

Wearables bei Epilepsien

Wearables in Epilepsies

Autor

Rainer Surges

Institut

Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn

Schlüsselwörter

Mobile Gesundheitstechnologien, Anfallsdetektion, Wearables, Telemedizin, epileptische Anfälle

Key words

Mobile health technologies, seizure detection, wearables, telemedicine, epileptic seizures

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2021; 52: 29–38

DOI 10.1055/a-1353-9099

ISSN 1434-0275

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Surges, MHBA

Klinik und Poliklinik für Epileptologie

Universitätsklinikum Bonn

Venusberg-Campus 1

53127 Bonn

Deutschland

rainer.surges@ukbonn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Epileptische Anfälle führen zu verschiedensten körperlichen Symptomen, die je nach Art und Ausprägung mit geeigneten Geräten gemessen werden und als Surrogatmarker epileptischer Anfälle dienen können. Dominierende motorische Symptome können mit Beschleunigungssensoren oder elektromyografisch erfasst werden. Bei fokalen Anfällen mit fehlender oder geringer motorischer Beteiligung können autonome Phänomene wie Änderungen der Herzrate, Atmung und des elektrischen Hautwiderstandes per Elektrokardiografie, Photoplethysmografie und Hautsensoren gemessen werden. Die in den heutigen Wearables integrierten Sensoren können diese Körpersignale messen und zur automatisierten Anfallserkennung nutzbar machen. In dieser Übersichtsarbeit werden verschiedene Sensortechnologien, Wearables und deren Anwendung zur automatisierten Erkennung epileptischer Anfälle vorgestellt, Gütekriterien zur Einschätzung mobiler Gesundheitstechnologien diskutiert und klinisch geprüfte Systeme zusammengefasst.

ABSTRACT

Epileptic seizures cause a wide spectrum of physical symptoms, which can be measured by appropriate devices and serve as surrogate markers of epileptic activity. Predominant motor symptoms can be assessed using accelerometry or electromyography sensors. In focal seizures without or with minor motor symptoms only, autonomic phenomena such as alterations of heart rate, breathing and skin conductance can be measured by electrocardiography, photoplethysmography or skin electrodes. The sensors commonly integrated in wearables can assess these body signals and contribute to seizure detection. In this review, sensor technologies, wearables and their application in automated seizure detection devices are presented, performance metrics of mobile health technologies are discussed and clinically validated detection systems are summarised.

ABKÜRZUNGEN

ACM	Akzelerometrie
EDA	elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie

EKG	Elektrokardiografie
HRV	Herzraten-Variabilität
PPG	Photoplethysmografie
SUDEP	sudden unexpected death in epilepsy
TKA	tonisch-klonische Anfälle

Einleitung

Epilepsien zeichnen sich durch spontan wiederverkehrende Anfälle aus, die die Lebensqualität, Sicherheit und Lebenserwartung Betroffener einschränken. So können Anfälle zum Verlust von Bewusstsein und Körperkontrolle führen, und dadurch Unfälle und Verletzungen begünstigen. Vor allem fokale zu bilateral und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (TKA) sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert, plötzlich und unerwartet zu versterben (sog. SUDEP, **Infobox 1**) [1]. Anfälle treten für Betroffene meist nicht vorhersagbar auf [2] und werden zu einem größeren Teil nicht wahrgenommen oder nicht erinnert, was eine fehlerhafte Dokumentation in Anfallstagebüchern zur Folge hat [3]. Daraus lassen sich u. a. folgende Ziele und Anforderungen ableiten, die mittels neuer Technologien angestrebt und erfüllt werden könnten:

- Akkurate Erfassung und Dokumentation aller stattgehabten epileptischen Anfälle,
- Notfallmäßige Alarmierung von Hilfspersonen bei Auftreten von TKA,
- Vorhersage und Warnung bei erhöhtem Risiko für künftige Anfälle.

INFOBOX 1

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). SUDEP ist vereinfacht definiert als der plötzliche und unerwartete Tod eines Epilepsiepatienten, der unter „gutartigen“ Umständen und in der Autopsie ohne Nachweis typischer Todesursachen auftritt [1]. Er ist die wichtigste, unmittelbar Epilepsie-assoziierte Todesursache und betrifft etwa 1 von 1000 Patienten pro Jahr. Das individuelle Risiko wird v. a. von Merkmalen der Epilepsie und Anfälle sowie von den Lebensumständen bestimmt. Fokale zu bilateral bzw. generalisierte TKA, nächtliche Anfälle und fehlende nächtliche Überwachung erhöhen das Risiko. In den meisten SUDEP-Fällen kommt es nach TKA zu einer fatalen Kaskade mit Apnoe, Hypoxämie und Asystolie [1]. Treten TKA unbeobachtet auf und kommt es dann zu dieser fatalen Kaskade, können lebensrettende Wiederbelebungsmaßnahmen nicht durchgeführt werden [1]. Verfügbare Wearables können zuverlässig nächtliche TKA erkennen, Hilfspersonen alarmieren und so wahrscheinlich die SUDEP Inzidenz senken.

Mobile Gesundheitstechnologien könnten also dazu beitragen, durch automatisierte Erkennung epileptischer Anfälle die Autonomie, Sicherheit und Behandlung von Menschen mit Epilepsie relevant zu verbessern. Mit mobilen Gesundheitstechnologien sind mobile Kommunikations- und Netzwerktechnologien gemeint, die in der medizinischen Versorgung bzw. im Gesundheitswesen angewandt werden. Neben digitalen Nachschlagewerken und verschiedenen Softwareanwendungen (z. B. Anwendungen zum Selbstmanagement und zur Edukation, elektronische Anfallskalender, automatische Erinnerung an Medikamenteneinnahme) kommen auch sog. Wearables zunehmend zum Einsatz [4]. Als Wearables werden kleine Geräte bezeichnet, die am Körper oder Kopf getragen wer-

den und die es aufgrund integrierter Computertechnologien ermöglichen, verschiedene Körpersignale zu regelmäßigen Zeitpunkten oder kontinuierlich außerhalb einer medizinischen Einrichtung im häuslichen Umfeld bzw. im normalen Lebensalltag zu messen. Im Folgenden wird ein Überblick über verschiedene Wearables und deren Anwendung zur Erkennung epileptischer Anfälle gegeben, es werden Gütekriterien zur Einschätzung der verschiedenen Gesundheitstechnologien diskutiert und bereits klinisch geprüfte Systeme zusammengefasst.

