

Komplexe dynamische Systeme als funktionelle Netzwerke: Möglichkeiten und Grenzen der datengetriebenen Analyse

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Marie-Therese Kuhnert, geb. Horstmann

aus Hagen

Bonn, 21. Juli 2011

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Lehnertz
 2. Gutachter: Prof. Dr. Karl Maier
- Tag der mündlichen Prüfung: 13. Januar 2012
Erscheinungsjahr: 2012

Zusammenfassung

Aus einer Vielzahl von Subsystemen zusammengesetzte dynamische Systeme können als Netzwerk aufgefasst und mit Methoden der Graphentheorie beschrieben werden. Innerhalb dieses Ansatzes werden die Subsysteme durch Knoten und die Interaktionen zwischen den Subsystemen durch Kanten repräsentiert. Ein Beispiel für ein solches System ist das menschliche Gehirn, in dem die Interaktionen zwischen mehreren Hirnregionen für die Gesamtfunktion des Gehirns essentiell sind. Solche Netzwerke werden als funktionelle Hirnnetzwerke bezeichnet. Die Abbildung des zu untersuchenden Systems auf ein Netzwerk ist allerdings nicht eindeutig. Insbesondere müssen Knoten und Kanten des Netzwerks bestimmt werden. Von jedem Subsystem muss zunächst eine geeignete Observable gemessen werden. Aus den Zeitreihen der Observablen werden mit einem geeigneten Verfahren jeweils paarweise die Interaktionsstärken bzw. -richtungen geschätzt und daraus mithilfe einer Transferfunktion die Kanten des resultierenden Netzwerks bestimmt.

Im Rahmen dieser Arbeit wird am Beispiel des menschlichen Gehirns erstmals umfassend untersucht, inwieweit sich dieser Konstruktionsprozess auf die Struktur der resultierenden funktionellen Netzwerke auswirkt. Dazu werden funktionelle Netzwerke aus Aufzeichnungen neuronaler Aktivität mittels Elektro- und Magnetoenzephalographie während verschiedener, aber bekannter, physiologischer und pathophysiologischer Zustände auf unterschiedliche Weisen konstruiert und die Struktur der resultierenden Netzwerke mittels netzwerk- und knotenspezifischer Kenngrößen miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass insbesondere die Methode zur Messung neuronaler Aktivität und die Transferfunktion, welche die gemessenen Interaktionsstärken auf die Kanten abbildet, einen großen Einfluss haben. Ob ein linearer oder nicht-linearer Ansatz zur Schätzung der Interaktionsstärke gewählt wurde war nicht entscheidend.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sich auch komplexere Netzwerkphänomene wie der epileptische Prozess oder kognitive Prozesse in der Struktur funktioneller Hirnnetzwerke widerspiegeln und sich mithilfe des Netzwerkansatzes sinnvoll charakterisieren lassen. Die Analyse der Langzeitvariabilität funktioneller Netzwerke epileptischer Gehirne ergab, dass netzwerkspezifische Kenngrößen neben dem epileptischen Prozess auch eine Reihe physiologischer Prozesse, vor allem Tag-Nacht-Rhythmen, widerspiegeln. Für knotenspezifische Kenngrößen wurde hingegen ein Einfluss des räumlichen Abtastens der Hirnregionen beobachtet.

Die Beschreibung komplexer dynamischer Systeme mit einem Netzwerkansatz unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gefundenen Einflussfaktoren verspricht eine bessere Charakterisierung und ein tieferes Verständnis dieser Systeme.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Funktionelle Netzwerke	7
2.1. Netzwerktheorie	9
2.1.1. Charakterisierung der Netzwerkstruktur	10
2.1.2. Netzwerkmodelle	14
2.2. Konstruktion funktioneller Netzwerke	15
2.2.1. Messung von Interaktionen	16
2.2.2. Transferfunktionen	20
3. Datengrundlage	25
3.1. Neuronale Aktivität	25
3.1.1. Elektroenzephalographie – Messung von elektrischen Potentialdifferenzen	27
3.1.2. Magnetoenzephalographie - Messung magnetischer Felder . .	29
3.1.3. Eigenschaften hirnelektrischer und -magnetischer Aktivität .	32
3.2. Epilepsie	33
3.3. Durchführung der Studien	36
3.3.1. Studie 1	37
3.3.2. Studie 2	39
3.3.3. Studie 3	41
4. Einfluss des Konstruktionsprozesses	45
4.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse	47
4.2. Vigilanzzustände	49
4.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen	49
4.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen	57
4.2.3. Zusammenfassung	67
4.3. Epileptischer Prozess	70
4.3.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen	70
4.3.2. Knotenspezifische Kenngrößen	73
4.3.3. Zusammenfassung	75
4.4. Zusammenfassung und Diskussion	76

5. Funktionelle Netzwerke während kognitiver Prozesse	87
5.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse	88
5.2. Ergebnisse	89
5.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen	89
5.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen	95
5.3. Zusammenfassung und Diskussion	96
6. Langzeitverhalten epileptischer Netzwerke	101
6.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse	102
6.2. Ergebnisse	103
6.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen	103
6.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen	114
6.3. Zusammenfassung und Diskussion	124
7. Diskussion und Ausblick	129
A. Anhang	135
A.1. Mittlere Interaktionsstärke	135
A.2. Einfluss des Konstruktionsprozesses	140
A.2.1. Vigilanzzustände	140
A.2.2. Epileptischer Prozess	143
A.3. Langzeitverhalten epileptischer Netzwerke	145
Literaturverzeichnis	149
Eigene Veröffentlichungen	171
Lebenslauf	175

1. Einleitung

In dynamischen Systemen, die aus vielen Subsystemen zusammengesetzt sind, lassen sich eine Vielzahl von Phänomenen, wie z. B. die Ausbreitung von Wellen, Diffusion, Turbulenzen, Strukturbildung, Phasenübergänge, Synchronisation und Desynchronisation sowie extreme Ereignisse beobachten. Die Beschreibung einer Vielzahl miteinander wechselwirkender Subsysteme ist selbst im Fall bekannter Bewegungsgleichungen eine Herausforderung. So sind schon für mehr als zwei Massen, die sich nach dem Gravitationsgesetz wechselseitig anziehen (Drei-Körper-Problem), die zugehörigen Bewegungsgleichungen nicht mehr exakt lösbar. Daher wurden im Laufe der Zeit verschiedene Ansätze zur Beschreibung solcher zusammengesetzter Systeme entwickelt.

Aus der statistischen Mechanik ist der Ansatz des statistischen Ensembles, einer Menge gleichartiger Teilchen, bekannt (siehe z. B. [Sch06]). Die Beschreibung des Ensembles erfolgt dabei nicht mehr über die Bewegungsgleichungen der einzelnen Elemente, sondern über statistische Eigenschaften des gesamten Ensembles (z. B. über Erwartungswerte). Ein anderer Ansatz ist die Beschreibung der auf ein Teilchen wirkenden Wechselwirkungskräfte durch ein externes Feld (Mean-Field-Approximation oder Molekularfeldtheorie, siehe z. B. [Sch06]). Dabei wird die Änderung des externen Feldes aufgrund von Wechselwirkungen des betrachteten Teilchens mit dem externen Feld als vernachlässigbar angesehen. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von numerischen Näherungsmethoden für zusammengesetzte Systeme, die im Wesentlichen auf einer Diskretisierung des Raumes beruhen, wie beispielsweise die Finite-Elemente-Methode. Mit ihnen lassen sich u. a. Probleme aus der Fluid- und Strömungsdynamik behandeln.

In neuerer Zeit werden vermehrt komplexe dynamische Systeme als Netzwerke aufgefasst [New03, BLM⁺06], was eine mathematische Beschreibung im Rahmen der Graphentheorie erlaubt [BL95, Vol96, Die06]. Graphen bestehen aus einer Menge von Knoten, die die Subsysteme repräsentieren, und einer Menge von Kanten, die die Wechselwirkungen zwischen den Subsystemen repräsentieren. In der Physik sind Methoden der Perkolationsstheorie eng mit der Graphentheorie verknüpft [SA92, New03, Sch06]. Dabei können Probleme wie die Leitfähigkeit von Legierungen, Diffusion in porösen Medien oder Polymerisation behandelt werden.

Auch außerhalb der Physik findet der Netzwerkformalismus breite Anwendung bei der Analyse miteinander wechselwirkender (oder interagierender) Subsysteme. So können beispielsweise Räuber-Beute-Beziehungen, Protein-Protein-Netzwerke, soziale Beziehungen oder miteinander kommunizierende Nervenzellen als Netzwerk beschrieben werden [New03, BLM⁺06, But09].

Eine besondere Herausforderung stellen zusammengesetzte Systeme dar, in denen die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Subsystemen nicht bekannt sind, sondern erst aus Korrelationen zwischen der zeitlichen Entwicklung von Observablen der einzelnen Subsysteme abgeleitet werden müssen. Dabei kann der Netzwerkansatz auch als ein Ansatz zur multivariaten Analyse von Zeitreihen verstanden werden. Diese Netzwerke werden im Folgenden als *funktionelle Netzwerke* oder *Interaktionsnetzwerke* bezeichnet, um sie von *strukturellen Netzwerken* abzugrenzen, in denen die Kanten, wie z. B. Nervenbahnen, Straßen oder elektrische Leitungen, physikalisch existieren. Die Beschreibung zusammengesetzter Systeme als Netzwerke trug in den letzten Jahren in verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen, wie der Klimaforschung [TR04, YGH08, DZMK09b, TWS⁺10, SCG11], der Erdbebenforschung [AS04, AS06, JTP08, KR11], der Finanzmathematik [Man99, BBP05, ED10, OKK04, QZC10] sowie den Neurowissenschaften [RPBS07, BS09, Spo11, Bas10] zu einem verbesserten Verständnis der untersuchten Systeme bei. Den funktionellen Netzwerken liegen dabei so verschiedene Daten wie Temperaturzeitreihen, Zeitreihen des Auftretens von Erdbeben, Börsenkurse oder Zeitreihen neuronaler Aktivität zu Grunde.

Die Abbildung des zu analysierenden Systems auf ein Netzwerk (bzw. dessen mathematische Repräsentation als Graph) ist jedoch nicht eindeutig und birgt eine Reihe von Herausforderungen. Zunächst müssen die Subsysteme (Knoten) identifiziert werden, was eine Diskretisierung des Raumes beinhalten kann. Danach muss eine geeignete Observable für die Dynamik der Subsysteme ausgewählt und über einen gewissen Zeitraum beobachtet werden. Aus den Zeitreihen der Observablen werden dann Stärke oder Richtung der Wechselwirkung oder beide zwischen den Subsystemen geschätzt. Dazu sind eine Reihe verschiedener Ansätze, die auf unterschiedlichen Eigenschaften der Subsysteme beruhen, entwickelt worden [PRK01, PQB05, HSPVB07, LBH⁺09]. Aus den geschätzten Stärken oder Richtungen der paarweisen Wechselwirkungen oder beider werden dann die Kanten des Netzwerks konstruiert, welches dann mit Kenngrößen aus der Graphentheorie charakterisiert werden kann. Diese können Eigenschaften des gesamten Netzwerks (*netzwerkspezifische Kenngrößen*), einzelner Knoten (*knotenspezifische Kenngrößen*), einzelner Kanten oder Gruppen von Knoten sein [AB02, New03, BLM⁺06]. Mithilfe netzwerkspezifischer Kenngrößen ist es möglich, Aussagen über die gesamte Netzwerkstruktur zu treffen und diese mit der von anderen Netzwerken zu vergleichen. Ein Vergleich mit prototypischen Netzwerken, wie z. B. Gitter oder

Zufallsgraphen, erlaubt eine Einordnung der analysierten Netzwerkstruktur. Knotenspezifische Kenngrößen beschreiben die Rolle eines Knotens in einem Netzwerk. So können beispielsweise für den Netzwerkzusammenhalt besonders wichtige Knoten identifiziert werden. Im Konstruktionsprozess funktioneller Netzwerke ist bei jedem Schritt, je nach zu analysierendem System, eine Wahl zu treffen. Bereits die Auswahl einer geeigneten Observablen der Subsysteme ist nicht trivial. So ist beispielsweise von einem elektromagnetischen Feld der elektrische oder der magnetische Anteil messbar. Bei räumlich ausgedehnten Systemen muss darüber hinaus die räumliche Skala ausgewählt werden, auf der das System beschrieben werden soll. Die Auswahl der Methode zur Schätzung von Richtung oder Stärke der Interaktion hängt von der Art der Dynamik und der Art der Wechselwirkung der Subsysteme ab. Diese kann linear oder nicht-linear sein, ist aber im Regelfall unbekannt. Eine offene Frage ist auch die Abbildung der geschätzten Interaktionsstärken und -richtungen auf die Kanten des resultierenden Netzwerks. So ist a priori nicht klar, ob nur berücksichtigt werden soll, dass eine Wechselwirkung stattfindet oder ob auch Stärke und Richtung der Wechselwirkung von Bedeutung sind.

Ein System, das in den letzten Jahre vermehrt mit Netzwerkanalysen untersucht wurde, ist das menschliche Gehirn [RPBS07, BS09, Spo11, Bas10]. Es kann auf unterschiedlichen räumlichen Skalen als Netzwerk aufgefasst werden. So stellen die miteinander über Synapsen wechselwirkenden Nervenzellen ein Netzwerk dar. Auf globaler Ebene kann das menschliche Gehirn in strukturell und funktionell unterschiedliche Regionen eingeteilt werden, wobei die Wechselwirkung zwischen diesen Hirnregionen von essentieller Bedeutung für die Gesamtfunktionsweise ist (siehe z. B. [KSJ00]). Diese funktionellen Hirnnetzwerke, also Netzwerke interagierender Hirnregionen, werden üblicherweise über bestimmte Eigenschaften der neuronalen Aktivität in verschiedenen Regionen definiert. Typischerweise wurde die Struktur dieser funktionellen Netzwerke mithilfe netzwerkspezifischer Kenngrößen charakterisiert, wie der mittleren kürzesten Pfadlänge und dem Clusterkoeffizienten [WS98, RPBS07, BS09, Spo11, Bas10]. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl physiologische Prozesse wie Altern [MAMB09] oder Schlaf [FRB⁺07, FRB⁺08] als auch hirnorganische Erkrankungen wie Alzheimer [SJM⁺07, SdD⁺09], Schizophrenie [MPS⁺06a, LLZ⁺08, BBV⁺08] oder Epilepsie [WLG06, PBS07, SBH⁺08, KKK08, PDB⁺09, vDB⁺09] mit einer Veränderung netzwerkspezifischer Kenngrößen einhergehen. Beispielsweise waren funktionelle Hirnnetzwerke von Alzheimer-Patienten durch eine höhere mittlere kürzeste Pfadlänge gekennzeichnet. Dies konnte auf den Wegfall langreichweitiger funktionaler Verbindungen zurückgeführt werden [SJM⁺07, SdD⁺09]. Andere Prozesse wie epileptische Anfälle [WLG06, PBS07, SBH⁺08, KKK08, PDB⁺09] oder Schlaf [FRB⁺07, FRB⁺08] führten zu einer gitterartigeren Struktur des funktionellen Hirnnetzwerks. Mithilfe von Zentralitätsmaßen, einer Klasse von knotenspezifischen Kenngrößen, wurde die Rolle einzelner Hirnregionen während physiologischer und

pathophysiologischer Prozesse untersucht [ASW⁺06, BST⁺09, GBBC10, WWH11]. So konnte die Untersuchung der Rolle von Hirnregionen im funktionellen Hirnnetzwerk, die von hirnologischen Erkrankungen betroffenen waren, Aufschluss über die Ursache neurologischer Defizite geben, die mit dieser Erkrankung verknüpft waren [BST⁺09, GBBC10, WWH11].

In den unterschiedlichen Studien wurden jedoch verschiedene Verfahren (i) zur Messung der neuronalen Aktivität, (ii) zur Schätzung der Interaktionsstärke und -richtung zwischen verschiedenen Hirnregionen und (iii) zur Konstruktion der Netzwerkanten verwendet. Da die Abhängigkeit der Struktur funktioneller Netzwerke von der speziellen Wahl eines dieser Verfahren bislang nicht untersucht ist, kann zum einen die Relevanz der bisherigen Studienergebnisse nur schwer eingeschätzt werden und zum anderen ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus verschiedenen Studien nicht gegeben.

Ziele der vorliegenden Dissertation sind die Auswirkungen einer speziellen Wahl von Verfahren zur Konstruktion und Charakterisierung funktioneller Netzwerke zu evaluieren, sowie Kriterien für eine geeignete Wahl von Verfahren zu finden. Zur Evaluation eines Analyseverfahrens ist es notwendig eine externe Validierungsmöglichkeit zu haben. Oft werden dazu Modellsysteme mit wohlbekanntem Eigenschaften verwendet, z. B. dienen zur Evaluation bivariater Analysemethoden miteinander gekoppelte Oszillatoren (siehe z. B. [PRK00, PRK01]). Eine Übertragung dieses Ansatzes auf Netzwerke ist allerdings nicht frei von Problemen. So ist für Netzwerke von Oszillatoren die Beziehung zwischen der Kopplungsstruktur und den dynamischen Eigenschaften des Oszillatorknetzwerks bisher nur teilweise bekannt [BA99, New03, BLM⁺06, Tim06, ADGK⁺08]. Darüber hinaus treten bei der Untersuchung von Oszillatorknetzwerken einige Fragestellungen nicht auf, die bei der Untersuchung natürlicher Systeme wichtig sind. Beispielsweise stellt sich weder die Frage nach einer geeigneten Observablen noch die nach einer adäquaten räumlichen Auflösung. Eine Alternative zu Modellsystemen sind natürliche Systeme in verschiedenen, aber bekannten, Zuständen. In dieser Arbeit wird als Beispiel für ein solches System das menschliche Gehirn in eindeutig bestimmten neurophysiologischen Zuständen verwendet. Zu diesen Zuständen zählen z. B. Aktivitäten während geschlossener und geöffneter Augen. Bei geschlossenen Augen generieren am Hinterkopf gelegene Hirnregionen rhythmische neuronale Aktivität, den sogenannten α -Rhythmus. Zusätzlich dient die Unterscheidbarkeit zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen als weitere externe Validierungsmöglichkeit. Damit kann der Einfluss der Methode zur Messung neuronaler Aktivität, der Verwendung eines linearen oder nicht-linearen Ansatzes zur Messung der Interaktionsstärke und der Wahl einer speziellen Transferfunktion, die die Interaktionsstärken auf die Kantengewichte abbildet, auf die Struktur der resultierenden funktionellen Netzwerke untersucht werden. Unter Einbeziehung der vorher identifizierten Einflüsse

durch den Konstruktionsprozess werden darüber hinaus zwei weitere physiologische und pathophysiologische Prozessen mithilfe des Netzwerkansatzes analysiert. Da für kognitive Prozesse, wie z. B. Lernen, bekannt ist, dass sie das Zusammenspiel vieler Hirnregionen erfordern [SZM91, KSJ00, Hen10], ist zu vermuten, dass sie gut mithilfe des Netzwerkansatzes beschrieben werden können. Trotzdem ist dies bislang kaum geschehen und wird deshalb in dieser Arbeit untersucht. Der epileptische Prozess ist zwar schon in früheren Studien mit dem Netzwerkansatz beschrieben worden, aber dabei wurde hauptsächlich dessen markanteste Ausprägung – der epileptische Anfall – analysiert. Wenig hingegen ist bekannt, wie sich funktionelle Netzwerke epileptischer Gehirne im anfallsfreien Intervall auf langen Zeitskalen verändern. Deshalb wird in dieser Arbeit die Langzeitvariabilität der Netzwerkstruktur epileptischer Gehirne analysiert.

Die Arbeit ist wie folgt gegliedert: In Kapitel 2 wird die Konstruktion und Charakterisierung funktioneller Netzwerke erläutert. In Kapitel 3 werden die in dieser Arbeit verwendeten Verfahren zur Messung neuronaler Aktivität beschrieben, eine kurze Einführung in die für diese Arbeit relevanten physiologischen und pathophysiologischen Prozesse gegeben sowie die für die Analyse verwendeten Aufzeichnungen neuronaler Aktivität vorgestellt. In Kapitel 4 werden die Auswirkungen des Konstruktionsprozesses auf die Struktur funktioneller Netzwerke untersucht. Kapitel 5 und Kapitel 6 beschreiben die Ergebnisse der Analysen funktioneller Hirnnetzwerke während kognitiver Prozesse und der Analysen der Langzeitvariabilität der Netzwerkstruktur epileptischer Gehirne.

2. Funktionelle Netzwerke

In einer Vielzahl verschiedener Wissenschaftsbereiche werden Systeme untersucht, welche aus miteinander verbundenen Subsystemen bestehen. So werden beispielsweise in der Physik gekoppelte Oszillatoren oder Vielteilchensysteme und in den Sozialwissenschaften Handelsbeziehungen zwischen Staaten oder die Kollaboration von Wissenschaftlern erforscht. Auch in den Lebenswissenschaften werden eine Vielzahl von solchen Systemen untersucht, wie chemische Reaktionen von Proteinen, Neuronennetzwerke oder miteinander kommunizierende Hirnregionen. Mithilfe der Graphentheorie ist es möglich, die unter Umständen sehr komplexe Interaktionsstruktur dieser Systeme zu analysieren. Dazu wird diese auf einen Graphen abgebildet. Ein Graph besteht aus einer Menge von Knoten \mathcal{N} und einer Menge von Kanten \mathcal{L} . Die einzelnen Subsysteme werden als Knoten repräsentiert, während Verbindungen zwischen zwei Subsystemen als Kante zwischen den beiden Knoten dargestellt werden. Graphen, deren Kanten physisch existierende Verbindungen beschreiben, wie z.B. Kabel, Nervenbahnen oder Straßen, werden im Folgenden als *strukturelle Netzwerke* bezeichnet. Graphen, deren Kanten Wechselwirkungen zwischen Subsystemen beschreiben, wie z. B. Austausch von Waren oder Information oder chemische Reaktionen, werden im Folgenden als *funktionelle Netzwerke* bezeichnet.

Die mathematische Behandlung von Graphen geht auf Leonhard Euler zurück. Dieser hatte im Jahre 1736 das bekannte Problem der Brücken von Königsberg mit Methoden gelöst, die heute der Graphentheorie zugerechnet werden (siehe Abb. 2.1). Im Laufe der Zeit wurden mithilfe der Graphentheorie wichtige Fragestellungen behandelt, die heute Anwendung in vielen Bereichen des täglichen Lebens gefunden haben, beispielsweise in der Logistik, in Routenplanern oder im Chipdesign. Eine bekannte Fragestellung ist das Problem des Handlungsreisenden, d. h. die Frage nach der kürzesten Rundreise zwischen vorgegebenen Städten. Diese Fragestellung ist eng verwandt mit der Suche nach kürzesten Pfaden in einem Graphen. Ein anderes klassisches Problem in der Graphentheorie ist die Frage, wie viele Farben mindestens gebraucht werden, um eine Landkarte so einzufärben, dass keine benachbarten Länder die gleiche Farbe haben [BL95, Vol96, Die06]. Der Formalismus der Graphentheorie hat auch in anderen Wissenschaftsbereichen zu neuen Erkenntnissen geführt. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts fand er erste Anwen-

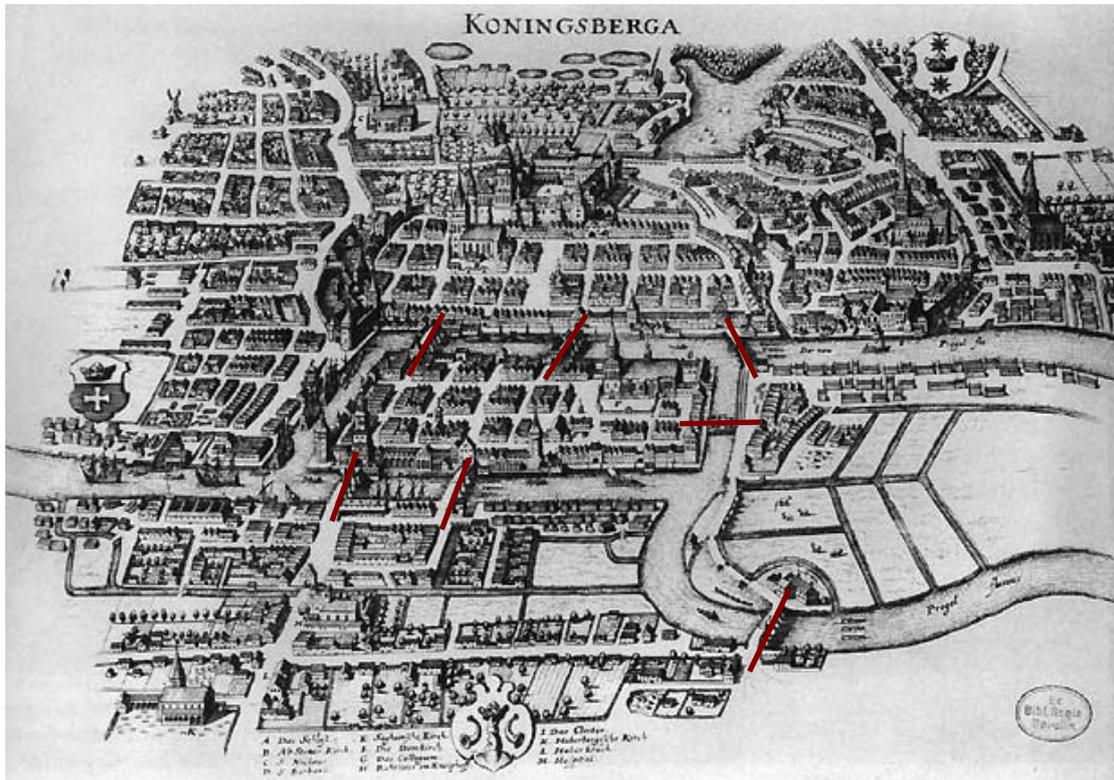
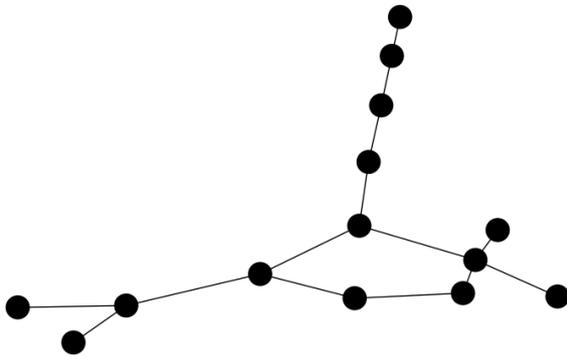


Abbildung 2.1.:

Königsberg im Jahre 1651 [Mer]. Das Königsberger Brückenproblem bestand aus der Frage, ob es einen Rundgang durch die Stadt Königsberg gibt, bei dem jede der sieben Brücken (hier rot markiert) über die Pregel genau einmal benutzt wird. Leonhard Euler konnte 1736 mit Methoden, die heute der Graphentheorie zugerechnet werden, zeigen, dass es keinen solchen Rundweg geben kann.

dung in den Sozialwissenschaften und trug in den letzten Jahren zu einem besseren Verständnis komplexer Netzwerke bei. Dabei bezeichnet der Begriff *komplexe Netzwerke* Systeme, die eine nicht triviale, sich zeitlich ändernde Interaktionsstruktur aufweisen. Ein ausführlicher Überblick findet sich beispielsweise in [BLM⁺06].

In diesem Kapitel wird zunächst die Charakterisierung eines Graphen behandelt. Insbesondere werden netzwerkspezifische und knotenspezifische Eigenschaften erläutert. Um die Interaktionsstruktur eines dynamischen Systems zu analysieren, müssen die Interaktionen zwischen jeweils zwei Subsystemen aus den Zeitreihen von Observablen dieser zwei Subsysteme geschätzt werden. In dieser Arbeit werden dafür die mittlere Phasenkohärenz ρ [PRK00, MLDE00] sowie der Korrelationskoeffizient γ (siehe z. B. [SH06, QKKG02]) verwendet. Die Frage, wie die zwischen jeweils zwei Subsystemen gemessenen Interaktionen auf einen Graphen abgebildet

**Abbildung 2.2:**

Schemazeichnung eines binären, ungerichteten Graphen. Kreise symbolisieren die Knoten, Linien die Kanten.

werden können, wird in Teil 2.2 dieses Kapitels behandelt.

2.1. Netzwerktheorie

Komplexe Netzwerke können formal durch Graphen dargestellt werden und die Graphentheorie bietet einen mathematischen Rahmen für eine exakte Behandlung solcher Systeme [BLM⁺06, BL95, Vol96, Die06]. Ein ungerichteter (gerichteter) Graph $G = (\mathcal{N}, \mathcal{L})$ besteht aus den Mengen \mathcal{N} und \mathcal{L} (siehe Abbildung 2.2). Dabei stellt $\mathcal{N} = \{n_1, \dots, n_N\}$ die Menge der N Knoten des Graphen G dar, und $\mathcal{L} = \{l_1, \dots, l_K\}$ ist Menge von ungeordneten (geordneten) Paaren der Elemente von \mathcal{N} . Dabei bezeichnet K die Anzahl der Kanten des Graphen. In dieser Arbeit wird ein Knoten n_i der Einfachheit halber nur mit seinem Index i bezeichnet. Die beiden Knoten i und j heißen benachbart, wenn eine Kante zwischen ihnen existiert. In dieser Arbeit werden nur ungerichtete Graphen behandelt für die $i \neq j$ gilt, d. h. ein Knoten kann nicht mit sich selber verbunden sein.

In real existierenden komplexen Netzwerken können Verbindungen zwischen den einzelnen Subsystemen unterschiedlich stark sein. Deshalb wird in manchen Fällen jeder Kante ein Wert zugeordnet, der die Stärke der Verbindung abbilden soll. Dieser Wert wird als Gewicht bezeichnet und der resultierende Graph als gewichteter Graph. Wird den Kanten kein Gewicht zugeordnet, so heißt der Graph ungewichtet oder binär. Ein gewichteter Graph $G = (\mathcal{N}, \mathcal{L}, \mathcal{W})$ besteht demnach neben einer Menge von Knoten \mathcal{N} und Kanten \mathcal{L} auch aus einer Menge von Gewichten $\mathcal{W} = \{w_1, \dots, w_K\}$. Der besseren Lesbarkeit halber wird das zur Kante zwischen den Knoten i und j gehörige Gewicht im Folgenden mit w_{ij} bezeichnet.

Für eine Analyse der Eigenschaften eines Graphen ist es oft sinnvoll, den Graph als Matrix darzustellen. Ein Graph kann komplett durch seine Adjazenzmatrix \mathcal{A}

beschrieben werden. \mathcal{A} ist eine $N \times N$ -Matrix, deren Eintrag a_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) für binäre Graphen gleich 1 ist, wenn eine Kante zwischen i und j existiert und 0 sonst. Für gewichtete Graphen entspricht a_{ij} für existierende Kanten dem zugehörigen Gewicht w_{ij} und 0 sonst. Der Vollständigkeit halber sei hier angemerkt, dass es andere äquivalente Matrixdarstellungen wie die Laplace-Matrix und die Inzidenz-Matrix eines Graphen gibt.

2.1.1. Charakterisierung der Netzwerkstruktur

Der Grad k_i eines Knotens i ist die Anzahl seiner Nachbarn. Mithilfe der Adjazenzmatrix \mathcal{A} gilt für binäre Netze

$$k_i = \sum_{j \in \mathcal{N}} a_{ij}. \quad (2.1)$$

Der mittlere Grad k eines Graphen ist dann das arithmetische Mittel über alle k_i . Die Gradverteilung ist eine fundamentale Möglichkeit, die Topologie eines Graphen zu beschreiben. Jedoch ist sie für Netze mit geringer Knotenzahl, wie sie beispielsweise in dieser Arbeit untersucht werden, aufgrund der mangelnden Statistik nicht sehr aussagekräftig. Analog zum Grad k_i ist für gewichtete Netze die Stärke s_i eines Knoten i , sowie die mittlere Stärke s definiert

$$s_i = \sum_{j \in \mathcal{N}} w_{ij} = \sum_{j \in \mathcal{N}} a_{ij}. \quad (2.2)$$

Ein zentrales Konzept in der Graphentheorie ist die Erreichbarkeit eines Knoten von einem anderen aus. Obwohl zwei Knoten nicht benachbart sind, kann es sein, dass der eine vom anderen aus erreicht werden kann, d. h. ein Weg zwischen beiden Knoten existiert. Ein Weg zwischen Knoten i und j ist eine alternierende Folge von Knoten und Kanten, bzw. eine Folge von benachbarten Knoten, die mit i anfängt und mit j aufhört. Ein Pfad ist ein Weg, in dem kein Knoten mehr als einmal vorkommt. Ein Graph wird dann als verbunden bezeichnet, wenn es einen Weg zwischen jedem Knotenpaar gibt, anderenfalls als unverbunden. Kürzeste Pfade zwischen Knoten spielen eine große Rolle für die Kommunikation innerhalb eines Netzwerks. Die geodätische Länge eines Pfades wird für binäre Netzwerke als Anzahl der Kanten dieses Pfades definiert. Für gewichtete Netze kann die Länge einer Kante als Funktion ihres Gewichtes angegeben werden und die Länge eines Pfades ist dann die Summe der Längen der Kanten dieses Pfades. In Anlehnung an die Literatur wird in dieser Arbeit die Länge der Kante zwischen i und j als $\frac{1}{w_{ij}}$ definiert [New04, AT08, PDB⁺09, OAS10, WWH11]. Die Längen der kürzesten Pfade d_{ij} sind dann die Einträge der Abstandsmatrix \mathcal{D} . Das Maximum aller d_{ij} -Werte wird

als Durchmesser des Graphen bezeichnet. Ein Maß für den typischen Abstand zwischen zwei Knoten in einem Graph ist die mittlere kürzeste Pfadlänge L , wobei

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=0}^N \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^N d_{ij}. \quad (2.3)$$

Wenn es in dem Graphen unverbundene Komponenten gibt, d. h. wenn es mindestens einen Eintrag in der Distanzmatrix d_{ij} gibt, für den $d_{ij} = \infty$ gilt, dann divergiert L . Deshalb wird in dieser Arbeit nur über Werte von $d_{ij} < \infty$ gemittelt, somit gilt dann

$$L = \frac{1}{P} \sum_{i=0}^N \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i \\ d_{ij} < \infty}}^N d_{ij}, \quad (2.4)$$

mit P der Anzahl der Einträge $d_{ij} < \infty$. Für verbundene Graphen gehen beide Definitionen ineinander über. Alternativ kann statt des arithmetischen Mittels das harmonische Mittel verwendet werden. Dieses wird dann als Efficiency E bezeichnet

$$E = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=0}^N \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^N \frac{1}{d_{ij}}. \quad (2.5)$$

Dabei wird $\frac{1}{\infty} = 0$ angenommen. In dieser Arbeit wird als Maß für den typischen Abstand zweier Knoten Gleichung 2.4 verwendet.

