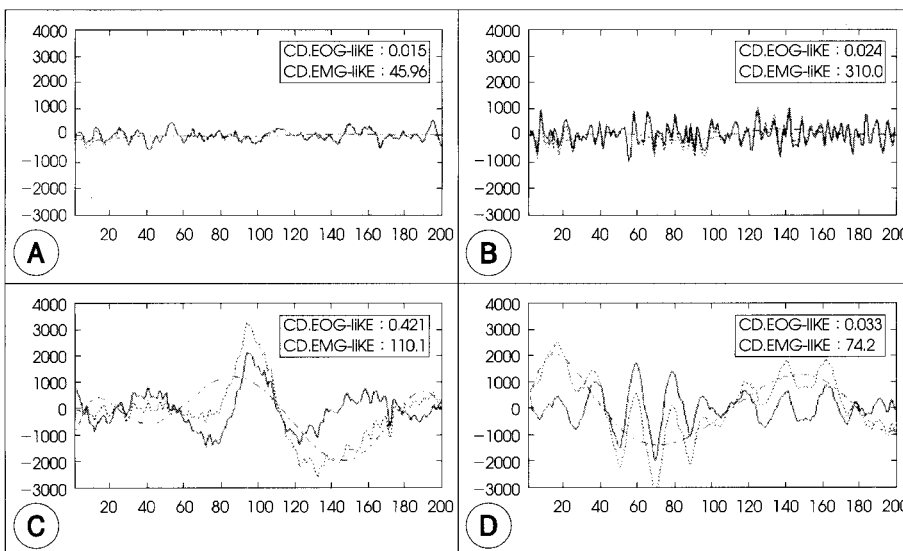


Fig. 1. A : EEG without artifact, B : EEG with muscle activities, C : EEG with eye movement, D : EEG similar to eye movement. (dot line : raw data, dashed line : linear trend, solid line: linear trend removed) (X-axis : 0.005 sec per unit, Y axis : 1 μ V/unit).

rence)지점과 가장 가까운 인접부위 사이의 평균거리를 계산하는데 이 때 지연시간(delay time)과 임베딩차원(embedding dimension)은 각각 1과 10으로 고정시킨다.

EOG, EMG 성분의 상관밀도는 다음과 같이 정의한다.

$$X = \{x_1, x_2, \dots, x_N\}$$

여기서 X는 각각 0.2~2 Hz와 30~50 Hz 사이의 주파수만을 선택적으로 받아들이는 EOG 혹은 EMG의 성분을 말한다.

$$D = \{d_1, d_2, \dots, d_{N-1}\}, d_i = x_{i+1} - x_i$$

여기서 D는 X의 변수이다.

$$\vec{S}_i = [d_i, d_{i+1}, \dots, d_{i+9}], i = 1, \dots, N-9$$

$$Corr.EOC = \frac{1}{N-9} \sum_{i=1}^{N-9} [\vec{S}_i - Nst(\vec{S}_i)]$$

\vec{S}_i 는 위상공간에서 i번째 벡터를 말하며 Nst(\vec{S}_i)는 \vec{S}_i 에서 가장 가까이 위치하는 이웃 벡터를 말한다.

(4) 잡파를 결정하는 다른 부가적인 단위로 1초 윈도우의 최대 진폭(amplitude)과 지속시간 (duration)을 계산한다.

(5) 모든 채널의 기준을 설정하기 위하여 skewness와 kurtosis를 계산하는데 있어 정상분포를 보이는 120개의 context 윈도우를 취한다. Context 윈도우는 잡파가 섞인 윈도우와 비교한다. 120개 context 윈도우 중에서 다른 60개 윈도우보다 EOG, EMG의 상관밀도가 더 작은 60개의 윈도우가 context 윈도우로 선택된다.

(6) EOG, EMG 잡파의 판정기준은 다음과 같다.

① 특정 윈도우 내의 EOG 성분의 상관차원이 context 윈도우의 평균보다 5배 이상 크고 최대 진폭과 지속시간이 context 윈도우의 편차 이상이 되면 그 윈도우를 EOG로 간주한다.

② 특정 윈도우의 최대 진폭이 context 윈도우의(평균치 + 2 × 표준편차)보다 크고 최장 지속시간이 150 msec보다 길면, 그 윈도우를 EOG로 간주한다.

③ 특정 윈도우에서 EMG성분의 상관차원이 context 윈도우의 평균보다 3배 이상일 때 그 윈도우를 EMG로 간주한다.

2) NPISI(Non-linear Periodicity of Inter-Spike Intervals)를 적용한 비선형 뇌파분석

ISI(Inter-Spike Intervals)이 특정 조건에서 주어진 역학(dynamics), 신호(signal)와 역치(threshold) 하에 한정적이라면 ISI계열 $\{s_i\}$ 는 끌개(attractor) x를 재건하기 위해 사용될 수 있다는 것이 증명되었다.⁷⁾ 즉, ISI의 m-tuples과 끌개 상태 사이에 일대일 대응 관계가 있다는 것으로, 이는

ISI의 각각의 벡터($t_i, t_{i+1}, \dots, t_{i+m+1}$)가 끌개 상의 해당점 x와 관련된다는 것을 의미한다. 여기서 spike란 일반적으로 간질 뇌파에서 말하는 간질파(epileptiform discharge)로서의 극파를 의미하는 것이 아니고, 일정 크기 이상의 뇌파를 뜻한다. Spike는 이전 연구부터 특정 크기 이상의 파형(wave)을 일반적으로 지칭하는 용어로 사용되어 왔기 때문에 선형분석에서의 주파수(frequency) 개념과 좀 더 가깝다고 할 수 있다. 용어가 다소 혼돈을 야기할 수는 있으나 역사적으로 비선형 분석에서 계속적으로 사용되어온 용어이므로 본 연구에서도 그대로 적용하고자 한다.