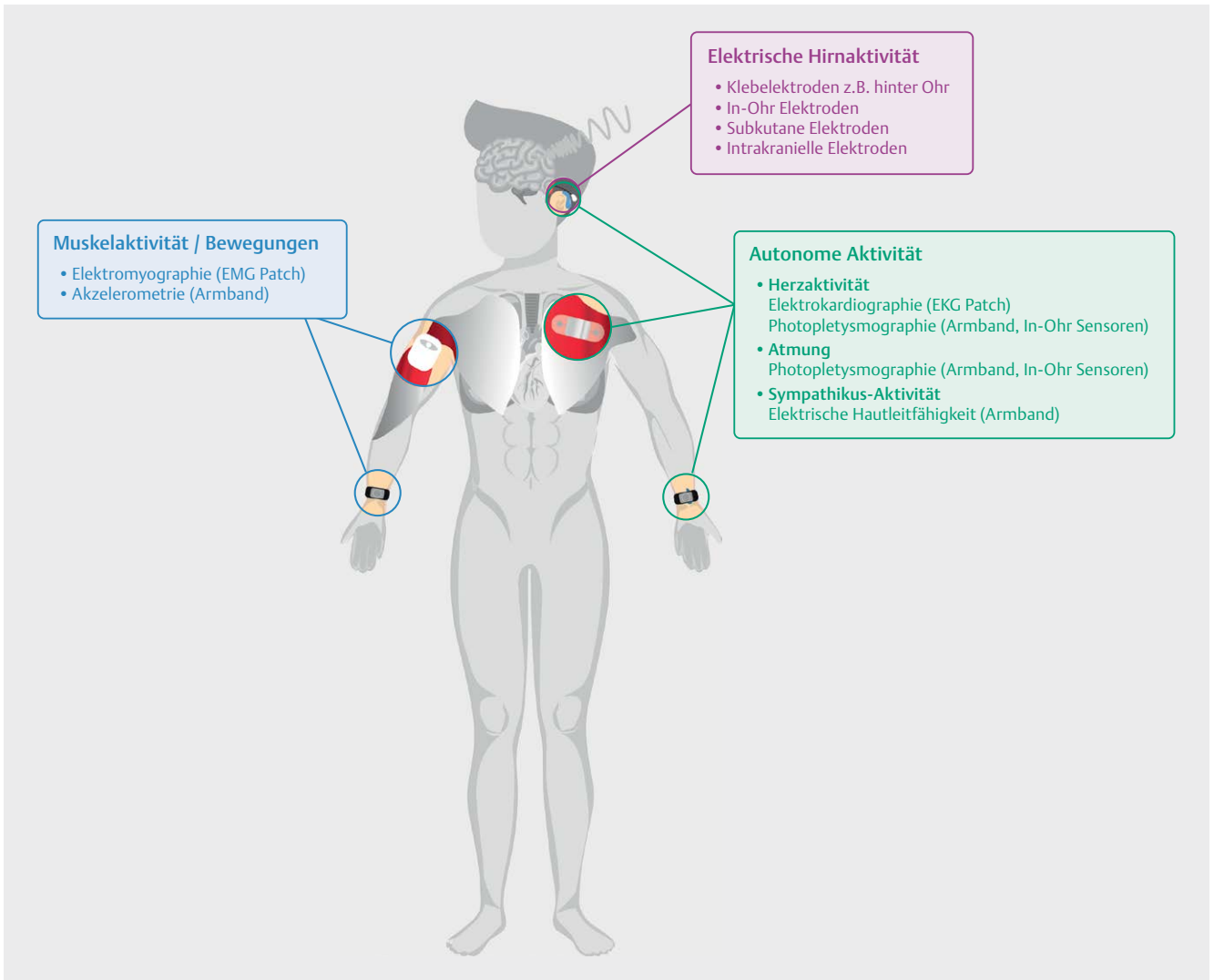
Anforderungen an Wearables bei Epilepsien

Die meisten Epilepsiepatienten sind bereit, Wearables zu verwenden [5]. Präferiert werden dabei komfortable, abnehmbare Geräte (z. B. Armbänder) oder an nicht sichtbarer Stelle auf die Haut geklebte Sensoren; implantierte Sensoren würde nur eine Minderheit der Patienten verwenden [5]. Geräte mit Klebe-Elektroden oder freien Kabeln scheinen im Schlaf bzw. in der Nacht störanfälliger, was die Anwendung bspw. zur nächtlichen Supervision limitieren kann [6]. Patienten wünschen sich darüber hinaus mobile Geräte, die das Auftreten epileptischer Anfälle bzw. Zeiten eines erhöhten Risikos anzeigen können [5].

Die sehr unterschiedlichen Ziele und Anforderungen an Wearables bei Epilepsie verdeutlichen, dass verschiedene Technologien und Methoden (u. a. Sensortechnologie, Anwendungsort am Körper, Algorithmen, Datenübertragungssysteme) eingesetzt werden müssen, um optimale Leistungen der automatisierten Anfallsdetektion zu gewährleisten. Sollen Wearables zur akkuraten, oder zumindest im Vergleich zu selbst geführten Anfallskalendern relevant verbesserten Erfassung aller epileptischen Anfälle eingesetzt werden, so ist eine kontinuierliche Messung anfallsassoziierter Symptome mit komfortablen Sensoren erforderlich. Soll der Einsatz zur Alarmierung von Hilfspersonen bei unbeobachtet stattfindenden TKA erfolgen, werden eine sehr zuverlässige Erkennung dieses Anfallstyps in Echtzeit, eine sehr hohe Sensitivität und eine stabile Datenübertragungstechnologie gefordert. Bei der Anwendung von Closed-Loop Technologien zur Intervention vor oder kurz nach Beginn eines Anfalls stehen ebenfalls die Erkennung von Anfallsaktivität in Echtzeit und sehr hohe Sensitivität im Vordergrund. Um Wearables optimal einsetzen zu können, müssen die verschiedenen Komponenten also auf die im Vordergrund stehenden Ziele abgestimmt werden.

Sensortechnologien

In Wearables, Smartphones und Fitnesstrackern sind Sensoren bzw. Technologien fest eingebaut, die akustische, visuelle, mechanische, elektrische und elektromagnetische Signale detektieren können. Dazu zählen u. a. Mikrofone, Kameras, Beschleunigungs- und Drehmesser, Leucht- und Photodioden, Thermometer und Barometer. Bei Epilepsien stehen derzeit Anwendungen mit Analyse von mechanischen, elektrischen und visuellen Signalen durch Beschleunigungssensoren, Sensoren zur Messung elektrischer Spannung und Leitfähigkeit, Leucht- und Photodioden sowie hochauflösende Miniaturkameras im Vordergrund (► **Abb. 1**).



► **Abb. 1** Darstellung anfallsassoziierter Phänomene und der Sensortechnologien, mit denen sie erfasst werden können.

Beschleunigungssensoren

In Wearables sind meist miniaturisierte 3D-Akzelerometer (ACM) eingebaut. Die Funktionsweise dieser wenige Millimeter messenden Bauteile beruht auf folgendem Prinzip: ein weniger Mikrometer breiter Siliziumstab dient als „Feder“, die bei Bewegung des Bauteils aufgrund seiner Massenträgheit ausgelenkt wird. Dadurch verändert sich die Position der Feder gegenüber einer festen Elektrode, womit es zu einer Änderung der elektrischen Kapazität kommt. Diese Kapazitätsänderung kann wiederum in ein elektrisches Signal umgerechnet werden und spiegelt die Höhe der Beschleunigung wider. Ein Beschleunigungssensor enthält 3 solcher Stäbe, die im rechten Winkel zueinander angeordnet sind, sodass Beschleunigungen im dreidimensionalen Raum abgebildet werden können. Der Einsatz von Akzelerometern ermöglicht die Messung der Bewegung und Lage des Gerätes (Smartphone oder Wearable). Je nach Lokalisation des Gerätes am Körper erlaubt es somit Rückschlüsse auf Elementarbewegungen oder Bewegungsmuster von Körperteilen bzw. des Körpers.