Clustering, oder auch Transitivität, ist eine typische Eigenschaft, die in vielen realen Netzwerken auftritt. Das Paradebeispiel hierfür sind Netzwerke sozialer Beziehungen, in denen üblicherweise zwei Personen die einen gemeinsamen Freund haben, mit hoher Wahrscheinlichkeit miteinander ebenfalls befreundet sind. Eine Möglichkeit dies zu quantifizieren ist der Clusterkoeffizient. Der lokale Clusterkoeffizient C_i eines Knoten i ist für binäre Netzwerke definiert als

$$C_i = \frac{1}{k_i(k_i-1)} \sum_{j=0}^N \sum_{h=0}^N a_{ij} a_{ih} a_{jh}. \quad (2.6)$$

Mit dieser Definition gilt $0 \leq C_i \leq 1$. Für gewichtete Netzwerke gibt es verschiedene Verallgemeinerungen des Clusterkoeffizienten [SKO⁺07, OCPR08]. Da binäre Netzwerke ein Spezialfall gewichteter Netzwerke sind, ist es erstrebenswert, dass der gewichtete Clusterkoeffizient für binäre Netzwerke (d. h. wenn alle Gewichte gleich groß sind) in Gleichung 2.6 übergeht. Um dies zu erreichen wird eine Normierung in Form eines Faktors vor der Summe eingeführt. Diese Normierung kann unterschiedlich realisiert werden. Einige Normierungen führen in vollständig verbundenen

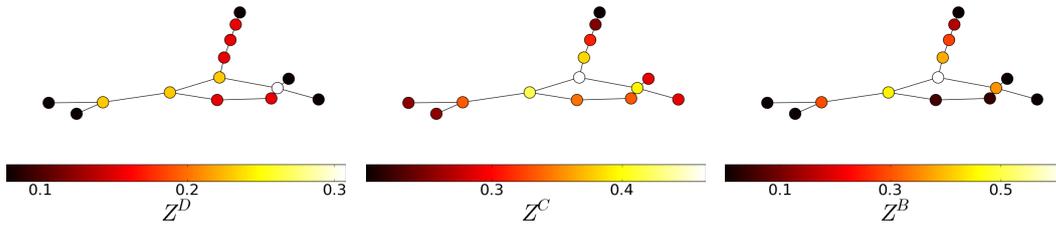


Abbildung 2.3.:

Degree-Centrality (links), Closeness-Centrality (Mitte) und Betweenness-Centrality (rechts) in einem binären, ungerichteten Netzwerk.

Netzwerken zu einem Clusterkoeffizienten von 1 unabhängig von der Gewichtsverteilung. Da die in dieser Arbeit untersuchten gewichteten Netzwerke vollständig verbunden sind, wird die Definition des Clusterkoeffizienten nach Onnella et al. [OSKK05] verwendet, in der das Maximum der Einträge der Adjazenzmatrix μ als Normierung dient. Es gilt dann

$$C_i = \frac{1}{\mu k_i (k_i - 1)} \sum_{j,h \in \mathcal{N}} a_{ij} a_{ih} a_{jh}. \quad (2.7)$$

Der Clusterkoeffizient C des gesamten Netzwerks ergibt sich dann durch Mittelung über alle Knoten

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N C_i. \quad (2.8)$$

Für C gilt per Definition ebenfalls $0 \leq C \leq 1$.

Oft kann es von Interesse sein, die Rolle eines Knotens innerhalb des Netzwerks zu charakterisieren. Dabei sind Zentralitätsmaße, die versuchen die Wichtigkeit, den Einfluss, das Prestige oder die Zentralität eines Knotens im Netzwerk zu quantifizieren, von großer Bedeutung. Obwohl es in der Literatur eine Diskussion gibt, was genau unter Zentralität verstanden werden soll [BE06], werden die Degree-Centrality Z^D , die Closeness-Centrality Z^C und die Betweenness-Centrality Z^B zu den drei „klassischen Maßen“ für Zentralität gezählt [Fre79, Bra01, OAS10] (siehe Abbildung 2.3). Diese sind ursprünglich nur für binäre Netzwerke entwickelt worden und erst in neuerer Zeit wurden Ansätze entwickelt, diese Konzepte auf gewichtete Netze zu übertragen [BBV04, AT08, OAS10]. Die Degree-Centrality beruht darauf, einen Knoten dann als wichtig (zentral) einzustufen, wenn er viele Verbindungen hat. In der ursprünglichen Definition für binäre Graphen ist die Degree-Centrality eines Knotens i die Anzahl der Kanten an diesem Knoten, also der Grad k_i . In dieser Arbeit wird unter dem Begriff Degree-Centrality für gewichtete Graphen die Stärke s_i eines Knotens i verstanden [AT08]. Die Closeness-Centrality und die

Betweenness-Centrality beruhen hingegen auf dem Konzept der kürzesten Pfade¹. Die Closeness-Centrality Z^C eines Knoten ist nach [Fre79] definiert als

$$Z_i^C = \frac{1}{\sum_{j=0, i \neq j}^N d_{ij}}. \quad (2.9)$$

Somit beruht die Closeness-Centrality auf einer knotenbezogenen Version einer mittleren kürzesten Pfadlänge und es gilt

$$L = \frac{1}{PN} \sum_{i=0}^N (Z_i^C)^{-1}. \quad (2.10)$$

Es ist wünschenswert die Closeness-Centrality so zu normieren, so dass $Z^C \in [0,1]$ und die Anzahl der Knoten eines Graphen keinen Einfluss auf die Closeness-Centrality hat. Für binäre Netzwerke ist dies mit folgender Definition möglich [Fre79]

$$Z_i^C = \frac{P-1}{\sum_{j=0, i \neq j}^N d_{ij}}. \quad (2.11)$$

Für gewichtete Netzwerke ist eine solche Normierung nicht bekannt. Problematisch bei der Definition der Closeness-Centrality ist, dass in unverbundenen Netzwerken die Closeness-Centrality für alle Knoten Null ist. Eine Möglichkeit ist nur über die vom Ursprungsknoten i aus erreichbaren Knoten j zu summieren ($d_{ij} < \infty$). Diese wird in dieser Arbeit verwendet. Damit wird die Zentralität des Knoten i in dem Subnetzwerk bestimmt, zu dem er gehört. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, statt dem Inversen der Summe über die Pfadlängen die Summe über die Inversen der Pfadlängen zu verwenden [OAS10].

Die Kommunikation zweier nicht benachbarter Knoten h und j hängt von den Knoten ab, die zu den Pfaden gehören die h und j verbinden. Deshalb ist ein weiterer Ansatz die Wichtigkeit eines Knoten i in einem Netzwerk zu bestimmen, indem die die Anzahl der kürzesten Pfade ermittelt wird, zu denen er gehört. Dazu wird die sogenannte Betweenness Centrality Z^B eines Knoten folgendermaßen bestimmt

$$Z_i^B = \sum_{h=0}^N \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^N \frac{\eta_{hj}(i)}{\eta_{hj}}. \quad (2.12)$$

Dabei ist η_{hj} die Anzahl der kürzesten Pfade, die h und j verbinden und $\eta_{hj}(i)$ die Anzahl der kürzesten Pfade, die h und j verbinden und i beinhalten [Fre79, BLM⁺06].

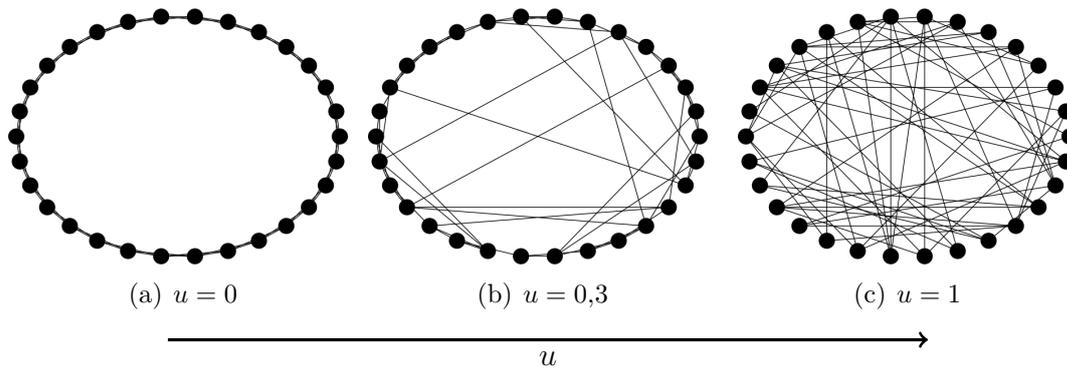
¹Eine schnelle Berechnung der auf kürzesten Pfaden beruhenden Zentralitätsmaße erlaubt der Algorithmus nach [Bra01].

Eine Reihe von Modifikationen der drei „klassischen Zentralitätsmaße“ wurden in den letzten Jahrzehnten vorgeschlagen – teilweise unter anderem Namen (siehe u. a. [Fri91, New05, BE06, Bra08, OAS10]). Außerdem wurden weitere Ansätze zur Messung von Zentralität entwickelt [BLM⁺06, JLBH10]. Dazu zählen die *eigenvector centrality* und die *subgraph centrality*, welche auf den spektralen Eigenschaften der Adjazenzmatrix beruhen [Bon07, Ruh00, ERV05] und das Konzept der *local leaders* sowie der *leverage centrality*, welche den Grad der Nachbarn des untersuchten Knotens mit einbeziehen [BGH⁺08, JLBH10].

2.1.2. Netzwerkmodelle

Um Eigenschaften realer Netzwerke besser zu verstehen und einordnen zu können werden mathematische Modelle von Netzwerken betrachtet. Die systematische Untersuchung von Netzwerkmodellen begann um 1960 mit der Untersuchung von Zufallsnetzwerken. Diese werden durch Graphen repräsentiert, die durch einen Zufallsprozess generiert werden. Die ersten viel beachteten Modelle stammen von Erdős und Rényi [ER59, ER60]. Im ersten Modell werden aus N Knoten zufällig Knotenpaare ausgewählt, die dann verbunden werden und zwar solange bis der Graph genau K Kanten enthält. In einem zweiten Modell wird jede mögliche Kante zwischen den N Knoten mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit p_{ER} realisiert. Beide Modelle erzeugen jeweils einen Graphen aus einem statistischen Ensemble von Graphen. Im ersten Modell ist der mittlere Grad $k = K/N$ für jedes Netzwerk. Für das zweite Modell gilt im Mittel über das statistische Ensemble $k = p_{ER}(N - 1)$. Für große N gehen beide Modelle in einander über. Graphen solcher Art werden als Erdős-Rényi-Graphen bezeichnet. Ihre Eigenschaften sind gut untersucht, insbesondere gilt: Für $p_{ER} \geq \ln(N)/N$ sind fast alle Graphen des statistischen Ensembles verbunden; der Erwartungswert der mittleren kürzesten Pfadlänge L_{ER} ist proportional zu $\ln(N)/\ln(k)$ und der Erwartungswert des Clusterkoeffizienten beträgt $C_{ER} = p_{ER} = k/N$. Die Gradverteilung wird im Ensemblemittel von einer Poissonverteilung beschrieben. Letzteres stimmt aber nicht mit den Eigenschaften der in der Natur beobachteten Netzwerke überein. Aufgrund dessen wurden in der Folgezeit Zufallsgraphen mit unterschiedlichen Gradverteilungen entwickelt [AB02]. Insbesondere sind dabei Netzwerke mit exponentiell abfallenden Gradverteilungen interessant, sogenannte skalenfreie Netzwerke. Diese werden in der Natur recht häufig beobachtet und zeichnen sich dadurch aus, dass es in ihnen Knoten mit sehr hohen Graden gibt, sogenannte Hubs.

Eine Vielzahl in der Natur beobachteter Netzwerke weist zwar eine Pfadlänge in der Größenordnung von Erdős-Rényi-Graphen auf, hat aber im Vergleich zu diesen einen deutlich höheren Clusterkoeffizienten. Dies führte zur Entwicklung des

**Abbildung 2.4.:**

Modellierung von Small-World-Netzwerke. Ausgehend von einem Ring mit $N = 30$ Knoten, in dem jeder Knoten mit seinen $m = 4$ geographisch nächsten Nachbarn verbunden ist, wird für jede Kante mit einer gewissen Umlenkswahrscheinlichkeit u ein Knoten durch einen zufälligen anderen Knoten ersetzt. Für eine Umlenkswahrscheinlichkeit von 1 entsteht ein zufälliges Netzwerk [WS98].

sogenannten Small-World-Modells [WS98, Wat99]. In diesem Modell dient als Ausgangspunkt ein Ring von Knoten, auf dem jeder Knoten symmetrisch mit seinen geographisch nächsten m Nachbarn verbunden ist. Danach werden die einzelnen Kanten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit u von einem Knoten gelöst und das „lose“ Ende zufällig mit einem anderen Knoten verbunden (vgl. Abbildung 2.4). Bei kleiner Umlenkswahrscheinlichkeit bleibt die lokale Struktur erhalten, d. h. ursprünglich benachbarte Knoten sind auch im resultierenden Graph mit hoher Wahrscheinlichkeit benachbart, aber „Abkürzungen“ werden eingeführt, so dass die mittlere kürzeste Pfadlänge deutlich abnimmt.

Um eine Interpretation der beobachteten Netzwerkkenngrößen realer Netzwerke zu erleichtern ist es interessant diese mit den Kenngrößen von Modellen zu vergleichen, sogenannten Nullmodellen. Für diese Arbeit ist insbesondere der Algorithmus von Maslov et al. für binäre Netzwerke wichtig [MSZ04]. Dabei werden Verbindungen des untersuchten Netzwerks so umgelenkt, dass der Grad jedes Knoten erhalten bleibt. Die mittlere kürzeste Pfadlänge und der Clusterkoeffizient eines solchermaßen erzeugten Nullmodells werden im Folgenden mit L_r und C_r bezeichnet.

2.2. Konstruktion funktioneller Netzwerke

Soll ein natürliches System als Netzwerk beschrieben werden, so ist es zunächst notwendig Knoten und Kanten zu bestimmen. Dies kann – je nach untersuchtem System – eine Herausforderung darstellen [But09]. Für die im Rahmen der Perkolations- theorie beschriebene Diffusion durch ungeordnete Medien, wie Wasser oder Öl in porösem Gestein, stellen Hohlräume im Gestein Knoten dar und Verbindungen zwischen Hohlräumen Kanten [SA92]. Bei der Beschreibung einer Vielzahl gekoppelter Oszillatoren können die Oszillatoren als Knoten und Wechselwirkungen als Kanten aufgefasst werden. Soll ein natürliches, räumlich ausgedehntes System, wie das menschliche Gehirn oder das Klima, als Netzwerk beschrieben werden, so werden die Knoten durch das räumliche Abtasten definiert. Der Konstruktion des funktionellen Netzwerks liegt dann die Annahme zu Grunde, dass von jedem Subsystem genau eine Observable beobachtet wurde. Interaktionen zwischen Subsystemen können nur indirekt, z. B. über Abhängigkeiten der zeitlichen Entwicklung der Observablen beider Subsysteme, beobachtet werden. Im folgenden Abschnitt werden deshalb die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Schätzung der Interaktionsstärke zwischen dynamischen Systemen erläutert. Die Abbildung der gemessenen paarweisen Interaktionen zwischen allen dynamischen (Sub)systemen auf die Adjazenzmatrix des zu untersuchenden funktionellen Netzwerks ist nicht eindeutig. Dies wird in Abschnitt 2.2.2 behandelt.

2.2.1. Messung von Interaktionen

Interaktionen zwischen zwei Systemen lassen sich nur indirekt beobachten. Typischerweise wird von jedem System eine skalare Observable über einen bestimmten Zeitraum hinweg beobachtet. Es stehen viele Methoden zur Verfügung, um diese Zeitreihen auf Abhängigkeiten von einander zu untersuchen. Dazu zählen u. a. die Kreuzkorrelationsfunktion, Kohärenz, phasenbasierte Ansätze, zustandsraumbasierte Ansätze sowie informationstheoretische Ansätze [PRK01, PQB05, HSPVB07, LBH⁺09]. In dieser Arbeit wird der Absolutbetrag des Korrelationskoeffizienten verwendet, um Abhängigkeiten der Amplituden der Zeitreihen zu quantifizieren. Wenn die Systeme allerdings nur schwach miteinander wechselwirken oder chaotisch sind, dann können die Amplituden unkorreliert sein, obwohl eine Wechselwirkung stattfindet. Mithilfe des Konzeptes der Phasensynchronisation kann eine solche schwache Wechselwirkung trotzdem detektiert werden [PRK00].

Korrelationskoeffizient als Maß für den linearen Zusammenhang der Amplituden zweier Zeitreihen

Der Korrelationskoeffizient γ_{ij} zwischen zwei Zeitreihen $\{x_i\}$ und $\{x_j\}$ mit Mittelwert Null und der Anzahl Datenpunkten Λ ist gegeben durch

$$\gamma_{ij} = \left| \frac{\sum_{t=0}^{\Lambda-1} x_i(t)x_j(t)}{\sqrt{\sum_{t=0}^{\Lambda-1} x_i(t)x_i(t) \cdot \sum_{t=0}^{\Lambda-1} x_j(t)x_j(t)}} \right|. \quad (2.13)$$

Es gilt $\gamma \in [0,1]$, wobei 0 keine Korrelation und 1 einen gleichen oder gespiegelten Zeitverlauf beider Observablen bedeutet.

Mittlere Phasenkohärenz als Maß für Phasensynchronisation

Oszillierende, autonome, dissipative, dynamische Systeme, welche durch einen Grenzzyklus im Zustandsraum repräsentiert werden, können durch die Phasenvariable Φ und Amplitudenvariable B beschrieben werden. Die Phase entspricht der Variablen, die mit der Bewegung entlang des Grenzzyklus korrespondiert, d. h. mit der Richtung, die das Zustandsraumvolumen erhält. Die Phase der Oszillationen korrespondiert also mit dem Lyapunovexponenten des Systems, der Null ist. Die Dynamik der Phase Φ kann beschrieben werden als

$$\frac{d\Phi}{dt} = \omega_0. \quad (2.14)$$

Über $\omega_0 = 2\pi/T_0$ kann darüber hinaus die Periodendauer T_0 des Systems festgelegt werden. Die Amplituden B umfassen alle anderen Variablen des Systems und stehen lokal senkrecht auf dem Grenzzyklus. Streng genommen gilt diese Phasendefinition nur auf dem Grenzzyklus. Sie kann jedoch leicht auf die Nachbarschaft des Grenzzyklus erweitert werden, wenn Gleichung 2.14 auch dort gilt. Das bedeutet insbesondere, dass die Frequenz der Oszillation unabhängig von der Amplitude sein muss. In diesem Fall gilt auch, dass die korrekte Phase Φ aus jeder anderen zyklischen Variable Θ durch eine Transformation $\Phi = \Phi(\Theta, B)$ erhalten werden kann. Θ kann aus den Daten geschätzt werden und es gilt $\langle \dot{\Phi} \rangle = \langle \dot{\Theta} \rangle$. Zwei Systeme gelten dann als synchronisiert, wenn ihre Frequenzen ganzzahlige Vielfache voneinander sind. In dieser Arbeit wird nur der Fall der 1:1 Synchronisation betrachtet, bei der beide Systeme die gleiche Frequenz haben. Eine praktikable Definition ist dann, dass für die Phasen Φ und ϕ der beiden Systeme gilt

$$|\Phi - \phi| \leq \text{const}. \quad (2.15)$$

D. h., dass die Phasendifferenz zwischen beiden Systemen beschränkt ist.

Jedes autonome, zeit-kontinuierliche dynamische System mit chaotischem Verhalten besitzt mindestens einen Lyapunovexponenten, der Null ist. Somit kann auch für chaotische Systeme eine Phase definiert werden. Dies kann beispielsweise dadurch geschehen, dass ein Poincaré-Schnitt durch den Zustandsraum gelegt wird und die Zeit zwischen zwei Schnittpunkten der Trajektorie mit dieser Fläche als eine Periode T , in der die Phase um 2π wächst, definiert wird. Mit linearer Interpolation zwischen zwei Schnittpunkten gilt dann für den Zeitpunkt t

$$\Phi_P(t) = 2\pi \frac{t - t_i}{t_{i+1} - t_i} + 2\pi i, \quad (2.16)$$

wobei t_i der Zeitpunkt ist, zu dem die Trajektorie des Systems die Poincaré-Fläche zum i -ten mal schneidet.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung einer Phase ist die Projektion des Attraktors des chaotischen Systems auf eine Fläche, so dass die Trajektorie sich um einen Punkt, der als Ursprung des Koordinatensystems gewählt werden kann, herum bewegt. Dann beschreibt die Phase Φ den Winkel zwischen einer beliebig gewählten Richtung und dem Vektor zwischen Ursprung und dem korrespondierenden Punkt auf der Trajektorie.

Ein dritter Ansatz ist die Bestimmung der Phase mithilfe des analytischen Signals [Gab46]. Das analytische Signal x_A ist eine Darstellung einer reellwertigen Funktion bzw. einer gemessenen Zeitreihe x . x_A zeichnet sich dadurch aus, dass das Frequenzspektrum keine negativen Frequenzen enthält. Aufgrund der Symmetrie des Frequenzspektrums kommt es zu keinem Informationsverlust.

Aus der Fouriertransformierten $\mathcal{F}(x) = X(i\omega)$ von x lässt sich ein Spektrum $X_a(i\omega)$, das nur positive Frequenzen enthält, mithilfe der Heaviside-Funktion H gewinnen

$$X_a(i\omega) = X(i\omega)2H(\omega). \quad (2.17)$$

Durch inverse Fouriertransformation \mathcal{F}^{-1} ergibt sich mit dem Faltungstheorem für das analytische Signal

$$\begin{aligned} x_a &= \mathcal{F}^{-1} \{X(i\omega)\} * \mathcal{F}^{-1} \{2H(\omega)\} \\ &= x(t) + i\mathcal{H}(x(t)), \end{aligned} \quad (2.18)$$

wobei \mathcal{H} die Hilberttransformation und i die imaginäre Einheit darstellt. Damit

ergibt sich die momentane Phase als

$$\Phi(t) = \arctan \left(\frac{x(t)}{\mathcal{H}(x(t))} \right). \quad (2.19)$$

Dieser Ansatz entspricht einer zweidimensionalen Einbettung des Signals im Raum (x, \mathcal{H}) und der Definition der Phase zum Zeitpunkt t als Winkel zwischen der reellen Achse und dem Vektor vom Ursprung zum Punkt $(x(t), \mathcal{H}(t))$. Obwohl mit dieser Methode formal Phase $\Phi(t)$ und Amplitude $B(t)$ für beliebige Signale definiert werden können, haben $\Phi(t)$ und $B(t)$ nur für schmalbandige Signale eine physikalische Bedeutung [Boa92a, PROK97]. Für Signale mit endlicher Dauer und großer, aber endlicher Bandbreite entspricht die momentane Frequenz $\omega = \frac{d\Phi}{dt}$ der dominanten Frequenz im Fourierspektrum [Boa92b].

Neben dem analytischen Signal ist auch

$$x_W(t) = x(t) * \xi(t) \quad (2.20)$$

ein komplexes Signal, aus dem analog zu Gleichung 2.19 eine Phase gewonnen werden kann. Dabei ist $\xi(t)$ ein Filterkernel oder Wavelet [LRMV99]. Üblicherweise wird für spektrale Analysen dabei eine komplexwertige Oszillation mit einer glockenförmiger Einhüllenden $h(t)$ verwendet

$$\xi(t) = h(t) \exp(i2\omega t). \quad (2.21)$$

In dieser Arbeit wird das Morlet-Wavelet verwendet, bei welchem die Einhüllende $h(t)$ eine Gaußfunktion ist.

Mit den aus den gemessenen Zeitreihen zweier Systeme i und j extrahierten Phasen Φ_i und Φ_j kann dann überprüft werden, ob Gleichung 2.15 erfüllt ist, also eine 1:1-Phasensynchronisation vorliegt. Eine Möglichkeit dies zu überprüfen ist, die Verteilung der Phasendifferenzen $\Phi_i(t) - \Phi_j(t)$ mithilfe zirkulärer Statistik [MJ00] zu beschreiben. Dieser Ansatz führt zur Definition der mittleren Phasenkohärenz ρ [MLDE00]. Diese ist gegeben durch

$$\rho_{ij} = \left| \left(\frac{1}{\Lambda} \sum_{t=0}^{\Lambda-1} \exp(\Phi_i(t) - \Phi_j(t)) \right) \right|. \quad (2.22)$$

Hier ist Λ die Anzahl der Datenpunkte der zu untersuchenden Zeitreihen. ρ_{ij} ist beschränkt auf das Intervall $[0,1]$, wobei 1 vollständige Phasensynchronisation und 0 keine Phasensynchronisation bedeutet. Weitere Möglichkeiten zur statistischen Analyse der Phasenzitreihen beruhen beispielsweise auf der Shannon-Entropie

[TRW⁺98]. Die verschiedenen Ansätze zur statistischen Analyse führen bei der Anwendung auf Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität, wie sie auch in dieser Arbeit verwendet werden, bei vergleichbarem Frequenzinhalt zu vergleichbaren Ergebnissen [LFL⁺01, QKKG02]. Ebenfalls zu vergleichbaren Ergebnissen führen der Wavelet-Ansatz sowie der analytische Signal-Ansatz zur Phasenbestimmung bei vergleichbarem Frequenzinhalt, d. h. mit entsprechender Bandpassfilterung der Rohdaten vor der Hilberttransformation [LFL⁺01, QKKG02]. Letzteres ist nicht überraschend, da beide Ansätze mathematisch äquivalent sind, wenn die Hilberttransformation auf entsprechend bandpass-gefilterte Signale angewandt wird [Bru04, QKKG02].

Eine geeignete Schätzung der Interaktionsmaße erfordert eine Mindestanzahl von Datenpunkten. Diese hängt von verschiedenen Faktoren wie dem verwendeten Interaktionsmaß, Signal-zu-Rausch-Verhältnis oder dem untersuchten System ab. Prinzipiell ist es bei unbekanntem System sinnvoll eine möglichst große Datenpunktzahl zu verwenden. Dem steht das Problem der Stationarität gegenüber. Dynamische Systeme unterliegen einer zeitlichen Entwicklung, demzufolge kann auch die Interaktion zwischen zwei Subsystemen zeitabhängig sein und möglicherweise nur ein kurzes Signal mit wenigen Datenpunkten als quasistationär angesehen werden. Bei der Untersuchung der Interaktionen zwischen dynamischen Systemen muss also ein Kompromiss zwischen Stationarität und ausreichender Datenpunktzahl gefunden werden.

2.2.2. Transferfunktionen

Wenn von den verschiedenen Subsystemen eines dynamischen Systems jeweils eine Observable gemessen werden kann, dann kann zwischen allen Subsystemen i und j jeweils paarweise die Interaktionsstärke, -richtung oder beide mit den im vorigen Abschnitt beschriebenen Methoden geschätzt werden. In dieser Arbeit wird nur die Interaktionsstärke berücksichtigt, welche hier mit dem Korrelationskoeffizienten γ oder der mittleren Phasenkohärenz ρ geschätzt wird. Die Interaktionsmatrix \mathcal{I} , deren Einträge die jeweils paarweisen Interaktionsstärken χ_{ij} sind, ist symmetrisch.

Unter der Annahme, dass von allen relevanten Subsystemen die zeitliche Entwicklung einer Observablen gemessen wurde, kann nun ein Knoten mit dem Sensor, der die zeitliche Entwicklung dieser Observable gemessen hat, assoziiert werden. Die Kanten des Netzwerks leiten sich aus den aus Zeitreihen der Observablen geschätzten Interaktionsstärken zwischen zwei Subsystemen ab. Die Adjazenzmatrix \mathcal{A} des Interaktionsnetzwerks wird mithilfe einer Transferfunktion f aus der Interaktions-

matrix \mathcal{I} gewonnen (vgl. Abbildung 2.5)

$$\mathcal{A} = f(\mathcal{I}). \quad (2.23)$$

Üblicherweise werden die Diagonalelemente der Adjazenzmatrix auf Null gesetzt um Selbstverbundenheit auszuschließen. Die Wahl der Transferfunktion f ist nicht eindeutig und die Wahl kann von den zu analysierenden Daten oder geplanten weiteren Analysen abhängen. Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten der Wahl von f diskutiert. Dabei sollen die Einträge der Adjazenzmatrix a_{ij} für $i = j$ Null und nur die Nichtdiagonalelemente a_{ij} ($i \neq j$) von Null verschieden sein. Der Übersichtlichkeit halber wird dies im Folgenden weggelassen.

Viele Netzwerkmodelle wurden nur für binäre Netzwerke entwickelt. Da diese als Nullmodelle verwendet werden können, ist es oft sinnvoll, dass das konstruierte Netzwerk ebenfalls binär ist. Für gewichtete Netzwerke ist es schwierig, ein geeignetes Nullmodell zu finden, da durch die Kantengewichte mehr freie Parameter in das Modell eingehen. Als Transferfunktion dient für binäre Netzwerke die Heaviside-Funktion H

$$f(\chi_{ij}) = H(\chi_{ij} - \mathcal{T}), \quad (2.24)$$

wobei \mathcal{T} ein Schwellenwert ist. $\mathcal{T} \in \mathbb{R}$ kann frei gewählt werden. Oft werden jedoch Bedingungen vorgegeben, aus denen \mathcal{T} abgeleitet werden kann. Die mittlere Anzahl der Verbindungen pro Knoten, der mittlere Grad k , hat einen Einfluss auf verschiedene Netzwerkkenngößen. Beispielsweise ist in der Regel die mittlere kürzeste Pfadlänge geringer und der Clusterkoeffizient höher für Netzwerke mit höherem k . Um weitere Unterschiede der Netzwerkstruktur auflösen zu können, die nicht aus einem unterschiedlichen mittleren Grad resultieren, wird oft k des resultierenden Netzwerks vorgegeben. Aus k folgt dann unmittelbar \mathcal{T} . Eine zu kleine Wahl von k führt zu unverbundenen Netzwerken, für eine zu große Wahl von k existieren fast alle Kanten im Netzwerk, so dass beim Vergleich zweier Netzwerke keine größeren Unterschiede erwartet werden können. Ein binäres funktionelles Netzwerk, dass in dieser Art mit festem mittlerem Grad erzeugt wurde, wird hier als BN_k bezeichnet. Einige Netzwerkkenngößen, wie die mittlere kürzeste Pfadlänge, sind ursprünglich nur für verbundene Netzwerke definiert und ihre Anwendung auf unverbundene Netzwerke ist entweder nicht möglich oder erfordert zusätzliche Definitionen (siehe oben). Deshalb kann es sinnvoll sein, \mathcal{T} möglichst gering zu wählen, so dass das resultierende Netzwerk in jedem Fall verbunden ist. Andererseits führen zu viele Kanten in einem binären Netzwerk zu einer geringeren möglichen Variabilität der Struktur, im Extremfall existieren alle Kanten und es kann keine Strukturunterschiede mehr geben. Ein Kompromiss ist \mathcal{T} so zu wählen, dass das resultierende Netzwerk gerade verbunden ist, d. h. bei Entfernung einer Kante wäre das Netzwerk nicht mehr verbunden. Diese Netzwerke werden in dieser Arbeit als BN_c bezeichnet.