NPISI는 특정 시계열로부터 ISI의 재건된 위상공간 내에서의 비선형 주기성(nonlinear periodicity)을 측정하는 것이다. 신경세포 역학에서 위상(phase) 정보는 연구자에게 중요한 정보를 제공하지만 뇌파에서의 위상역학(phase dynamics)은 아직 시도되지 않았다. 최근 뇌파에서 ISI의 재건을 시도한 연구가 있었지만 교차상관적분(cross-correlation integral)을 계산하여 표준 뇌파 epoch와 비교할 뇌파의 epoch간의 유사성을 조사하였다.⁶⁾ 그러나 이 방법은 적절한 표준 뇌파를 선택하기 위하여 항상 표준 뇌파와 다른 모든 뇌파를 비교해야만 한다. 따라서 분석 결과는 표준 뇌파 epoch에 상당히 의존할 수 밖에 없고, 또한 그 유사성이 상대적인 가치이기 때문에 실험적인 데이터의 뇌파 분절(segment)의 절대적인 가치를 정량화 하기는 어렵다. 반면에 NPISI는 ISI에서의 위상 재건시 비선형 주기성을 정량화 한다. 간질발작이 뉴uron들간의 동시화(synchronization)에 의해서 발생한다는 것을 고려할때, NPISI는 뇌파의 위상역학간의 주기성(periodicity)을 정량화 하는 것이라고 정의할 수 있다. NPISI는 재건된 위상공간에서 이웃점이 다시 원래의 위치로 돌아오기까지 얼마나 많은 시간 단계가 걸리는지를 뜻하는 지표이다. 이것을 소위 "회귀시간(return time)"이라고 부르는데, 통계적으로 가장 가능성이 있는 회귀시간은 주어진 계(system)의 대표적인 주기를 의미하고 또한 이것은 계의 위상역학의 비선형 주기를 뜻한다.

ISI sequence로 재건된 위상공간의 통계적인 주기를 측정하기 위한 과정은 다음과 같다(Fig. 2). 위상공간에서 이웃점과 기준점간의 시간 지표 차이를 조사함으로써, 각각의 기준점에서 10개의 이웃점들의 회귀시간을 구하고 이와 함께 히스토그램을 구성한다. 일단 뇌파로부터 ISI sequence를 얻는다. ISI는 $t_i = T_i - T_{i-1}$ 로 정의되는데, T_i 는 시계열의 평균치로의 양성교차(positive crossing)이다. 이러한 양성교차는 계산시간(computation time)을 현저하게 줄여 이것을 동시시간(real time) 과정으로 만들 수 있다. 평균치를 역치로 선택하는 이유는 두피 뇌파는 특히 뇌파 파형 상

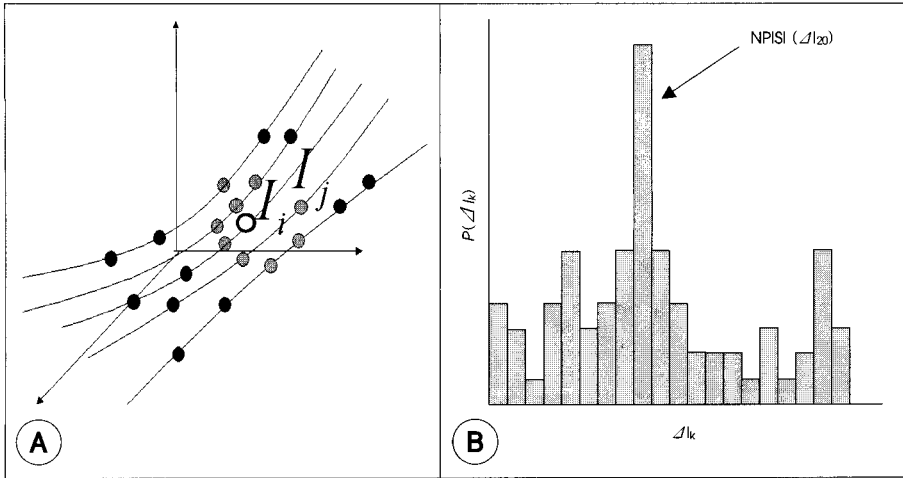


Fig. 2. A : Indices of neighborhood points around a reference point in reconstructed phase space. B : Histogram of all return times. In this histogram, NPISI was determined as 20 which means a representative period of this dynamics.