Sensoren zur Erfassung elektrischer Spannung

Zum Einsatz kommen Hautelektroden (z. B. als Klebelektroden oder Patches) oder speziell angepasste Elektroden, die z. B. am Oberarm, auf den Brustkorb, sowie an der Kopfhaut sowie im äußeren Gehörgang angebracht werden. Mit den Elektroden werden Spannungsänderungen an der Körperoberfläche detektiert, die auf elektrische Aktivitätsänderungen von Gehirn sowie Skelett- und Herzmuskulatur beruhen. Damit können per Elektromyografie (EMG, am Oberarm oder Brustkorb) die elektrischen Muster von tonischen und klonischen Kontraktionen erfasst werden bzw. per Elektrokardiografie (EKG, am Brustkorb) u. a. die Herzfrequenz und andere elektrische Herzeigenschaften. Elektroden an der Kopfhaut oder im äußeren Gehörgang können per Elektroenzephalografie (EEG) auf Hirnaktivität beruhende Spannungsänderungen messen.

Sensoren zur Erfassung der elektrischen Hautleitfähigkeit

Bei diesem Verfahren liegt dauerhaft eine geringe elektrische Spannung zwischen 2 eng beieinander liegenden Hautelektroden an.

Die Höhe des dabei fließenden Stroms hängt u. a. von der Hautfeuchte ab. Kommt es zu einer Erhöhung der sympathisch-cholinergen Aktivität auf die Schweißdrüsen, steigt die Hautfeuchte und damit der fließende Strom, was einem Anstieg der Hautleitfähigkeit entspricht. Daher spricht man auch von sympathischer Hautantwort oder elektrodermalen Aktivität (EDA).

Leucht- und Photodioden

In Smartwatches und Fitnesstracker sind meist Sensoren integriert, mit der basierend auf der Photoplethysmografie (PPG) die Herzrate erfasst werden kann. Zum Einsatz kommen dabei Leuchtdioden (LED), die Licht aus dem grünen oder roten Frequenzbereich emittieren, und lichtempfindliche Photodioden, die wiederum aus Gewebe reflektierte elektromagnetische Wellen in elektrische Signale umsetzen. Die Funktionsweise der PPG beruht u. a. auf volumenabhängige Unterschiede der Lichtabsorption von Geweben über die Zeit. So wird bei einem Herzschlag durch einströmendes Blut das lokale Gewebvolumen vergrößert, was zu Änderungen der Lichtabsorption führt. Aus dem kontinuierlich aufgezeichneten PPG-Signal kann dann die Herzrate bestimmt werden. Je nach technischer Konstellation kann auch die Sauerstoffsättigung des Blutes per PPG bestimmt werden. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Lichtabsorption des Hämoglobins von der Beladung mit Sauerstoff abhängt. Hierfür sind jedoch 2 Leuchtdioden mit unterschiedlichen Wellenlängenbereichen erforderlich.

Miniaturkameras

Standardmäßig werden heutzutage bei Smartphones 2 Miniaturkameras (Vorder- und Rückseite) eingebaut, welche elektromagnetische Wellen aus dem Frequenzspektrum des für Menschen sichtbaren Bereiches messen können. Mit Minikameras wird es möglich, Symptome oder Episoden zu dokumentieren und einer späteren Analyse durch medizinische Expertinnen und Experten zu unterziehen. Die Evaluation solcher Smartphone-Videos hilft bei der Differenzierung zwischen Episoden epileptischer, psychogener oder synkopaler Natur und erhöht signifikant die Rate an korrekten Diagnosen [7]. Die verbesserte Bildauflösung der Kameras ermöglicht auch innovative neue Anwendungen. Eine interessante Neuentwicklung ist bspw. die Erfassung sehr geringer Änderungen der Hautfarbe in Abhängigkeit von der Mikrozirkulation, die für das bloße Auge nicht sichtbar sind. Aus solchen Signalen kann mit hoher Übereinstimmung die Pulsrate abgeleitet werden [8]. Diese Technologie könnte z. B. eingesetzt werden, um aus Homevideos die Pulsrate zu schätzen und daraus zusätzliche Belege für oder gegen die epileptische Natur einer Episode zu gewinnen [9].

Eingesetzte Methoden der Datenverarbeitung

Ziel ist es, aus Daten-Zeitreihen verschiedener Signalmodalitäten die Merkmale zu identifizieren, die epileptische Anfälle von den Phasen physiologischer Aktivität oder artifiziellen Signalen unterscheiden. Dabei werden u. a. verschiedene Techniken und Methoden des maschinellen Lernens (z. B. Random Forest, Support Vector Machine, künstliche neuronale Netze) eingesetzt, die auf Trainingsdatensätzen anfallsassoziierte Merkmale klassifizieren und auf ungeschulten Testdatensätzen die Leistungsfähigkeit des entwickelten Algorithmus prüfen [10].

Gütekriterien automatisierter Anfallsdetektion durch Wearables

Es wird eine zunehmende Zahl von Studien zur automatisierten Anfallsdetektion durch Wearables durchgeführt und veröffentlicht. Die einzelnen Studien zeigen jedoch häufig große Unterschiede im Entwicklungsstand der Technologie und der Algorithmen, in der Anzahl der aufgezeichneten Anfälle und eingeschlossenen Patienten, den Messbedingungen und der Berichtsqualität der Methoden und Ergebnisse. Auch die Angaben zur Leistungsfähigkeit der Sensortechnologie und der entwickelten Algorithmen sind heterogen, was den Vergleich und eine Qualitätseinschätzung der automatisierten Anfallsdetektion erschwert. Daher sind Bestrebungen einer Vereinheitlichung von Kernelementen in Studien zu mobilen Gesundheitstechnologien und Standards von großer Bedeutung.

Ein Vorschlag zu solchen Kernelementen sieht Angaben zu typischen demografischen Merkmalen der Patienten und Charakteristika der Epilepsie, Anfälle und Behandlung vor [11]. Zur Entwicklung und Validierung von Anfallsdetektionssystemen wurden Standards formuliert, die anhand der Merkmale der Studienteilnehmer, der Datenaufzeichnungen, Datenanalyse und Referenzmethode die Studien in 5 Phasen (0–4) einteilen [12]. In Studien der Phasen 0–2 werden Algorithmen entwickelt und die Datenauswertung erfolgt off-line bzw. retrospektiv. Phase 3-Studien zeichnen sich u. a. durch eine prospektive Prüfung vordefinierter Algorithmen mit Einsatz einer speziell dafür vorgesehenen Technologie unter kontrollierten Bedingungen (Video oder Video-EEG Monitoring) aus, also z. B. die Prüfung einer herzratenbasierten Anfallsdetektion mit vordefiniertem Algorithmus und Einsatz eines speziellen EKG-Patches (und nicht die simultan aufgezeichneten EKG-Signale) mit Anfallsdetektion in Echtzeit [12]. Um eine Technologie für den klinischen Gebrauch nach höchsten Gütekriterien zu validieren, wird die prospektive Anwendung eines eigens dafür eingesetzten Sensorsystems mit vordefinierten Algorithmen und einer Anfallsdetektion in Echtzeit nach der Prüfung unter kontrollierten Bedingungen auch im häuslichen Umfeld gefordert (Phase 4-Studie).

Es wird auch die Angabe verschiedener Outcome-Maße gefordert, nämlich die Gesamtzeit der Messungen, die Zeit der Fehlfunktion des Wearables, die Sensitivität (Anteil der korrekt detektierten Anfälle in Relation zu allen aufgetretenen Anfällen) mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls in Bezug auf den zu detektierenden Anfallstyp, die Rate falsch-positiver Alarme pro 24 Stunden, die Latenz bis zur Detektion, Angaben zur Sicherheit, Nebenwirkungen und zur Handhabung der Wearables. Falls Patienten die Geräte nicht mehr verwenden wollen, sollen die Gründe dafür in der Publikation genannt werden. Alle Informationen sollen jeweils für die gesamte Studienpopulation und für die einzelnen Studienteilnehmer angegeben werden [12].