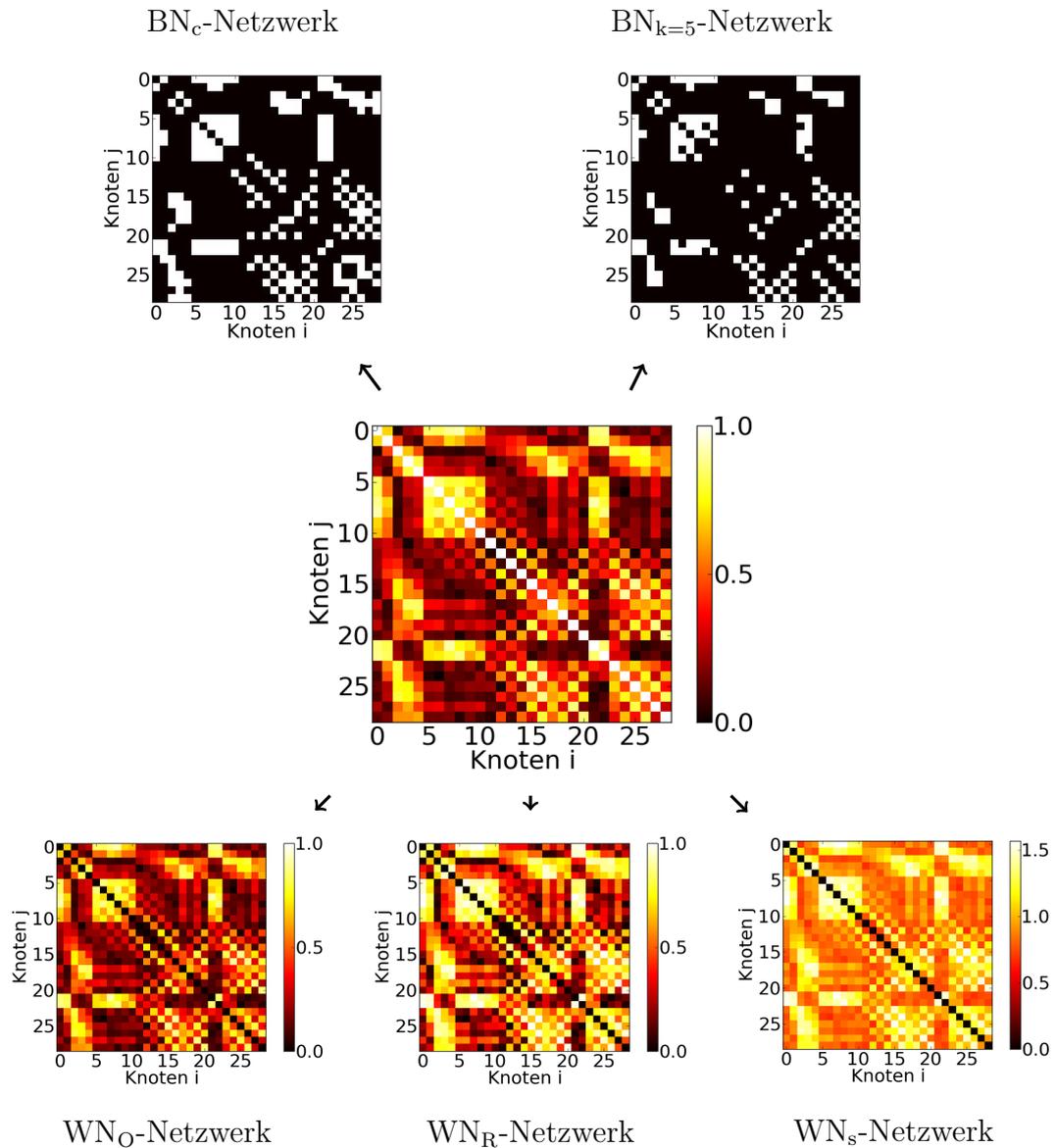


Abbildung 2.5.:

Mithilfe verschiedener Transferfunktionen f wird die Interaktionsmatrix \mathcal{I} (Mitte) auf die Adjazenzmatrix \mathcal{A} des funktionellen Netzwerks abgebildet. In dieser Arbeit werden verschiedenen gewichtete (unten) und binäre (oben) Netzwerktypen konstruiert. Abkürzungen siehe Text.

Sollen die Kanten der Netzwerke nicht nur repräsentieren, dass eine Interaktion stattfindet, sondern darüber hinaus auch die Stärke der Interaktion, so kann dies mit gewichteten Netzwerken erreicht werden. Im einfachsten Fall gilt

$$f(\chi_{ij}) = \chi_{ij}. \quad (2.25)$$

Diese Netzwerke werden im Folgenden als WN_O -Netzwerke bezeichnet. Wie bei binären Netzwerken sind einige Netzwerkkenngößen von der mittleren Stärke s des Netzwerks beeinflusst. Um darüber hinaus gehende Unterschiede der Struktur beim Vergleich mehrerer Netzwerke auflösen zu können, werden in dieser Arbeit Netzwerke mit vorgegebener mittlerer Stärke $s = 1$ verwendet. Diese werden als WN_s bezeichnet. Die Transferfunktion lautet dann

$$f(\chi_{ij}) = \chi_{ij} - \zeta + 1. \quad (2.26)$$

Dabei ist ζ der Mittelwert der Nichtdiagonalelemente $\chi_{ij}(i \neq j)$ der Interaktionsmatrix. Die mittlere Stärke des Netzwerke ist dann $s = 1$. WN_O - und WN_s -Netzwerke aus verschiedenen Interaktionsmatrizen können unterschiedliche Kantengewichtsverteilungen haben. Es ist vorstellbar, dass neben dem Mittelwert weitere Eigenschaften der Kantengewichtsverteilung, wie die Standardabweichung oder der maximale Wert der Kantengewichte, einen Einfluss auf netzwerkspezifische oder knotenspezifische Kenngrößen haben [Ans10]. Um durch eine veränderte Kantengewichtsverteilung bedingte Veränderung der Netzwerkstruktur von Veränderungen aufgrund veränderter langreichweitiger Korrelationen unterscheiden zu können, kann es sinnvoll sein funktionelle Netzwerke mit vorgegebener Kantengewichtsverteilung zu konstruieren. Dazu werden die Interaktionsstärken auf eine vorgegebene Verteilung abgebildet. Der Zusammenhang zwischen der Kopplungsstärke zweier Systeme und der geschätzten Interaktionsstärke ist zwar monoton, aber nicht notwendigerweise linear und bei empirischen Systemen meistens unbekannt. Deshalb werden in dieser Arbeit gewichtete Netzwerke konstruiert, deren Kantengewichte a_{ij} nur von dem Rang $\nu(\chi_{ij})$ des korrespondierenden Eintrages χ_{ij} in der Menge aller Einträge der Interaktionsmatrix abhängen. Da $\chi_{ij} = \chi_{ji}$ werden für die Rangbestimmung nur Einträge χ_{ij} mit $i > j$ berücksichtigt. Die Transferfunktion lautet dann

$$f(\chi_{ij}) = \begin{cases} 2\nu(\chi_{ij})/(N(N-1)) & : i > j \\ 2\nu(\chi_{ji})/(N(N-1)) & : i < j \end{cases}, \quad (2.27)$$

Dies führt zu einer uniformen Verteilung der Kantengewichte im Intervall $[0,1]$. Der Einfluss verschiedener Transferfunktionen auf die resultierenden funktionellen Netzwerke wird in Kapitel 4 untersucht.

Gegenstand aktueller Forschung ist, mithilfe eines geeigneten Nullmodells für die Zeitreihen der Observablen zu überprüfen, ob das Interaktionsmaß nur zufällig von Null verschieden ist oder als Hinweis auf eine Interaktion interpretiert werden kann.

Nur im letzteren Fall wird der entsprechende Eintrag in der Interaktionsmatrix auf einen von Null verschiedenen Wert in der Adjazenzmatrix abgebildet [KECK09, DZMK09a, BHL10, ZFB10, VMS⁺11]. Die resultierenden Netzwerke können dann sowohl binär als auch gewichtet sein. In jedem Fall beinhaltet ein solches Vorgehen die Wahl eines Signifikanzniveaus sowie multiple Vergleiche.

Bei Felddatenanalysen ist es oft wichtig Netzwerke zu vergleichen [vWSD10], beispielsweise funktionelle Netzwerke des gleichen Systems in verschiedenen Zuständen. Dies ist nicht unproblematisch: So sind einige Kenngrößen binärer Netzwerke wie die mittlere kürzeste Pfadlänge L und der Clusterkoeffizient C sensitiv auf Änderungen des mittleren Grades. Eine mögliche Lösung ist, den mittleren Grad, wie bei BN_k -Netzwerken konstant zu halten. Dies hat jedoch den Nachteil, dass die resultierenden Netzwerke unverbunden sein können, was die Interpretation von Netzwerkkenngößen, insbesondere denen, die auf dem Konzept der kürzesten Pfade beruhen, erschweren kann. Bei den hier vorgestellten Transferfunktionen 2.26 und 2.27 für gewichtete Netzwerke WN_s und WN_R hat der Mittelwert der Interaktionsstärke keinen Einfluss auf die Netzwerkkenngößen, da hier, analog zur Schwellenwertbildung mit festem k bei binären Netzwerken, die Stärke s der Netzwerke vorgegeben wird. Dies gilt nicht für WN_O -Netzwerke. Bei BN_c tritt das Problem der Unverbundenheit nicht auf, allerdings haben im Allgemeinen funktionelle Netzwerke eines Systems in unterschiedlichen Zuständen eine unterschiedlich Anzahl von Kanten. Deshalb wurden in dieser Arbeit die netzwerkspezifischen Kenngrößen von BN_c -Netzwerken auf die korrespondierenden Kenngrößen eines Zufallsnetzwerks normiert. Es sei jedoch erwähnt, dass dies keine vollständige Korrektur des Einflusses einer unterschiedlichen Kantenzahl ist [vWSD10].

3. Datengrundlage

In diesem Kapitel wird im ersten Teil die Messung der durch neuronale Aktivität erzeugten elektrischen Potentiale (Elektroenzephalographie) und magnetischen Felder (Magnetoenzephalographie) erläutert. Zunächst wird dargestellt wie die Informationsverarbeitung und -weiterleitung der Nervenzellen zu messbaren elektrischen Potentialen und magnetischen Feldern führt. Die Messtechnik für Elektroenzephalographie und Magnetoenzephalographie wird kurz vorgestellt. Am Ende des ersten Teils dieses Kapitels wird eine Einführung in die für diese Arbeit relevanten Phänome gegeben, die im Elektroenzephalogramm (EEG) und Magnetoenzephalogramm (MEG) beobachtet werden können. Im zweiten Teil dieses Kapitels wird das Krankheitsbild der Epilepsie und wie es sich im EEG und MEG darstellt kurz beschrieben. Im dritten und letzten Teil werden die Aufnahmen neuronaler Aktivität, die in dieser Arbeit analysiert werden, vorgestellt.

3.1. Neuronale Aktivität

Das erwachsene menschliche Gehirn besteht aus ca. 10^{11} miteinander vernetzten Nervenzellen. Ca. ein Zehntel dieser Nervenzellen sind Neurone. Der weitaus größere Rest sind Gliazellen. Diesen werden vor allem Hilfsaufgaben wie eine Stützfunktion oder die chemische Pufferung und Versorgung der Neurone mit Nährstoffen zugeschrieben. In neuerer Zeit konnte aber auch eine Beteiligung am Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung [Hay01, VM05, AN10] sowie an pathologischen Prozessen, wie dem epileptischen Prozess [SSS06], nachgewiesen werden. Als hauptsächlich verantwortlich für Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung gelten jedoch die Neurone [Hil01]. Neurone summieren zahlreiche Eingangssignale auf und leiten bei Erreichen eines Schwellenwertes nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip ein Signal, das sogenannte Aktionspotential, weiter. Mit einer ungefähren Dauer von 1 ms ist dies ein kurzes Signal, das überdies sehr schnell, mit einer Geschwindigkeit von bis zu 100 m/s, an andere Neurone weitergeleitet werden kann. Das Aktionspotential basiert auf Veränderungen der Potentialdifferenz zwischen dem Zellinneren und dem extrazellulären Raum. Durch

Erzeugung von Aktionspotentialen sowie deren Weiterleitung über Synapsen an andere Neurone werden auch außerhalb der Nervenzellen elektrische Felder erzeugt. Deren Potentialdifferenzen sind zwar im Vergleich zur Amplitude des Aktionspotentials klein, haben aber einen deutlich größeren Einfluss auf die außerhalb von Nervenzellen gemessenen elektrischen Potentiale. Bei einer vertikalen Geometrie der Neuronen, wie sie beispielsweise bei Pyramidenzellen vorkommt, entstehen elektrische Dipolfelder. An der Kopfoberfläche kann nur dann ein elektrisches Potential gemessen werden, wenn sich viele solcher Dipolfelder verstärken. Dazu muss zum einen eine Vielzahl von Neuronen gleichartig angeordnet sein und zum anderen müssen die postsynaptischen Potentiale synchron auftreten. Damit spiegelt das an der Kopfoberfläche gemessene elektrische Potential im Wesentlichen den Grad der Synchronizität der synaptischen Aktivität wider [Zsc02].

Sowohl die Ausgleichsströme, die aufgrund von unterschiedlichen Feldpotentialen auftreten, als auch die intrazellulären Ströme, wie sie beispielsweise bei der Generierung eines Aktionspotentials entstehen, erzeugen ein magnetisches Feld. Im Vergleich zu den durch die Feldpotentiale in der Großhirnrinde induzierten Volumenströme sind die räumlich innerhalb der Nervenzellen stark gebündelten Ströme relativ groß. Aufgrund des hohen Widerstandes zwischen Zellinneren und extrazellulärem Raum tragen die intrazellulären Ströme zum elektrischen Potential im extrazellulärem Raum nicht bei. Daher weist das an der Kopfoberfläche messbare magnetische Feld bei einer räumlich begrenzten intrazerebralen Aktivierung eine räumlich stärkere Fokussierung auf als das elektrische Potential. Darüber hinaus wird das magnetische Feld an der Kopfoberfläche deutlich weniger als das elektrische Potential durch unterschiedliche Materialeigenschaften, wie die elektrische Leitfähigkeit oder die magnetische Permeabilität von Knochen, Liquor, Blut, Haut sowie verschiedenen Gewebestrukturen, beeinflusst. Allerdings spielen für das magnetische Feld an der Kopfoberfläche hauptsächlich sogenannte Stromdipole eine Rolle, die tangential zur Oberfläche liegen – radiale Dipole tragen zum magnetischen Feld nicht bei. Insgesamt sind die Entstehungsmechanismen für das magnetische und das elektrische Feld an der Kopfoberfläche zwar identisch, aber die Messung dieser Felder an der Kopfoberfläche beinhaltet nicht identische, sondern teilweise komplementäre Informationen [HHI⁺93].

In diesem Abschnitt wurde nur der Einfluss der Neuronen auf das extrazelluläre elektromagnetische Feld diskutiert. Gliazellen haben, da auch sie an der Signalverarbeitung teilnehmen, auch einen Einfluss. Da jedoch die Rolle der Gliazellen bei der Signalverarbeitung noch nicht eindeutig bestimmt ist, ist auch der Einfluss auf die elektromagnetischen Felder noch weitestgehend unbekannt [AN10].

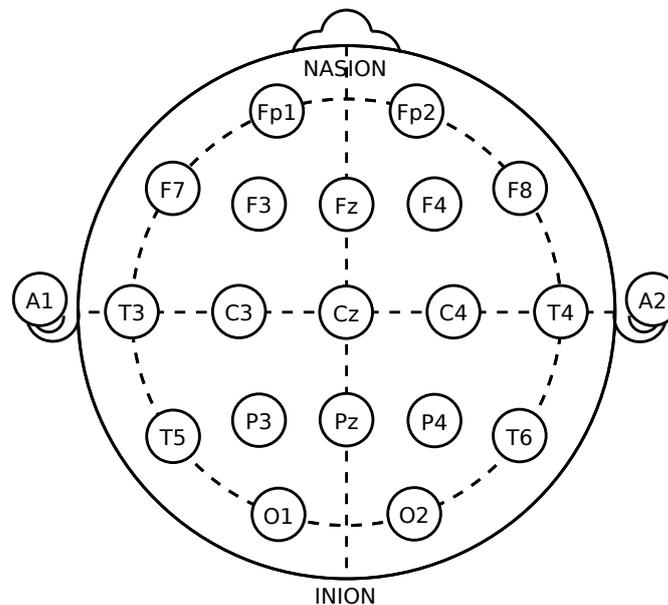


Abbildung 3.1.:

Internationales 10-20-System für die Elektrodenplatzierung [Asa]. Die einzelnen Elektrodenpositionen korrespondieren mit anatomischen Regionen in der Hirnrinde. Eine Erweiterung des 10-20-Systems, ist das 10-10-System, bei dem zusätzliche Elektroden zwischen den Elektroden des 10-20-Systems angebracht werden.

3.1.1. Elektroenzephalographie – Messung von elektrischen Potentialdifferenzen

Die Elektroenzephalographie ist die Messung der elektrischen Potentialdifferenzen an der Kopfoberfläche [Zsc02]. Dazu werden nach einem international standardisierten Schema an verschiedenen Stellen der Kopfoberfläche Elektroden, z. B. aus Silber, Silberchlorid oder Gold, aufgebracht und dort das elektrische Potential gemessen (siehe Abbildung 3.1). Die Stärke der durch neuronale Aktivität erzeugten Potentialdifferenzen zwischen zwei an der Kopfoberfläche aufgebrachten Elektroden liegt im Bereich von $5 \mu\text{V}$ bis $100 \mu\text{V}$. Dies erfordert die Verwendung geeigneter Verstärker. Bei der Aufbringung von Elektroden muss darauf geachtet werden, dass das sogenannte Elektrodenpotential, das Spannungsgefälle zwischen Kopfhaut und Elektrode, stabil und für alle Elektroden identisch ist. Mögliche Gründe für Schwankungen des Elektrodenpotentials, sogenannte Elektrodenartefakte, sind unterschiedliche Elektrodenmaterialien, Verschmutzungen oder Defekte der Elektroden sowie ein Mangel an Elektrolytlösung, welche zur Verringerung der Impedanz zwischen Elektrode und Kopfhaut eingesetzt wird. Da trotz aller Bemühungen solche Schwankungen nicht auszuschließen sind, ist der Einsatz geeigneter Filtertech-

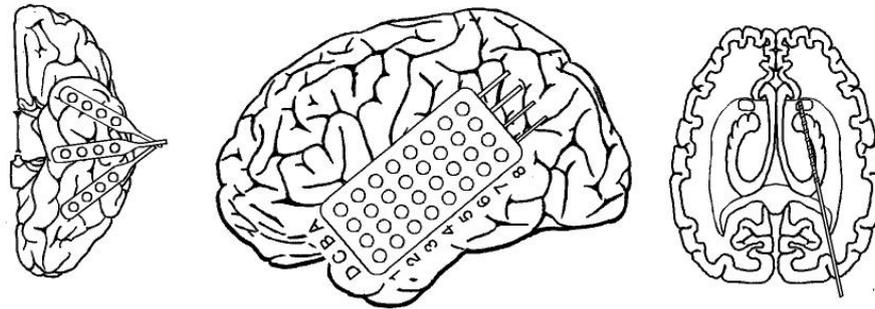


Abbildung 3.2.:

Schemazeichnungen von Elektroden, die implantiert werden. Links/Mitte: Streifen- und Gitterelektroden, die auf die Hirnrinde unter der Hirnhaut aufgebracht werden; Rechts: Stabelektrode, die in Amygdala und Hippocampus eingebracht wird.

niken notwendig. Für die Wahl des Referenzpotentials, gegen das das elektrische Potential an der Oberfläche gemessen wird, gibt es keine eindeutig bevorzugte Methode. Üblich ist die Messung des Elektrodenpotentials

- gegen eine gemeinsame Referenzelektrode, oft an den Ohrläppchen angebracht (Elektroden A1 und A2). Entweder werden die Potentiale der Elektroden auf der linken Kopfseite (Hemisphäre) gegen das Potential der Elektrode am linken Ohrläppchen und umgekehrt gemessen oder alle Elektrodenpotentiale gegen den Mittelwert der Potentiale der Elektroden A1 und A2. Eine andere typische Wahl wäre das Potential der Elektrode Cz, die zentral auf der Kopfoberfläche angebracht ist.
- gegen eine Durchschnittsreferenz, d. h. gegen das mittlere Potential aller Elektroden oder gegen das für jede Elektrode einzeln ermittelte Potential aller benachbarten Elektroden.
- gegen eine Nachbarelektrode (bipolare Verschaltung).

Jede Referenzwahl, auch Montage genannt, hat verschiedene Vor- und Nachteile. Es ist jedoch möglich nach der Messung digital auf eine andere Referenz umzurechnen. Je nach Anwendung kann eine unterschiedliche Wahl sinnvoll sein oder auch die gleichzeitige Betrachtung der Aufzeichnungen mit mehreren unterschiedlichen Referenzen ([HNT01, YWO⁺05] und darin enthaltene Zitationen).

Der Vorteil des EEGs besteht in seiner hohen Zeitauflösung im Bereich von Millisekunden. Die Detektion einzelner Signalquellen im Hirninneren ist nur auf mehrere

Zentimeter genau möglich. Dies liegt zum einen an der hohen Neuronenanzahl, die notwendig ist um ein messbares Signal zu erzeugen, und zum anderen an den unterschiedlichen elektrischen Eigenschaften der verschiedenen Gewebs- und Knochen-schichten zwischen Signalquelle und Elektrode. Diese sind allerdings weitestgehend unbekannt [GGC96, GLG96a, GLG96b].

Die elektrische Aktivität von Neuronenverbänden, in denen die Neuronen so angeordnet sind, dass sie ein abgeschlossenes elektrisches Feld erzeugen, kann nicht an der Kopfoberfläche detektiert werden. Dies ist ein Problem bei einigen Fragestellungen der Epilepsiediagnostik, insbesondere bei Schläfenlappenepilepsien, bei denen die Anfälle im Hippocampus beginnen, der eine derartige Neuronenanordnung aufweist. Zusätzlich kann auch die Ortsauflösung für die klinische Diagnostik nicht ausreichend sein. Deshalb werden in einigen Fällen die elektrischen Potentiale nicht an der Kopfoberfläche gemessen, sondern die Elektroden implantiert. Dies geschieht entweder unter der Hirnhaut oder mit Stabelektroden, die in tiefgelegenen Hirnstrukturen (Amygdala und Hippocampus) implantiert werden (siehe Abbildung 3.2). Aufnahmen, die mit implantierten Elektroden gemacht werden, werden in dieser Arbeit als iEEG bezeichnet.

3.1.2. Magnetoenzephalographie - Messung magnetischer Felder

Die magnetischen Felder können an der Kopfoberfläche mit hoher räumlicher Dichte abgetastet werden [HHI⁺93, Zsc02]. Die Sensoren sind dabei helmartig in verschiedenen Ringen angeordnet (siehe Abbildung 3.3). Dadurch, dass die Messung des Magnetoenzephalogramms (MEG) kontaktlos erfolgt, treten wenig sensorbedingte Artefakte auf, allerdings gibt es damit auch keine feste Zuordnung der Sensoren zur Hirnstrukturen, wie etwa beim 10-20-System des EEGs. Die Stärke der durch neuronale Aktivität erzeugten magnetischen Felder ist mit 1 pT bis 2 pT äußerst klein. So ist etwa die Stärke des Erdmagnetfeldes ca. 10^8 mal so groß (vgl. Abbildung 3.4). Die Messung derartig kleiner magnetischer Felder ist technisch sehr aufwendig und kann nur mithilfe von SQUIDs (Superconducting Quantum Inference Devices) realisiert werden [BK04]. Zusätzlich müssen Einflüsse anderer magnetischer Felder, deren Stärke in den meisten Fällen deutlich höher ist als das Nutzsignal, aufwendig abgeschirmt oder unterdrückt werden.

SQUIDs bestehen aus miteinander meist schwach gekoppelten Supraleitern und nutzen den Josephson-Effekt. In MEG-Geräten werden meist Gleichstrom- oder DC-SQUIDs eingesetzt. Diese bestehen aus einem supraleitenden Ring, der an zwei

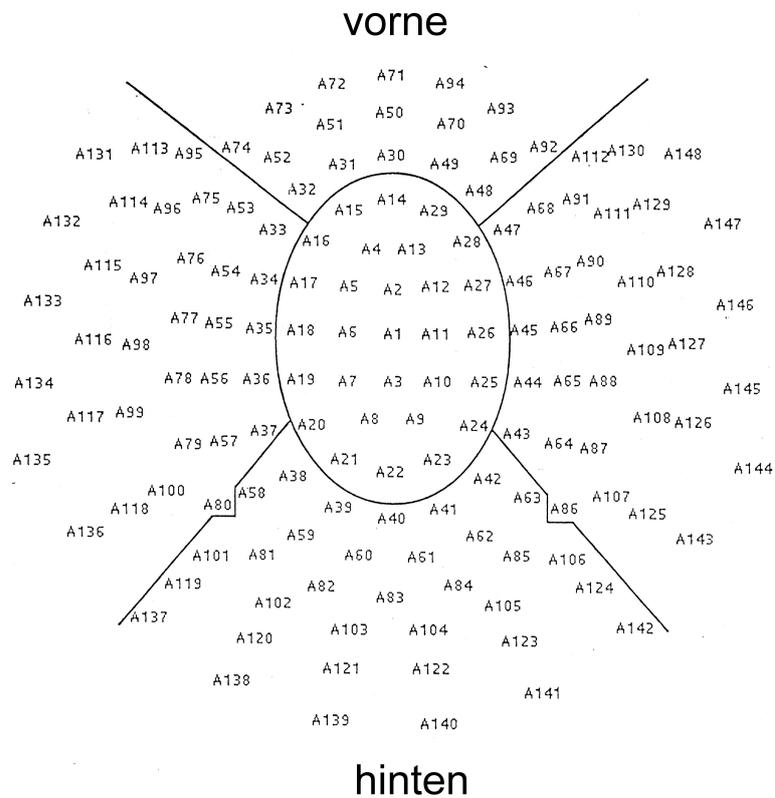
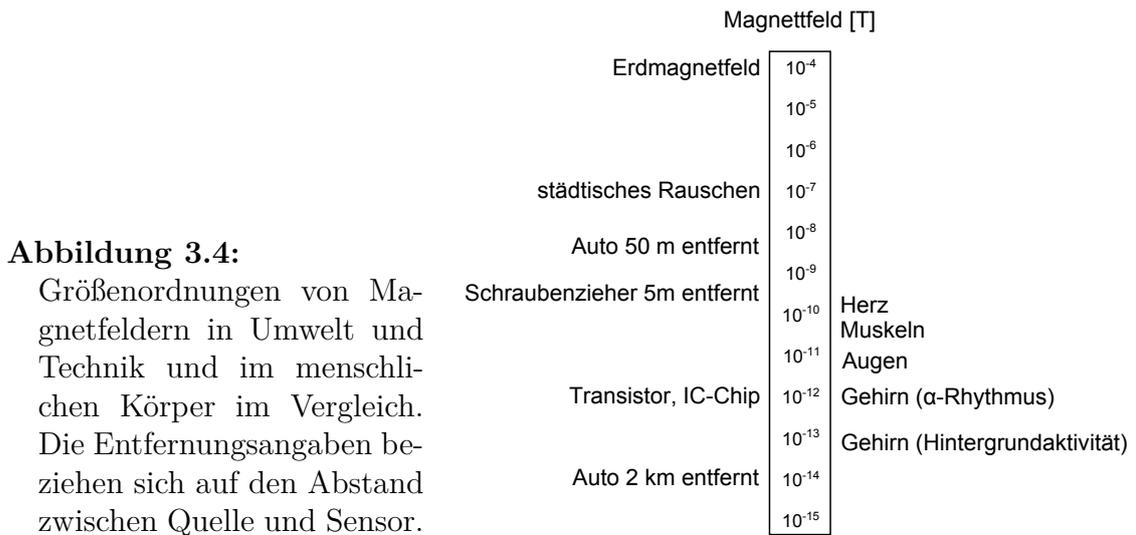
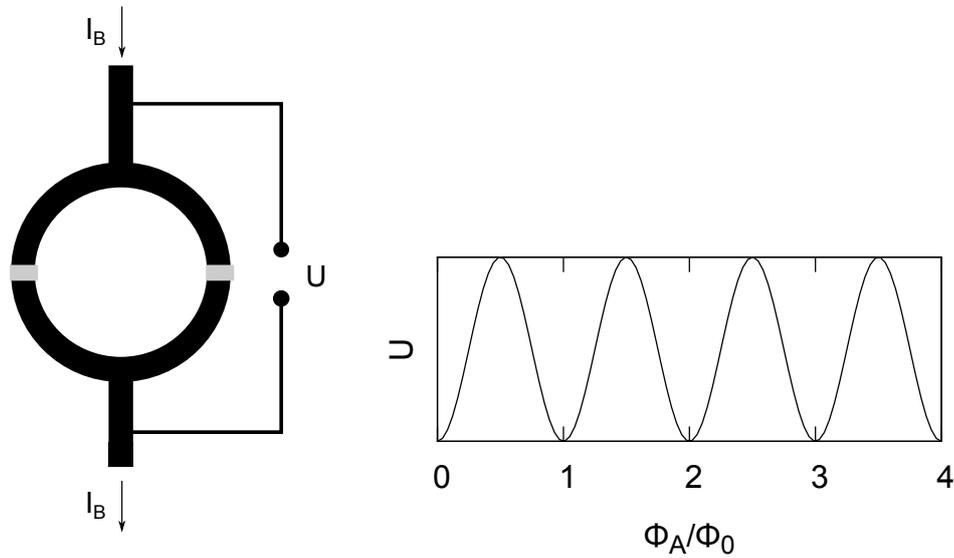


Abbildung 3.3.: Schematische Darstellung der Anordnung von MEG-Sensoren.





(a) Schematischer Aufbau eines DC-SQUID.

(b) Über dem DC-SQUID abfallende Spannung.

Abbildung 3.5.:

Funktionsweise eines Direct Current Superconducting Quantum Interference Device (DC-SQUID). Ein supraleitender Ring (schwarz) ist durch zwei Josephson-Kontakte (grau) in zwei Hälften geteilt (a). Durch den DC-SQUID wird der Vorstrom I_B geleitet, so dass über den DC-SQUID eine Spannung U abfällt. Diese variiert periodisch mit dem magnetischen Fluss Φ_A durch den Ring in Einheiten des magnetischen Flussquants Φ_0 (b).

Stellen durch einen Isolator oder Normalleiter unterbrochen ist. Die Übergänge zwischen Supraleiter, Isolator oder Normalleiter und Supraleiter werden als Josephsonkontakt bezeichnet. In Abbildung 3.5(a) ist ein DC-SQUID schematisch dargestellt. In den Ring wird ein Vorstrom I_B eingespeist. Ist I_B kleiner als das Doppelte des kritischen Stroms der Josephsonkontakte, dann fällt über dem Ring keine Spannung ab. Ist I_B größer, so werden Cooper-Paare aufgebrochen und nur noch ein Teil des Stromes wird von Cooper-Paaren getragen, der restliche Strom besteht aus tunnelnden einzelnen Elektronen. Daher fällt dann über dem Ring eine Spannung U ab. Befindet sich der Ring innerhalb eines magnetischen Feldes, welches senkrecht zur Ringfläche steht, so ändert sich die über dem Ring abfallende Spannung periodisch als Funktion des magnetischen Flusses Φ_A durch die vom Ring umschlossene Fläche, so dass der magnetische Fluss durch den Ring gerade ein ganzzahliges Vielfaches des magnetischen Flussquants Φ_0 ist (vgl. Abbildung 3.5(b)). Durch geeignete Wahl des Vorstromes I_B kann die Amplitude dieser Veränderung maximiert werden und so

die Sensitivität des SQUIDs auf kleine Magnetfeldänderungen maximiert werden.

Neben der Kühlung der SQUIDs durch flüssiges Helium, erfordert die Messung magnetischer Signale des menschlichen Gehirns weitere aufwendige Maßnahmen. Eine große Herausforderung ist die Unterdrückung von Störungen durch externe Magnetfelder. Diese können beispielsweise durch Elektromotoren, Aufzüge, Straßenbahnen oder bewegte Eisenteile, aber auch durch körpereigene Quellen wie Herz oder Augen, hervorgerufen werden. Um diese Störungen zu minimieren werden verschiedene Strategien verfolgt. Zum einen finden die Messungen in elektrisch und magnetisch besonders abgeschirmten Messkabinen statt, welche allerdings Störungen durch körpereigene Quellen nicht vermindern. Eine weitere Optimierung des Messaufbaus besteht in der Verwendung einer Einkoppelspule, die das Magnetfeld am Messort detektiert und in den SQUID eingekoppelt. Dies hat den Vorteil, dass die effektive Fläche des SQUIDs vergrößert wird und so die Sensitivität des SQUIDs auf Änderungen des magnetischen Flusses erhöht wird. Eine weitere Erhöhung der Sensitivität kann durch die Verwendung von der Einkoppelspule vorgeschalteten Gradiometern erzielt werden. Dabei werden beispielsweise zwei Spulen mit entgegengesetzten Windungen in kurzem Abstand voneinander eingesetzt, so dass in den Spulen entgegengesetzte Ströme induziert werden. Unter Annahme homogener Störfelder und inhomogener hirneigener Felder messen beide Spulen das gleiche Störsignal, aber ein anderes Nutzsignal, so dass die Differenz beider Ströme einen hohen Anteil des Nutzsignals beinhaltet. Werden beide Spulen vertikal zur Signalquelle übereinander angeordnet so heißt diese Anordnung axiales Gradiometer und bei horizontaler Anordnung planares Gradiometer.

Aufgrund der aufwendigen Messung und der Notwendigkeit eines festen Messplatzes sind MEG-Ableitungen nur für relativ kurze Aufnahmezeiten geeignet. Langzeitbeobachtungen über mehrere Stunden oder Tage wie bei EEG oder iEEG sind nicht möglich. Der Vorteil des MEGs ist, neben der dem EEG vergleichbaren guten Zeitauflösung und der Referenzfreiheit, die im Vergleich zum EEG relativ hohe räumliche Auflösung im Bereich einiger Millimeter im Bezug auf die Lokalisation einzelner Signalquellen.

3.1.3. Eigenschaften hirnelektrischer und -magnetischer Aktivität

Hirnelektrische- und magnetische Aktivität zeichnet sich durch eine Vielzahl von verschiedenen Mustern und Rhythmen aus. Die Häufigkeit ihres Auftretens und ihre Form können zur Klassifizierung physiologischer Zustände wie Schlafphasen oder in

Name	Frequenzbereich
δ	0,5 Hz bis 4 Hz
ϑ	4 Hz bis 8 Hz
α	8 Hz bis 13 Hz
β	13 Hz bis 30 Hz
γ	ab 30 Hz

Tabelle 3.1:

Bezeichnung der Frequenzbänder des EEG und des MEG. Teilweise werden die einzelnen Frequenzbänder weiter unterteilt und dann beispielsweise mit β_1 und β_2 bezeichnet, wobei β_1 die niedrigeren Frequenzen beinhaltet. Allgemein werden häufig auch leicht von den hier angegebenen abweichende Frequenzbänder verwendet, insbesondere die Grenzen des γ -Bandes und seiner Unterteilungen können sich in verschiedenen Studien deutlich unterscheiden.

der Diagnostik von Erkrankungen wie Epilepsie, Schlafstörungen oder Hirntumoren verwendet werden. Es hat sich hierzu als sinnvoll erwiesen, EEG und MEG in verschiedene Frequenzbereiche, sogenannte Frequenzbänder, zu unterteilen (siehe Tabelle 3.1).