Table 1. Clinical features of the patients

No.	Seizure type	Related condition	Interictal EEG	Ictal EEG	MRI	Final diagnosis
1	CPS	CO poisoning	Lt. mT	Theta at Lt. T	Lt. HS	Lt. mTLE
2	SPS→CPS	None	Rt. T	Delta to theta at Rt. T	Rt. mT tumor	Rt. mTLE
3	SPS→CPS	Febrile sz	Lt. FT	Delta to theta at Lt. FT	Lt. HS	Lt. mTLE
4	SPS→CPS→GTC	Febrile sz	Lt. T	Delta to theta at Lt. T	Lt. HS	Lt. mTLE
5	SPS→CPS	None	Lt. T	Delta at Lt. FT	Lt. HS	Lt. mTLE
6	CPS→GTC	None	Both mT	Theta at Rt. T	Rt. HS	Rt. mTLE
7	CPS→GTC	None	Lt. T	Delta to theta at Lt. FT	Lt. HS	Lt. mTLE
8	SPS→CPS	None	Rt. mT	Theta at Rt. T	Rt. HS	Rt. mTLE
9	SPS→CPS	None	Both T	Delta at Lt. T	Tumor, Lt. Lat. T	Lt. NTLE
10	SPS→GTC	None	Lt. FT	Theta at Lt. T	Cavernous angioma, Lt. T	Lt. NTLE
11	CPS	None	None	Theta at Lt. T	Tumor, Lt. T	Lt. NTLE
12	CPS	Freq. apnea	None	Delta at Lt. T	Normal	Lt. NTLE
13	SPS→CPS	None	Lt. T	Alpha/theta at Lt. CP→Lt. T	Focal hemorrhage Lt. T	Lt. TPLE
14	Bilat.tonic→GTC	Febrile sz	Lt. T	Theta/alpha at Lt. F→Gen.	Lt. HS	Lt. FTLE
15	SPS→CPS	Febrile sz	Rt.FT>Lt.T	Theta at Rt. FT	E-malacia, Rt. F	Rt. FTLE
16	SPS→CPS	None	None	Fast at Rt. TPO	Normal	Rt. TPOLE
17	CPS→GTC	None	Gen.	Alpha at Lt.FC	Normal	Lt. FCLE
18	Bilat.tonic→GTC	MR	Lt.>Rt.FC	Alpha at Lt.FC	E-malacia, both FT	Lt. FCLE
19	Bilat.tonic→GTC	MR	Lt. FC	Alpha, Cz→Lt.FC	Lt. hemiatrophy	Lt. FCLE
20	SPS→CPS→GTC	None	Lt. FT	Lt. FT	Normal	Lt. FTLE

No. : number, Sz. : seizure, Freq. : frequent, MR : mental retardation, Lt. : left, mT : mesial temporal, Rt. : right, T : temporal, FT : frontotemporal, TP : temporoparietal, Gen. : generalized, FC : frontocentral, CP : centroparietal, Cz : central vertex, HS : hippocampal sclerosis, lat. : lateral, cav. : cavernous, E-malacia : encephalomalacia, mTLE : mesial temporal lobe epilepsy, NTLE : neocortical temporal lobe epilepsy, TPLE : temporoparietal lobe epilepsy, FTLE : frontotemporal lobe epilepsy, TPOLE : temporoparieto-occipital lobe epilepsy, FCLE : frontocentral lobe epilepsy

에 수많은 작은 변동(fluctuation)들을 포함하므로 이것이 잡파와 같은 역할을 하여 정확한 최대시간(peak time)을 알아내기 어렵기 때문이다. 실제로 여러 차례 역치를 조정해 본 결과 역치를 평균값으로 정하였다. ISI sequence는 $I_i = \{t_i, t_i - \tau, \dots, t_i - \tau(d+1)\}$ 로 정하였고 임베딩차원(embedding dimension) d 와 지연시간 τ 는 각각 6과 1로 고정시켰다.

NPISI는 가상거리(probabilistic distance) $\{\Delta I\}$ 내에서의 최대 $_{\Delta I}$ ($\max_{\Delta I}$)를 뜻하는데 ΔI_{ij} 는 $I_i - I_j$ 로 여기서 i, j 는 이웃점을 말하며, 다시 다음과 같은 수식으로 표현할 수 있다.

$$\Delta I_k = \{I_i - I_j\}, \quad i=1, \dots, N_{all}, \quad j=1, \dots, N_{nm}$$

$$IPISI = \max \{P(\Delta I_k)\}, \quad k=1, \dots, N_{nm}-1.$$

여기서 ΔI_k 는 회귀시간이고 N_{all} 은 재건된 벡터점의 총합

이며, N_{min} 는 조사하고자 하는 가장 가까운 이웃점들의 수로서 20으로 고정시켰다.

4. 비선형 뇌파분석 알고리즘의 적용(Interpretation of non-linear EEG analysis and statistics)

일단, 20명에서 기록한 21개의 간질발작 모두에서 발작 전 30분부터 발작이 시작한 후 수분까지의 뇌파를 10초 time window 단위로 계속적으로 분석하여 겹치거나 빠지는 부분이 없도록 하였다. 우선 한 윈도우 내에 잡파가 포함되어 있지 않은 것을 확인한 후 그 윈도우 내에서 NPISI를 계산하였다. 만일 10초 윈도우 안에 잡파가 섞여 있으면 그 전 윈도우의 NPISI 값으로 대체하였으며, NPISI값의 변동을 완화시키기 위하여 5개의 연속된 NPISI 값을 평균하였다. 결과치가 0 이상이면 양의 값을 가지는 결과치는 0으로 대체하여 음의 결과만이 나타나도록 하였다. 처음 50개 즉 500초 동안의 결과치로부터 역치값을 얻었는데, 각각의 채널과 모든 채널의 평균값에서 (평균-표준편차)로 결정하였다. 만일 다음에 오는 20개의 윈도우가 계속적으로 역치값 아래이면 그 다음 21번째 윈도우를 간질발작 예측 시점으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 진단 및 원인별 분류

뇌파 시계열 데이터 분석을 시행한 20명의 환자의 간질초점에 따른 진단은 다음과 같다. 내측두엽 간질(mesial TLE) 8명, 신피질 간질(neocortical epilepsy=lateral TLE+extratemporal lobe epilepsy) 12명이었다. 그 중 15명에서 MRI 상 병변이 관찰되었는데, 그 내용을 보면 해마경화증(hippocampal sclerosis) 8명, 뇌종양(tumor) 3명, 해면체성 혈관종(cavernous angioma) 1명, 국소적 출혈 병소 1명, ulegyria를 동반한 뇌연화증(encephalomalacia) 2명이 관찰되었다(Table 1).