Ein weiteres Maß für die Leistungsfähigkeit von Wearables ist der sog. F-Wert als harmonisches Mittel aus Sensitivität und positivem prädiktiven Wert (auch Präzision genannt; Anteil der richtig-positiven Detektionen im Verhältnis zur Summe der richtig- und falsch-positiven Detektionen). Die Berechnung des F-Wertes ermöglicht auch den Vergleich grundsätzlich verschiedener Methoden zur Anfallsdokumentation, also z. B. auch den Vergleich von selbst geführten Anfallstagebüchern und mobiler Gesundheitstechnologien zur automatisierten Anfallsdetektion [13]. Die Leis-

► **Tab. 1** Hochwertige Phase 3- und 4- Studien mit Wearables.

Phase *	Anfallstyp	Modalität	Patienten mit Anfällen / Anzahl aller Anfälle	Sensitivität	Falsch-positiv Rate	Referenz
3	TKA	3D-ACM-Sensoren am Handgelenk	20 / 39	89,7%	0,2/24 h	[19]
3	TKA	Oberflächen-EMG am Bizepsmuskel	20 / 32	93,8%	0,67/24 h	[20]
4	TKA	3D-ACM-Sensoren am Handgelenk	71 / nicht bestimmbar [#]	90% (Median)	0,1/24 h (Median)	[65]
3 und 4	TKA, generalisierte tonische Anfälle (> 30 s), Cluster hyperkinetischer Anfälle (> 30 min)	3D-ACM- und PPG-Sensoren am Oberarm	28 / 809	TKA: 81 % Andere: 77 %	0,03 pro Nacht	[62]

* Studienklassifikation nach [12]. [#]Feldstudie ohne kontrollierte Bedingungen. ACM: Akzelerometrie; EMG: Elektromyografie; PPG: Photoplethysmografie; TKA: fokal zu bilateral oder generalisierte tonisch klinische Anfälle.

tion, an der sich Anfallsdetektions-Systeme hierbei messen lassen müssen, ist der F-Wert von selbst geführten Anfallstagebüchern. Dieser beträgt, bezogen auf Angaben zu Anfällen tagsüber und nachts, etwa 0,6 [3].

Schließlich müssen auch Maße entwickelt werden, die die Signalqualität von Wearables erfassen und dabei helfen, Artefakte von gewünschten, echten physiologischen Signalen zu unterscheiden. Solche Maße müssen in die Entwicklung der Algorithmen mit einbezogen werden, zumal Wearables im häuslichen Umfeld eingesetzt werden sollen [14].

Anfallstypen und geeignete Technologien

Epileptische Anfälle mit dominierenden motorischen Symptomen

Anfallsassoziierte motorische Symptome werden mit am Körper angebrachten ACM- und EMG-Sensoren erfasst. Piezoelektrische Sensoren (erzeugen elektrische Ladung durch physikalische Kraftwirkung), die am Bett oder unter der Matratze positioniert werden, können ebenfalls anfallsbedingte Bewegungen und Druckänderungen messen [15]. Anfallsassoziierte Bewegungen können auch vollständig kontaktfrei per automatisierter Analyse von Kameraaufzeichnungen (u. a. häusliche oder in Einrichtungen fest installierte Überwachungskameras) mit hoher Zuverlässigkeit detektiert werden [16].

Fokale zu bilateral oder generalisierte TKA können aufgrund ihrer motorischen Elemente mit typischen Eigenschaften besonders gut erkannt und von Alltagsbewegungen oder nicht-epileptischen Anfällen differenziert werden (► **Tab. 1**). So unterscheiden sich die per EMG-Sensoren (am Bizeps- oder Deltamuskel) gemessenen Merkmale der tonischen Muskelanspannung im TKA von anderen tonischen Muskelanspannungen, was zu einer zuverlässigen Differenzierung zwischen epileptischen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen und zur korrekten Detektion von TKA herangezogen werden kann [17, 18]. Auch das typische Verhalten der

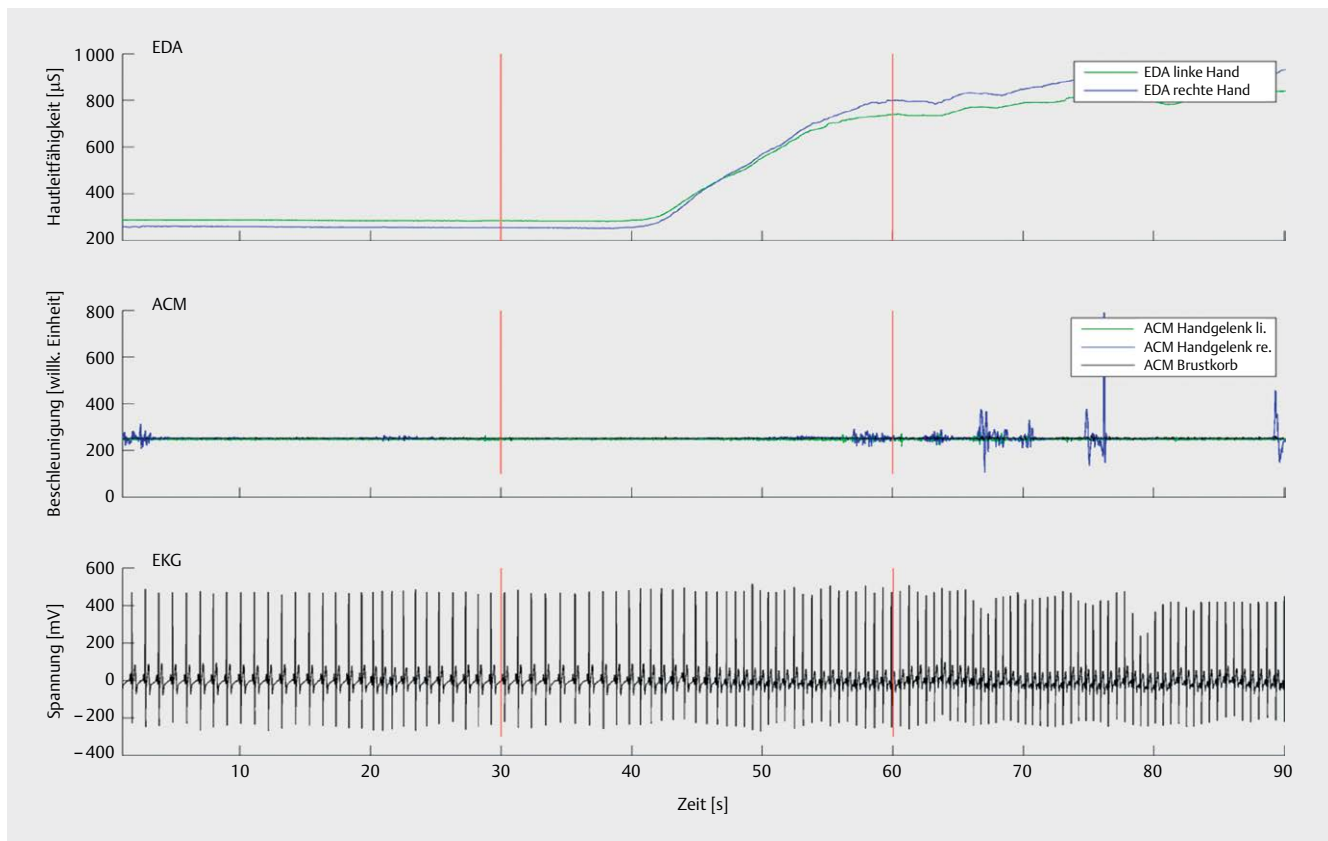
rhythmischen Zuckungen in der klonischen Phase mit zunehmendem Intervall zwischen einzelnen Zuckungen eignet sich sehr gut zur Erkennung von TKA mittels ACM- oder EMG-Sensoren [18, 19].