Schon im Ruhezustand eines wachen Menschen werden verschiedene Typen von Mustern und Rhythmen in EEG- und MEG-Aufzeichnungen beobachtet. Zwei davon werden hier näher erläutert. Der sicherlich dominanteste Effekt ist der sogenannte α -Rhythmus (oder auch α -Wellen). Dabei wird eine rhythmische Aktivität mit Frequenzen im Bereich von 8 Hz bis 13 Hz (α -Band) in den Sensoren auf dem hinteren Bereich des Kopfes beobachtet (vgl. Abbildung 3.6). Der α -Rhythmus wird nur bei geschlossenen Augen beobachtet und kann durch Augenöffnung oder visuelle Vorstellung unterbrochen werden. Daher gilt der α -Rhythmus als Ruheaktivität des sensorisch-visuell geprägten Bereiches. Auch andere Hirnregionen zeigen eine Ruheaktivität. Beispielsweise wird der μ -Rhythmus, der über dem zentralen Bereich des Kopfes beobachtet wird, mit motorischen Tätigkeiten assoziiert. Eine einfache motorische Tätigkeit, wie Faustballen, reicht aus, um diesen Rhythmus, der ebenfalls im α -Band beobachtet wird, zu unterdrücken.

3.2. Epilepsie

Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, von der ca. 0,5–0,8% der Weltbevölkerung betroffen sind [Ann96]. Dabei kommt es zu wiederkehrenden plötzlichen Funktionsstörungen des Gehirns, sogenannten epileptischen Anfällen [EP07]. Klinische Symptome eines solchen Anfalls können Krämpfe, Bewusstseinstörungen, Wahrnehmungsstörungen, psychische Beeinträchtigungen und stereotype Verhaltensmuster umfassen. Ursache dieser klinischen Symptome ist eine abnorm synchronisierte Aktivität von Neuronengruppen

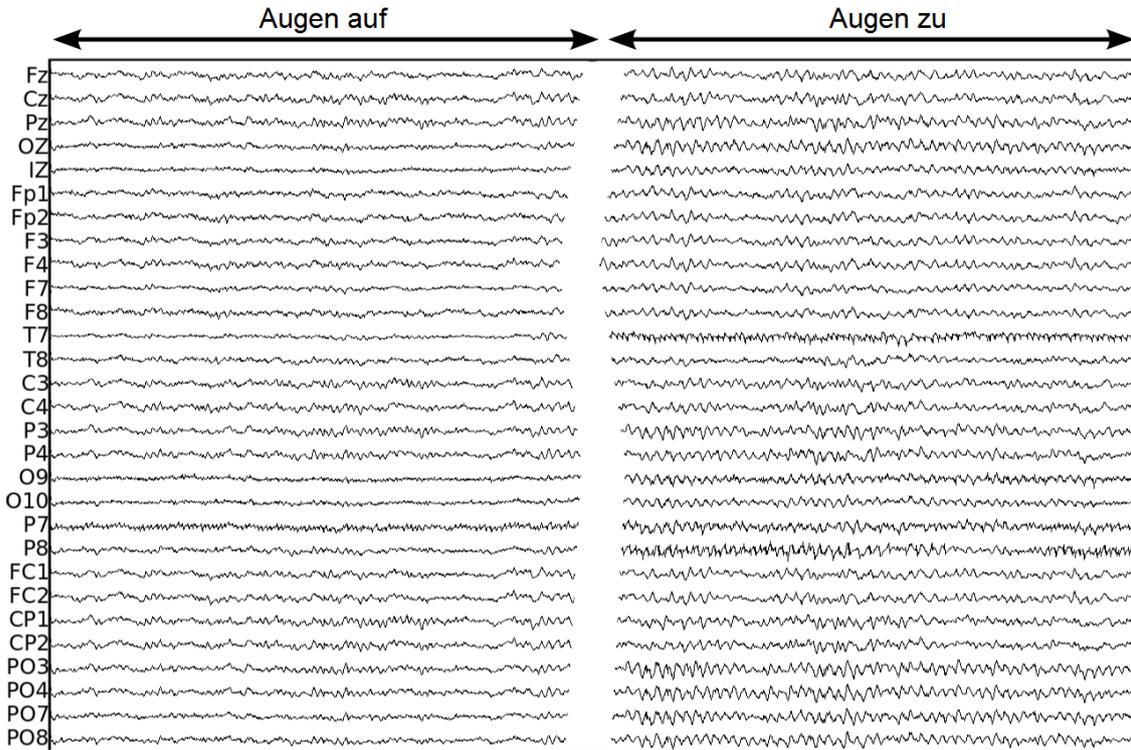


Abbildung 3.6.:

Zwei Ausschnitte von jeweils 5 s aus einer EEG-Aufzeichnung eines gesunden Probanden während dieser im Ruhezustand die Augen offen (links) oder geschlossen (rechts) hält. Die insbesondere in den Sensoren am Hinterkopf (P3, P4, Pz, PO3, PO4, PO7, PO8, O9, O10 und Oz) bei geschlossenen Augen erkennbare rhythmische, synchrone Aktivität wird als α -Rhythmus bezeichnet. Abbildung mit Erlaubnis des Autors aus [Grü10].

im Gehirn, die zu einer vorübergehenden Störung der betroffenen Hirnregionen führt. Die synchronisierte Aktivität von Neuronengruppen in mehreren Hirnregionen führt zu synchronen Signalen der einzelnen Elektroden von EEG und iEEG (Abbildung 3.7). Aufzeichnungen epileptischer Anfälle mit dem MEG sind selten [EP07, Zsc02]. Üblicherweise dauert ein Anfall einige Sekunden bis wenige Minuten und endet spontan. In seltenen Fällen geschieht dies nicht und es kommt zum sogenannten Status Epilepticus, welcher ein bis zu mehrere Stunden andauernder Anfall ist. Die Folgen eines Status Epilepticus können sehr schwerwiegend sein und bis zum Tode führen [EP07, Zsc02].

Trotz sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder können Epilepsien grob in solche mit fokalen und solche mit generalisierten Anfällen eingeteilt werden. Bei fokalen Epi-

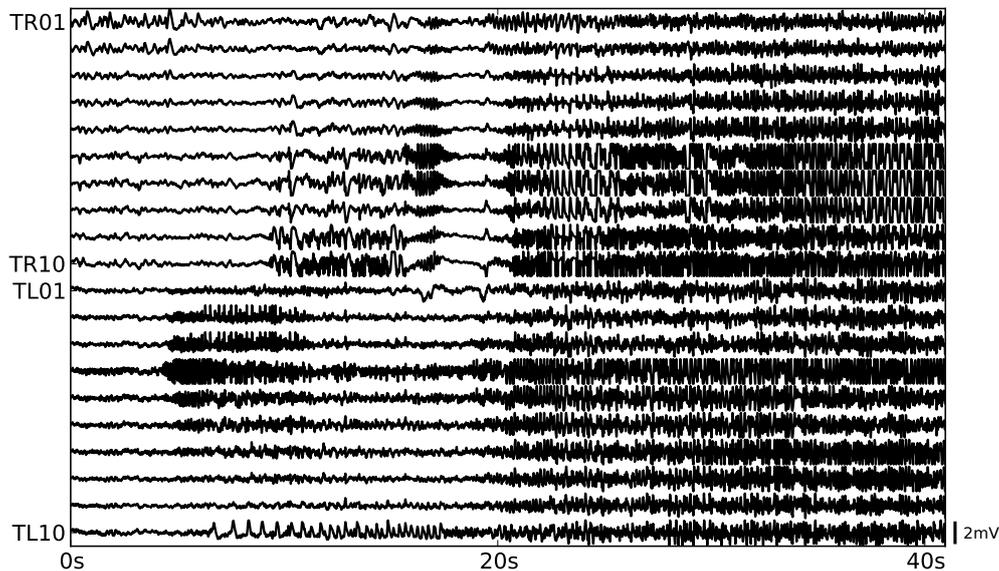


Abbildung 3.7.:

iEEG-Aufzeichnung mit implantierten Stabelektroden zu Beginn eines sekundär generalisierten Anfalls. Der Anfall beginnt in der linken Hemisphäre, deren elektrische Aktivität mit den Elektroden TL01 bis TL10 gemessen wird, und breitet sich dann auf die rechte Hemisphäre (Elektroden TR01 bis TR10) aus. Der epileptische Fokus dieses Patienten lag in den Hirnregionen, deren Aktivität von den Elektroden TL04 und TL05 gemessen wird. Nach chirurgischer Entfernung dieses Areals war der Patient anfallsfrei.

Epilepsien haben die Anfälle ihren Ursprung in einem abgegrenzten Hirnareal, welches als epileptischer Fokus bezeichnet wird. Bei einem Teil der Patienten bleibt der Anfall nicht auf den epileptischen Fokus beschränkt, sondern breitet sich auf das gesamte Gehirn aus [RL01, KLM⁺06]. Dieses wird dann als sekundär generalisierter Anfall bezeichnet. In Abbildung 3.7 ist die iEEG-Aufzeichnung eines solchen Anfalls abgebildet. Bei primär generalisierten Epilepsien beginnt der Anfall scheinbar gleichzeitig im gesamten Gehirn. Der Zeitraum des Anfalls wird auch als iktal oder iktual bezeichnet (abgeleitet von lateinisch „ictus“: Schlag). Davon abgeleitet werden die Begriffe postiktal (nach einem Anfall), präiktal (unmittelbar vor einem Anfall) und interiktal (zwischen zwei Anfällen).

Ca. 50% der Epilepsiepatienten leiden unter einer fokalen Epilepsie. Ca. 70% der Epilepsiepatienten sprechen auf eine medikamentöse Therapie an, so dass die Häufigkeit der Anfälle bis hin zur Anfallsfreiheit zurück geht [KB06]. Weiteren 8% der

Patienten kann durch eine chirurgische Entfernung der anfallsauslösenden Struktur geholfen werden [Dun07]. Bei den übrigen Patienten ist keine der derzeit verfügbaren Therapien erfolgreich.

Bei 66% der Patienten führt die chirurgische Entfernung der anfallsauslösenden Struktur zur Anfallsfreiheit [TDW05]. Zusammen mit weiteren klinischen und anatomischen Beobachtungen sowie Aufzeichnungen von neuronaler Aktivität deutet dies darauf hin, dass neben dem epileptischen Fokus auch spezifische kortikale und subkortikale epileptische Netzwerke während der Entstehung nicht nur von primär generalisierten sondern auch von fokalen Anfällen, eine Rolle spielen [BZM⁺98, BWE00, ADL⁺02, BWB⁺01, Spe02, GRT⁺06, BCW08, Got08, LC08, LBH⁺09]. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob das Konzept des epileptischen Fokus [RL01, LA91] durch das eines räumlich ausgedehnten epileptischen Netzwerks ersetzt werden sollte.

Veränderungen im interiktalen Elektroenzephalogramm und Magnetoenzephalogramm bei Epilepsiepatienten

Die häufigsten Veränderungen des EEG und MEG bei Epilepsiepatienten im interiktalen Intervall sind das Auftreten von typischen Mustern und eine erhöhte Aktivität im δ - und θ -Band, welche bei gesunden Menschen nur bei starker Müdigkeit oder im Schlaf beobachtet wird. Zu den am häufigsten beobachteten Mustern bei Epilepsiepatienten gehört der Spitze-Welle-Komplex. Dieser ist charakterisiert durch einen steilen Anstieg der Signalamplitude, einen darauf folgenden Abfall sowie einer langsamen Nachschwankung. Manchmal können auch nur die langsamen Anteile beobachtet werden. Die Charakterisierung des EEGs oder MEGs mithilfe dieser Muster hat vor allem in der klinischen Diagnostik eine große Bedeutung und ihr Auftreten wird auf eine erhöhte kortikale Erregbarkeit zurückgeführt. Insbesondere werden sie im EEG während primär generalisierten Anfällen beobachtet. Auch im invasiven EEG können epilepsietypische Muster wie Spitze-Welle-Komplexe beobachtet werden. Allgemein sind die EEG/MEG-Veränderungen von der Art der Epilepsie abhängig und sehr individuell. Unter Umständen können sie auch gar nicht beobachtet werden, obwohl zweifelsfrei eine Epilepsie besteht. Mitunter werden sie auch bei gesunden Personen beobachtet.

3.3. Durchführung der Studien

Im Folgenden werden die drei in dieser Arbeit ausgewerteten Studien vorgestellt. Alle Teilnehmer der Studien waren nach Aufklärung damit einverstanden, dass ihre Daten für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden und alle Studien wurde durch das Ethikkommittee der Universität Bonn genehmigt. Die Teilnehmer der Studien werden im Folgenden als Probanden bezeichnet.

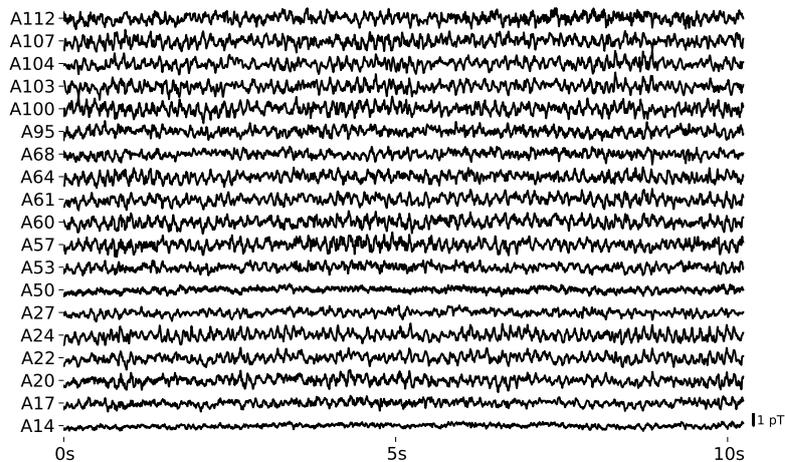
3.3.1. Studie 1

In dieser Studie wurden die EEG- und MEG-Aufzeichnungen einer Gruppe von 21 Patienten (Alter 38 ± 11 Jahre, 12 Frauen) mit fokalen Epilepsien und einer sowohl geschlechts- als auch altersangepasste Kontrollgruppe bestehend aus 23 gesunden Kontrollpersonen (Alter 33 ± 9 Jahre, 11 Frauen) erhoben. Die antiepileptische Medikation der Patienten befand sich während der Untersuchung im therapeutischen Bereich. Die Probanden wurden mündlich angewiesen ruhig und entspannt 15 Minuten mit offenen Augen und 15 Minuten mit geschlossenen Augen zu sitzen. Die Reihenfolge der beiden Aufnahmebedingungen war über die Probanden hinweg randomisiert. Währenddessen wurde simultan das EEG und das MEG gemessen (siehe Abbildung 3.8). Die Messungen wurden im Rahmen des Sonderforschungsbereiches „SFB/TR 3: Mesiale Temporallappen Epilepsien“ in einem magnetisch abgeschirmten Raum in der Universitätsklinik für Neurologie der Universität Magdeburg durchgeführt.

Die MEG-Daten wurde mit einer Abtastrate von 254,31 Hz (16 bit Analog-Digital Wandler) mit einer Bandbreite von 0,1 Hz bis 50 Hz aufgenommen. Dabei wurde ein 148-Kanal DC-SQUID Magnetometer Ganzkopfsystem (Magnes 2500 WH, 4DNeuroimaging) verwendet. Die EEG Daten wurden simultan mit gleicher Abtastrate und einer Bandbreite von 0 Hz bis 50 Hz an 29 Elektrodenpositionen (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC1, FC2, T7, C3, Cz, C4, T8, CP1, CP2, P7, P3, Pz, P4, P8, PO7, PO3, PO4, PO8, Oz, O9, Iz, and O10) nach dem 10-10 System der American Electroencephalographic Society gemessen [Zsc02]. Dabei diente der rechte Mastoid als physikalische Referenz. Um die Einflüsse technischer (z. B. Verstärker resets) und physiologischer (z. B. Augen- oder Kopfbewegungen) Artefakte zu minimieren, wurde eine waveletbasierte Filtertechnik angewandt [Pru03, KJAR06, HBN⁺10]. Der unterste Ring der MEG-Sensoren (siehe Abbildung 3.3) wurde von der Analyse ausgeschlossen um Muskelartefakte in den MEG-Aufzeichnungen zu minimieren, somit gingen nur 130 Kanäle in die Auswertung ein. Um den Einfluss der Messreferenz zu untersuchen, wurden das EEG nachträglich digital auf eine Durchschnittsreferenz



(a) EEG



(b) MEG

Abbildung 3.8.:

Beispielhafter Ausschnitt aus der EEG- und MEG-Aufzeichnung einer gesunden Kontrollperson während der Augen-zu-Bedingung. Für das MEG sind nur die Aufzeichnungen ausgewählter Sensoren dargestellt. Für die Sensorpositionen siehe Abbildungen 3.1 und 3.3.

umgerechnet, welche alle 29 Elektroden umfasste. Die Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten findet sich in Kapitel 4.

3.3.2. Studie 2

Es wurden die EEGs einer Gruppe von 13 Patienten mit fokalen Epilepsien (Alter 36 ± 11 Jahre, 10 Frauen) und einer Gruppe von 20 Gesunden (mittleres Alter 32 ± 8 Jahre, 7 Frauen) während verschiedener Experimentbedingungen erhoben. Die Messungen wurden im Rahmen des Sonderforschungsbereiches „SFB/TR 3: Mesiale Temporallappen Epilepsien“ in der Universitätsklinik für Neurologie der Universität Magdeburg durchgeführt. Die antiepileptische Medikation der Patienten befand sich während der Untersuchung im therapeutischen Bereich. Die Experimentbedingungen umfassten verschiedene, mit Lern- und Gedächtnisprozessen assoziierte Aufgaben, welche auf dem sogenannten verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest beruhen [HD90].

Der Experimentablauf war in 3 Blöcke mit verschiedenen Aufgaben eingeteilt; zwischen den einzelnen Blöcken gab es eine Pause von jeweils 5 min (siehe Abbildung 3.9). Zunächst wurde in jedem der Blöcke eine Liste von Wörtern gelernt (Block 2 und 3) bzw. Wörter aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen (Block 1). Diese Experimentbedingungen von 3 min Dauer werden hier als Aquisitionsbedingungen E_1 , E_2 und E_3 bezeichnet. Dabei steht der Subskript für die Nummer des Blockes in dem sie stattfanden. „E“ steht für den Erwerb von Wörtern. An die Aquisitionsbedingungen schloss sich, um weiteres Lernen zu unterdrücken, eine figurative Aufgabe an (1 min). Diese umfasste das Erstellen möglichst vieler Figuren mit einer vorgegeben Anzahl von Holzstäbchen. Nach einer Ruhebedingung von 3 min Dauer (Ruhebedingungen R_1 , R_2 und R_3) wurden die Probanden gebeten, die in der Aquisitionsbedingung gelernten bzw. aus dem Langzeitgedächtnis abgerufenen Wörter aufzuschreiben (Abfragebedingungen A_1 , A_2 und A_3 , je 3 min Dauer). Die Blöcke unterschieden sich nur in den Aquisitionsbedingungen. In der Aquisitionsbedingung E_1 wurden die Probanden gebeten alle Wörter aufzuschreiben, die ihnen zum Thema Tiere einfallen. In den Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 wurden den Probanden jeweils 15 hochfrequente deutsche Substantive mit jeweils zwei bis drei Silben fünf mal in randomisierter Reihenfolge vorgelesen. In E_2 wurden den Probanden keine weiteren Anweisungen erteilt (inzidentelles Lernen) und in E_3 wurden sie zusätzlich gebeten, sich diese Wörter zu merken (intentionales Lernen). Vor Beginn des ersten Blockes, sowie nach Ende des letzten Blockes wurden die Probanden angewiesen ruhig und entspannt ein Kreuz auf einem Monitor zu fixieren (Ruhebedingungen R_A und R_B , je 5 min Dauer). Die Reihenfolge von Block 1 und Block 2 war über die Probanden hinweg randomisiert.

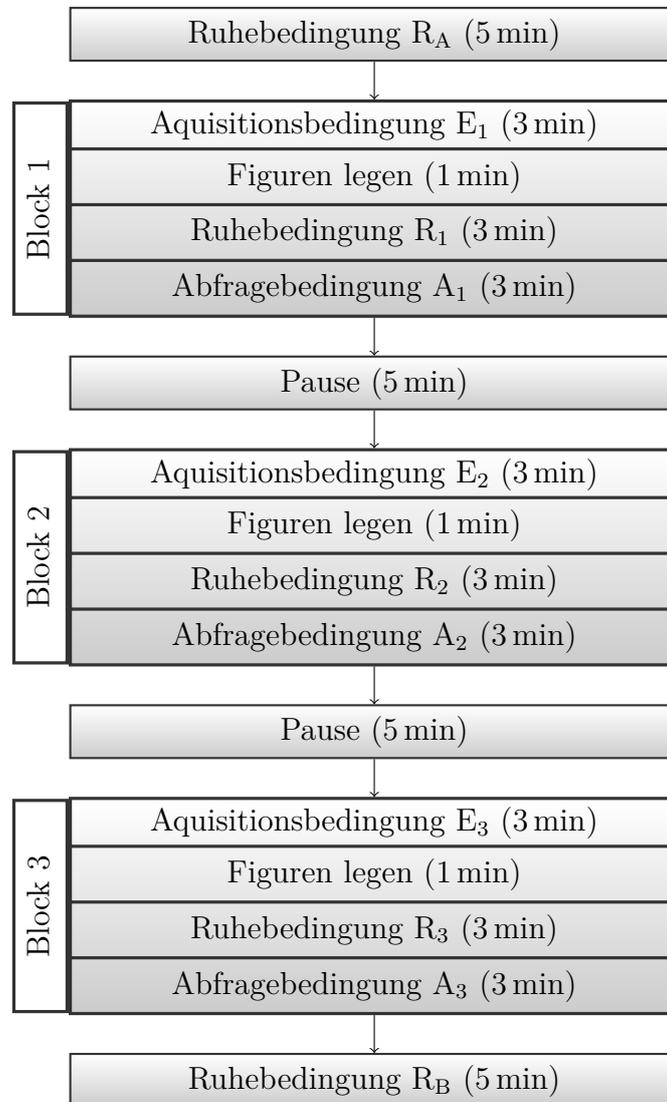


Abbildung 3.9.:

Schematische Darstellung des Experimentablaufes von Studie 2. Beschreibung im Text.

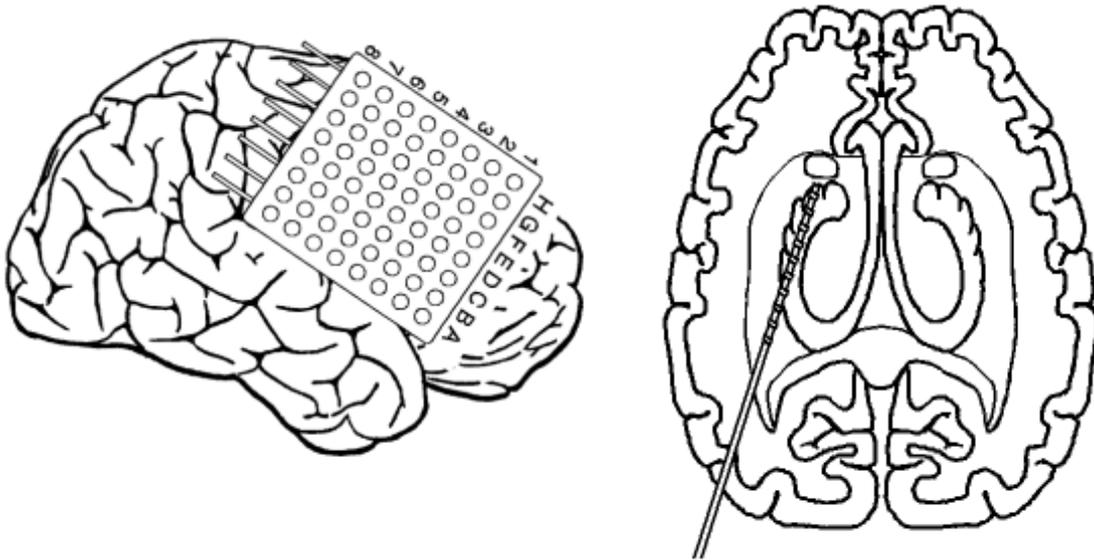


Abbildung 3.10.:

Elektrodenlage für Patient 9. Die Namen der Sensoren der Gitterelektrode beginnen mit GR und dann folgt die Spalten- und Reihenbezeichnung, beispielsweise ist Sensor GRB6 der Sensor, der in Spalte B und Reihe 6 auf der Gitterelektrode liegt. Die Namen der Sensoren der Tiefenelektrode beginnen mit TR und sind dann von vorne (auf der Abbildung oben) nach hinten (auf der Abbildung unten) durchnummeriert. Sie werde somit mit TR01 bis TR10 bezeichnet.

Die EEG-Aufzeichnungen wurden mit einer Abtastrate von 254,31 Hz und einer Bandbreite von 0 Hz bis 50 Hz an 29 Elektrodenpositionen (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC1, FC2, T7, C3, Cz, C4, T8, CP1, CP2, P7, P3, Pz, P4, P8, PO7, PO3, PO4, PO8, Oz, O9, Iz, and O10) nach dem 10-10 System der American Electroencephalographic Society gemessen (siehe Abbildung 3.1). Dabei diente der rechte Mastoid als physikalische Referenz. Um die Einflüsse technischer (z. B. Verstärker resets) und physiologischer (z. B. Augen- oder Kopfbewegungen) Artefakte zu minimieren, wurde eine waveletbasierte Filtertechnik angewandt [Pru03, KJAR06, HBN⁺10]. Die Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten findet sich in Kapitel 5.

3.3.3. Studie 3

Es wurden iEEG-Aufnahmen von 13 Patienten analysiert, die im Rahmen der prä-chirurgischen Abklärung [KCU⁺02], einem Teil der klinischen Diagnostik, in der

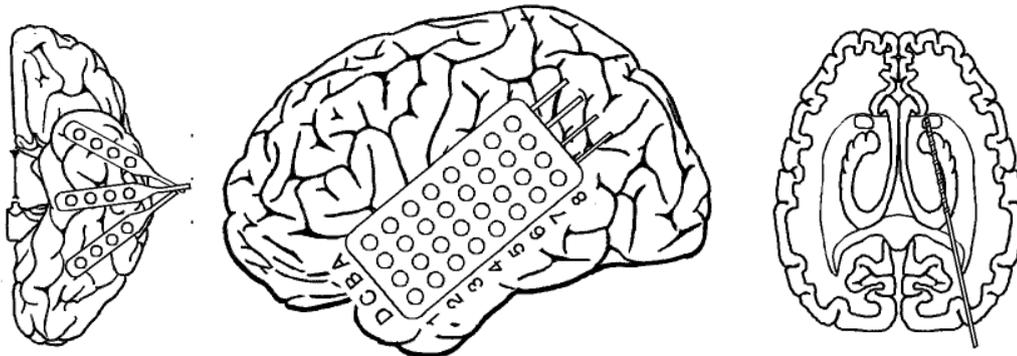


Abbildung 3.11.:

Elektrodenlage für Patient 13. Die Namen der Sensoren auf den Streifenelektroden beginnen mit TB. Die auf der Abbildung oberste Streifenelektrode wird mit TBAL bezeichnet, die mittlere mit TBL und die auf der Abbildung unterste mit TBPL. Die Elektroden der Streifenelektroden sind ebenfalls von vorne (auf der Abbildung links) nach hinten (auf der Abbildung rechts) durchnummeriert. So bezeichnet also TBL3 den 3. Sensor von vorne auf der Elektrode TBL. Die Namen der Sensoren der Gitterelektrode beginnen mit GL und dann folgt die Spalten- und Reihenbezeichnung. Die Namen der Sensoren der Tiefenelektrode beginnen mit TL und sind dann von vorne (auf der Abbildung oben) nach hinten (auf der Abbildung unten) durchnummeriert.

Bonner Klinik für Epileptologie aufgezeichnet wurden. Aus der Datenbank der Klinik der Epileptologie wurden nach folgenden Kriterien iEEG-Datensätze ausgewählt: das iEEG wurde (i) über mindestens zwei Tage quasi kontinuierlich mit (ii) mindestens 20 Kontakten aufgenommen und umfasste (iii) einen Zeitraum mit zwei oder mehr epileptischen Anfällen. Die iEEG-Daten wurden im Mittel von 56 Elektroden aufgenommen (mindestens 24, maximal 72). Die Gesamtaufnahmedauer betrug 88,36 Tage (mindestens 3,75 Tage, maximal 11,1 Tage pro Datensatz), während derer insgesamt 75 Anfälle (mindestens 4, maximal 9 pro Datensatz) und ein Status Epilepticus auftraten. Die Patienten nahmen verschiedene Antiepileptika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ein. Dabei erhielt die Mehrheit der Patienten eine Kombinationstherapie mit zwei oder mehr Antiepileptika. Während der prächirurgischen Abklärung wurden die Antiepileptika für jeden Patienten individuell reduziert und für einen Patienten zeitweise komplett abgesetzt.

Die iEEG-Daten wurden mittels chronisch implantierter Elektroden, hergestellt von

AD-TECH (Wisconsin, USA), verschiedener Art aufgenommen (vgl. Abbildung 3.2). Das Aufnahmesystem war Stellate Harmonie (Stellate, Montreal, Kanada; der Verstärker von Schwarzer GmbH, München, Germany). Die Daten wurden mithilfe eines 16-bit Analog-Digitalkonverters mit 200 Hz abgetastet und anschließend zwischen 0,1 Hz und 70 Hz bandpassgefiltert. Als Referenz wurde der Mittelwert von zwei, für jeden Patienten individuell gewählten Elektroden, außerhalb des epileptischen Fokus, verwendet. Die Analyse der in dieser Studie erhobenen Daten findet sich in Kapitel 6.

4. Einfluss des Konstruktionsprozesses auf funktionelle Netzwerke

Für die Funktionsweise des menschlichen Gehirns ist die Wechselwirkung verschiedener Hirnregionen miteinander essentiell. Je nach Aufgabe verändern sich diese Wechselwirkungen (siehe beispielsweise [KSJ00]). Im letzten Jahrzehnt wurden viele Ansätze entwickelt, Stärke und Richtung von Interaktionen zwischen jeweils zwei Hirnregionen aus Zeitreihen neuronaler Aktivität dieser Hirnregionen zu bestimmen [PRK01, PQB05, HSPVB07, LBH⁺09]. Die Abbildung der jeweils paarweisen Interaktionen von N Hirnregionen auf ein funktionelles Hirnnetzwerk erlaubt eine multivariate Datenanalyse [RPBS07, BB09, But09]. Mithilfe netzwerkspezifischer Kenngrößen ist es sogar möglich, $N(N - 1)$ Interaktionen durch eine einzige Zahl zu charakterisieren. Auch wenn nur wenige Interaktionen verändert sind, erlaubt der Netzwerkansatz im Prinzip eine Beschreibung der Auswirkungen, beispielsweise auf den Informationsfluss im Gehirn oder eine Charakterisierung der Rolle einzelner Hirnregionen unter Einbeziehung des gesamten Netzwerks. Die Konstruktion funktioneller Hirnnetzwerke ist jedoch nicht eindeutig, stattdessen muss aus einer Vielzahl von Möglichkeiten für jeden Mess- oder Analyseschritt das jeweils geeignete Verfahren ausgewählt werden. Insbesondere ist es notwendig, ein Verfahren zur Messung neuronaler Aktivität, zur Messung von Interaktionen zwischen dynamischen Systemen und eine Transferfunktion, die die Interaktionsmatrix auf die Adjazenzmatrix des funktionellen Netzwerks abbildet, zu wählen. Die Kriterien, nach denen diese Wahl erfolgen soll, sind allerdings nicht eindeutig und die Auswirkungen einer bestimmten Wahl auf netzwerkspezifische Kenngrößen funktioneller Hirnnetzwerke sind weitestgehend unbekannt.

Zur Evaluation eines Analyseverfahrens ist es notwendig eine externe Validierungsmöglichkeit zu haben. Im Falle von bivariaten Analysemethoden ist die Analyse von miteinander gekoppelten Oszillatoren, deren Eigenschaften wohlbekannt sind, ein gängiges Verfahren (siehe z. B. [PRK00, PRK01]). Für Netzwerke von Oszillatoren ist die Beziehung zwischen der strukturellen Kopplungstopologie und den

dynamischen Eigenschaften des Oszillatorkonstruktionssystems jedoch nur teilweise bekannt [BA99, New03, BLM⁺06, Tim06, ADGK⁺08]. Eine Alternative zu Modellsystemen sind natürliche Systeme in verschiedenen, aber bekannten Zuständen. Dieser Ansatz wird in diesem Kapitel verfolgt. Als natürliches System wird das menschliche Gehirn in physiologischen und pathologischen Zuständen verwendet. Als physiologische Zustände dienen zwei Vigilanzzustände: geöffnete und geschlossene Augen. Während dieser Zustände treten unterschiedliche neurophysiologische Prozesse auf, die bereits anhand der Aufzeichnungen hirneigener elektrischer Potentiale (EEG) und magnetischen Felder (MEG) unterschieden werden können. Bei geschlossenen Augen lässt sich sowohl im EEG als auch im MEG der α -Rhythmus nachweisen (vgl. Kapitel 3.1.3). Der α -Rhythmus besteht aus Oszillationen im Frequenzbereich zwischen 8 und 13 Hz, dem sogenannten α -Band. Diese Oszillationen können hauptsächlich mit den Sensoren, die über dem Hinterkopf liegen, beobachtet werden. Da der α -Rhythmus mit mehreren Sensoren gleichzeitig beobachtet wird, ist zu erwarten, dass bei geschlossenen Augen für diese Sensorkombinationen eine erhöhte Interaktion gemessen wird und der lokale Clusterkoeffizient für diese Sensoren erhöht ist. Für den Clusterkoeffizienten kann somit ebenfalls ein erhöhtes Niveau erwartet werden. Eine erhöhte lokale Gruppenbildung sollte sich nicht deutlich auf die mittlere kürzeste Pfadlänge auswirken. Durch die erhöhte Interaktionsstärke zwischen am Hinterkopf liegenden Sensoren sollte sich die Zentralität dieser Hirnregionen erhöhen. Die beiden neurophysiologischen Zustände geschlossene und geöffnete Augen können also als externe Validierungsmöglichkeit dazu dienen, den Einfluss unterschiedlicher Mess- und Analysemethoden auf die Charakterisierbarkeit unterschiedlicher neurophysiologischer Zustände mithilfe funktioneller Netzwerke zu untersuchen.