2. 간질 뇌파의 분석 및 각 환자의 임상 소견 요약

발작간기와 발작기의 시각적 뇌파 분석을 포함한 각 환자의 임상 소견은 Table 1에 자세히 정리하였다.

3. 비선형적 시계열 뇌파 분석을 이용한 간질 발작의 예측 결과

간질 발작이 시작되기 전에 의미 있는 NPISI의 변화가 관찰된 것은 단일 채널 분석의 경우 21개 중 20회의 발작으로 95.2%에서 예측이 가능하였고, 전 채널을 평균하여 분석한 경우 14개의 발작 즉 66.7%에서 예측이 가능하여 단일 채널 분석이 훨씬 우수한 간질 예측 결과를 보였다. Fig. 3

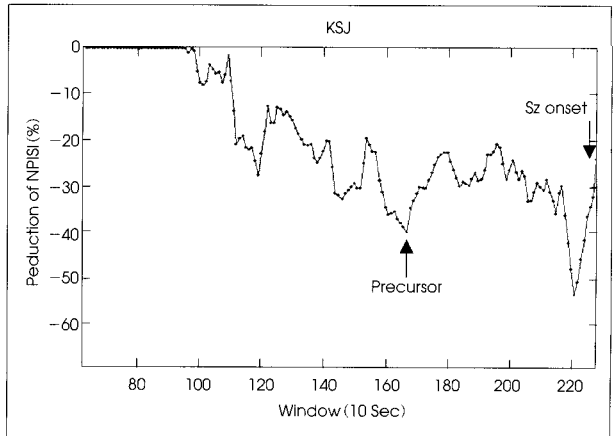


Fig. 3. Earliest seizure prediction at P8 electrode (KSJ). X axis stands for window index (one window=10 sec) while Y axis indicates percent decrement of NPISI at each window from the baseline NPISI. Clinical seizure onset (230th window=2300 sec in X axis) was predicted at 172nd window (1720 sec) by NPISI of P8 electrode. The seizure prediction time of NPISI was 580 sec.

은 한 환자의 간질발작을 분석한 것으로 지속적인 NPISI의 감소 소견을 보여 앞서 언급한 판정 기준에 합당한 시점을 발작 예측 가능 시점으로 판단하여 그래프에 표시하였다. 단일 채널이나 전 채널 평균에서 예측이 불가능한 것으로 평가한 한명의 환자에서도 일시적으로 갑작스러운 NPISI의 감소를 간질발작 시작 350초 이전에 국소적으로 C3, P3 채널에서 관찰할 수 있었다. 그러나 연속적인 NPISI의 감소를 보이지 않았기 때문에 앞서 언급한 판정 기준에는 합당하지 않아 발작 예측이 불가능한 경우로 평가하였다. 간질 발작의 예측 시간은 단일 채널의 경우 간질발작 전 17.3 ± 7.3 분(최대 32.8~최소 1.2분)이었고, 전 채널을 평균한 경우 간질발작 전 14.0 ± 6.0 분(최대 22.3~최소 1.2분)이었다. 대부분인 17개의 간질발작에서 단일 채널 NPISI분석이 전 채널 평균 NPISI 분석에 비하여 간질 예측이 더 민감하거나 더 빠른 양상을 보였다. 단 1개의 발작에서만 전 채널 평균 분석이 좀 더 빨리 발작을 예측할 수 있었고, 2개의 발작에서는 단일 채널 및 전 채널 평균이 같은 시점에서 발작을 예측하였다. 각 환자에서 단일 채널과 전 채널 평균 분석에 의해 앞당길 수 있었던 간질 발작 예측 시간은 Table 2에 정리하였다.

4. 비선형적 뇌파 분석을 이용한 간질 발작 예측의 시공간적 관계 및 임상 소견과의 비교

단일 채널 분석으로 간질 발작에 앞서 예측이 가능하였던 20개의 발작에서 각각 NPISI의 가장 빠른 변화를 보였던 단일 채널의 위치를 간질증후군의 진단에 따라서 Table 3에 정리하였다.

Table 2. Seizure prediction times of single channel and all-channel average in each patient

Patient no.	Epilepsy classification	Single channel*	Sz. Prediction time (min)	All-channel-average# (min)	Spatial relationship
1	Lt. mTLE	O2	4.3	0	CL/NL
2	Rt. mTLE	T8	12.6	12.0	IL/Loc
3	Lt. mTLE	F8	20.5	0	CL
4	Lt. mTLE	C4	16.3	15.3	CL/NL
5	Lt. mTLE	P7	19.0	18.3	IL/NL
6	Rt. mTLE	FP1	29.8	22.3	CL/NL
7	Lt. mTLE	T8	17.0	4.0	CL/Loc
8	Rt. mTLE	P8	16.7	0	IL/NL
9	Lt. NTLE	F3	25.7	19.0	IL/NL
10	Lt. NTLE	F7	19.7	19.7	IL/Loc
11	Lt. NTLE	P3	16.7	13.7	IL/NL
12	Lt. NTLE	T8	11.3	0	CL
13	Lt. TPLE	T8	21.0	0	CL
14	Lt. FTLE	C4	19.3	20.2	CL/NL
15	Rt. FTLE	O2	16.3	15.3	IL/NL
16 (1)	Rt. TPOLE	P4	16.8	16.8	IL/Loc
16 (2)	Rt. TPOLE	F8	32.8	10.3	IL/NL
17	Lt. FCLE	Cz	13.3	12.5	Loc
18	Lt. FCLE	None	0	0	None
19	Lt. FCLE	F3	16.2	0	IL/Loc
20	Lt. FTLE	FP1	1.0	1.2	IL/Loc
Mean ± SD (min)			17.3 ± 7.3	14.0 ± 6.0	

* : Single channel : EEG channel that showed the earliest NPISI reduction.