Die Güte der TKA Detektion durch EMG-Sensoren (über dem Bizepsmuskel) wurde in einer klinischen Studie prospektiv an 71 Patienten mit 32 TKA geprüft. Dreißig TKA wurden korrekt und durchschnittlich innerhalb von 9 s nach Beginn der tonischen Phase erkannt. Dies entspricht einer Sensitivität von etwa 94 %, die Anzahl der falsch-positiven Alarme betrug lediglich 0,67 pro 24 Stunden [20]. In einer weiteren Studie wurden EMG-Sensoren (über dem Bizepsmuskel) prospektiv an 199 Patienten mit insgesamt 46 TKA geprüft, allerdings wurden die Daten nicht in Echtzeit, sondern zu einem späteren Zeitpunkt mit einem vordefinierten Algorithmus ausgewertet [21]. Bei korrekter Lage der EMG-Sensoren wurden 29 von 29 TKA mit einer mittleren Latenz von 8 s detektiert, die Anzahl der falsch-positiven Alarme betrug 1,44 pro 24 Stunden [21]. Die klonische Phase der TKA lässt sich per ACM- und EMG-Sensoren erfassen [18, 19, 22]. In einer klinischen Studie wurde die Güte von am Handgelenk angebrachten ACM-Sensoren prospektiv an 73 Patienten mit 39 TKA getestet [19]. Es wurden 35 TKA durchschnittlich 55 s nach Anfallsbeginn korrekt erkannt, was einer Sensitivität von etwa 90 % entspricht, die Anzahl der falsch-positiven Alarme betrug lediglich 0,2 pro 24 Stunden [19]. Die Sensitivität für die Detektion anderer Anfälle mit dominierenden motorischen Symptomen, also tonische, myoklonische und hyperkinetische Anfälle, lag zwischen 80–96 % [23–25]. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um eine prospektive Prüfung vordefinierter Algorithmen, sondern eine erst nach Datenaufzeichnung durchgeführte Entwicklung der bestmöglichen Algorithmen [23–25].

Epileptische Anfälle mit fehlenden oder gering ausgeprägten motorischen Symptomen

Messung autonomer Funktionen mittels Wearables

Bei epileptischen Anfällen kommt es neben motorischen Symptomen auch zu verschiedenen autonomen Phänomenen wie bspw. Änderungen der Herzfrequenz, der elektrischen Hautleitfähigkeit



► **Abb. 2** Originalaufzeichnungen eines fokalen, nicht bewusst erlebten Anfalls mit oroalimentären Automatismen bei einem Patienten mit Schläfenlappenepilepsie. Es wurden 3D-ACM- sowie EDA-Sensoren an beiden Handgelenken sowie ein Brustgurt mit EKG- und 3D-ACM Sensoren angebracht. Die EDA-Daten (Panel a), 3D-ACM Daten (Panel b) und EKG-Daten (Panel c) sind jeweils gegen die Zeit aufgetragen. Beginn und Ende des Anfalls sind durch die senkrechten roten Linien markiert. Im Anfall erkennt man eine deutliche Zunahme der Hautleitfähigkeit und eine Verkürzung der RR-Intervalle (Herzratenbeschleunigung) bei nur geringeren Signalen der ACM-Sensoren.

und Atmung mit Abfall der Sauerstoffsättigung, die bei fokal zu bilateral TKA meist besonders stark ausgeprägt sind [26–29]. Solche autonomen Symptome können aber gerade bei Anfällen mit fehlender oder geringer motorischer Beteiligung – also fokale bewusst erlebte Anfälle mit verschiedenen Sensationen (Auren) oder fokale, nicht bewusst erlebte Anfälle mit Verharren und Schluckautomatismen – besonders wichtige Surrogatmarker epileptischer Aktivität sein (► **Abb. 2**) [30, 31].

So steigt bspw. bei 80–90% der fokalen Anfälle temporalen und extratemporalen Ursprungs die Herzrate um 50–60% an [30, 32]. Dabei hängt das Ausmaß des Herzratenanstiegs von der Ausbreitung der Anfallsaktivität, vom Anfallstyp und von der Lokalisation des Anfallsursprungs ab [28, 30, 33–35]. Es gibt bislang keine prospektiven Studien mit Wearables zur Herzraten-basierten Detektion fokaler Anfälle.

Neben der Herzrate können weitere Merkmale aus kontinuierlichen EKG-Aufzeichnungen extrahiert und berechnet werden. Die Herzraten-Variabilität (HRV) ist ein etabliertes Maß für den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzaktivität und definiert als die Schlag-zu-Schlag Variation des Intervalls zwischen konsekutiven RR-Zacken. Die Auswertung erfolgt als Analyse des Frequenzspektrums in einem gegebenen Zeitintervall oder durch Angabe der zeitbezogenen Streumaße (z. B. Mittelwerte, Standardabweichung).

In einer klinischen Studie wurde prospektiv mittels eines EKG-Patches die Bedeutung der HRV zur Anfallsdetektion in 100 Patienten mit 126 Anfällen (davon 108 fokale Anfälle ohne dominierende motorische Phänomene) untersucht [36]. Eine Kombination aus HRV-Merkmalen und der Anstiegssteilheit der Herzratenänderung lieferte die besten Ergebnisse. Bei Patienten, in denen mehr als zwei Drittel der Anfälle mit diesem Verfahren erkannt wurden, betrug die Sensitivität für fokale Anfälle etwa 90%. Bei Patienten mit starken autonomen Aktivierungen im Anfall (Herzratenanstieg > 50/min) funktionierte die automatisierte Anfallsdetektion besonders gut [36]. Die Rate falsch-positiver Alarme betrug 1 pro 24 Stunden, und nur 0,1 pro Nacht, die Latenz bis zur Anfallserkennung im Median 30 s. In einer prospektiven Nachfolgestudie mit EKG-Patch und vordefiniertem Algorithmus wurden bei 11 Patienten mit ikhtualen Herzratenanstiegen von > 50/min alle 8 fokalen nicht-bewusst erlebten Anfälle detektiert [37].

Die Herzaktivität wurde in den meisten Studien per EKG (2 Brustwandelektroden) bestimmt, sie kann aber auch mittels PPG bestimmt werden. Messungen mit PPG-Sensoren in Studien mit wenigen Epilepsiepatienten haben jedoch gezeigt, dass diese Technologie zumindest bei Anwendungen mit Armbändern am Handgelenk eine geringere Sensitivität und höhere Anfälligkeit für Artefakte im Vergleich zu EKG-Messungen aufzuweisen scheint

[38, 39]. Interessanterweise ermöglicht die simultane Aufzeichnung von EKG und PPG durch Bestimmung der sog. Puls-Laufzeit auch die Berechnung des systolischen Blutdrucks, und somit auch eine Schätzung anfallsassoziierter Änderungen des arteriellen Blutdrucks [40, 41].