Als pathologischer Zustand dient das epileptische Gehirn. Dieses wird mit dem nicht-epileptischen Gehirn verglichen. Dazu wird neben einer Gruppe von gesunden Kontrollpersonen eine Gruppe von Patienten mit einer fokalen Epilepsie untersucht. Bei fokalen Epilepsien gibt es eine bestimmte Hirnregion, in der die epileptischen Anfälle beginnen, den epileptischen Fokus (siehe auch Kapitel 3.2). Von diesem ist bekannt, dass er im Vergleich zu gesundem Gewebe Veränderungen aufweist. Diese Veränderungen umfassen unter anderem das Absterben von Neuronen, ein erhöhtes Aufkommen von Nervenfasern und eine erhöhte Erregbarkeit einzelner Nervenzellen [EP07]. Dies lässt vermuten, dass Knoten, die mit dem epileptischen Fokus assoziiert sind, eine besonders hohe oder besonders geringe Zentralität aufweisen im Vergleich zu Knoten, die mit derselben Hirnregion in einem nicht-epileptischen funktionellen Netzwerk assoziiert sind. Darüber hinaus kann vermutet werden, dass die strukturelle Veränderung des Fokus im Vergleich zu gesundem Gewebe auch die Struktur des funktionellen Netzwerks beeinflusst und damit mit netzwerkspezifischen Kenngrößen detektierbar ist. Die neuronale Aktivität des epileptischen Fokus ist jedoch bei den meisten Patienten, anders als der α -Rhythmus, nicht oder nur teilweise

se der Messung an der Kopfoberfläche mit EEG oder MEG zugänglich. Damit ist dies eine Möglichkeit zu evaluieren, inwieweit eine Charakterisierung von Prozessen in tiefergelegenen Hirnregionen mit funktionellen Netzwerken aus Aufzeichnungen neuronaler Aktivität an der Kopfoberfläche möglich und sinnvoll ist.

In diesem Kapitel werden simultane EEG- und MEG-Aufzeichnungen einer Patienten- und einer Kontrollgruppe während einer Augen-zu- und einer Augen-auf-Bedingung analysiert. Aus den Aufzeichnungen neuronaler Aktivität werden mithilfe unterschiedlicher Ansätze zur Schätzung der Interaktionsstärke – linear oder nicht-linear und frequenzadaptiv oder frequenzselektiv – sowie unterschiedlicher Transferfunktionen funktionelle Netzwerke erstellt. Die Struktur dieser Netzwerke wird mit den netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge L und Clusterkoeffizient C und den knotenspezifischen Kenngrößen Degree-Centrality Z^D , Closeness-Centrality Z^C und Betweenness-Centrality Z^B charakterisiert. Es wird dann untersucht und diskutiert, wie sich die unterschiedlichen Mess- und Analysemethoden auf die Charakterisierbarkeit beider Vigilanzzustände sowie epileptischer und nicht-epileptischer Gehirne auswirken. Wesentliche Ergebnisse der Charakterisierung mit netzwerkspezifischen Kenngrößen wurden bereits vorab in [HBN⁺10] veröffentlicht.

Im Folgenden werden die Bezeichnungen Knoten, Sensoren und Hirnregionen synonym verwendet. So ist beispielsweise mit der Zentralität des Sensors Fz die Zentralität des Knotens im funktionellen Netzwerks gemeint, der mit Sensor Fz assoziiert ist. Die Zentralität parietaler Hirnregionen ist die Zentralität der Knoten des funktionellen Netzwerks, die mit Sensoren assoziiert sind, die die neuronale Aktivität parietaler Hirnregionen messen. Zur Unterscheidung zentraler Hirnregionen im Sinne einer Ortsbeschreibung und zentraler Hirnregionen im Sinne zentraler Knoten im Netzwerk, werden erstere in diesem Kapitel als *central* mit „c“ bezeichnet und zweitere als *zentral* mit „z“. Beispielsweise ist der Motorkortex eine zentrale Hirnregion, d.h. sie liegt im zentralen Bereich des Kortex. Der Motorkortex kann aber auch zentral sein, d.h. er kann eine hohe Degree-, Closeness- und / oder Betweenness-Centrality aufweisen.

4.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse

Die simultanen EEG- und MEG-Aufzeichnungen (siehe Kapitel 3.3.1) wurden mithilfe der Gleitfenster-Technik analysiert. Dabei umfasste ein Fenster 4096 Datenpunkte, welches einer Dauer von 16,1 s entspricht. Für jedes Fenster f wurden paarweise die Interaktionsstärke mithilfe des Korrelationskoeffizienten γ , als Beispiel für

ein lineares Interaktionsmaß, und der mittleren Phasenkohärenz, als Beispiel für ein nicht-lineares Interaktionsmaß, berechnet. Die Phasenkohärenz wurde sowohl frequenzadaptiv im Frequenzbereich von 0,5 Hz bis 40 Hz mithilfe der Hilberttransformation als auch frequenzselektiv mithilfe einer Wavelettransformation, wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, berechnet. Die Wavelettransformation wurde mit einem Morlet-Wavelet durchgeführt, welches in den Frequenzbändern δ (0,5 Hz bis 4 Hz), ϑ (4 Hz bis 8 Hz), α (8 Hz bis 13 Hz), β_1 (13 Hz bis 20 Hz) und β_2 (20 Hz bis 30 Hz) zentriert war. Im Folgenden wird die frequenzselektive Schätzung der Interaktionsstärken mithilfe der mittleren Phasenkohärenz als $I(\epsilon)$ bezeichnet. Dabei steht ϵ für eines der Frequenzbänder δ , θ , α , β_1 oder β_2 . Die frequenzadaptive Schätzung mithilfe der mittleren Phasenkohärenz wird als $I(\rho)$ bezeichnet und die Schätzung mithilfe des Korrelationskoeffizienten als $I(\gamma)$.

Nach Schätzung der Interaktionsstärke wurden mithilfe verschiedener Transferfunktionen aus den Interaktionsmatrizen \mathcal{I} sowohl gewichtete als auch binäre Netzwerke konstruiert. Es wurden sowohl binäre BN_k -Netzwerke mit festem mittleren Grad k als auch binäre, verbundene Netzwerke BN_c konstruiert. Dabei war $k \in \{3,4,5,6,7\}$ für Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen und $k \in \{5,10,15,20\}$ für Netzwerke aus MEG-Aufzeichnungen. Darüber hinaus wurden gewichtete WN_O -, WN_R - und WN_s -Netzwerke erzeugt. Für WN_O -Netzwerke entsprach die Transferfunktion der Identität (Gleichung 2.25) und für WN_s -Netzwerke wurde die mittlere Stärke des Netzwerks auf 1 festgesetzt (Gleichung 2.26). Bei der Konstruktion von WN_R -Netzwerken wurde die Verteilung der Interaktionsstärken auf gleichverteilte Kantengewichte im Intervall $[0,1]$ abgebildet (Gleichung 2.27). Für jedes Fenster f wurden aus WN_s -, BN_k - und BN_c -Netzwerken die Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge $L(f)$ und Clusterkoeffizient $C(f)$ berechnet. Für WN_O -, WN_R - und BN_k -Netzwerke wurden die Degree-Centrality $Z_i^D(f)$, Closeness-Centrality $Z_i^C(f)$ und Betweenness-Centrality $Z_i^B(f)$ für jeden Knoten i berechnet. L und C von BN_c -Netzwerke wurden, um einen Einfluss der unterschiedlichen Kantenzahl zu minimieren, auf den Mittelwert der korrespondierenden Kenngrößen L_r und C_r von zehn Zufallsnetzwerken mit der gleichen Gradverteilung normiert [MSZ04]. Die zeitlichen Mittelwerte der Netzwerkkenngößen werden als $\langle L \rangle$, $\langle C \rangle$, $\langle Z_i^D \rangle$, $\langle Z_i^C \rangle$ und $\langle Z_i^B \rangle$ bezeichnet. Dabei werden auch die zeitlichen Mittelwerte über $\frac{L(f)}{L_r}$ und $\frac{C(f)}{C_r}$ für verbundene binäre Netzwerke BN_c als $\langle L \rangle$ und $\langle C \rangle$ bezeichnet. Von den für jeden Probanden zur Verfügung stehenden 112 Analysefenster gingen nur die Fenster 6–46 und 66–106 in die zeitlichen Mittelwerte ein, um den Einfluss möglicher Bewegungsartefakte zu Beginn und Ende jeder Bedingung zu vermeiden.

Die Wahl der unterschiedlichen Transferfunktionen für netzwerk- und knotenspezifische Kenngrößen beruhte auf den unterschiedlichen Eigenschaften von mittlerer kürzester Pfadlänge sowie Clusterkoeffizient und den Zentralitätsmaßen. So wurden

binäre Netzwerke BN_c nicht mit Zentralitätsmaßen charakterisiert, da die unterschiedliche Anzahl von Kanten in verschiedenen Netzwerken einen Vergleich von Zentralitäten verhindert. Eine Normierung auf Zufallsnetzwerke wie bei netzwerkspezifischen Kenngrößen ist für knotenspezifische Kenngrößen bisher nicht bekannt. Eine Charakterisierung von WN_O -Netzwerken mit L und C ist wenig sinnvoll, da beide Kenngrößen sensitiv auf die mittleren Interaktionsstärke sind, welche zwischen verschiedenen Fenstern nicht konstant ist. Die Ergebnisse einer separaten Analyse der mittleren Interaktionsstärke finden sich in Anhang A.1. Prinzipiell sind WN_R -Netzwerke zur Analyse mit netzwerkspezifischen und knotenspezifischen Kenngrößen geeignet. Der große Vorteil von WN_R -Netzwerke ist, dass ihre Kantengewichtsverteilung unabhängig von der Verteilung der Interaktionsstärken ist. Die Abhängigkeit von L und C von der Verteilung der Interaktionsstärken für die hier analysierten Daten wurde jedoch bereits in [Ans10, AL11] untersucht, weshalb in dieser Arbeit auf eine separate Untersuchung verzichtet wird und auf die Ergebnisse von [Ans10, AL11] zurückgegriffen wird.

4.2. Vigilanzzustände

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob sich eine Änderung des Vigilanzzustandes (geöffnete oder geschlossene Augen) in den netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge L und Clusterkoeffizient C sowie den Zentralitätsmaßen Degree-Centrality Z^D , Closeness-Centrality Z^C und Betweenness-Centrality Z^B funktionaler Netzwerke widerspiegelt, und wie die Charakterisierung der zwei Zustände von den verwendeten Mess- und Analysemethoden abhängt.

4.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen

In den Abbildungen 4.1 bis 4.3 sind exemplarische Zeitverläufe der mittleren kürzesten Pfadlänge L und des Clusterkoeffizienten C von Netzwerken dargestellt, welche mithilfe verschiedener Transferfunktionen aus frequenzadaptiver Schätzung der Interaktionsstärke ($I(\rho)$) zwischen EEG- bzw. MEG-Signalen konstruiert wurden. Insgesamt zeigten beide Kenngrößen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität.

Je nach Wahl der Messmethode und des gewählten Netzwerktyps variierten sowohl die absoluten Werte der Kenngrößen als auch die relativen Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen. Für die aus EEG-Aufzeichnungen abgeleiteten Netzwer-

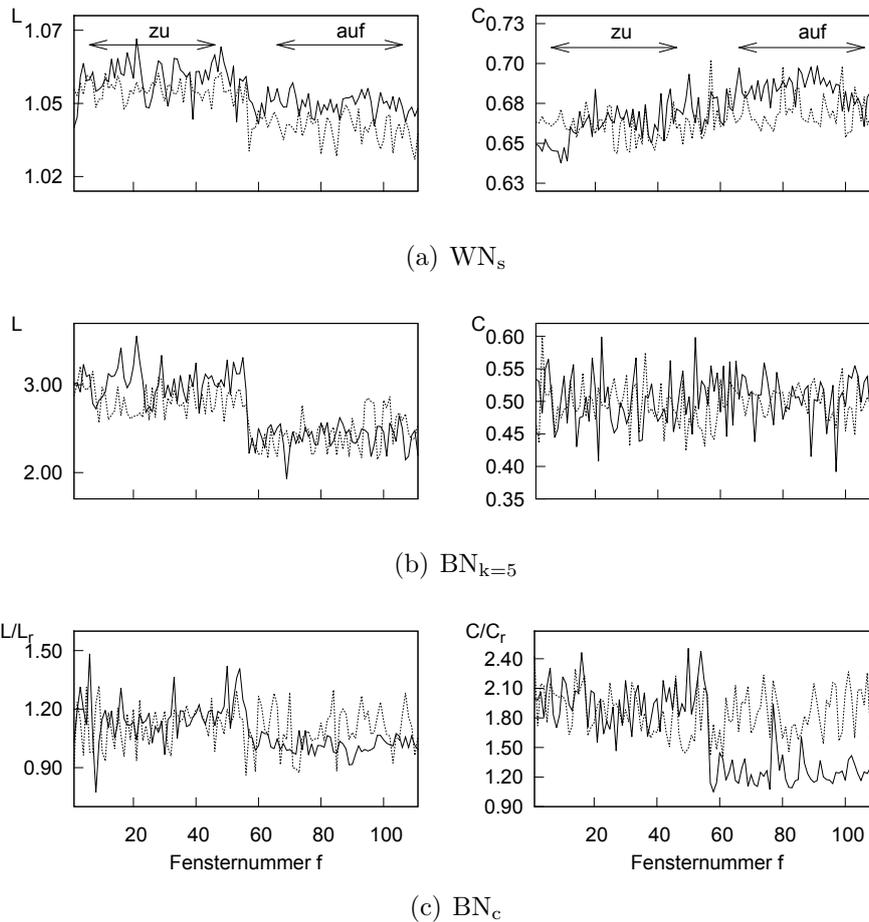
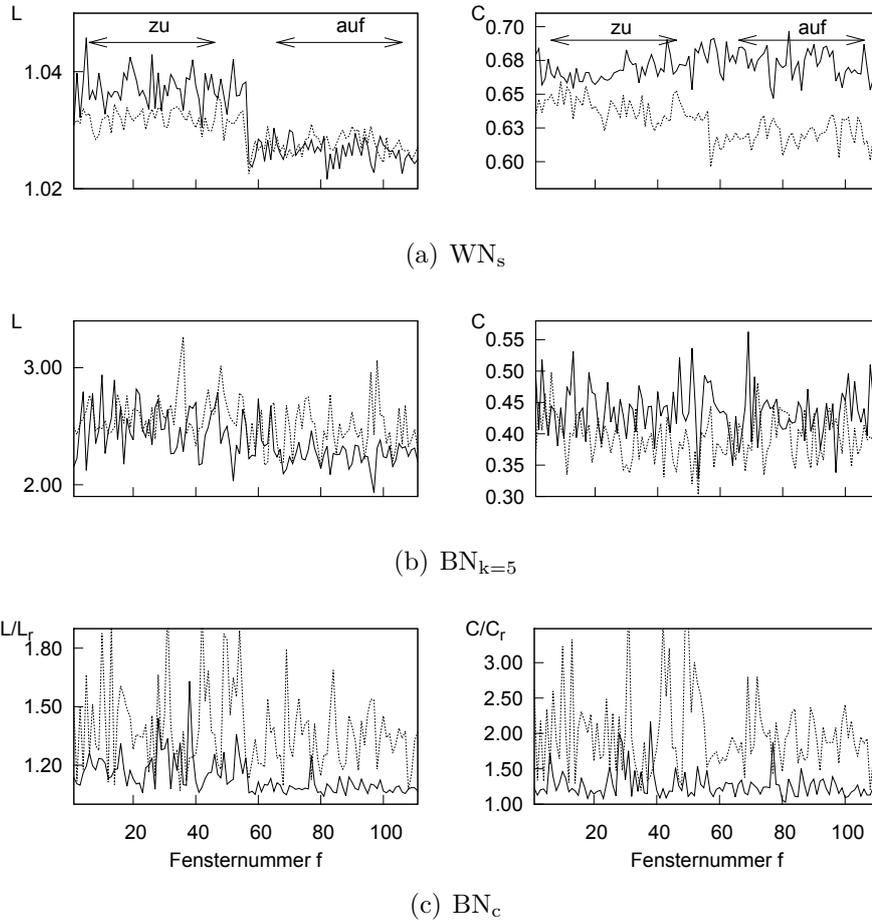


Abbildung 4.1.:

Beispielhafter Verlauf der netzwerkspezifischen Kenngrößen L und C funktio-
 neller Hirnnetzwerke konstruiert mithilfe verschiedener Konstruktionsregeln aus
 EEG-Aufzeichnungen (Referenz: linker Mastoid) einer Kontrollperson (durchge-
 zogene Linie) und eines Epilepsiepatienten (gestrichelte Linie). Die Interaktions-
 stärke wurde mit $I(\rho)$ geschätzt.

**Abbildung 4.2.:**

Wie Abbildung 4.1 jedoch für Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz.

ke war L für die Kontrollperson im Mittel während der Augen-zu-Bedingung höher als während der Augen-auf-Bedingung, unabhängig von der Konstruktionsregel der Netzwerke und der Wahl der Referenz (siehe Abbildung 4.1 und 4.2). Für die aus MEG-Aufzeichnungen abgeleiteten Netzwerke konnte für WN_s -Netzwerke ebenfalls ein höherer Wert für L während der Augen-zu-Bedingung beobachtet werden, für $BN_{k=15}$ war jedoch L im Mittel während der Augen-zu-Bedingung kleiner (siehe Abbildung 4.3). Für BN_c konnte kein Unterschied zwischen beiden Bedingungen beobachtet werden. Für den Epilepsiepatienten waren die Unterschiede von L zwischen beiden Vigilanzzuständen teilweise ähnlich wie für die Kontrollperson, z. T. jedoch weniger stark ausgeprägt. Veränderungen des Clusterkoeffizienten C zwischen beiden Vigilanzzuständen waren für die Kontrollperson je nach Messmethode und verwendeter Transferfunktion unterschiedlich. Für Netzwerke aus

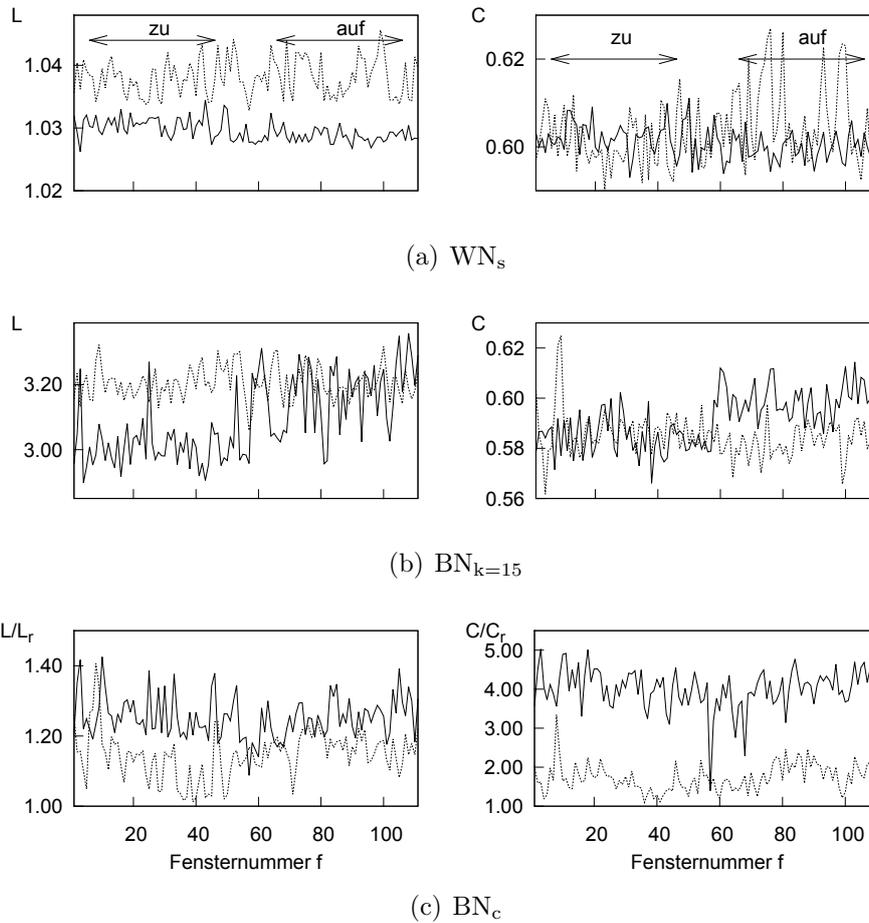
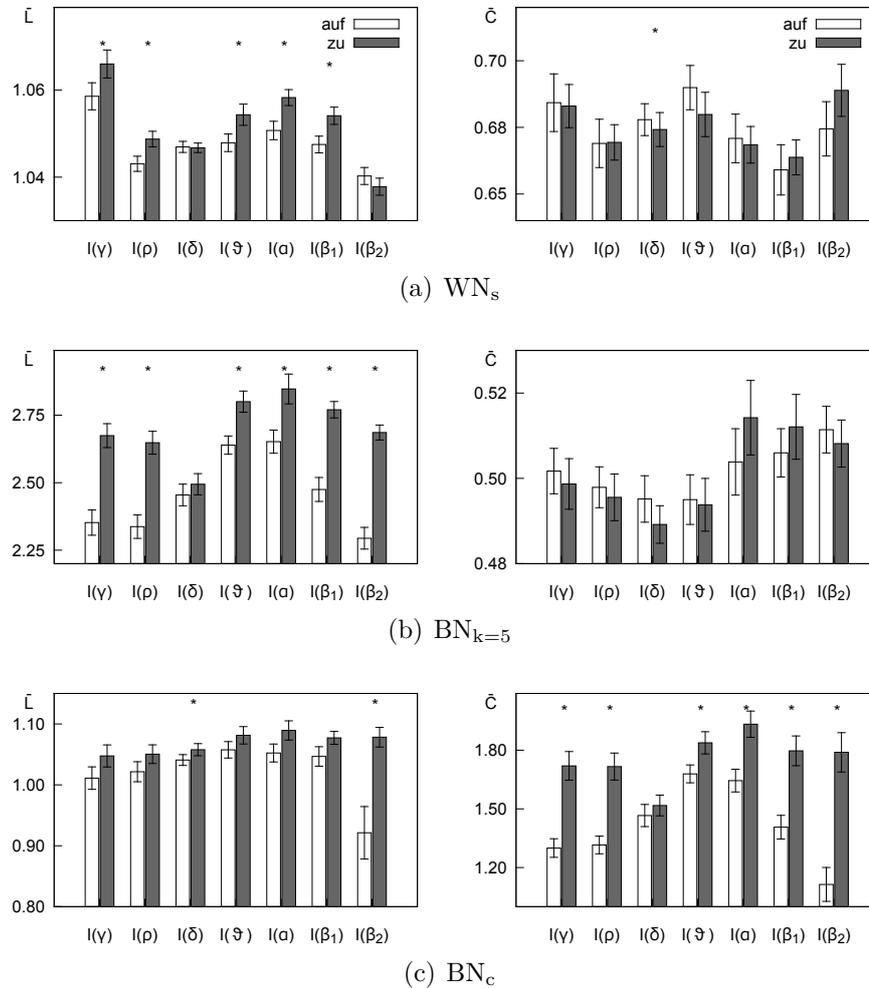


Abbildung 4.3.:

Wie Abbildung 4.1 jedoch für Netzwerke konstruiert aus MEG-Aufzeichnungen.

EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz war beispielsweise während der Augen-zu-Bedingung C für BN_c -Netzwerken höher, aber für WN_s -Netzwerken geringer. Für den Patienten konnten Unterschiede von C zwischen Augen-auf- und Augen-zu-Bedingung nur für WN_s abgeleitet aus EEG-Aufnahmen mit der Durchschnittsreferenz beobachtet werden.

Im Folgenden werden nun die Gruppenmittelwerte \bar{L} und \bar{C} für Patienten- und Kontrollgruppe für jeweils eine Aufnahmebedingung gebildet und für einen Vergleich beider Vigilanzzustände, getrennt nach Gruppen, der Wilcoxon-Paardifferenzentest mit einem Signifikanzniveau von 5% (Messwiederholung) verwendet. Da es in der vorliegenden Arbeit nicht vorrangig darum geht Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzustände zu charakterisieren, sondern um eine Evaluation der Analysemethode, findet eine Korrektur auf multiples Testen nicht statt. Aufgrund der Vielzahl

**Abbildung 4.4.:**

Vergleich der über die Probandengruppe gemittelten netzwerkspezifischen Kenngrößen \bar{L} und \bar{C} für funktionelle Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz während der Augen-auf- und der Augen-zu-Bedingung. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Statistisch signifikante Unterschiede der Gruppenmittelwerte sind mit einem Stern gekennzeichnet (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$).

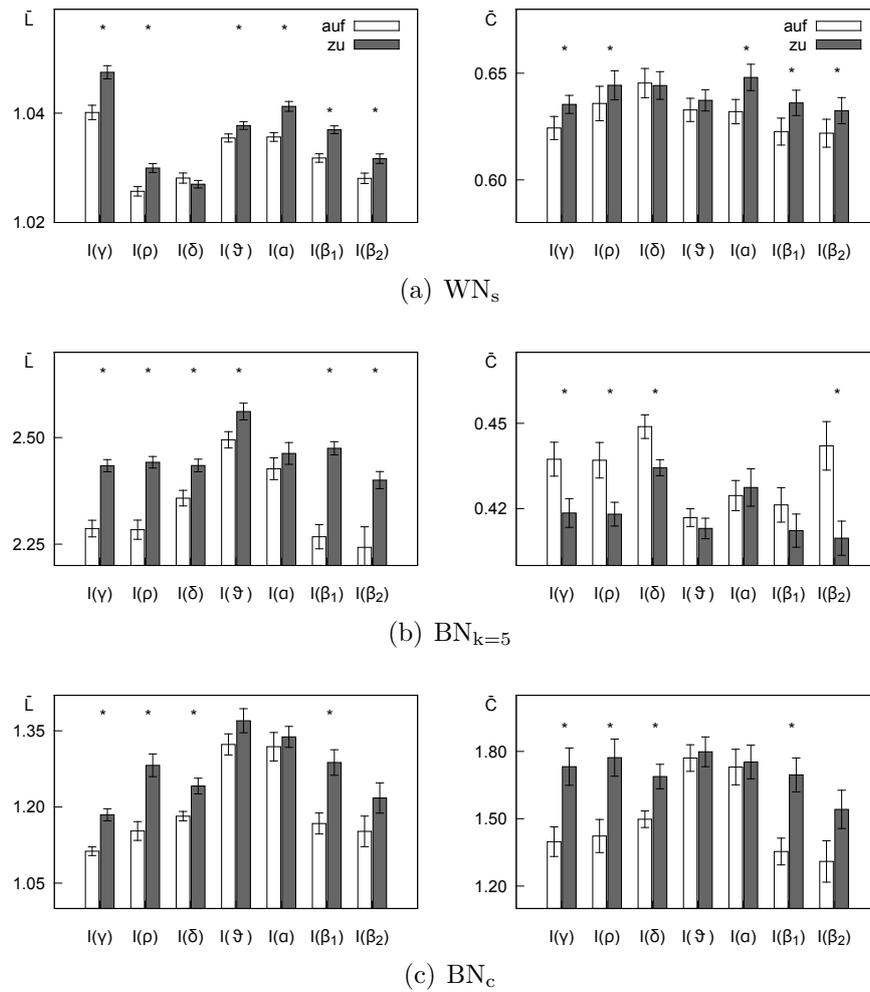
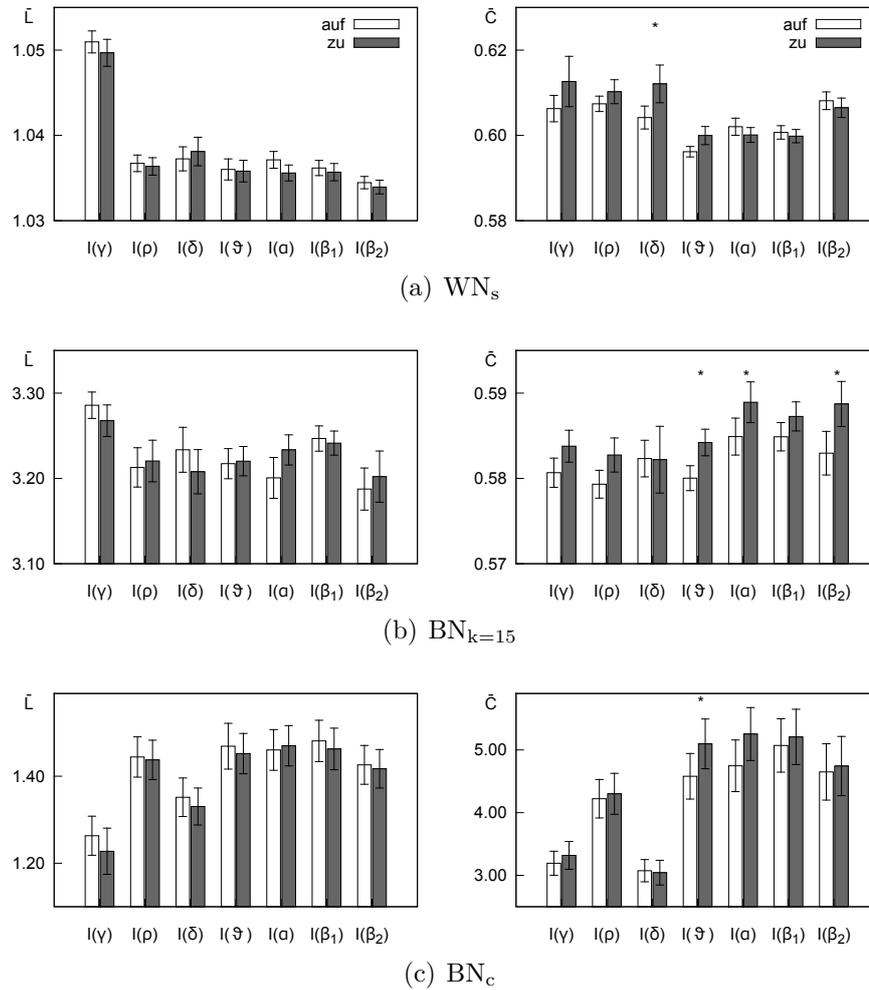


Abbildung 4.5.:

Wie Abbildung 4.4, jedoch für Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz.

**Abbildung 4.6.:**

Wie Abbildung 4.4, jedoch für Netzwerke konstruiert aus MEG-Aufzeichnungen.

der Ergebnisse werden an dieser Stelle nur exemplarisch die Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen erläutert. Da die Unterschiede für Patienten- und Kontrollgruppe im Wesentlichen vergleichbar waren, werden insbesondere nur die Ergebnisse für die Probandengruppe präsentiert. Eine vollständige Übersicht über die Unterscheidbarkeit beider Vigilanzzustände in Abhängigkeit von Messmethode, Interaktionsmaß, Netzwerkkonstruktionsregel sowie Personengruppe findet sich in Tabellenform in Anhang A.2.

In den Abbildungen 4.4 und 4.5 sind die Gruppenmittelwerte \bar{L} und \bar{C} im Vergleich der beiden Vigilanzzustände (Augen auf, Augen zu) für funktionelle Netzwerke konstruiert mit verschiedenen Transferfunktionen aus EEG-Aufnahmen mit Mastoid-

und Durchschnittsreferenz dargestellt.

Für gewichtete Netzwerke WN_s wurde ein signifikant höherer Wert von \bar{L} für geschlossene Augen mit Schätzung der Interaktionsstärke mit $I(\rho)$, $I(\gamma)$, $I(\vartheta)$, $I(\alpha)$, $I(\beta_1)$ beobachtet. In Abhängigkeit von der gewählten Referenz konnte dieser Effekt auch mit $I(\beta_2)$ beobachtet werden. Für binäre Netzwerke mit festgesetztem mittleren Grad BN_k konnten, wie schon bei gewichteten Netzwerken, in beiden Gruppen unabhängig von der Referenzwahl höhere Werte für \bar{L} während der Augen-zu-Bedingung beobachtet werden. Dieser Effekt konnte für mehrere Werte des mittleren Grades k vorwiegend mit $I(\vartheta)$, $I(\beta_1)$ und $I(\beta_2)$ sowie mit $I(\gamma)$ und $I(\rho)$ erfasst werden. Für Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz galt dies auch für $I(\alpha)$. Mit \bar{C} waren Unterschiede zwischen den Vigilanzzuständen uneinheitlich. Für BN_k -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz war \bar{C} höher während der Augen-auf-Bedingung mit $k \in [3,4]$, wogegen mit $k \in [6,7]$ \bar{C} während der Augen-auf-Bedingung niedriger war. Für BN_k -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz nahm \bar{C} während der Augen-auf-Bedingung unabhängig von der Wahl von k – allerdings vorwiegend für $k \in [3,4,5]$ – höhere Werte an. Interessanterweise konnte eine Unterscheidung beider Vigilanzzustände mit netzwerkspezifischen Kenngrößen von BN_k -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz nicht im α -Band erzielt werden. Mit BN_c -Netzwerken konnten konsistent höhere Werte von sowohl \bar{L} als auch \bar{C} in beiden Gruppen unter der Augen-zu-Bedingung im Vergleich zur Augen-auf-Bedingung beobachtet werden. Der Frequenzbereich, in denen dieser Unterschied beobachtet werden konnte, war abhängig von der gewählten Referenz, umfasste aber meist mehrere Frequenzbänder.