: All-channel-average : seizure prediction time of NPISI calculated from averaged EEG of all channels.

No. : number, Sz. : seizure, min : minutes, Lt. : left, mTLE : mesial temporal lobe epilepsy, Rt. : right, NTLE : neocortical temporal lobe epilepsy, TPLE : temporoparietal lobe epilepsy, FTLE : frontotemporal lobe epilepsy, TPOLE : temporoparieto-occipital lobe epilepsy, FCLE : frontocentral lobe epilepsy, CL : contralateral, NL : nonlocalized, IL : ipsilateral, Loc : localized

상기 소견을 다시 NPISI의 가장 빠른 변화를 보인 단일 채널의 위치와 간질초점의 위치 사이의 관계를 분석해 보면 다음과 같다. 즉, 1) 간질 초점과 동측이면서 간질 초점과 일치하거나 간질 초점 내에 단일 채널이 포함된 경우(6/20, 30.0%), 2) 간질 초점과 동측이나 단일 채널이 간질 초점 내에 포함되지는 않고 인접한 부위에 위치하는 경우(6/20, 30.0%), 3) 간질 초점의 반대측으로 단일 채널이 간질 초점과 대칭적인 위치에 있는 경우(4/20, 20.0%), 4) 간질 초점과 전혀 관계 없는 부위로 단일 채널과 간질 초점 사이에 특별한 위치 관계가 없는 경우(4/20, 20.0%) 등이다. 상기 결과에서 가장 빠른 변화를 보인 단일 채널이 적어도 60.0% (12/20)의 경우 간질 초점과 동측에서 관찰되었고, 대칭적인 위치의 채널에서 가장 빠른 변화를 보인 경우는 4례 모두 반대측 측두엽 채널에서, 20.0%(4/20)에서는 전혀 다른 위치에서 가장 먼저 변화를 보였다. 이러한 변화는 시각적, 선행적 뇌파의 변화와 무관한 결과로 예를 들어 환자의 생리적 상태 변화(수면에서 각성으로의 전환, 몸의 움직임 등)로 인한 뇌파 변화와 관계 없이 시각적으로는 뇌파상 아무런 변화

Table 3. Spatial relationship between channel showing the earliest preictal NPISI change and seizure focus

Mesial TLE : (8)
• Left mesial TLE (5) : P7, F8, T8, C4, O2
• Right mesial TLE (3) : T8, P8, FP1
Neocortical epilepsy (12)
• Left lateral TLE, symptomatic (3) : F7, F3, P3
• Left lateral TLE, cryptogenic (3) : T8
• Left FLE (1) : none
• Left FTLE (2) : FP1, C4
• Right FTLE (1) : O2
• Left FCLE (2) : F3, Cz
• Right TPOLE (1) : P4 & F8 (2 seizures from one patient)
• Left TPLE (1) : T8

가 관찰되지 않을 때인 것을 확인하였다.

고 찰

원래 비선형 동력학적 이론은 실제 자연계(natural sys-

tem)의 다양한 현상들이 시시각각 불규칙적이고 비주기적인 복잡한 양상을 나타내는 현상을 설명하기 위해 적용되었다. 자연계의 복잡성에 대한 고전적인 해석은 무작위 입력(random input)으로 계(system)가 구성된다는 것이나, 비선형 동력학적 계는 무작위 입력이 없어도 계가 복잡하게 변한다. 처음에는 카오스 이론이 수학적인 모델에서만 연구되었으나 자연계에도 존재한다는 것이 증명되었고, 이어 한계에서 상태공간의 끌개를 재건함으로써 경험적 계(empirical system)에서의 카오스 연구를 실현하였다.³⁾ 카오스 이론(chaos theory)은 자연계에 대한 새로운 접근 방법을 제공하고 생체 신호처럼 복잡한 구조를 가지는 신호를 해석하는 방법을 제시한다. 카오스 계의 특징으로 낯선 끌개(strange attractor)를 들 수 있는데, 이는 프랙탈 차원(fractal dimension)으로 표현되며 이 계도는 절대로 같은 궤적을 그리지 않는다.

뇌파 신호가 카오스 계라는 것이 증명된 이후로 카오스 계의 매립된 고차원 위상공간 끌개의 특성을 정량적으로 평가하기 위하여 여러 비선형 지수가 사용되어 왔다. 리아푸노프 지수(Lyapunov exponents)란 끌개 궤적에 대해 멀어지는지 또는 가까워지는지를 지수함수적으로 나타낸 것으로 가장 높은 값(L1)에서 가장 낮은 값(Ln)의 내림차순으로 나타나고 여기서 n은 계 공간의 위상차원(topographical dimension)을 말한다. 이 지수가 적어도 한 개 이상 영의 값을 가지면 카오스적이라고 할 수 있는데,⁸⁾ 최대 리아푸노프 지수는 궤적들이 불안정한 카오스 계의 특징적 상태를 정량화하기 위해 사용되었다.⁹⁾¹⁰⁾ 또한 상관차원(correlation dimension)은 그 계의 미분방정식의 수와 관계가 있고, 끌개 차원은 데이터 점들 혹은 궤적들에 의해 점유되는 상태공간의 영역으로 정의되는데,¹¹⁾ 상관차원의 가장 큰 문제점은 상관적분값의 기울기가 일정한 구간을 찾는 기준이 모호하며 충분한 길이가 확보되지 못한 시계열일 경우 매우 가까이 있는 점의 쌍의 수가 적기 때문에 상관차원 값에 기복이 생기고 에디터에 잡음이 개입되면 차원을 증가시키는 효과가 발생한다. 이러한 단점에도 불구하고 끌개의 상관차원과 Kolmogorov entropy(K2)를 계산하는 알고리즘이 고안되었고,¹²⁾¹³⁾ 이를 이용하여 역동적인 계의 복잡성의 정도를 정량화하는 연구가 계속되었다.¹⁴⁾ 결정론적인 카오스 이론을 생체 데이터에 적용시키려는 많은 시도가 있어왔지만 여전히 쉽지 않은 중요한 이유는 비선형 시계열 분석이 저차원의 잡음이 없는 순수한 결정론적인 계를 주로 다루어 왔기 때문에 뇌파 신호와 같이 잡음이 섞이고 제한된 크기를 가지는 데이터의 비선형성(non-linearity)을 확인하고 비선형 지수로 일관되게 관련시키는 것이 쉽지 않기 때문이다. 이