Bei fokalen Anfällen kommt es auch zu einem Anstieg der elektrischen Hautleitfähigkeit, ein besonders hoher Anstieg der EDA tritt typischerweise während bzw. nach TKA auf [29]. Eine Studie zur Detektion fokaler Anfälle mittels EDA gibt es bislang nicht. Es gibt zumindest Hinweise darauf, dass die Messung der EDA hilfreich bei der Detektion von TKA ist [42].

Bei etwa einem Drittel der fokalen Anfälle kommt es zu (meist zentralen) Apnoen mit konsekutiver Hypoxämie < 90 % [27]. In einer systematischen Untersuchung zur Alarmauslösung bei Abfall der Sauerstoffsättigung während des Video-EEG Monitorings wurden bei einem Schwellenwert von 80–86 % Sauerstoffsättigung etwa ein Drittel der fokalen Anfälle detektiert [43]. Die Rate falsch-positiver Alarme war außerdem vergleichsweise hoch, nämlich bis zu 2,4 pro Stunde. Eine prospektive Studie mit einem Wearable zur Messung der Sauerstoffsättigung gibt es bislang nicht.

Die Messung anfallsassoziierter Änderungen autonomer Funktionen ist zusammenfassend also prinzipiell zur automatisierten Detektion fokaler Anfälle geeignet. Es muss jedoch kritisch hervorgehoben werden, dass Veränderungen der autonomen Aktivität nicht anfallsspezifisch sind, sondern auch verschiedene Alltagsaktivitäten, emotionalen Stress und nächtliche Arousals begleiten, was das Auftreten falsch-positiver Alarme begünstigt [44, 45]. Eine Verbesserung der Anfallsdetektion könnte bspw. durch Kombination verschiedener Surrogatmarker erreicht werden, oder die Auswahl geeigneter Patienten, deren autonome Signaturen epileptischer Anfälle bestimmte Kriterien erfüllen.

Messung der elektrischen Hirnaktivität mittels Wearables

Der Goldstandard zur Detektion epileptischer Anfälle ist naturgemäß die Messung der elektrischen Hirnaktivität durch EEG-Elektroden. Es können jedoch nicht alle fokalen Anfälle mittels Oberflächen-Elektroden erfasst werden, sofern die Anfallsaktivität auf in der Tiefe liegende Hirnteile beschränkt bleibt und nicht in kalotten- und elektrodennahe Hirnregionen propagiert. Zudem erschweren u. a. eine kurze Anfallsdauer, niedrige Signalamplituden und regional sehr umschriebene Anfallsmuster eine korrekte Detektion. Verfügbare Algorithmen, die in der Regel auf ein 10–20 System Anwendung finden, erreichen Sensitivitäten zwischen 75–90 %, die Falsch-positiv Rate beläuft sich auf 0,1–5 pro Stunde [46]. Es gibt mittlerweile auch mobile EEG-Systeme mit auf die Kopfhaut zu platzierenden Trockenelektroden in unterschiedlicher Anzahl, mit denen diagnostisch verwertbare Messungen möglich sind [47], allerdings möchten Patienten keine am Kopf sichtbaren Elektroden tragen [5]. In einer Studie wurden jeweils 2 Oberflächen-Elektroden auf die Kopfhaut hinter das Ohr platziert; bei 182 überwiegend fokalen Anfällen von 54 Patienten (v. a. mit Schläfenlappenepilepsie) wurden mittels automatisierter Detektion eine Sensitivität von 64 % und eine Falschpositiv-Rate von 2,8 pro 24 Stunden in dieser Konstellation erreicht [48]. EEG-Ableitungen im äußeren Gehörgang mit 4 EEG-Elektroden in 15 Patienten mit Schläfenlappenepilepsie lieferten gleich gute Resultate wie simultan aufgezeichnete konventionelle Oberflächen-EEG Registrierun-

gen [49]. Allerdings beklagten die meisten Patienten einen nach einigen Stunden einsetzenden eingeschränkten Tragekomfort mit Jucken und Druckschmerz am Ohrknorpel. Eine Alternative zu Oberflächen-Elektroden ist die Implantation einer EEG-Elektrode mit 2 aktiven Kontakten unter die Kopfhaut [50]. Eine erste Studie über mindestens 9 Wochen in 9 Patienten mit Schläfenlappenepilepsie ergab erwartungsgemäß frappierende Unterschiede zwischen den per subkutanen EEG-Elektroden aufgezeichneten Anfällen und den Angaben durch die Betroffenen selbst [50], was nochmals die Wichtigkeit einer automatisierten Anfallszählung unterstreicht.

Anfallsvorhersage

Patienten wünschen sich mobile Gesundheitstechnologien, die das Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle vorhersagen können, sodass Gegenmaßnahmen (z. B. Einnahme zusätzlicher Medikamente) oder zumindest Vorkehrungen und Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden können [5]. Es gibt erste Evidenz dafür, dass die kombinierte Messung verschiedener anfallsassoziierter Signale (ACM, EDA, PPG, Temperatur) durch Wearables und Analyse durch Deep Learning Methoden zumindest bei einem Teil der Patienten bevorstehende Anfälle identifizieren können [51]. In dieser Studie mit 69 Patienten, an denen multimodale Messungen mittels eines Handgelenksensors durchgeführt wurden, war bei 43 % der Patienten die Vorhersagewahrscheinlichkeit für künftige Anfälle besser als Zufall [51]. Über die Vorhersage unmittelbar bevorstehender Anfälle hinaus kann die kontinuierliche Erfassung und Auswertung von epilepsie- und anfallsbezogenen Daten auch individuelle Zyklen und Rhythmen identifizieren, in denen epileptische Anfälle bevorzugt oder ausschließlich auftreten [52, 53]. Solche Zyklen können sich auf Stunden (z. B. Anfälle immer zur gleichen Uhrzeit), Tage (z. B. alle 7 Tage), Wochen (alle 2 oder 4 Wochen) oder viele Monate (z. B. alle 3–6 Monate) beziehen [52]. Das Wissen um solche Zyklen ermöglicht zum einen Vorsorgemaßnahmen und die Etablierung individueller Therapieanpassungen (Chronopharmakotherapie) [54–56]. Zum anderen können Vorhersage-Algorithmen durch Berücksichtigung der zyklischen Muster relevant verbessert werden [57].

Perspektiven

Bisherige Studien zeigen, dass mobile Gesundheitstechnologien verschiedene motorische und autonome Anfallssymptome gut messen können. Wearables für die zuverlässige Detektion von TKA sind bereits von verschiedenen Zulassungsbehörden als Medizinprodukt anerkannt und kommerziell erhältlich. Eine Konsensusgruppe der International League against Epilepsy und International Federation of Clinical Neurophysiology) erklärt, dass Geräte zur Detektion von TKA empfohlen werden können, v. a. dann, wenn daraus eine zeitnahe Intervention resultiert [58]. Der breite Einsatz TKA-detektierender Wearables lässt eine Reduktion der SUDEP Inzidenz erwarten [1]. Zudem scheint der Einsatz von Wearables die Lebensqualität von Epilepsiepatienten und ihren Angehörigen zu verbessern [59]. Die automatisierte Erfassung fokaler Anfälle ohne ausgeprägte motorische Symptome ist die größte Herausforderung. Es kristallisiert sich zunehmend heraus, dass es hier keine „One fits all“ Lösung gibt, sondern dass individuell adaptierte Al-