Für Netzwerke konstruiert aus MEG-Aufzeichnungen wurden Unterschiede in den Kenngrößen \bar{C} und \bar{L} zwischen beiden Vigilanzzuständen für alle Netzwerktypen und in allen Frequenzbändern sowie mit $I(\gamma)$ und $I(\rho)$ beobachtet (vgl. Abbildung 4.6 und Anhang A.2). Für binäre Netzwerke, in welchen wie bei EEG-basierten Netzwerken die Differenzen zwischen beiden Vigilanzzuständen am deutlichsten hervortraten, konnten die Unterschiede nur mit \bar{C} beobachtet werden. Dabei war \bar{C} während der Augen-auf-Bedingung höher. Ein spezielles Frequenzband, das eine besonders deutliche Unterscheidung ermöglichte, konnte jedoch nicht herauskristallisiert werden. Für gewichtete Netzwerke wurde im δ -Band ebenfalls höhere Werte für \bar{C} während der Augen-auf-Bedingung beobachtet (Kontrollgruppe). Im α -Band hingegen wurden niedrigere Werte für \bar{C} bei geöffneten Augen beobachtet (Patientengruppe). Insgesamt waren die beobachteten Unterschiede zwischen den Vigilanzzuständen in Netzwerken aus MEG-Aufzeichnungen jedoch deutlich geringer ausgeprägt als in Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen. Aufgrund des hohen räumlichen Abtastens der magnetischen Felder des Gehirns und der Tatsache, dass, auch für die hier analysierten Daten, Synchronisation zwischen räumlich benachbarten MEG-Kanälen höher war als zwischen räumlich entfernten [DWG⁺05, LLG06],

wurden alle Analysen mit einer reduzierten Knotenanzahl und angepasstem mittleren Grad k wiederholt. Dafür wurde zum einen nur jeder zweite Sensor als Knoten bei der Netzwerkkonstruktion berücksichtigt und zum anderen nur die Sensoren berücksichtigt, deren Positionen ungefähr denjenigen der EEG-Sensoren entsprachen. In keinem der beiden Fälle konnte eine verbesserte Differenzierung zwischen den Vigilanzzuständen beobachtet werden.

4.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen

In den Abbildungen 4.7 bis 4.11 sind exemplarische Zeitverläufe der Degree-Centrality, Closeness-Centrality und Betweenness-Centrality dargestellt. Allgemein war die zeitliche Variabilität der drei untersuchten Zentralitätsmaße während eines Vigilanzzustandes (geöffnete und geschlossene) für die meisten Knoten gering. Der Zeitverlauf der Kenngrößen von WN_O - und WN_R -Netzwerken war sehr ähnlich, jedoch war die zeitliche Variabilität innerhalb eines Vigilanzzustandes in WN_R -Netzwerken geringer. Möglicherweise wurden durch die Rangordnungsbildung im Konstruktionsprozess Rauscheinflüsse minimiert. In den binären Netzwerken BN_k wurden nur einige der zentralen Knoten in den gewichteten Netzwerken ebenfalls als zentral eingestuft, andere hingegen hatten eine niedrigere Zentralität, auch war die zeitliche Fluktuation vergleichsweise hoch. Im Gegensatz zu den netzwerkspezifischen Maßen, hatte die EEG-Referenz einen deutlichen Einfluss auf die Zentralitätsmaße. Für Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen konnte unabhängig von der verwendeten Referenz ein Unterschied der Zentralität einiger Knoten zwischen Augen-auf- und Augen-zu-Bedingung mit allen verwendeten knotenspezifischen Kenngrößen und allen Transferfunktionen beobachtet werden. Für Netzwerke konstruiert aus MEG-Aufzeichnungen galt dies nur für die Degree-Centrality einiger Knoten im frontalen und fronto-centralen Bereich in $BN_{k=20}$ -Netzwerken.

Die zeitlichen Mittelwerte $\langle Z_i^D \rangle$, $\langle Z_i^C \rangle$ und $\langle Z_i^B \rangle$ für den jeweiligen Vigilanzzustand wurden über die Gruppe der Kontrollpersonen gemittelt. Diese Gruppenmittel, getrennt für jeden Knoten i , werden im Folgenden als $\overline{Z_i^D}$, $\overline{Z_i^C}$ bzw. $\overline{Z_i^B}$ bezeichnet. In Abbildung 4.12 ist beispielhaft das Gruppenmittel der Degree-Centrality $\overline{Z_i^D}$ von WN_R -Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen mit der Mastoidreferenz gezeigt. Deutlich wird, dass in dieser Darstellung nur geringe Unterschiede von $\overline{Z_i^D}$ zwischen den verschiedenen Vigilanzzuständen zu erkennen sind, die jedoch in den einzelnen Zeitreihen verschiedener Probanden deutlich zu erkennen sind. Deshalb wurden zunächst für jede Kontrollperson die Differenzen der zeitlichen Mittelwerte der Degree-Centrality

$$\Delta \langle Z_i^D \rangle = \langle Z_i^D \rangle^{zu} - \langle Z_i^D \rangle^{auf} \quad (4.1)$$

4. Einfluss des Konstruktionsprozesses

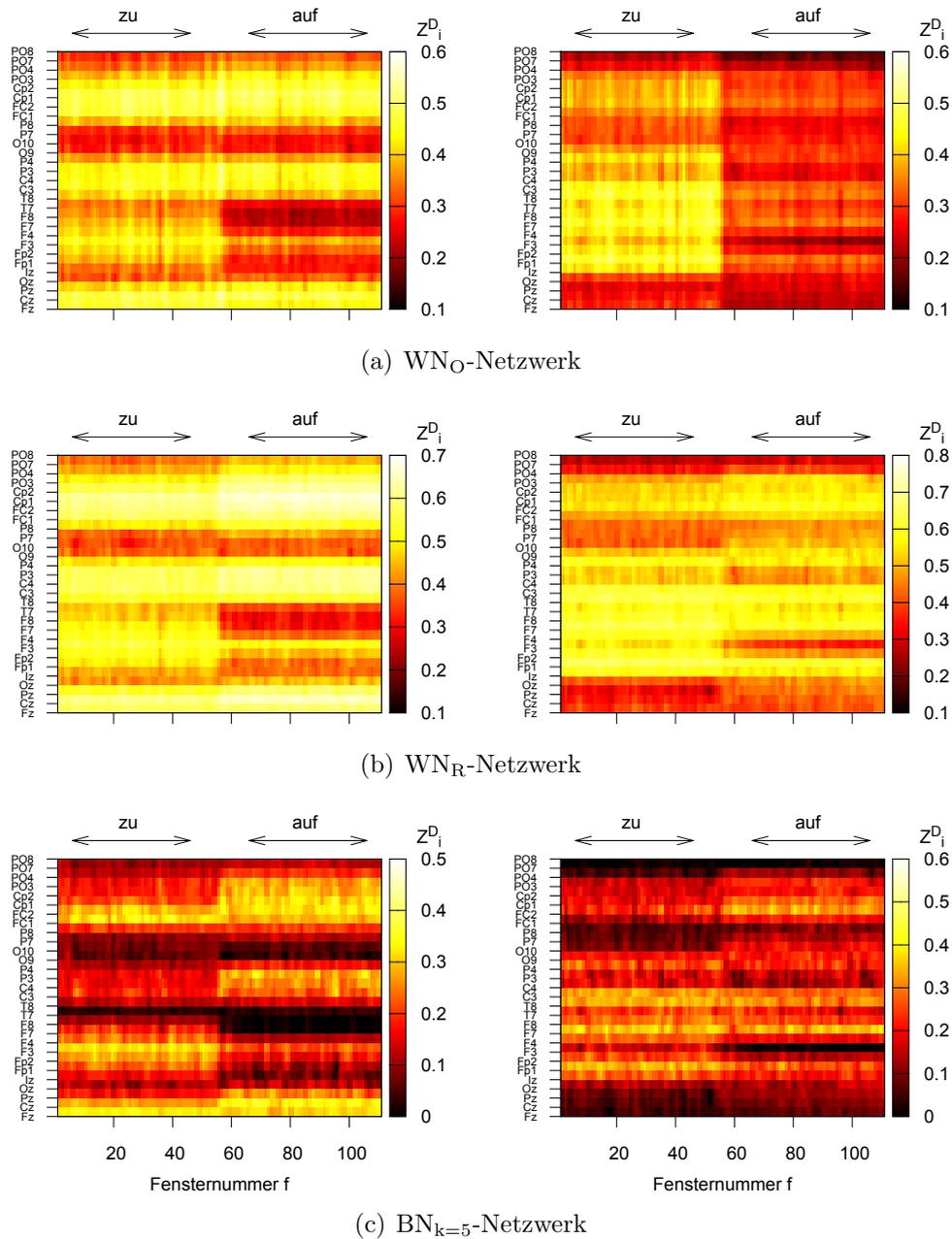


Abbildung 4.7.:

Exemplarische Zeitverläufe der Degree-Centrality für alle Knoten. Die Netzwerke wurden aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz (links) und Durchschnittsreferenz (rechts) einer Kontrollperson während des Ruhezustandes mit geschlossenen und geöffneten Augen (markiert durch Pfeile) mit $I(\rho)$ erstellt. Die Bezeichnungen der Knoten entsprechen den mit den Knoten assoziierten Sensoren (vgl. Abbildung 3.1).

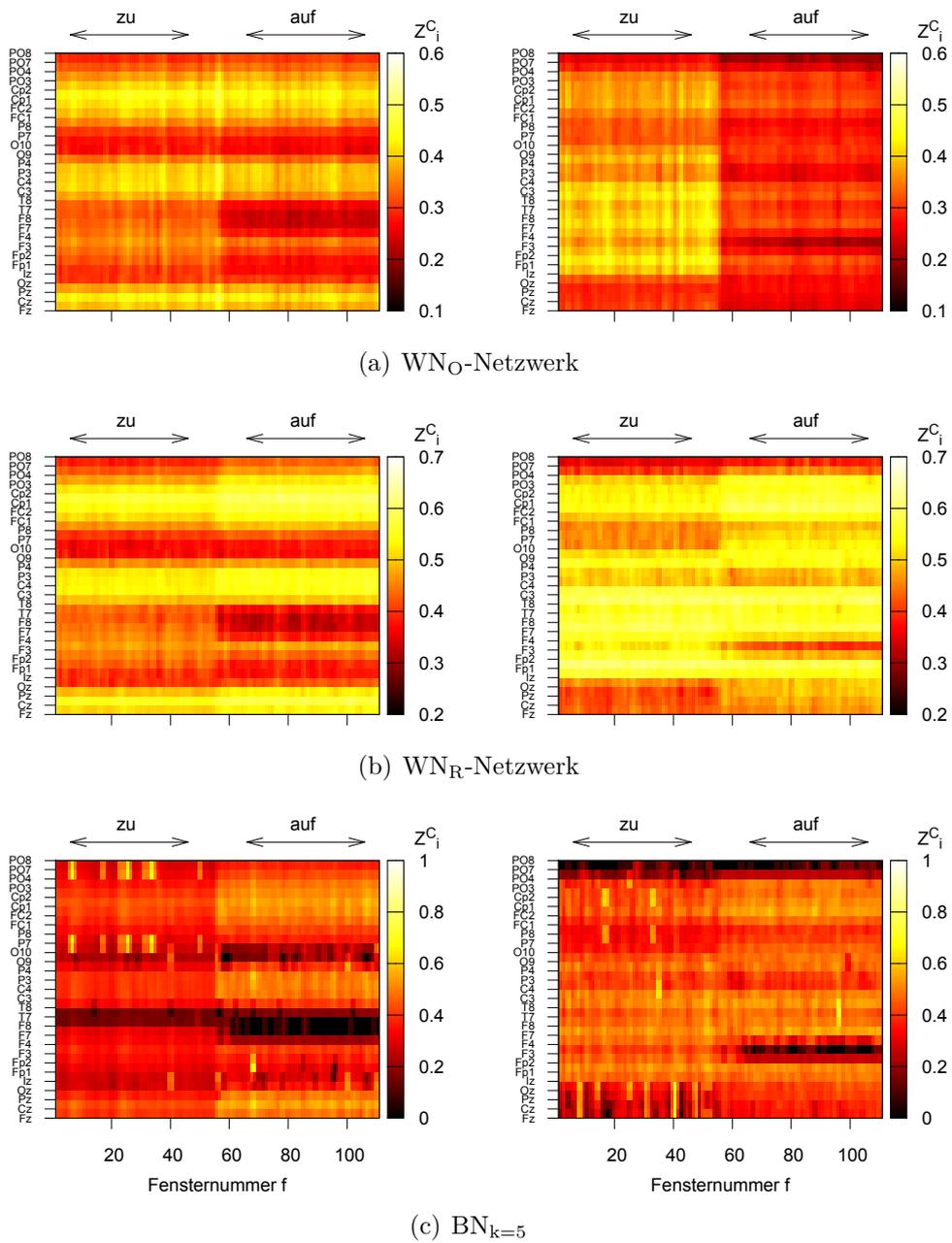


Abbildung 4.8.: Wie Abbildung 4.7, jedoch für die Closeness-Centrality.

4. Einfluss des Konstruktionsprozesses

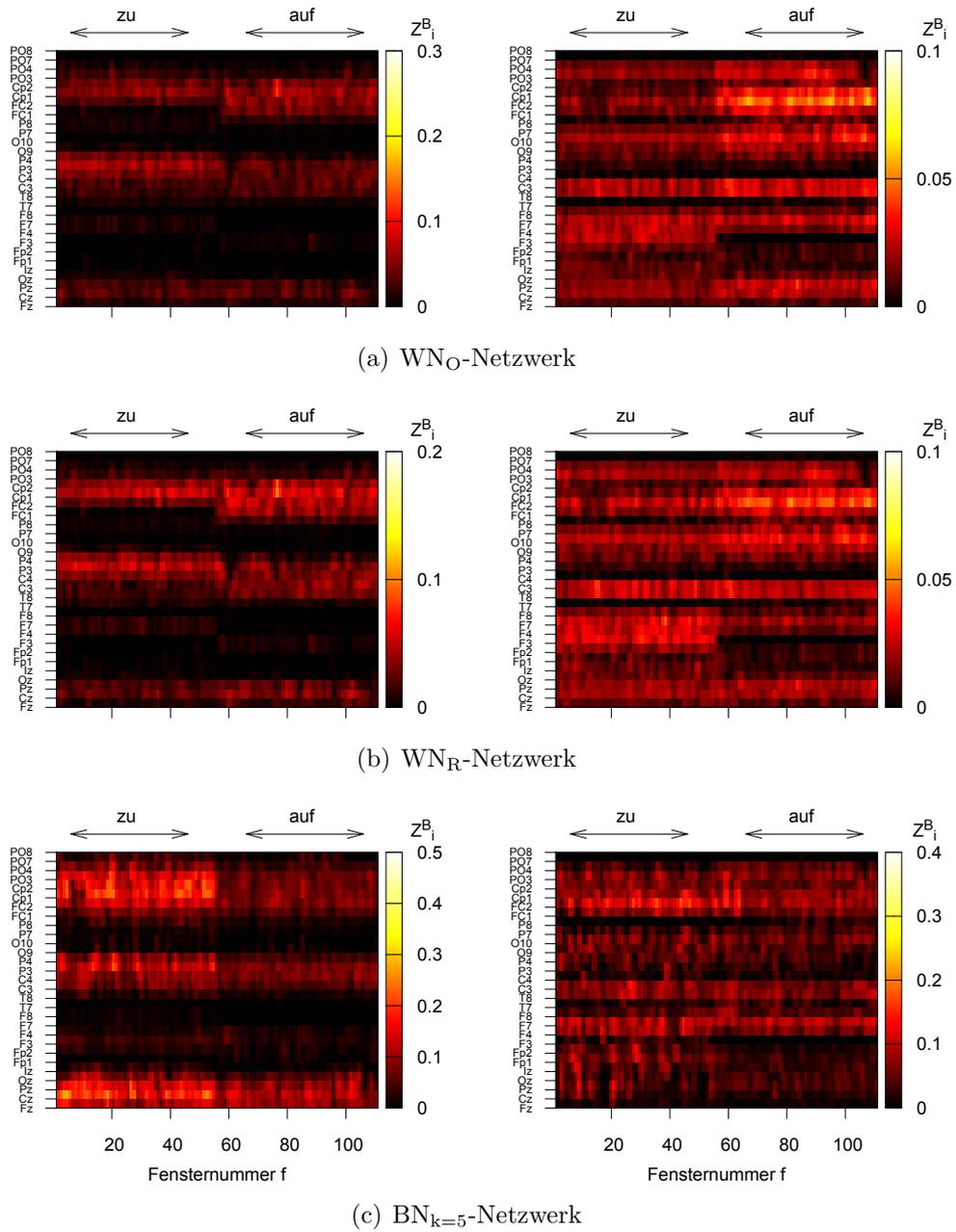
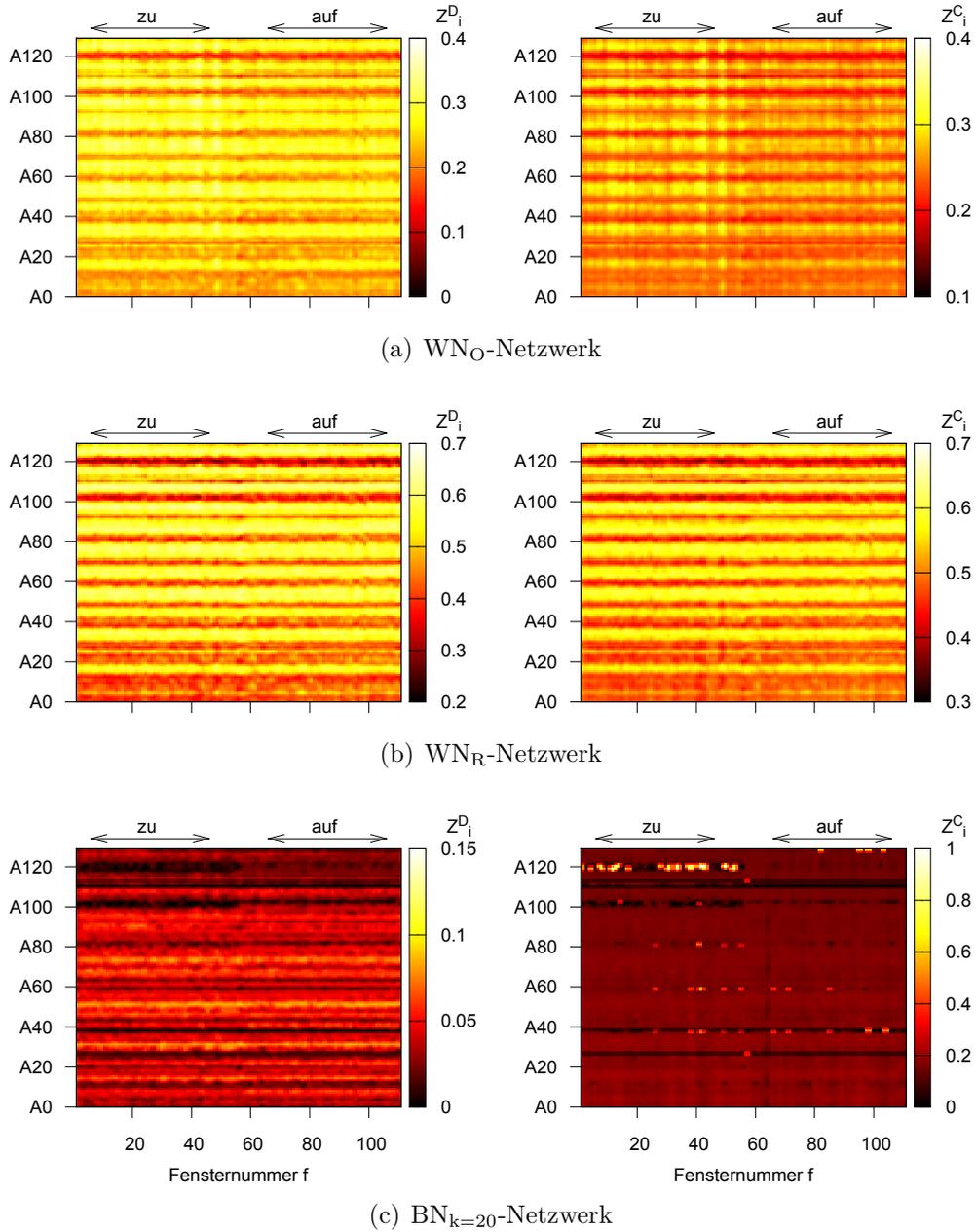
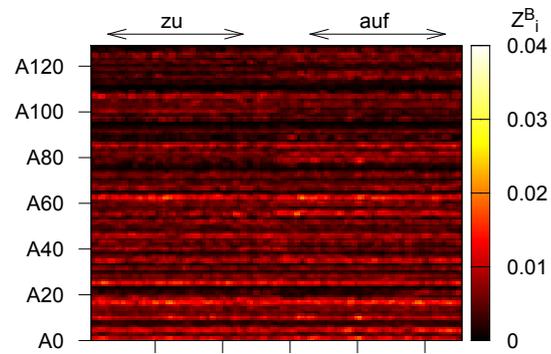


Abbildung 4.9.: Wie Abbildung 4.7, jedoch für die Betweenness-Centrality.

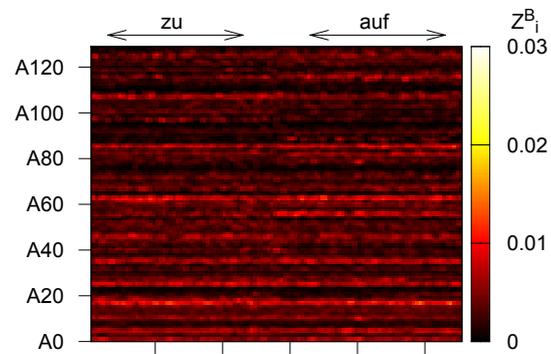
**Abbildung 4.10.:**

Exemplarische Zeitverläufe der Degree-Centrality Z^D (links) und der Closeness-Centrality (rechts) für alle Knoten. Die Netzwerke wurden aus MEG-Aufzeichnungen einer Kontrollperson während des Ruhezustandes mit geschlossenen und geöffneten Augen (markiert durch Pfeile) mit $I(\rho)$ erstellt. Die Bezeichnungen der Knoten entsprechen den mit den Knoten assoziierten Sensoren (vgl. Abbildung 3.3).

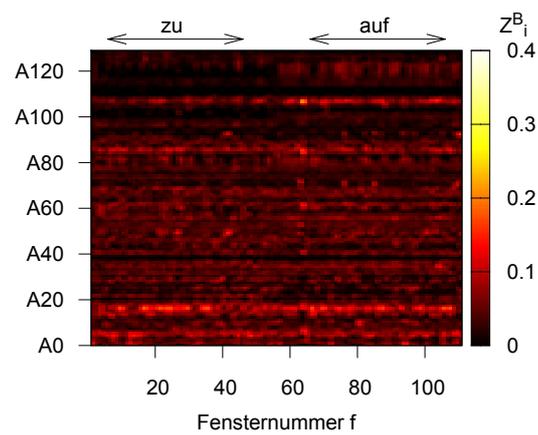
4. Einfluss des Konstruktionsprozesses



(a) WN_O -Netzwerk

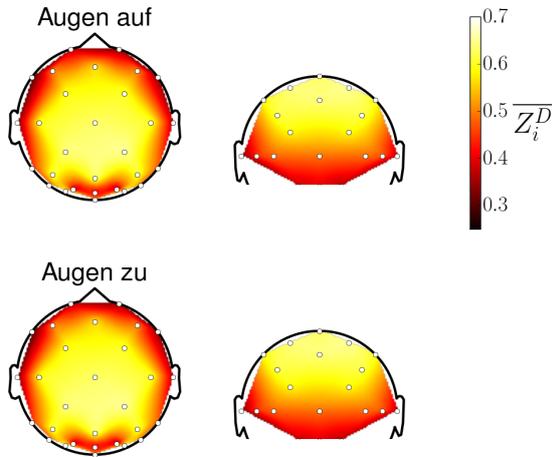


(b) WN_R -Netzwerk

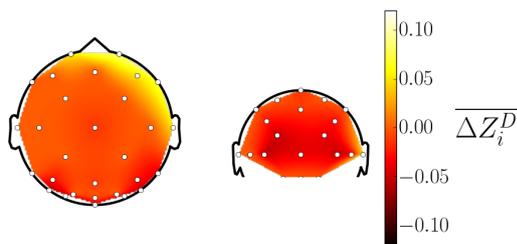


(c) $BN_{k=20}$ -Netzwerk

Abbildung 4.11.: Wie Abbildung 4.10, jedoch für die Betweenness-Centrality.

**Abbildung 4.12:**

Mittelwert $\overline{Z_i^D}$ der Degree-Centrality über die Kontrollgruppe während der Augen-auf- (oben) und die Augen-zu-Bedingung (unten). Die Ansicht von oben ist jeweils links dargestellt, rechts die von hinten. Die WN_R -Netzwerke wurden mit $I(\rho)$ aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz konstruiert. Die Zentralitätswerte wurden mithilfe der, eng mit der Delaunay-Triangulation verwandten, Voronoi-Interpolation, auf die Kopfoberfläche abgebildet.

**Abbildung 4.13:**

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z_i^D}$ zwischen Augen-zu-Bedingung und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe für WN_R -Netzwerke. Diese wurden aus EEG-Aufzeichnungen mit $I(\rho)$ konstruiert (Mastoidreferenz).

für jeden Knoten i gebildet. Es wurde dann – für jeden Knoten i – der Mittelwert $\overline{\Delta Z_i^D}$ über $\Delta\langle Z_i^D \rangle$ berechnet. Mit dem Wilcoxon-Paardifferenzentest wurde überprüft, ob der Pseudomedian der Differenzen $\Delta\langle Z_i^D \rangle$ über alle Kontrollpersonen gleich Null ist ($p < 0,05$, Korrektur auf multiples Testen nach Benjamini-Hochberg). War dies der Fall wurde $\overline{\Delta Z_i^D} = 0$ gesetzt. Für die anderen Zentralitätsmaße wurde analog verfahren. Mit diesem Verfahren wird nun deutlich, dass frontal rechts liegende Hirnregionen eine höhere Degree-Centrality während der Augen-zu-Bedingung aufwiesen und solche, die mit parieto-okzipitale Sensoren assoziiert waren eine geringere (vgl. Abbildung 4.13). Insgesamt waren die Veränderungen der Degree-Centrality sowie der Closeness-Centrality zwischen Augen-auf-Bedingung und Augen-zu-Bedingung vergleichbar. Deswegen werden im Folgenden nur Veränderungen der Degree- und der Betweenness-Centrality gezeigt. Abbildungen für die Closeness-Centrality finden sich in Anhang A.2.

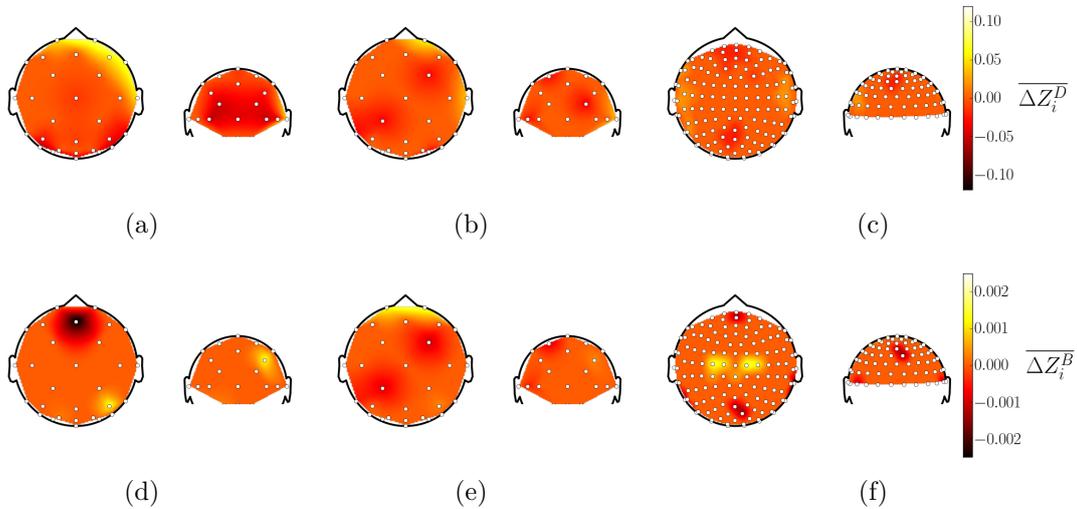


Abbildung 4.14.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z_i^D}$ (oben) und $\overline{\Delta Z_i^B}$ (unten) zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. Mit $I(\rho)$ wurden aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz (links), mit Durchschnittsreferenz (Mitte) und MEG-Aufzeichnungen (rechts) WN_R -Netzwerke konstruiert.

Einfluss der Messung neuronaler Aktivität

Abbildung 4.14 zeigt die Mittelwerte $\overline{\Delta Z_i^D}$ und $\overline{\Delta Z_i^B}$ der Differenzen der Degree- und der Betweenness-Centrality zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung für WN_R -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoid- und Durchschnittsreferenz sowie aus MEG-Aufzeichnungen für die Kontrollgruppe. Für WN_R -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen wurde während der Augen-zu-Bedingung eine höhere Degree- und Closeness-Centrality in frontalen und temporal rechts liegenden Hirnregionen beobachtet. Eine niedrigere Degree- und Closeness-Centrality wurde hingegen für parieto-okzipitale Hirnregionen beobachtet. In WN_R -Netzwerken aus MEG-Aufzeichnungen wurde eine höhere Degree- und Closeness-Centrality für temporale Regionen während der Augen-zu-Bedingung beobachtet. Weniger zentral hingegen waren parietale und frontale Hirnregionen. Mit der Betweenness-Centrality erschien für EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz ein parieto-okzipitaler Sensor als zentraler während der Augen-zu-Bedingung und ein fronto-zentraler Sensor als weniger zentral. Für EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz waren mit der Betweenness-Centrality dieselben Veränderungen zwischen den Vigilanzzuständen zu beobachten wie mit der Degree- bzw. Closeness-Centrality. Für Netzwerke aus MEG-Aufzeichnungen erschienen frontale und parietale Regionen mit der Betweenness-Centrality, wie schon mit der Degree- bzw. Closeness-Centrality, weni-

ger zentral während der Augen-zu-Bedingung. Eine erhöhte Betweenness-Centrality wurde für zentrale Hirnregionen beobachtet.

Einfluss der Schätzung der Interaktionsstärke und der Wahl des Frequenzbandes

In Abbildung 4.15 sind $\overline{\Delta Z_i^D}$ und $\overline{\Delta Z_i^B}$ von WN_R -Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz für verschiedene Wahlen des Frequenzbandes bzw. der Wahl des Interaktionsmaßes dargestellt. Dabei waren $\overline{\Delta Z_i^D}$ und $\overline{\Delta Z_i^C}$ für $I(\rho)$ und $I(\gamma)$ vergleichbar. Für die Betweenness-Centrality galt dies weitestgehend auch, jedoch hatten die Sensoren P3 (parietal links) und Pz (parietal-central) während der Augen-zu-Bedingung eine höhere Betweenness-Centrality in Netzwerke konstruiert mit $I(\gamma)$. Dies konnte in Netzwerken konstruiert mit $I(\rho)$ nicht beobachtet werden. Mit $I(\delta)$ konnten mit Degree- und Betweenness-Centrality keine Differenzen zwischen beiden Vigilanzzuständen beobachtet werden, mit der Closeness-Centrality war dies nur für einen Knoten möglich. In mit $I(\alpha)$ konstruierten Netzwerken wurde mit $\overline{\Delta Z_i^D}$ und $\overline{\Delta Z_i^C}$ eine höhere Zentralität für temporale und frontale Hirnregionen während der Augen-zu-Bedingung beobachtet. Eine geringere Degree- und Closeness-Centrality, aber eine höhere Betweenness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung wurde für parieto-okzipitalen Hirnregionen beobachtet.

Einfluss der Transferfunktion

In Abbildung 4.16 sind $\overline{\Delta Z_i^D}$, $\overline{\Delta Z_i^C}$ und $\overline{\Delta Z_i^B}$ für WN_O -, WN_R - und $BN_{k=5}$ -Netzwerke dargestellt, welche mit $I(\rho)$ aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz konstruiert wurden. Die Closeness-Centrality war während der Augen-zu-Bedingung in frontalen Hirnregionen erhöht (alle Netzwerktypen) und in parieto-okzipitalen verringert (WN_R - und $BN_{k=5}$ -Netzwerke). Darüber hinaus war während der Augen-zu-Bedingung in $BN_{k=5}$ -Netzwerken die Closeness-Centrality auch für temporale Hirnregionen erhöht. Mit den beiden gewichteten Netzwerktypen konnte auch mit der Degree-Centrality eine erhöhte Zentralität frontaler Hirnregionen beobachtet werden und die Betweenness-Centrality parieto-okzipitaler Hirnregionen war ebenfalls erhöht. Zusätzlich war in WN_R -Netzwerken die Betweenness-Centrality für den Sensor Fz und die Degree-Centrality parieto-okzipitaler Regionen verringert. Für $BN_{k=5}$ -Netzwerke konnte eine höhere Betweenness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung für eine Vielzahl von Knoten in parietalen und centralen Hirnregionen sowie mit den beiden frontalen Sensoren F7 und F8 beobachtet werden.