전의 지수들에 비해 저자들이 개발한 NPISI의 장점은 분석에 소요되는 시간이 짧고, 훨씬 간편하여 이론적으로 이상적인 뇌파의 실시간(real time) 분석에 좀더 가까이 접근하였다는 점이며, 잡파의 제거 과정을 통하여 수술적으로 특수 전극을 두개강내에 삽입함이 없이 두피 뇌파로 간질 예측 시스템을 적용시킬 수 있으므로 실용적 차원에서도 한층 발전된 것이다. 저자들은 실제 간질 뇌파에 NPISI를 적용하여 그 의미와 임상적 가치를 평가하는 작업을 시도하였고, 이에 대한 연구를 계속하여 진행하고 있다.

사람에 있어 부분발작은 시간과 공간적으로 비교적 뚜렷한 두 가지 상태 즉, 발작간기(interictal state) 및 발작기(ictal state)로 나눌 수 있다고 생각해 왔다. 발작간기에서 발작기로 전이되는 과정에 대해서는 아직 알려져 있지 않지만, 간질 수술을 위해 두개강내 전극에서 뇌파를 기록하면, 발작기 뇌파는 갑작스런 변화, 예를 들면 고진폭의 주기적 극파(periodic spikes of high amplitude)나 저진폭의 고주파 활성화(fast activity of low voltage) 등의 특징을 보인다.¹⁵⁾ 기존의 시각적, 선형적 뇌파 분석에서는 이렇게 임상적인 간질 발작을 보이면서 혹은 수초 전에 전통적인 주파수에 의거한(frequency-based) 신호 분석에 의존하였기 때문에 발작을 예측할 수 있는 다른 단서는 없었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 특히, 스펙트럼 변수로서 발작 전 극파의 빈도(rate)를 정량화(quantification)하려던 시도는 별다른 성과가 없었다.¹⁹⁾ 이러한 스펙트럼 변수(spectral parameter) 보다는 뇌파의 비선형 시계열 분석으로 발작 전 뉴우론의 활성화에 의한 변화를 측정하는 것이 훨씬 예민하다고 생각한 연구자들이 실제로 간질 뇌파를 분석한 결과 발작 시작 수분 전에 변화를 미리 예측할 수 있었다.⁴⁻⁶⁾ 이들은 발작 전 변화를 서서히 진행되는 역동적인 것으로 해석하고 간질발작으로의 전개(evolution)에 있어서 발작간기와 발작기 두 가지 상태와는 역동적으로 전혀 다른 발작 직전의 전이기(transitional phase)가 존재하며, 이 시기의 변화는 수초의 짧은 시간 척도(time scale) 간에는 그리 뚜렷하지 않으나 긴 시간 척도 상에서 보면 의미 있는 가변성(variation)을 보인다고 주장하였다. 발작 직전의 변화가 뉴우론의 역동적 측면에서 고도의 복잡성(high complexity)을 보이다가 이것이 저하되는(low complexity) 상태로 전이될 것이라고 추측하고 있으나, 뇌파로 이것을 보이기 어렵다.²⁰⁾ 사실 간질 발작 중에도 낮은 차원(low dimensionality)을 증명하지는 못하였다.²¹⁾ 결과적으로 발작 직전의 전이기의 역동적 본질은 미해결의 문제이다. 게다가 이전의 연구들은 뉴우론의 복잡성 소실(loss of neuronal complexity)을 측정할 결과이므로²²⁾ 진정한 발작 직전의 변화로 볼 수 있을지의 문제가 남

아 있다.

발작 전 비선형적 뇌파분석에 있어서 공간적인 분석 결과는 아직 의견이 분분하다. 간질 직전 최대 동시화(maximum synchronization)가 항상 간질 병소 내에서 이루어진다는 보고⁵⁾는 간질 수술을 위해 간질 병소로 의심되는 부위에 국소적인 두개강내 전극을 삽입하여 얻은 데이터므로 공간적인 변화에 관한 일반적인 이론을 세우기에는 적합하지 않다.⁴⁾ Le Van Quyen 등⁶⁾은, 수술 전 ECoG(electrocorticography)를 이용하여 제한적이거나 간질 병소 주변부까지 확대하여 비선형 뇌파분석을 시행하였는데 일부 환자에서 간질발작의 시작보다 앞서 지속적인 유사성의 감소가 간질 초점 뿐 아니라 다른 뇌파 측정 부위에서도 관찰되었다고 보고하였다.