gorithmen und multimodale Signale und Daten erforderlich sind [31, 60–62], um eine klinisch sinnvolle Anfallszählung zu ermöglichen. Erst die Validierung solcher Technologien nach höchsten Gütekriterien auch unter nicht kontrollierten Bedingungen (Phase 4-Studie nach [12]) wird den zuverlässigen Einsatz im häuslichen Umfeld und in Einrichtungen, aber auch in randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten, implantierten Neurostimulation-Systemen und epilepsiechirurgischen Eingriffen erlauben. Eine objektive, automatisierte Zählung über einen längeren Zeitraum könnte auch neue Erkenntnisse zu individuellen zyklischen Mustern epileptischer Anfälle liefern und chronopharmakologische Therapieansätze ermöglichen [52, 54–56]. Die unmittelbare Kopplung von Detektions- und Vorhersage-technologien mit Interventionsmöglichkeiten in einer Closed-Loop könnte auch beginnende Anfälle unterbrechen, wie es bereits bspw. bei der Herzraten-responsiven Vagusnervstimulation und der responsiven Neurostimulation realisiert ist [63, 64].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Wearables können verschiedene motorische und autonome Anfallssymptome erfassen.
- Die klinische Validierung der meisten Technologien nach höchsten Gütekriterien steht noch aus.
- Die Ziele der Anfallsdetektion bestimmen die Auswahl der eingesetzten Technologien:
 - Akkurate Zählung aller Anfallstypen: Bislang keine valide Lösung.
 - Anfallsvorhersage: Bislang keine valide Lösung.
 - Detektion von TKA: Zuverlässige EMG- und ACM-basierte Wearables sind bereits kommerziell erhältlich.
- Der Einsatz von geprüften Wearables zur Detektion von TKA kann empfohlen werden. Dadurch wird auch eine Reduktion des SUDEP-Risikos erwartet.

Danksagung

Unsere themenbezogenen Forschungsarbeiten werden großzügig unterstützt durch die Boll Stiftung, Kerpen, den Verein zur Förderung der Epilepsieforschung e.V., Bonn sowie dem BMBF und BMG.

Interessenkonflikt

Der Autor hat in den letzten drei Jahren Honorare für Vorträge oder als Berater von Bial, Desitin, Eisai, LivaNova, Novartis, UCB Pharma und UnEEG erhalten.

Literatur

- [1] Pensel MC, Nass RD, Taubøll E et al. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2020; 20: 497–508. doi: 10.1080/14737175.2020.1754195
- [2] Mackay M, Mahlaba H, Gavillet E et al. Seizure self-prediction: Myth or missed opportunity? *Seizure* 2017; 51: 180–185. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.011
- [3] Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007; 64: 1595–1599. doi: 10.1001/archneur.64.11.1595
- [4] Shogov R, Braverman L, Hixson JD. Digital and technological opportunities in epilepsy: Toward a digital ecosystem for enhanced epilepsy management. *Epilepsy Behav* 2020; 102: 106663. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106663
- [5] Hoppe C, Feldmann M, Blachut B et al. Novel techniques for automated seizure registration: Patients' wants and needs. *Epilepsy Behav*. 2015; 52: (Pt A) 1–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.08.006
- [6] Bruno E, Biondi A, Böttcher S et al. Day and night comfort and stability on the body of four wearable devices for seizure detection: A direct user-experience. *Epilepsy Behav* 2020; 112: 107478. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107478
- [7] Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA et al. Assessment of the Predictive Value of Outpatient Smartphone Videos for Diagnosis of Epileptic Seizures. *JAMA Neurol* 2020; 77: 593–600. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4785
- [8] Li P, Benzeeth Y, Macwan R et al. Video-Based Pulse Rate Variability Measurement Using Periodic Variance Maximization and Adaptive Two-Window Peak Detection. *Sensors (Basel)* 2020; 20: 2752. doi: 10.3390/s20102752
- [9] Au Yong HM, Minato E, Paul E et al. Can seizure-related heart rate differentiate epileptic from psychogenic nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav* 2020; 112: 107353. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107353
- [10] Beniczky S, Karoly P, Nurse E, Ryvlin P, Cook M. Machine learning and wearable devices of the future. *Epilepsia*, im Druck. doi: 10.1111/epi.16555
- [11] Goldenholz DM, Moss R, Jost DA et al. Common data elements for epilepsy mobile health systems. *Epilepsia* 2018; 59: 1020–1026. doi: 10.1111/epi.14066
- [12] Beniczky S, Ryvlin P. Standards for testing and clinical validation of seizure detection devices. *Epilepsia* 2018; 59 (Suppl 1): 9–13. doi: 10.1111/epi.14049
- [13] Bidwell J, Khuwatsamrit T, Askew B et al. Seizure reporting technologies for epilepsy treatment: A review of clinical information needs and supporting technologies. *Seizure* 2015; 32: 109–117. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.006
- [14] Nasser M, Nurse E, Glasstetter M et al. Signal quality and patient experience with wearable devices for epilepsy management. *Epilepsia*. 2020; 61 (Suppl 1): S25–S35. doi: 10.1111/epi.16527
- [15] Narechania AP, Garić II, Sen-Gupta I et al. Assessment of a quasi-piezoelectric mattress monitor as a detection system for generalized convulsions. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 172–176. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.04.017
- [16] van Westrhenen A, Petkov G, Kalitzin SN et al. Automated video-based detection of nocturnal motor seizures in children. *Epilepsia*. 2020; 61: (Suppl 1): S36–S40. doi: 10.1111/epi.16504
- [17] Beniczky S, Conradsen I, Moldovan M et al. Automated differentiation between epileptic and nonepileptic convulsive seizures. *Ann Neurol* 2015; 77: 348–351. doi: 10.1002/ana.24338
- [18] Beniczky S, Conradsen I, Pressler R et al. Quantitative analysis of surface electromyography: Biomarkers for convulsive seizures. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2900–2907. doi: 10.1016/j.clinph.2016.04.017
- [19] Beniczky S, Polster T, Kjaer TW et al. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study. *Epilepsia* 2013; 54: e58–e61. doi: 10.1111/epi.12120