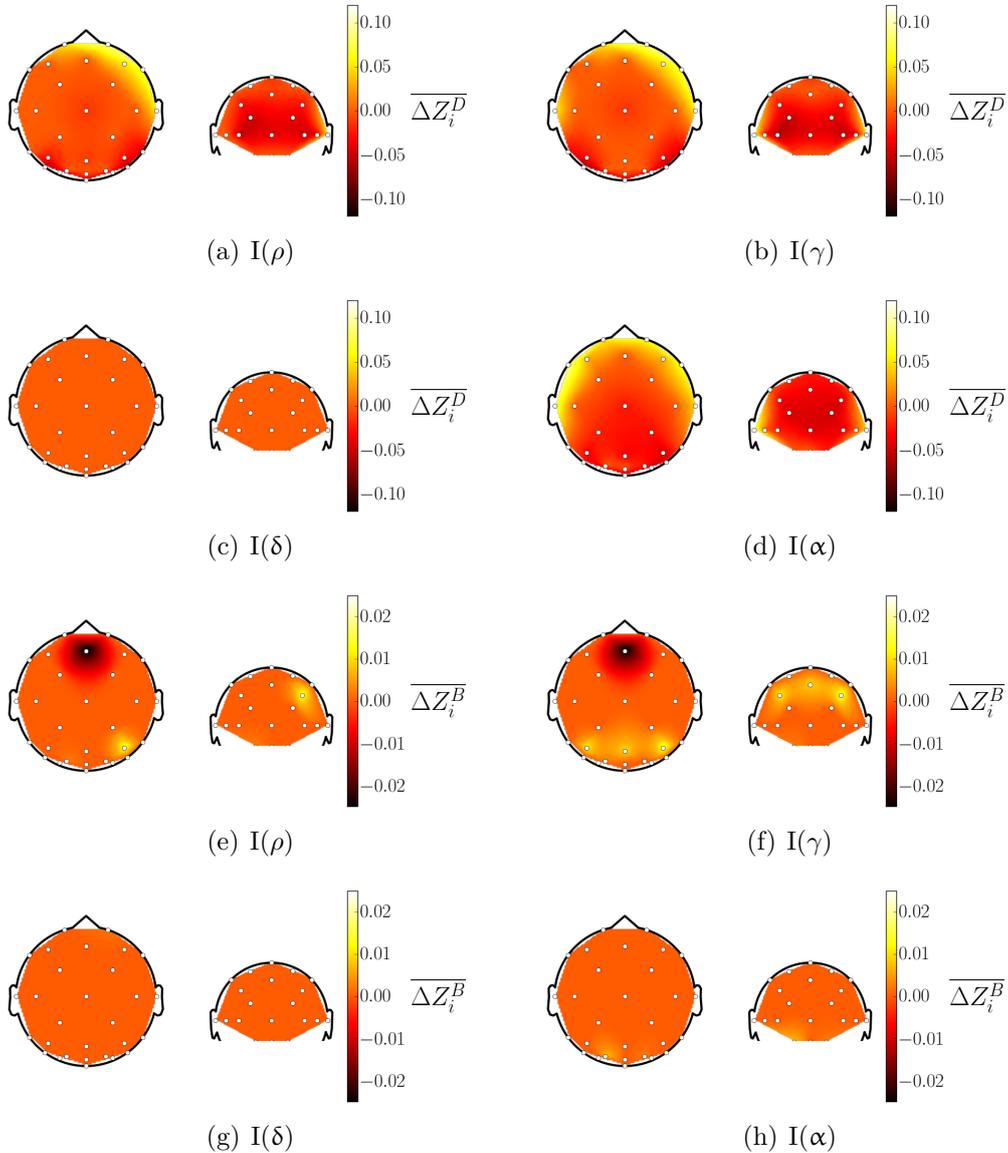


Abbildung 4.15.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z_i^D}$ und $\overline{\Delta Z_i^B}$ zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. WN_R -Netzwerke wurden mit $I(\gamma)$ (b und f) sowie mit $I(\rho)$ (a und e), $I(\delta)$ und $I(\alpha)$ (c, d, g und h) aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz erstellt.

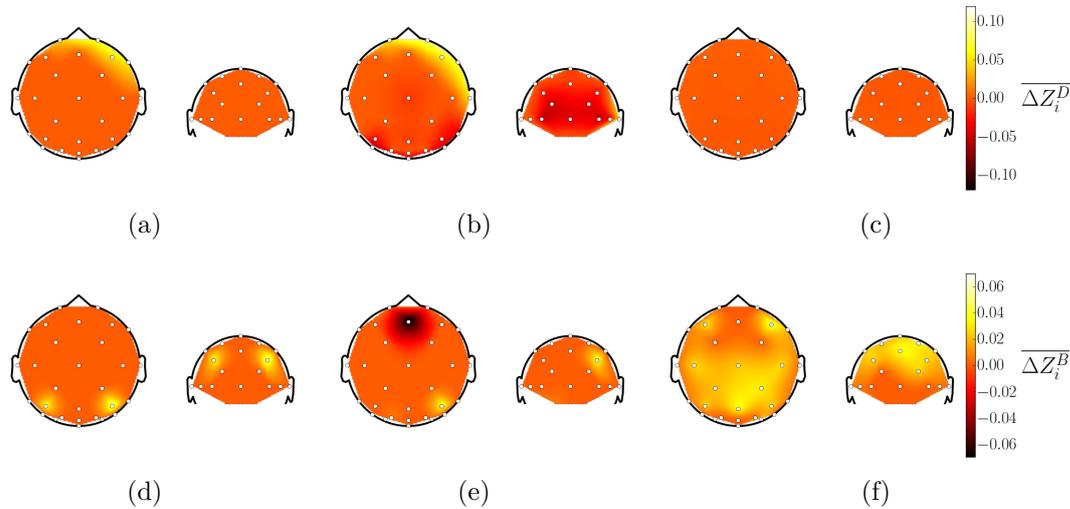


Abbildung 4.16.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z^D}$ (oben) und $\overline{\Delta Z^B}$ (unten) zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. Aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz wurden mit $I(\rho)$ WN_O - (links) WN_R - (Mitte) und $BN_{k=5}$ -Netzwerke (rechts) konstruiert.

4.2.3. Zusammenfassung: Vigilanzzustände

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass sowohl die Methode zur Messung neuronaler Aktivität als auch die Netzwerkkonstruktionsregel einen großen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit der beiden Vigilanzzustände (geöffnete und geschlossene Augen) hatten. Einen geringeren Einfluss hingegen hatte das Interaktionsmaß.

Messung neuronaler Aktivität. In funktionellen Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen war – unabhängig von der gewählten Referenz – die mittlere kürzeste Pfadlänge L während der Augen-zu-Bedingung höher. Der Clusterkoeffizient war – abhängig von der gewählten Referenz sowie der gewählten Transferfunktion – während der Augen-zu-Bedingung höher (Mastoidreferenz: BN_k -Netzwerke mit $k \geq 5$ und BN_c -Netzwerke; Durchschnittsreferenz: WN_s -Netzwerke, BN_c -Netzwerke) oder niedriger (Mastoidreferenz: BN_k -Netzwerke mit $k \leq 4$, WN_s -Netzwerke; Durchschnittsreferenz: BN_k -Netzwerke). Jedoch wiesen in funktionellen Netzwerken aus MEGs L und C nur geringe Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen auf. Die Wahl der EEG-Referenz hatte einen deutlichen Einfluss auf die verwendeten Zentralitätsmaße Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality. So wurde mit der Mastoidreferenz eine Verringerung der Degree- und Closeness-Centrality wäh-

rend der Augen-zu-Bedingung in parieto-okzipitalen Hirnregionen beobachtet, mit der Durchschnittsreferenz wurde aber eine Verringerung in drei Sensoren, die frontal rechts, centro-parietal links und parieto-okzipital rechts lagen, beobachtet. Eine Erhöhung von Degree- und Closeness-Centrality im frontalen und temporal rechten Bereich konnte hingegen mit beiden Referenzen beobachtet werden. Besonders deutlich wurde der Einfluss der Referenzwahl bei der Betweenness-Centrality. So wurden mit der Mastoidreferenz Hirnregionen parietal rechts und okzipital links als zentraler während der Augen-zu-Bedingung charakterisiert. Mit der Durchschnittsreferenz wiesen hingegen frontale Hirnregionen eine höhere Betweenness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung auf. Mit der Mastoidreferenz hatte ein Sensor im frontalen Bereich eine geringeren Betweenness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung, für die Durchschnittsreferenz war dies zusätzlich für Sensoren im centro-parietalen Bereich der Fall. Mit dem MEG wurde in anderen Hirnregionen als mit dem EEG eine Veränderung der Zentralität zwischen beiden Vigilanzzuständen beobachtet. So wurden mit Degree- und Closeness-Centrality seitlich am Kopf liegenden Hirnregionen als zentraler während der Augen-zu-Bedingung erkannt. Mit der Betweenness-Centrality traf dies auf zentrale Hirnregionen zu. Eine Abnahme der Zentralität wurde mit allen drei Zentralitätsmaßen im frontalen sowie parieto-centralen Hirnregionen beobachtet, sowie mit der Betweenness-Centrality auch in einigen temporalen Regionen.

Interaktionsmaß und Wahl des Frequenzbandes. Sowohl für netzwerkspezifische als auch knotenspezifische Kenngrößen konnte keine deutliche Abhängigkeit der Änderung aufgrund unterschiedlicher Vigilanzzustände von der Wahl des Interaktionsmaßes beobachtet werden. Die Wahl des Frequenzbandes hingegen hatte einen deutlichen Einfluss auf die Änderung netzwerk- und knotenspezifischer Kenngrößen aufgrund unterschiedlicher Vigilanzzustände. So waren beispielsweise im δ -Band kaum Änderungen der knotenspezifischen Kenngrößen zwischen der Augen-zu- und der Augen-auf-Bedingung zu beobachten, im α -Band hingegen wurden deutliche Änderungen beobachtet. Mit einer Schätzung der Interaktionsstärke mittels $I(\rho)$ oder $I(\gamma)$ konnten allerdings wesentliche Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen ebenfalls detektiert werden.

Transferfunktion. Die verschiedenen verwendeten Regeln zur Konstruktion binärer und gewichteter Netzwerke hatten einen vergleichsweise großen Einfluss auf die Unterschiede und die Unterscheidbarkeit beider Vigilanzzustände, insbesondere mit netzwerkspezifischen Kenngrößen. So waren die Unterschiede zwischen netzwerkspezifischen Kenngrößen deutlicher in binären als in gewichteten Netzwerken. Für knotenspezifische Kenngrößen waren die Veränderungen aufgrund unterschied-

licher Vigilanzzustände für die beiden gewichteten Netzwerktypen WN_O und WN_R sehr ähnlich. Dies ist ein Hinweis darauf, dass bei der Untersuchung von Veränderungen der knotenspezifischen Kenngrößen aufgrund von Vigilanzzuständen die Kantengewichtsverteilung nur eine untergeordnete Rolle spielt. In BN_k -Netzwerken hatten Knoten am Hinterkopf, ebenso wie in den gewichteten Netzwerken, eine geringere Closeness-Centrality und frontale Knoten eine höhere Closeness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung. Mit der Degree-Centrality konnten in $BN_{k=5}$ -Netzwerken aber keine Unterschiede zwischen Augen-auf- und Augen-zu-Bedingung beobachtet werden. Die Betweenness-Centrality der Mehrzahl der Knoten unterschied sich zwischen beiden Vigilanzzuständen. Dies könnte, sofern es sich nicht um ein statistisches Artefakt¹ handelt, möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass ein Kontrast zwischen geöffneten und geschlossenen Augen verschärft wurde. Dies könnte durch die Verwendung eines Schwellenwertes und durch die Existenz eines relativ geringen Anteils aller möglichen Kanten zustande gekommen sein.

Vigilanzzustände. Erhöhte Werte für L und – für einige Kombinationen aus Messmethode und Transferfunktion – für C während der Augen-zu-Bedingung deuten darauf hin, dass der α -Rhythmus mit einer reguläreren, gitterartigeren Topologie der funktionellen Netzwerke verbunden war. Aufgrund der bekannten Eigenschaften des α -Rhythmus wurde vermutet, dass sich die Zentralität der parietalen und okzipitalen Hirnregionen während der Augen-zu-Bedingung im Vergleich zur Augen-auf-Bedingung ändert. Tatsächlich konnte auch eine geringere Degree-Centrality und Closeness-Centrality der parietalen und parieto-okzipitalen Hirnregionen während der Augen-zu-Bedingung im Vergleich zur Augen-auf-Bedingung beobachtet werden. Zusätzlich konnte eine erhöhte Degree- und Closeness-Centrality frontaler Hirnregionen und einer erhöhte Betweenness-Centrality parieto-centraler und einiger okzipitaler Hirnregionen beobachtet werden. Die beobachteten Unterschiede der knotenspezifischen Kenngrößen zwischen der Augen-auf- und der Augen-zu-Bedingung waren allerdings stark abhängig von der verwendeten Methode zur Messung neuronaler Aktivität. In funktionellen Netzwerken aus MEG-Aufzeichnungen nahm die Zentralität parietaler und frontaler Hirnregionen während der Augen-zu-Bedingung ab. Die Zentralität der mit der Generierung des α -Rhythmus nicht assoziierten bzw. benachbarten Hirnregionen nahm hingegen zu.

Für eine Diskussion der einzelnen Einflussfaktoren wird auf die Diskussion am Ende dieses Kapitels, Abschnitt 4.4, verwiesen.

¹Ein statistisches Artefakt könnte auf eine nicht symmetrische Verteilung der Differenzen um den Median zurückzuführen sein, welche eine Voraussetzung für den hier verwendeten Wilcoxon-Paardifferenzentest ist.

4.3. Epileptischer Prozess

Im Folgenden wird der Einfluss der Mess- und Analyseverfahren auf den Nachweis des epileptischen Prozesses mit den netzwerkspezifischen Kenngrößen L und C und den knotenspezifischen Kenngrößen Z^D , Z^C und Z^B untersucht.

4.3.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen

Die Mittelwerte über die Kontrollgruppe und die Patientengruppe der netzwerkspezifischen Kenngrößen \bar{L} und \bar{C} wurden getrennt nach Aufnahmebedingung, Verfahren zur Messung neuronaler Aktivität, Interaktionsmaß und verwendeter Transferfunktion miteinander verglichen (Mann-Whitney-U-Test). Da es in der vorliegenden Arbeit nicht vorrangig darum geht Unterschiede zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen zu charakterisieren, sondern um eine Evaluation der Analyseverfahren, wurde auf eine Korrektur auf multiples Testen verzichtet. Aufgrund der Vielzahl der Ergebnisse werden an dieser Stelle nur exemplarisch einige vorgestellt. Die Ergebnisse für die Augen-zu-Bedingung waren mit denen für die Augen-auf-Bedingung vergleichbar. Daher werden im Wesentlichen die Ergebnisse für die Augen-auf-Bedingung präsentiert. Die vollständigen Ergebnisse für die Augen-auf- und die Augen-zu-Bedingung sind im Anhang A.2 in Tabellenform dargestellt.

Für gewichtete Netzwerke WN_s aus EEG-Aufnahmen wurde unabhängig von der Referenzwahl ein Unterschied in \bar{L} und \bar{C} zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen beobachtet. Der deutlichste Befund war eine signifikant höhere Pfadlänge für die Patientengruppe mit $I(\delta)$, unabhängig vom Vigilanzzustand. Abhängig vom Vigilanzzustand und der gewählten Referenz konnte dieser Effekt auch in anderen Frequenzbändern beobachtet werden (vgl. Abbildungen 4.17 und 4.18).

Für binäre Netzwerke BN_k mit festgesetztem mittleren Grad k wurden im Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe uneinheitliche Ergebnisse erzielt. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen hingen deutlich von der verwendeten Referenz und dem gewählten mittleren Grad k ab. So wurde mit $k = 3$ für die Mastoidreferenz ein höherer Clusterkoeffizient \bar{C} für die Kontrollgruppe sowohl für $I(\gamma)$ und $I(\rho)$ als auch $I(\vartheta)$, $I(\alpha)$ und $I(\beta_2)$ beobachtet; allerdings nur während der Augen-auf-Bedingung. Für die Durchschnittsreferenz konnte hingegen für verschiedene Werte von k beobachtet werden, dass mit $I(\delta)$ die mittlere kürzeste Pfadlänge \bar{L} höhere Werte für die Patientengruppe annahm.

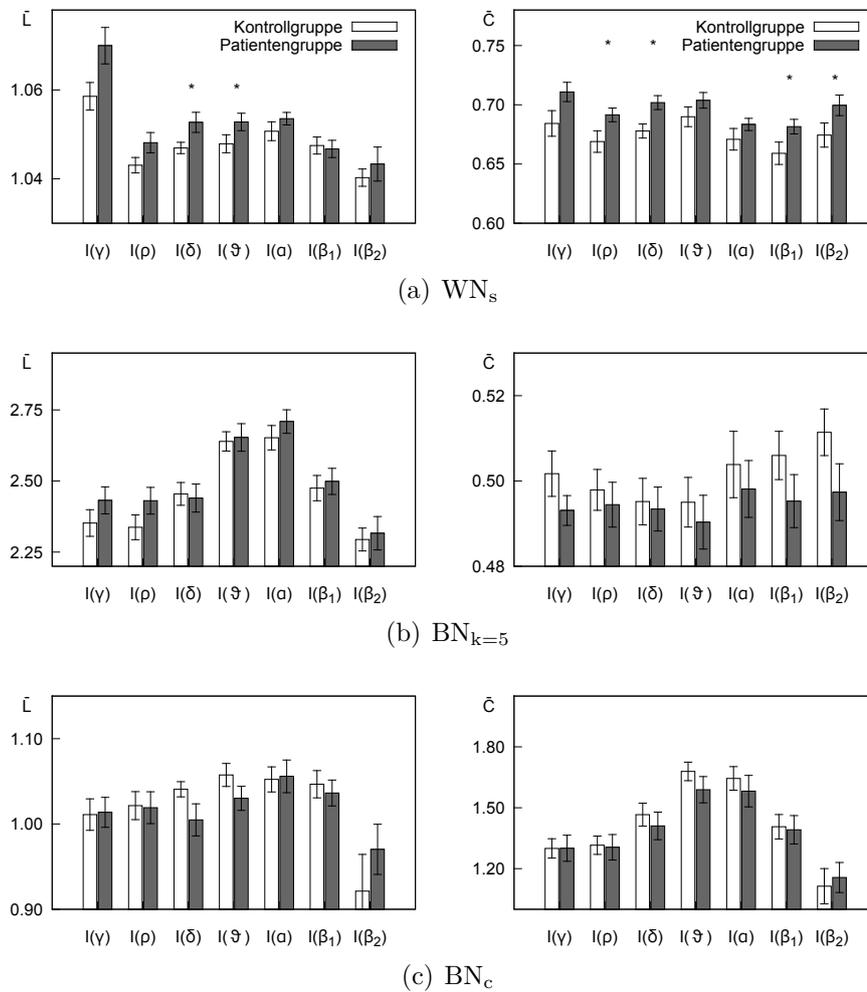


Abbildung 4.17.:

Vergleich der gemittelten netzwerkspezifischen Kenngrößen \bar{L} und \bar{C} für funktionelle Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz während der Augen-auf-Bedingung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Fehlerbalken kennzeichnen den Standardfehler des Mittelwerts. Signifikante Unterschiede der Gruppenmittelwerte sind mit einem Stern gekennzeichnet (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).

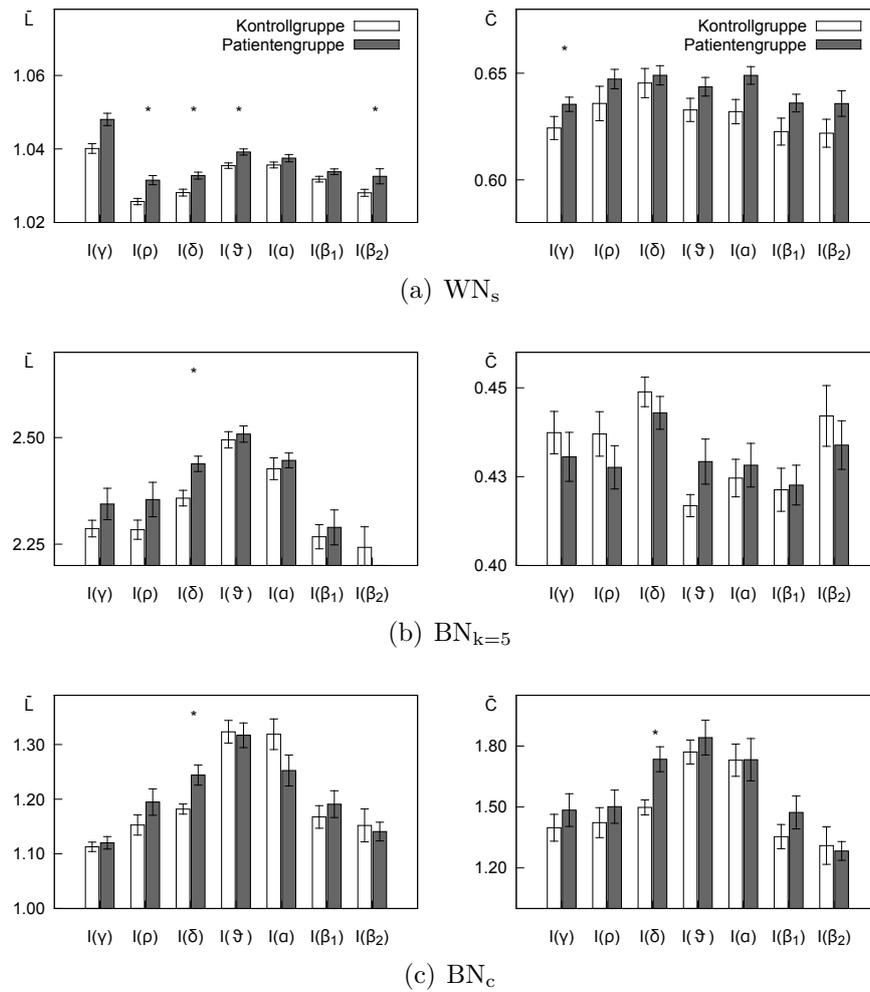


Abbildung 4.18.:

Wie Abbildung 4.17, jedoch für Netzwerke konstruiert aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz.

Für die binären verbundenen Netzwerke BN_c konnten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe nur mit der Durchschnitts-Referenz beobachtet werden. Mit $I(\delta)$ waren die mittlere kürzeste Pfadlänge \bar{L} (beide Vigilanzzustände) und der Clusterkoeffizient \bar{C} (nur bei geöffneten Augen) für die Patientengruppe höher. Mit $I(\rho)$ nahm für geschlossene Augen \bar{C} höhere Werte für die Patientengruppe an.

Auch für Netzwerke konstruiert aus MEG-Aufzeichnungen konnten Unterschiede in den Netzwerkenngrößen \bar{C} und \bar{L} zwischen den Gruppen gefunden werden. Für die gewichteten Netzwerke WN_s nahm \bar{L} höhere Werte für die Patientengruppe im δ -Band für beide Vigilanzzustände an. Für $BN_{k=15,20}$ wurde im Wesentlichen in den niedrigen Frequenzbändern und mit $I(\rho)$ für die Patientengruppe ein höherer Wert von sowohl \bar{L} als auch \bar{C} beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für BN_c ein höherer Wert von \bar{C} für die Kontrollgruppe beobachtet (Augen-auf-Bedingung: $I(\rho)$ und $I(\rho)$). Eine Wiederholung der Analysen mit reduzierter Knotenanzahl und angepassten mittleren Grad k führte nicht zu einer verbesserten Differenzierung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.

4.3.2. Knotenspezifische Kenngrößen

Im vorigen Abschnitt wurde gezeigt, dass eine Detektierbarkeit des epileptischen Prozesses mit netzwerkspezifischen Kenngrößen am besten mit gewichteten Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen gelingt. Da die Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge L und Clusterkoeffizient C Mittelwerte über kanten- bzw. knotenspezifischen Größen sind, sind verschiedene von L und C ein Hinweis auf unterschiedliche lokale Strukturen von epileptischen und nicht-epileptischen funktionellen Netzwerken. Umgekehrt kann aus identischen Werten für L und C allerdings nicht auf identische lokale Strukturen in den Netzwerken geschlossen werden. Im vorigen Abschnitt wurde insbesondere eine höhere mittlere kürzeste Pfadlänge L in epileptischen im Vergleich zu nicht-epileptischen Netzwerken beobachtet. Da L der Mittelwert der Closeness-Centrality über alle Knoten ist, ist zu vermuten, dass die Closeness-Centrality einzelner Hirnregionen in epileptischen funktionellen Netzwerken sich von der gleichen Hirnregion nicht-epileptischer funktioneller Netzwerke unterscheidet. Diese Hypothese soll im Folgenden anhand der gewichteten Netzwerke WN_O und WN_R mit Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality untersucht werden. Der epileptische Prozess wird vorwiegend mit niederfrequenter neuronaler Aktivität verknüpft. Darüber hinaus zeigte die Analyse mit netzwerkspezifischen Kenngrößen, dass eine Differenzierbarkeit zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen im δ -Band am besten gegeben ist. Daher werden an dieser Stelle die Ergebnisse der Analyse funktioneller Netzwerke aus der frequenzse-

lektiven Schätzung $I(\delta)$ der mittleren Phasenkohärenz im δ -Band (0,5 Hz bis 4 Hz) präsentiert.

Dazu wurden zunächst die Verteilungen der zeitlichen Mittelwerte der Zentralitäten $\langle Z_i^D \rangle$, $\langle Z_i^C \rangle$ und $\langle Z_i^B \rangle$ für jeden Knoten i der Kontrollgruppe über einen Vigilanzzustand berechnet. Für jeden Epilepsiepatienten P wurde analog für den gleichen Knoten i der zeitliche Mittelwert über einen Vigilanzzustand $\langle Z_i^D \rangle^P$, $\langle Z_i^C \rangle^P$ und $\langle Z_i^B \rangle^P$ bestimmt. $\langle Z_i^D \rangle^P$, $\langle Z_i^C \rangle^P$ und $\langle Z_i^B \rangle^P$ wurden mit den Verteilungen der zeitlichen Mittelwerte der Kontrollgruppe verglichen. Waren diese größer als ein vorgegebener Schwellenwert, hier 90% der entsprechenden Werte für die Kontrollgruppe, wurde der Knoten als besonders zentral eingestuft. War $\langle Z_i^D \rangle_i^P$, $\langle Z_i^C \rangle_i^P$ bzw. $\langle Z_i^B \rangle_i^P$ kleiner als der vorgegebene Schwellenwert wurde der Knoten als besonders wenig zentral oder besonders dezentral eingestuft. Aufgrund der Ähnlichkeit der Ergebnisse für Degree- und Closeness-Centrality finden sich die Abbildungen für die Closeness-Centrality in Anhang A.2. In Abbildung 4.19 sind beispielhaft besonders zentrale und besonders dezentrale Knoten in WN_R -Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz für zwei Patienten mit unterschiedlicher Fokuslokalisierung dargestellt. Für Patient 1, dessen Fokus in den parieto-okzipitalen Hirnregionen der linken Hemisphäre lokalisiert war, waren mit Degree- und Closeness-Centrality links temporale und links parietale Hirnregionen besonders zentral. Centrale und fronto-centrale Hirnregionen waren besonders dezentral im Sinne der Degree- und Closeness-Centrality. Mit der Betweenness-Centrality wurde eine frontal-rechte Hirnregion als besonders zentral und zentrale Hirnregionen als besonders dezentral erkannt. Der Fokus von Patient 2 lag parieto-central in der rechten Hemisphäre. Besonders dezentral, im Sinne der Degree- und Closeness-Centrality, waren frontale und frontal rechte Hirnregionen. Mit der Betweenness-Centrality wurden eine parieto-okzipetale Hirnregion (rechts) als besonders dezentral erkannt und seitlich am Kopf liegende (temporale und parietale) Hirnregionen als besonders zentral.

Ebenso wie mit netzwerkspezifischen Kenngrößen wurde auch mit knotenspezifischen Kenngrößen kein deutlicher Einfluss des Vigilanzzustandes (geöffnete und geschlossene Augen) auf die Identifikation besonders zentraler oder dezentraler Knoten der Epilepsiepatienten beobachtet. Für WN_O - und WN_R -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoid-Referenz wiesen Knoten in epileptischen Netzwerken in den meisten Fällen eine ähnliche Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality auf wie korrespondierende Knoten in den funktionellen Hirnnetzwerken der Kontrollgruppe. Wenn Unterschiede in Degree-Centrality, Closeness-Centrality oder Betweenness-Centrality auftraten, dann hatten die Knoten der untersuchten funktionellen Netzwerke in den meisten Fällen eine vergleichsweise hohe Zentralität. Knoten mit sehr niedriger Zentralität wurden kaum beobachtet. Wurde ein Knoten mit einem der Zentralitätsmaße als besonders zentral erkannt, war dies al-

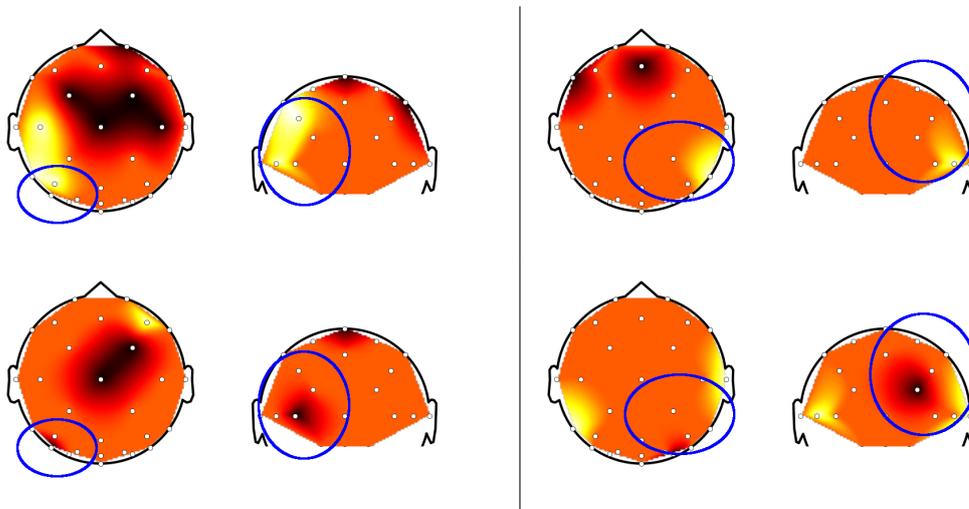


Abbildung 4.19.:

Wenig zentrale (schwarz) und sehr zentrale (weiß) Knoten im Sinne der Degree- (oben) und der Betweenness-Centrality Z^D (unten) in WN_R -Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz im δ -Band beispielhaft für zwei Patienten während der Augen-auf-Bedingung. Die übrigen Farben sind durch Abbildung der Werte auf die Kopfoberfläche mittels Voronoi-Interpolation bedingt. Der Fokus von Patient 1 (links) lag in der parieto-okzipitalen Regionen der linken Hemisphäre, der von Patient 2 (rechts) in der parieto-centralen Region der rechten Hemisphäre.

lerdings nicht immer mit den anderen Zentralitätsmaßen ebenfalls so. Für WN_O - und WN_R -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz wurden sowohl besonders zentrale als auch besonders wenig zentrale Knoten beobachtet. Auch für diese Netzwerke wurden die mit einem Zentralitätsmaß als besonders zentral / wenig zentral eingestuften Knoten nicht notwendigerweise auch mit den anderen Zentralitätsmaßen als besonders zentral / wenig zentral eingestuft. Insgesamt konnte weder für WN_O - noch für WN_R -Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoid- oder Durchschnittsreferenz eine Korrelation zwischen Sensoren, die eine vergleichsweise hohe oder niedrige Zentralität aufwiesen, und der Lokalisation des epileptischen Fokus beobachtet werden.

4.3.3. Zusammenfassung: Epileptischer Prozess

Obwohl hier nur Patienten untersucht wurden, deren Anfallsursprung sich auf eine oder in wenigen Fällen auf mehrere Hirnregionen eingrenzen ließ, und trotz vielfältiger Einflussfaktoren konnte mithilfe von netzwerkspezifischen Kenngrößen gezeigt

werden, dass sich die Struktur funktioneller Netzwerke von epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen unterscheidet. Am deutlichsten konnte der Unterschied in gewichteten funktionellen Netzwerken beobachtet werden. Dabei wiesen epileptische Gehirne im Vergleich zu nicht-epileptischen sowohl einen erhöhten Clusterkoeffizienten als auch eine erhöhte mittlere kürzeste Pfadlänge auf. Dieser Effekt wurde vorwiegend im δ -Band beobachtet, trat aber auch in den anderen untersuchten Frequenzbändern außer dem α -Band auf. Aufgrund der Netzwerkkonstruktion der gewichteten Netzwerke, bei der die mittlere Stärke $s = 1$ ist, wird eine Veränderung des Mittelwerts über die paarweisen Interaktionsstärken χ_{ij} ausgeglichen. Eine getrennte Untersuchung dieses Mittelwerts zeigte, dass dieser für die Patientengruppe höher war (vgl. Anhang A.1). Die erhöhten Werte für den Clusterkoeffizienten und die mittlere kürzeste Pfadlänge für die Patientengruppe deuten daher darauf hin, dass sich dieser Zuwachs an Interaktionsstärke hauptsächlich auf funktionell kurzreichweitige Verbindungen konzentriert und weniger auf die funktionell langreichweitigen. Damit weisen diese Ergebnisse auf ausgeprägtere funktionell kurzreichweitige Verbindungen in epileptischen Gehirnen hin. Eine Relation zwischen besonders zentralen oder besonders dezentralen Knoten und dem epileptischen Fokus konnte nicht nachgewiesen werden.