본 연구는 보다 실질적인 비선형지표인 NPISI를 이용하여 간질초점에 국한하지 않고 두피 전장에 걸친 뇌파를 분석하고자 시도하였으며, 20개의 단일채널에서 기록한 뇌파와 모든 채널에서 기록한 뇌파의 평균에 대해서 각각 NPISI 값을 얻었다. 전 채널의 뇌파를 평균한 NPISI를 분석한 이유는 두피 뇌파의 경우 NPISI의 감소 경향을 한 부위에 치우치지 않고 뇌 전체에 걸쳐 전반적인 변화를 보고자 함이었고, 특히 두피 뇌파는 잡파의 영향을 쉽게 받기 때문에 부분적인 변화에 의해 좌우되지 않는 분석을 시도해보고자 함이었다. 그 결과 21개의 간질 발작 중 20개(95.2%)에서 단일채널에서 비교적 초기에 지속적인 NPISI의 감소를 보여 간질 발작을 예측할 수 있었으며, 전채널을 평균한 경우는 14개의 발작(66.7%)에서 예측할 수 있었다. 간질발작의 예측시간은 단일 채널의 경우 간질발작 전 17.3 ± 7.3 분(범위 32.8~1.2분), 전 채널 평균의 경우 14.0 ± 6.0 분(범위 22.3~1.2분)이었다. 저자들은 이러한 비선형지표의 변화가 시각적, 선형적 뇌파 분석의 관찰과는 무관한 결과임을 확인하였는데, 예를 들어서 환자의 생리적 상태 변화(각성상태, 졸음상태, 수면상태, 각성-수면의 전환, 수면단계의 변화, 환자의 일상적인 행동의 변화 등)로 인한 뇌파 변화와 관계 없다는 것을 비디오분석과 시각적 뇌파 분석을 통해 확인하였다. 뿐만 아니라 발작 초기의 뇌파가 환자의 움직임에 의해 가려지거나 그 변화가 매우 미미하여 시각적으로는 분석하기 어려운 경우에도 비선형 뇌파 분석에서는 분명히 발작에 선행하는 NPISI의 지속적인 감소가 나타나는 것을 알 수 있었다. 대부분의 경우 전 채널 평균 보다 단일 채널의 변화가 더 빨리 간질발작을 예측할 수 있었으나 2명은 단일 채널과 전 채널 평균이 같은 시점에서 발작을 예측하였고, 한명의 환자는 모든 단일 채널에서 보다 전 채널 평균에서 먼저 간질발작을 예측할 수 있었다. 모든 단일 채널과 전 채널 평

균에서 발작을 예측하지 못한 것으로 평가한 나머지 한명도 비록 지속적이지는 않았으나 간질 발생 360초 전에 부분적으로 분명한 NPISI의 감소를 보여 의미 있는 발작 예측을 보였다.

간질초점과 가장 빠른 NPISI의 감소를 보인 단일 채널 사이의 위치 관계는 Table 3에서 보는 바와 같이 매우 다양하다. 좀 더 자세히 분석해 보면 적어도 전체 환자의 60% (12/20)에서는 간질 초점 내에 혹은 간질초점과 인접한 부위의 뇌파 채널이 가장 빠른 NPISI의 감소를 보였다. 특히 하계도 20%(4/20)의 환자에서는 간질 초점의 반대쪽 대뇌반구의 대칭적인 위치의 채널에서 가장 빠른 변화를 보였는데, 이들 채널은 모두 측두엽에 위치하고 있었다. 이러한 결과는 좌, 우의 측두엽의 신경회로가 서로 긴밀하게 연결되어 있는 것과 관련이 있을 것으로 추측된다. 그러나, 한편으로 비선형 분석이 기존의 선형적 분석과 다른 개념임을 고려할 때 간질초점에서 이러한 변화가 가장 먼저 나타나리라고 단정 지을 필요는 없다. 예를 들어 NPISI의 유의한 감소가 지속적으로 관찰되는 시점 전후로 환자가 수면 2기 상태라면 간질 병소보다는 vertex area에 보다 뚜렷한 뇌파의 파형(즉, vertex sharp transient와 sleep spindle)을 보일 것이다. 그렇다면 시각적으로는 뇌파의 변동을 관찰할 수 없어도 ISI의 주기가 불규칙한 평상시의 상태로부터 보다 규칙적으로 바뀌는 발작 전 상태변화를 보일 수 있겠고, 이것이 NPISI의 수치의 연속적인 감소로 반영될 수 있으며, 이러한 NPISI의 변화는 가장 뚜렷한 파형이 나타나는 central area에서 간질초점에 발작과가 나타나기도 전에 관찰될 수도 있을 것이다. 비선형적 뇌파 분석에서는 이렇게 간질 병소와 동떨어진 부위에서 관찰할 수 있는 발작과가 아닌 정상적인 뇌파의 파형이 평상시의 불규칙함을 상실하고 규칙적인 양상을 보이는 것으로 발작을 예측할 수 있을 가능성을 배제할 수 없는 것이다. 실제로 4명의 환자들은 간질발작 전에 가장 빠른 NPISI의 변화를 보이는 단일 채널의 위치가 간질 초점과 반대측이며 위치상 대칭이 아닌 전혀 관계가 없는 부위였으며, 그 위치는 O2가 2예, C4, FP1이 각각 1예로 나타났다. 그러나 이러한 일부 관찰 소견에 선불리 의미를 부여하기는 아직 이르며 이것은 앞으로 계속 연구하여 해결해야 할 과제라고 할 수 있다. 본 연구의 결과와 같이 간질초점 부위 보다 더 넓은 뇌 부위에서 발작 전 변화가 발생하는 기전에 대하여 몇 가지의 설명이 있다. 하나는 역치 이하의 간질성 동원(subthreshold epileptic recruitment)에 의한 것으로 설명하는데,⁴⁾⁵⁾ 발작간 극파와 같이 간질병소로부터 광범위한 전위의 변화가 발작 전에 발생할 수 있다.²³⁾ 두번째 설명은 발작 전 상태(preictal state)