- [20] Beniczky S, Conradsen I, Henning O et al. Automated real-time detection of tonic-clonic seizures using a wearable EMG device. *Neurology* 2018; 90: e428–e434. doi: 10.1212/WNL.0000000000004893
- [21] Halford JJ, Sperling MR, Nair DR et al. Detection of generalized tonic-clonic seizures using surface electromyographic monitoring. *Epilepsia* 2017; 58: 1861–1869. doi: 10.1111/epi.13897
- [22] Conradsen I, Wolf P, Sams T et al. Patterns of muscle activation during generalized tonic and tonic-clonic epileptic seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 2125–2132. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03286.x
- [23] Nijsen TM, Aarts RM, Arends JB et al. Automated detection of tonic seizures using 3-D accelerometry. 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering IFMBE Proceedings 2008; 22: 188–191. doi: 10.1007/978-3-540-89208-3_47
- [24] Dalton A, Patel S, Chowdhury AR et al. Development of a body sensor network to detect motor patterns of epileptic seizures. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59: 3204–3211. doi: 10.1109/TBME.2012.2204990
- [25] Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B et al. Long-term home monitoring of hypermotor seizures by patient-worn accelerometers. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 118–125. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.10.006
- [26] Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3: 103–116
- [27] Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008; 131: (Pt12) 3239–3245. doi: 10.1093/brain/awn277
- [28] Surges R, Scott CA, Walker MC. Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology* 2010; 74: 421–426. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc706
- [29] Poh MZ, Loddenkemper T, Reinsberger C et al. Autonomic changes with seizures correlate with postictal EEG suppression. *Neurology* 2012; 78: 1868–1876. doi: 10.1212/WNL.0b013e318258f7f1
- [30] Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014; 23: 496–505. doi: 10.1016/j.seizure.2014.02.012
- [31] Ryvlin P, Cammoun L, Hubbard I et al. Noninvasive detection of focal seizures in ambulatory patients. *Epilepsia, im Druck*. doi: 10.1111/epi.16538
- [32] Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 348–354. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.34702.x
- [33] Surges R, Jordan A, Elger CE. Ictal modulation of cardiac repolarization, but not of heart rate, is lateralized in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2013; 8: e64765. doi: 10.1371/journal.pone.0064765
- [34] Jordan A, Bausch M, Surges R. Semi-automatic quantification of seizure-related effects on heart activity. *Epilepsy Res* 2019; 157: 106187. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106187
- [35] Jordan A, Bausch M, Surges R. Modulation of ictal heart rate is individually lateralized in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2932–2933. doi: 10.1016/j.clinph.2020.08.019
- [36] Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Johansen P et al. Seizure detection based on heart rate variability using a wearable electrocardiography device. *Epilepsia* 2019; 60: 2105–2113. doi: 10.1111/epi.16343
- [37] Jeppesen J, Fuglsang-Frederiksen A, Johansen P et al. Seizure detection using heart rate variability: A prospective validation study. *Epilepsia* 2020; 61 (Suppl 1): S41–S46. doi: 10.1111/epi.16511
- [38] van Andel J, Ungureanu C, Aarts R et al. Using photoplethysmography in heart rate monitoring of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 45: 142–145. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.018
- [39] Vandecasteele K, De Cooman T, Gu Y et al. Automated Epileptic Seizure Detection Based on Wearable ECG and PPG in a Hospital Environment. *Sensors (Basel)* 2017; 17: 2338. doi: 10.3390/s17102338
- [40] Hampel KG, Jahanbekam A, Elger CE et al. Seizure-related modulation of systemic arterial blood pressure in focal epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57: 1709–1718. doi: 10.1111/epi.13504
- [41] Zhang Q, Zhou D, Zeng X. Highly wearable cuff-less blood pressure and heart rate monitoring with single-arm electrocardiogram and photoplethysmogram signals. *Biomed Eng Online* 2017; 16: 23. doi: 10.1186/s12938-017-0317-z
- [42] Onorati F, Regalia G, Caborni C et al. Multicenter clinical assessment of improved wearable multimodal convulsive seizure detectors. *Epilepsia* 2017; 58: 1870–1879. doi: 10.1111/epi.13899
- [43] Goldenholz DM, Kuhn A, Austermuehle A et al. Long-term monitoring of cardiorespiratory patterns in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 77–84. doi: 10.1111/epi.13606
- [44] Calandra-Buonaura G, Toschi N, Provini F et al. Physiologic autonomic arousal heralds motor manifestations of seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Sleep Med* 2012; 13: 252–262. doi: 10.1016/j.sleep.2011.11.007
- [45] Ghiasi S, Greco A, Barbieri R et al. Assessing Autonomic Function from Electrodermal Activity and Heart Rate Variability During Cold-Pressor Test and Emotional Challenge. *Sci Rep* 2020; 10: 5406 doi: 10.1038/s41598-020-62225-2
- [46] Baumgartner C, Koren JP. Seizure detection using scalp-EEG. *Epilepsia* 2018; 59 (Suppl 1): 14–22. doi: 10.1111/epi.14052
- [47] Titgemeyer Y, Surges R, Altenmüller DM et al. Can commercially available wearable EEG devices be used for diagnostic purposes? An explorative pilot study. *Epilepsy Behav* 2020; 103: (Pt A) 106507. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106507
- [48] Vandecasteele K, De Cooman T, Dan J et al. Visual seizure annotation and automated seizure detection using behind-the-ear electroencephalographic channels. *Epilepsia* 2020; 61: 766–775. doi: 10.1111/epi.16470
- [49] Zibrandtsen IC, Kidmose P, Christensen CB et al. Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy – A comparison with scalp EEG monitoring. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 2454–2461. doi: 10.1016/j.clinph.2017.09.115
- [50] Weisdorf S, Duun-Henriksen J, Kjeldsen MJ et al. Ultra-long-term subcutaneous home monitoring of epilepsy-490 days of EEG from nine patients. *Epilepsia* 2019; 60: 2204–2214. doi: 10.1111/epi.16360
- [51] Meisel C, El Atrache R, Jackson M et al. Machine learning from wristband sensor data for wearable, noninvasive seizure forecasting. *Epilepsia* 2020; 61: 2653–2666. doi: 10.1111/epi.16719
- [52] Rao VR, G. Leguia M, Tchong TK et al. Cues for seizure timing. *Epilepsia, im Druck*. doi: 10.1111/epi.16611
- [53] Duun-Henriksen J, Baud M, Richardson MP et al. A new era in electroencephalographic monitoring? Subscalp devices for ultra-long-term recordings. *Epilepsia* 2020; 61: 1805–1817. doi: 10.1111/epi.16630
- [54] Baud MO, Rao VR. Gauging seizure risk. *Neurology* 2018; 91: 967–973. doi: 10.1212/WNL.0000000000006548
- [55] Ramgopal S, Thome-Souza S, Loddenkemper T. Chronopharmacology of anti-convulsive therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 339. doi: 10.1007/s11910-013-0339-2
- [56] Potruch A, Khoury ST, Ilan Y. The role of chronobiology in drug-resistance epilepsy: The potential use of a variability and chronotherapy-based individualized platform for improving the response to anti-seizure drugs. *Seizure* 2020; 80: 201–211. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.032
- [57] Karoly PJ, Ung H, Grayden DB et al. The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. *Brain* 2017; 140: 2169–2182. doi: 10.1093/brain/awx173

- [58] Beniczky S, Wiebe S, Jeppesen J et al (im Druck) Automated seizure detection using wearable devices: a guideline of the International League against Epilepsy und International Federation of Clinical Neurophysiology. *Stand* 23.01.2021
- [59] Thompson ME, Langer J, Kinfe M. Seizure detection watch improves quality of life for adolescents and their families. *Epilepsy Behav* 2019; 98: (PtA) 188–194. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.07.028
- [60] De Cooman T, Varon C, Van de Vel A et al. Adaptive nocturnal seizure detection using heart rate and low-complexity novelty detection. *Seizure* 2018; 59: 48–53. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.020
- [61] De Cooman T, Vandecasteele K, Varon C et al. Personalizing Heart Rate-Based Seizure Detection Using Supervised SVM Transfer Learning. *Front Neurol* 2020; 11: 145. doi:10.3389/fneur.2020.00145
- [62] Arends J, Thijs RD, Gutter T et al. Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: A long-term prospective trial. *Neurology* 2018; 91: e2010–e2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000006545
- [63] Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure* 2015; 32: 52–61. doi: 10.1016/j.seizure.2015.08.011
- [64] Nair DR, Laxer KD, Weber PB et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology* 2020; 95: e1244–e1256. doi: 10.1212/WNL.0000000000010154
- [65] Meritam P, Ryvlin P, Beniczky S. User-based evaluation of applicability and usability of a wearable accelerometer device for detecting bilateral tonic-clonic seizures: A field study. *Epilepsia* 2018; 59 (Suppl 1): 48–52. doi: 10.1111/epi.14051