는 간질발작의 일부가 아니고, 뇌 전체의 전기적인 소통을 원활하게 하여 간질병소에서 지속적인 간발파의 발생을 유도하는 과정으로 생각한다. 여기에는 크게 두 가지의 상호 관련된 개념을 생각할 수 있는데, 먼저 간질발작이 발생하기 좋은 환경을 조성하는 지속적이고 비특이적인 뇌 전체의 변화가 선행되고, 이러한 뇌의 변화에 반응하여 국소적인 간질병소에서 과동시화 행동(hypersynchronous behavior)가 발생하게 된다. 이상과 같이 간질발작 전에 뇌 전체가 간질호발성으로 변하는 것은 간질병소의 원격 억제력(remote inhibitory control)이 저하되기 때문으로 해석한다.²⁴⁾

간질발작 전의 뇌혈류의 변화에 대한 보고가 있다. 한 예는 지속적으로 국소적인 뇌혈류를 측정하였고,²⁵⁾ 다른 예는 측두엽 간질발작 10분전에 우연히 뇌 SPECT(single photon emission computed tomography)를 시행하였다.²⁶⁾ 두 경우 모두에서 간질병소의 동측과 반대편 뇌에서 큰 뇌혈류의 변화를 관찰하였다. 이는 간질발작 전에 뇌에서 광범위한 뇌

관류의 동요가 있음을 시사한다.

요약하건대, 본 연구는 NPISI의 지속적인 감소가 발작 전에 간질 발작을 예측하는 지표로 사용할 수 있다는 것을 증명하였다. 하지만, 발작 전 비선형지표의 변화는 간질병소 뿐만 아니라 그 외의 뇌부분에서도 발생하는 광범위한 현상임을 보였다. NPISI의 변화와 간질 병소와의 공간적인 관계는 발작 전 뉴런 집단에서의 역동적 변화 과정과 발작 시작 부위와 다른 뇌 부위간의 뉴런간 상호관계 및 상호작용을 포함하는 복잡한 양상을 띠고 있다. 따라서, 그 의미를 더 정확하게 규명하기 위하여는 더 광범위하고 다양한 연구가 필요하다.

중심 단어 : 비선형 뇌파분석 · NPISI · Preictal · Ictal · 시공간 관계.

- 논문접수일 : 2001년 9월 20일
- 심사통과일 : 2001년 12월 28일

REFERENCES

- 1) Pritchard WS, Duke DW. Measuring chaos in the brain: A tutorial review of nonlinear dynamic EEG analysis. *Int J Neurosci* 1992; 67:31-80.
- 2) Ott E. *Chaos in dynamical systems*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 51-74.
- 3) 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.
- 4) Martinerie J, Van Adam C, Le Van Quyen M, Baulac M, Renault B, Varela F. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nature Medicine* 1998;4:1173-6.
- 5) Lehnertz K, Elger CE. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys Rev Lett* 1998;80:5019-22.
- 6) Le Van Quyen M, Martinerie J, Baulac M, Varela F. Anticipating epileptic seizure in real time by a nonlinear analysis of similarity between EEG recordings. *Neuroreport* 1999;10:2149-55.
- 7) Sauer T. Reconstruction of dynamical systems from interspike intervals. *Phys Rev Lett* 1994;13:3811-4.
- 8) Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA. Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D* 1985;16:285-317.
- 9) Rosenstein MT, Collins JC, De Luca CJ. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physical Dyn* 1993;65:117-34.
- 10) Kantz H. A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. *Phys Lett* 1994;185:77-87.
- 11) Grassberger P, Procaccia I. Characterization of strange attractors. *Phys Rev Lett* 1983a; 50:346-9.
- 12) Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev* 1983b;29:2591-3.
- 13) Grassberger P, Procaccia I. Dimensions and entropies of strange attractors from a fluctuating dynamics approach. *Physica D* 1984; 13:34-54.
- 14) Elger CE, Widman G, Andrzejak R, Arnold J, David P, Lehnertz K. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 3):34-8.
- 15) Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies: Outcome with Respect to Epileptic Seizures*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993:609-21.
- 16) Rogowski Z, Gath I, Bental E. On the prediction of epileptic seizures. *Biol Cybern* 1981;42:9-15.
- 17) Alarcon G, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey CE. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;94:326-37.
- 18) Osorio I, Frei M-G, Wilkinson SB. Real-time automated detection and quantitative analysis of seizure and short-time prediction of clinical onset. *Epilepsia* 1998;39: 615-27.
- 19) Katz A, Marks DA, McCarthy G, Spencer SS. Does interictal spiking rate change prior to seizure? *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;79:153-6.
- 20) Jeong J, Kim MS, Kim SY. Test for low-dimensional determinism in electroencephalogram. *Physics Rev E* 1999;60:831-7.
- 21) Theiler J. On the evidence of low-dimensional chaos in a epileptic electroencephalogram. *Physics Lett A* 1995;196:335-41.
- 22) Lehnertz K, Elger CE. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in the temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995;95:108-17.
- 23) Le Van Quyen M, Martinerie J, Adam C, Varela F. Non-linear analyses of interictal EEG map the brain interdependences in human focal epilepsy. *Physica D* 1999;127: 250-67.
- 24) Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Endogenous control of epilepsy. *Prog Neurobiol* 1994;42:33-52.
- 25) Weinand ME, Carter LP, el-Saadany WF, Sioutos PJ, Labiner DM, Oommen KJ. Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity. *J Neurosurg* 1997;86 (2):226-32.
- 26) Baumgartner C, Serles W, Leutmezer F, et al. Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset. *J Nucl Med* 1998;39 (6):978-82.