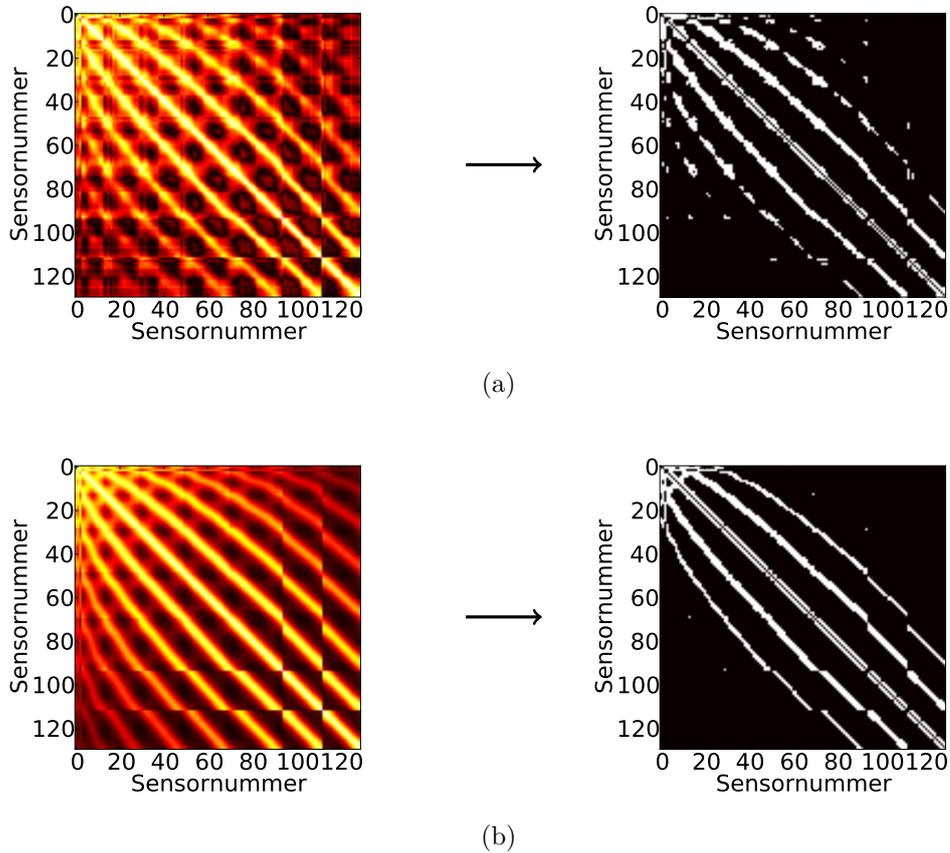
4.4. Zusammenfassung und Diskussion

In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Studien, in denen die topologischen Eigenschaften funktioneller Hirnnetzwerke untersucht wurden. So zeigte sich neben einer Beeinflussung der Topologie funktioneller Hirnnetzwerke durch verschiedene Vigilanzzustände [FRB⁺07, FRB⁺08, HBN⁺10], kognitive Prozesse [MPS⁺06b, FAC⁺08a, MVT⁺09, DSL⁺11, VMS⁺11] und motorischen Aufgaben [DHG02, ECC⁺05, BMLA⁺06] auch ein Einfluss von intellektueller Leistung [vSKH09], Geschlecht [DSL⁺11] und dem Alterungsprozess [MAMB09]. Neben der Epilepsie wurden auch eine Vielzahl weiterer neurologischer Erkrankungen wie Alzheimer [SJN⁺07, SdD⁺09], Schizophrenie [MPS⁺06a, LLZ⁺08, BBV⁺08] und Hirntumore [BBK⁺06b, BBK⁺06a] untersucht. Jedoch wurde bislang eine systematische Untersuchung des Einflusses der verwendeten Mess- und Analysemethoden vernachlässigt. Erst in neuester Zeit gibt es Untersuchungen einzelner Aspekte der Netzwerkkonstruktion bzw. der Netzwerkanalyse [vWSD10, BHL10]. In diesem Kapitel wurde daher eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf die netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge L und Clusterkoeffizient C und die knotenspezifischen Kenngrößen Degree-Centrality Z^D , Closeness-Centrality Z^C und Betweenness-Centrality Z^B untersucht. Dabei wurde der Einfluss der Methode zur Messung neuronaler Aktivität (EEG oder MEG), der Wahl des Interaktionsmaßes

(linear oder nicht-linear, frequenzselektiv oder frequenzadaptiv) sowie der Wahl der Transferfunktion, die die Interaktionsmatrix auf die Adjazenzmatrix des resultierenden Netzwerks abbildet, bestimmt.

Messung neuronaler Aktivität. Die Methode zur Messung neuronaler Aktivität hatte einen vergleichsweise großen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit beider Vigilanzzustände, aber auch auf die Detektierbarkeit des epileptischen Prozesses. So war mithilfe des EEGs – unabhängig von der gewählten Referenz – eine deutliche Unterscheidung beider Vigilanzzustände sowie von Patienten- und Kontrollgruppe mithilfe netzwerkspezifischer Kenngrößen möglich sowie ein Differenzierbarkeit zwischen Kontroll- und Patientengruppe gegeben. Jedoch wiesen netzwerkspezifische Kenngrößen funktioneller Netzwerke aus MEGs nur geringe Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen auf und die Unterscheidbarkeit zwischen Patienten- und Kontrollgruppen war ebenfalls gering. In [BMLA⁺06] konnten mit MEG-Aufzeichnungen ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen netzwerkspezifischen Kenngrößen funktioneller Netzwerke während Ruhe und Ausführung einer einfachen Bewegung gefunden werden. Mithilfe der hier verwendeten Zentralitätsmaße wurden je nach Messmethode unterschiedliche Hirnregionen als zentral erkannt. Die Referenzwahl bei der EEG-Messung ist ein Problem, das nicht zufriedenstellend gelöst ist (siehe [HNT01, YWO⁺05] und Abschnitt 3.1.1). Die Wahl hängt von den zu beobachtenden Prozessen ab. Unterschiedliche Referenzwahlen beeinflussen Amplituden, Frequenzen und Phasen der Signale sowie ihre räumliche Verteilung sehr stark. Damit werden auch Maße für Interdependenzen, wie der hier verwendete Korrelationskoeffizient oder die mittlere Phasenkohärenz, von Signalanteilen der Referenz beeinflusst [FRBM88, NSW⁺97, GVN⁺05, SND07, TK09]. So war ein Einfluss der Referenz auf die knotenspezifischen Kenngrößen zu erwarten. Unterschiede zwischen der Struktur funktioneller Netzwerke aus EEG- und aus MEG-Aufzeichnungen können, abgesehen davon, dass EEG und MEG unterschiedliche Aspekte der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität erfassen, auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. EEG-Sensoren werden fest auf den Kopf nach dem standardisierten 10-10-System aufgebracht. Somit kann eine Gruppenstatistik als angemessen angesehen werden. Für MEG-Sensoren ist eine eindeutige Zuordnung von Sensoren zu Hirnregionen nicht möglich und auch während einer mehrminütigen Aufzeichnung kann sich die Kopfposition des Probanden relativ zu den Sensoren verändern [Ioa07]. Darüber hinaus kann der α -Rhythmus als eine lokale Dynamik aufgefasst werden, die auf wenige Kanten im Netzwerk beschränkt ist. Dabei ist die Region, in der der α -Rhythmus nachgewiesen werden kann, im MEG räumlich enger umschrieben als im EEG. Ein sehr lokaler und eng umschriebener Effekt ist mit netzwerkspezifischen Kenngrößen schwer zu detektieren. Mit knotenspezifischen Kenngrößen konnte jedoch ein Unterschied zwischen beiden Vi-

gilanzzuständen festgestellt werden, allerdings wurden mit dem EEG hauptsächlich eine Veränderung der Zentralität in parietalen und frontalen Hirnregionen detektiert, während mit dem MEG eine erhöhte Degree- und Closeness-Centrality für temporale Regionen und einer erhöhten Betweenness-Centrality für zentrale Regionen während der Augen-zu-Bedingung beobachtet wurde. Eine mögliche Erklärung ist die höhere räumliche Auflösung des MEGs. Dadurch werden funktionelle Netzwerke auf verschiedenen räumlichen Skalen erfasst. Für funktionelle Netzwerke aus Aufnahmen neuronaler Aktivität mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte bereits gezeigt werden, dass die räumliche Auflösung einen Einfluss auf netzwerkspezifische aber auch auf knotenspezifische Kenngrößen hat [ZFH⁺10, HL10]. Ein weiterer Grund für die beobachteten Unterschiede zwischen funktionellen Netzwerken aus EEG- und MEG-Aufzeichnungen könnte sein, dass aufgrund der engen räumlichen Anordnung der MEG-Sensoren Signale der gleichen oder einander überlappenden Hirnregionen erfasst werden und in Folge dessen als hoch korreliert erscheinen. Tatsächlich wurde in früheren Studien eine hohe Interdependenz zwischen den Zeitreihen benachbarter MEG-Sensoren in Aufnahmen von Epilepsiepatienten während eines Anfalls [DWG⁺05] und von gesunden Probanden im Ruhezustand [LLG06] beobachtet. Die konstruierten Netzwerke bilden in einem solchen Fall im Wesentlichen die räumliche Anordnung der Sensoren ab und nur zu einem geringen Teil die unterliegende Dynamik. Für diese Vermutung spricht, dass die resultierenden Adjazenzmatrizen sehr gut durch ein Modell angenähert werden können, das nur auf dem räumlichen Abstand der Sensoren beruht (siehe Abbildung 4.20) [BHL10]. Gegen diese Vermutung spricht, dass eine Reduktion der MEG-Sensoren nicht zu einer verbesserten Differenzierbarkeit zwischen den Vigilanzzuständen führte. In neuerer Zeit gibt es Ansätze Interaktionsmaße zu konstruieren, die zwischen einer „wahren“ Interaktion und einer Korrelation aufgrund räumlicher Nähe unterscheiden können [NBW⁺04, SND07]. Diese beruhen im Wesentlichen auf einer Zeitskalenseparation, d. h. es wird angenommen, dass Informationen aufgrund von Volumenleitung oder einer gemeinsamen Signalquelle gleichzeitig an beiden Sensoren anliegen, wohingegen über Nervenbahnen weitergeleitete Informationen länger brauchen. Darüber hinaus können die in dieser Arbeit verwendeten Ansätze zur Schätzung von Interaktionsstärken nicht zwischen direkten und indirekten Interaktionen unterscheiden: Interagieren zwei Hirnregionen nicht direkt miteinander, sondern über eine dritte, so erscheinen sie dennoch korreliert. In den letzten Jahren wurden einige Ansätze entwickelt dieses Transitivitätsproblem zu lösen. Diese beruhen im Wesentlichen auf Weiterentwicklungen des Konzepts der Grangerkausalität [Gra69] und damit auf Partialanalysen von Eigenschaften der Zeitreihen, wie beispielsweise der Phase [SWD⁺06, NRT⁺10] oder des Informationsgehaltes [VKM09]. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Eignung dieser Verfahren für Netzwerkanalysen zu überprüfen.

**Abbildung 4.20.:**

(a) Exemplarische Interaktionsmatrix \mathcal{I} für ein Fenster innerhalb der Augenauf-Bedingung (links) und daraus konstruierte Adjazenzmatrix des $\text{BN}_{k=15}$ -Netzwerks (rechts). Die Interaktionsstärke wurde mit $I(\gamma)$ bestimmt. (b) Matrix, deren Einträge eine Funktion des euklidischen Abstandes $\text{dist}(i, j)$ der MEG-Sensoren i und j sind (links) und daraus nach den Regeln des $\text{BN}_{k=15}$ -Netzwerks konstruierte Adjazenzmatrix (rechts). Als Funktion des euklidischen Abstandes wurde hier $h(\text{dist}(i, j)) = (1 + \exp(23(\text{dist}(i, j) - 0,1)))^{-1}$ gewählt. Die Adjazenzmatrix hängt nicht von der Wahl der Funktion h ab, solange h mit zunehmenden euklidischen Abstand der Sensoren streng monoton abnimmt. Skalierung der Matrizen von 0 (schwarz) bis 1 (weiß).

Wahl des Interaktionsmaßes. Zwar differierten die absoluten Werte der netzwerk- und knotenspezifischen Kenngrößen, welche mit dem Korrelationskoeffizienten und der mittleren Phasenkohärenz aus frequenzadaptiver Phasenschätzung konstruiert wurden, die Richtung der Änderung zwischen beiden Vigilanzzuständen sowie deren Unterscheidbarkeit hing jedoch nicht deutlich von der Wahl des Interaktionsmaßes ab. Damit hatte die Wahl des bivariaten Interaktionsmaßes (linear oder nicht-linear), welches verwendet wurde, um die Interaktionsstärke zwischen zwei Kanälen zu schätzen und daraus Kanten des funktionellen Netzwerks zu bestimmen, keinen deutlichen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit der Vigilanzzustände. In einer aktuellen Studie [HHP⁺11] wurden funktionelle Netzwerke, die aus fMRT-Aufnahmen konstruiert wurden, untersucht. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der nicht-lineare Anteil der Interdependenz zwischen Zeitreihen neuronaler Aktivität einen geringen Einfluss auf die mittlere kürzeste Pfadlänge und den Clusterkoeffizienten sowie auf knotenspezifische Kenngrößen (lokaler Clusterkoeffizient und Betweenness-Centrality) hatte. Im Gruppenmittel konnte ein nicht-linearer Effekt praktisch nicht mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnten in einer Vielzahl von Studien, in denen in Zeitreihen hirneigener elektrischer und magnetischer Felder im Ruhezustand untersucht wurden, mit uni- oder bivariaten Analyseansätzen nur geringe nicht-lineare Anteile gefunden werden (siehe [Sta05] für einen Überblick). In Zeitreihen neuronaler Aktivität während epileptischer Anfälle konnten jedoch nicht-lineare Anteile nachgewiesen werden [Sta05] und aus iEEG-Ableitungen gibt es Hinweise auf die nicht-lineare Natur von Interaktionen zwischen Hirnregionen, die in den epileptischen Prozess involviert sind [ACLM11]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein deutlicher Einfluss der Wahl eines linearen oder nicht-linearen Interaktionsmaßes auf die Unterscheidbarkeit von funktionellen Netzwerken epileptischer und nicht-epileptischer Gehirne gefunden werden. Ein möglicher Grund könnte sein, dass sich der epileptische Prozess durch vermehrte neuronale Aktivität im δ -Band auszeichnet und daher die Nichtlinearität auch im δ -Band verstärkt auftritt. Der Einfluss des Interaktionsmaßes wurde allerdings nicht frequenzspezifisch bestimmt.

Wahl des Frequenzbandes. Die Wahl des Frequenzbandes hatte einen deutlichen Einfluss auf die Änderung der netzwerk- und knotenspezifischen Kenngrößen aufgrund unterschiedlicher Vigilanzzustände. Die Unterschiede zwischen geöffneten und geschlossenen Augen waren mit netzwerkspezifischen Kenngrößen am deutlichsten im β_1 -Band und den angrenzenden Frequenzbändern α und β_2 erfasst. Mit knotenspezifischen Kenngrößen wurden ebenfalls im α -Band deutliche Änderungen zwischen der Augen-zu- und der Augen-auf-Bedingung beobachtet. Im δ -Band traten hingegen kaum Änderungen der knotenspezifischen Kenngrößen auf. Die Unterschiede zwischen beiden Vigilanzzuständen spiegelten sich auch fast immer in

aus Breitband-Signalen konstruierten Netzwerken wider. Da die Hilberttransformation Phasen extrahiert, die mit der im Fourier-Spektrum dominanten Frequenz verknüpft sind [Boa92b], spiegeln auch die daraus konstruierten Netzwerke die mit dieser Frequenz verknüpften physiologischen Prozesse wider. Im Fall der Augen-zu-Bedingung ist der dominante Prozess der α -Rhythmus, der sich durch rhythmische Aktivität im α - und β_1 -Band auszeichnet. Prozesse, die im Hintergrund – in anderen Frequenzbändern – stattfinden, wie beispielsweise der epileptische Prozess können dann mit Analysemethoden, die auf der Hilberttransformation aufbauen, nicht optimal erfasst werden. Allerdings ist es nicht immer möglich, physiologische oder pathologische Aktivität mit einem bestimmten Frequenzband zu verknüpfen. Daher kann es sinnvoll sein, Signale, von denen angenommen werden kann, dass sie der dominierende Prozess sind und die mit der dominanten Frequenz im Spektrum verknüpft werden können, mithilfe der Hilberttransformation frequenzadaptiv zu analysieren [OL07]. Für Signale, die mit einem bestimmten Frequenzband assoziiert werden können und die möglicherweise nicht der dominante Prozess im Messzeitraum sind, kann eine frequenzselektive Analyse geeigneter sein. So waren die Unterschiede zwischen funktionellen Netzwerken epileptischer und nicht-epileptischer Gehirne im δ -Band deutlicher als mit einer nicht frequenzselektiven Analyse.

Transferfunktion. Die Wahl der Transferfunktion, mit der aus Interaktionsmatrix die Adjazenzmatrix des funktionellen Netzwerks berechnet wird, hatte einen vergleichsweise großen Einfluss auf die Unterscheidbarkeit physiologischer und pathophysiologischer Zustände mit netzwerkspezifischen Kenngrößen. So war der Unterschied zwischen der Augen-auf- und der Augen-zu-Bedingung in binären Netzwerken deutlicher als in gewichteten, aber epileptische Gehirne ließen sich von nicht-epileptischen besser mithilfe von gewichteten Netzwerken unterscheiden. Für die Zentralitätsmaße hing der Unterschied zwischen den beiden Vigilanzzuständen weniger deutlich von der verwendeten Transferfunktion ab. Insbesondere waren die Veränderungen aufgrund unterschiedlicher Vigilanzzustände für die beiden gewichteten Netzwerktypen WN_O und WN_R großteils ähnlich. Jede der hier verwendeten Konstruktionsregeln hat ihre eigenen Schwächen und Begrenzungen. In den gewichteten Netzwerken ist jede Kante realisiert, wenn auch eventuell mit einem schwachen Gewicht. Dies kann zu einer nur geringeren Variabilität der Netzwerk-kenngrößen führen und damit auch zu einem geringeren Kontrast zwischen den beiden Vigilanzzuständen. Für binäre Netzwerke hingegen ist a priori nicht klar, wie der Schwellenwert zu wählen ist. Ein zu hoher Schwellenwert führt zu einem Verlust wichtiger Kanten, ein zu niedriger kann dazu führen, dass die wichtigen Netzwerkstrukturen nicht mehr erkannt werden. In beiden Fällen kommt es zu einem Informationsverlust. Bei der Konstruktion von binären Netzwerken mit vorgegebenem mittlerem Grad k ist die Wahl von k in einem bestimmten Bereich

willkürlich, so dass die Analyse für einen größeren Bereich von k durchgeführt werden muss. Darüber hinaus kann es dazu kommen, dass das resultierende Netzwerk nicht verbunden ist, was die Interpretation der Netzwerkkenngößen – insbesondere der mittleren kürzesten Pfadlänge – erschwert. Bei verbundenen binären Netzwerken BN_c sind hingegen die oft sehr hohe Anzahl von Verbindungen sowie die aufwendige Schwellenwertsuche und die Vergleichbarkeit von Netzwerken mit unterschiedlicher Anzahl von Kanten [vWSD10] die größten Probleme. Das Problem der Schwellenwertsuche kann umgangen werden, indem mithilfe statistischer Tests überprüft wird, ob das Interaktionsmaß auf einem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von Null verschieden ist und nur dann in eine Kante übersetzt wird [KECK09, DZMK09a, BHL10, ZFB10, VMS⁺11]. Dies beinhaltet allerdings eine Vielzahl von Vergleichen und für eine verlässliche Bestimmung sind geeignete Methoden aus der multivariaten Statistik erforderlich [BHL10]. Darüber hinaus sind geeignete Nullmodelle der Zeitreihen erforderlich [SS00, TRK⁺06]. Ein Vergleich verschiedener, auf diese Art konstruierter, funktioneller Netzwerke ist allerdings nicht ohne Probleme, da diese jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Kanten aufwiesen, selbst wenn sie aus dem gleichen Experiment stammten. Für gewichtete Netzwerke kann die Kantengewichtsverteilung einen starken Einfluss auf die Struktur des Netzwerks haben [Ans10, AL11]. Während bei WN_O - und WN_s -Netzwerke die Kantengewichtsverteilung der Verteilung der Einträge der Interaktionsmatrix \mathcal{I} (evtl. mit verändertem Mittelwert) entspricht, ist die Kantengewichtsverteilung der WN_R -Netzwerke durch das Rangordnungsverfahren bei der Erstellung einer Gleichverteilung im Intervall $[0,1]$ gegeben. Motiviert durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in [Ans10, AL11] Surrogate für vollständige, gewichtete Netzwerke entwickelt. Mithilfe dieser Surrogate konnte gezeigt werden, dass einige, der in diesem Kapitel gefundenen Unterschiede zwischen Vigilanzzuständen bzw. zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen auf Eigenschaften der Kantengewichtsverteilung zurückzuführen sind. Darüber hinaus konnte durch Normierung der mittleren kürzesten Pfadlänge auf die der Surrogatnetzwerke eine verbesserte Differenzierbarkeit zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen erreicht werden. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Ähnlichkeit der Zentralitätsmaße für WN_O - und WN_R -Netzwerke ist ein Hinweis darauf, dass die Kantengewichtsverteilung bei der Untersuchung von Veränderungen der knotenspezifischen Kenngrößen aufgrund von Vigilanzzuständen nur eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist notwendig den Einfluss des Konstruktionsprozesses auf die Netzwerkstruktur besser zu verstehen. Eine Weiterentwicklung von Surrogaten und Netzwerkmodellen kann ein möglicher Weg dazu sein.

Methoden zur Messung von Zentralität Es wurden drei unterschiedliche Ansätze zur Messung von Zentralität verwendet. Dabei zeigte sich, dass in vielen

Fällen Degree- und Closeness-Centrality eine ähnliche räumliche Verteilung aufwiesen, während die räumliche Verteilung der Betweenness-Centrality davon deutlich abwich. Die Degree-Centrality, die Closeness-Centrality und die Betweenness-Centrality zählen zu den drei am weitesten verbreiteten Maßen für Zentralität. Darüber hinaus sind sie sensitiv auf unterschiedliche Eigenschaften der Wegstruktur durch das Netzwerk [BE06]. Obwohl Degree- und Closeness-Centrality auf unterschiedlichen Eigenschaften von bestimmten Pfaden im Netzwerk (Länge bzw. Anzahl der Pfade) beruhen, so charakterisieren jedoch beide die Rolle eines Knoten als Start- oder Endpunkt von Pfaden. Die Betweenness-Centrality hingegen charakterisiert die Rolle eines Knoten als Mitglied auf kürzesten Pfaden durch das Netzwerk. Für binäre Netzwerke mit acht oder weniger Knoten sind auch tatsächlich Degree- und Closeness-Centrality stärker miteinander korreliert als Degree- und Betweenness-Centrality oder Closeness- und Betweenness-Centrality [Nak90]. Da Degree-Centrality und Closeness-Centrality die Wichtigkeit eines Knotens in einer zusammenhängenden Gruppe von Knoten beschreiben, lässt sich die Zentralität einzelner Knoten nur dann sinnvoll interpretieren, wenn das Netzwerk aus einer zusammenhängenden Gruppe von Knoten besteht und nicht aus mehreren, nur schwach miteinander verbundenen Substrukturen [BE06]. In der Literatur werden solche Substrukturen als Cohesive Subgroups, Cliques, Cluster, Communities oder Module bezeichnet [BLM⁺06, For10]. Netzwerke mit solchen Substrukturen, deren Knoten miteinander stark verbunden sind, aber mit weiteren Knoten aus dem Netzwerk nur schwach, werden als modular bezeichnet. Für modulare Netzwerke kann es deshalb sinnvoll sein, die Zentralität eines Knotens mit Degree- oder Closeness-Centrality innerhalb seiner Substruktur zu beschreiben. Die Betweenness-Centrality hingegen beschreibt die Auswirkungen der Entfernung des Knoten auf den Zusammenhalt des Netzwerks. Sie ist insbesondere hoch für Knoten, die auf Pfaden liegen, die zwei Substrukturen des Netzwerks miteinander verbinden und ist daher geeignet, die Zentralität von Knoten in modularen Netzwerken zu beschreiben. Zentralitäten beschreiben die Wichtigkeit eines individuellen Knotens für den Netzwerkzusammenhalt. Für die Bedeutung eines Knotens im Netzwerk und als zusätzliche Information für die Netzwerkstruktur kann es sinnvoll sein, stark zusammenhängende Subgruppen von Knoten ausfindig zu machen [BE06, For10] oder abzuschätzen, beispielsweise mithilfe der sogenannten Modularity, inwieweit das untersuchte Netzwerk modular ist [NG04]. Zahlreiche Untersuchungen struktureller und funktioneller Hirnnetzwerke mit (f)MRT-Aufnahmen, geben Hinweise darauf, dass das menschliche Gehirn ein modulares Netzwerk ist (siehe z.B. für eine Übersicht [SCMH04, BS09, KHK10, Spo11]). Inwieweit dies auch für funktionelle Netzwerke aus Messungen neuronale Aktivität an der Kopfoberfläche mit EEG und MEG gilt, bleibt noch zu klären.

α -Rhythmus. Es konnte gezeigt werden, dass der α -Rhythmus während der Augen-zu-Bedingung mit einer reguläreren, gitterartigeren Topologie der funktionellen Netzwerke verbunden war. Auch während anderer rhythmischer Aktivität verschiedener Hirnregionen, wie im Nicht-REM-Schlaf [FRB⁺07, FRB⁺08] oder während epileptischer Anfälle [WLG06, PBS07, SBH⁺08, KKK08, PDB⁺09] wurde eine eher gitterartigen Struktur der funktionellen Netzwerke im Vergleich zum Wachzustand bzw. Perioden vor Anfallsbeginn beobachtet. Die beobachtete erhöhte Degree-Centrality frontaler Regionen in gewichteten Netzwerken ist mit den Beobachtungen in [INv05] konsistent. Die Autoren untersuchten die räumliche Verteilung der mittleren Phasenkohärenz ρ zwischen Zeitreihen von 64 EEG-Sensoren während des Ruhezustandes mit geschlossenen Augen. Dabei wurde eine erhöhte mittlere Phasenkohärenz zwischen okzipitalen und parietalen Hirnregionen und zwischen frontalen Hirnregionen beobachtet. Zusätzlich war die mittlere Phasenkohärenz zwischen okzipitalen und frontalen Hirnregionen höher als beispielsweise zwischen okzipitalen und zentralen Hirnregionen. In der vorliegenden Arbeit wurde beobachtet, dass die Betweenness-Centrality während der Augen-zu-Bedingung für am Hinterkopf liegende Hirnregionen zunahm. Dies deutet darauf hin, dass der α -Rhythmus die Funktion hat, in Abwesenheit visueller Eingangssignale das funktionelle Netzwerk aus verschiedenen kortikalen Hirnregionen zusammen zu halten. Beim Vorhandensein visueller Eingangssignale (geöffnete Augen) schienen die betroffenen Hirnregionen eine „Brückenfunktion“ weniger stark wahrzunehmen. Degree- und Closeness-Centrality der mit dem α -Rhythmus assoziierten Hirnregionen nahmen während der Augen-zu-Bedingung ab. Möglicherweise dienen die mit dem α -Rhythmus assoziierten Hirnregionen während der Augen-zu-Bedingung als Verbindung zwischen zwei oder mehreren globalen Subgruppen des funktionellen Netzwerks, liegen allerdings selber eher am Rand dieser Subgruppen. Diese Beobachtung ist konsistent mit der mit netzwerkspezifischen Kenngrößen beobachteten gitterartigeren Struktur während geschlossener Augen.

Epileptischer Prozess. Epileptische Gehirne wiesen im Vergleich zu nicht-epileptischen eine regulärere, gitterartigere Topologie der funktionellen Netzwerke auf. Da alle Patienten in dieser Studie medikamentös behandelt wurden, ist nicht auszuschließen, dass die beobachteten Unterschiede zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen auch auf die Wirkung der antiepileptischen Medikamente zurückzuführen ist. Allerdings erhielten alle Patienten sehr verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die meisten von ihnen nahmen sogar eine Kombination aus zwei oder mehr verschiedenen Medikamenten ein. Aufgrund der Verschiedenartigkeit der Medikamente und trotz der verschiedenen Ausprägungen der chronischen fokalen Epilepsien, ist es unwahrscheinlich, dass die beobachtete stärkere Ausprägung von funktionell kurzreichweitigen Verbindungen nur

auf die Einnahme der Medikamente zurückzuführen ist. Ein Einfluss des epileptischen Prozesses auf Eigenschaften funktioneller Hirnnetzwerke ist anzunehmen. Die hier erzielten Ergebnisse sind bis zu einem gewissen Grad vergleichbar mit Ergebnissen, die bei der Analyse von funktionellen Netzwerke während und kurz vor Anfällen erzielt wurden. Verschiedene Studien geben Hinweise darauf, dass das funktionelle Netzwerk regulärer wird, wenn der epileptische Prozess in den Vordergrund tritt und es zu einem Anfall kommt [WLG06, PBS07, SBH⁺08, KKK08, PDB⁺09].

In nur wenigen Studien wurde die funktionelle Zentralität von Hirnregionen untersucht, die mit dem epileptischen Prozess assoziiert sind [MS08, GBBC10, BCH⁺11, WWH11]. Aus Untersuchungen an strukturellen Hirnnetzwerken sowie aus Modellstudien ergeben sich aber Hinweise darauf, dass epileptogene Strukturen eine veränderte Verbindungsstruktur aufweisen, welche mit der Empfänglichkeit für synchronisierte neuronale Aktivität und damit auch für Anfallsaktivität einhergeht [MS08, GBBC10, BCH⁺11]. Untersuchungen an funktionellen Netzwerken aus fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand weisen darauf hin, dass auch im funktionellen Netzwerk die Rolle epileptogener Areale im Vergleich zu gesunden verändert ist [BDD⁺09, LLL⁺11]. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Lokalisation des epileptischen Fokus und Hirnregionen mit – im Vergleich zur Kontrollgruppe – besonders zentralen oder besonders wenig zentralen Hirnregionen gefunden werden. Dies kann daran liegen, dass in vielen Fällen die Aktivität des epileptischen Fokus nur teilweise mit dem Oberflächen-EEG erfasst werden kann. Darüber hinaus könnte der Einfluss des epileptischen Prozesses zu gering sein, um auf Einzelfallebene aufgelöst werden zu können. Aufgrund der Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder und insbesondere der unterschiedlichen Fokuslokalisationen der hier untersuchten Patienten war eine Mittelwertbildung über die Patientengruppe für die knotenspezifischen Kenngrößen nicht möglich. Eine Studie mit einer homogenen Patientengruppe könnte hier Aufschluss geben.

Der Konstruktionsprozess funktioneller Hirnnetzwerke, von der Aufzeichnung neuronaler Aktivität bis zur verwendeten Transferfunktion, ist komplex und die vorliegende Arbeit weist auf viele noch ungelöste Probleme in diesem Zusammenhang hin. Insbesondere zeigt sie, dass bisher veröffentlichte Ergebnisse früherer Untersuchungen funktioneller Hirnnetzwerke nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Unter Berücksichtigung der hier untersuchten Einflussfaktoren war es allerdings möglich neue Erkenntnisse über Hirnfunktionen zu gewinnen. So konnten die den α -Rhythmus generierenden Hirnregionen als wichtig für die Aufrechterhaltung des funktionellen Netzwerks in Abwesenheit visueller Eingangssignale charakterisiert werden. Daher ist zu erwarten, dass die Analyse funktioneller Netzwerke während komplexerer Hirnfunktionen, die das Zusammenspiel verschiedener spezialisierter Hirnregionen erfordern, zu neuen Erkenntnissen über die Funktionsweise des menschlichen Ge-

4. Einfluss des Konstruktionsprozesses

hirns führt. Im nächsten Kapitel 5 wird Lernen als ein Beispiel für einen solchen Prozess mit des Netzwerkansatzes untersucht.

5. Funktionelle Netzwerke während kognitiver Prozesse

Neben der Zuordnung einzelner Hirnregionen zu spezifischen Funktionen rücken in den letzten Jahren immer mehr die strukturellen und funktionellen Beziehungen der für bestimmte kognitive Aufgaben als wichtig angesehenen Hirnregionen in den Vordergrund des Interesses [BM10]. Insbesondere höhere Hirnfunktionen wie Planen, Aufmerksamkeit und Gedächtnisbildung erfordern das Zusammenspiel verschiedener spezialisierter Hirnregionen [RPBS07, SR07, DBB⁺08, BM10]. An Lernprozessen sind eine Vielzahl verschiedener Hirnstrukturen, sowohl in der Großhirnrinde als auch in tieferliegenden Strukturen wie Basalganglien, Kleinhirn und Zwischenhirn, beteiligt. Beispielsweise sind die im mesialen Schläfenlappen gelegenen Strukturen wie der Hippokampus sowie benachbarte Strukturen wie die entorhinalen, perirhinalen und parahippokampalen Kortizes sowie neokortikale Strukturen am Aufbau und Abruf semantischer Erinnerungen beteiligt [SZM91, KSJ00, Hen10]. Strukturelle und funktionelle Verbindungen (Konnektivität), die für die erfolgreiche Speicherung und Abruf von Informationen verantwortlich sind, wurden vielfach mit Verfahren identifiziert und untersucht, die auf der Magnetresonanztomographie basieren [VLRM01, VP08]. Dabei konnte u. a. eine unterschiedliche funktionelle Konnektivität in Ruhebedingungen und während einer Aufgabe, die das Arbeitsgedächtnis aktiviert, gefunden werden [HDS⁺06, Ham10]. Mithilfe des EEGs kann nur die Aktivität eines kleinen Teils des zum Aufbau und Abruf von Erinnerungen benötigten Netzwerkes von Hirnregionen gemessen werden. Zahlreiche Studien, in denen an der Kopfoberfläche transiente elektrische Potentiale (sogenannte *event-related potentials (ERPs)*), die mit Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht werden können, zeitlich hochaufgelöst gemessen wurden [VP08], legen trotzdem nahe, dass gedächtnisbezogene Prozesse mithilfe des Oberflächen-EEGs detektierbar sind. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise darauf, dass kognitive Prozesse wie Informationsspeicherung und -abruf, mit funktionellen Netzwerken beschrieben werden können, die aus Aufzeichnungen neuronaler Aktivität an der Kopfoberfläche konstruiert wurden [MPS⁺06b, FAC⁺08a, MVT⁺09, DSL⁺11, VMS⁺11]. So wurde gezeigt, dass netzwerkspezifische Kenngrößen geeignet sind, um funktionelle Hirnnetzwerke während Lernprozessen zu charakterisieren [FAC⁺08a, SZLD⁺11]. Die in diesen Studien verwendeten Methoden zu Erstellung dieser Netzwerke sind jedoch

nur bedingt mit der in dieser Arbeit angewandten zu vergleichen.

Im Folgenden wird untersucht, wie sich Prozesse, die mit Speicherung und Abruf semantischer Informationen zusammenhängen, auf die Struktur funktioneller Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen auswirken und ob dadurch ein vertieftes Verständnis dieser Prozesse erzielt werden kann. Die Struktur der funktionellen Netzwerke wird mit den netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge L und Clusterkoeffizient C und den knotenspezifischen Kenngrößen Degree-Centrality Z^D , Closeness-Centrality Z^C und Betweenness-Centrality Z^B charakterisiert. Als Datengrundlage dienen die in Kapitel 3.3.2 vorgestellten EEG-Aufzeichnungen.

5.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse

Der erwartete Einfluss der Lernprozesse auf netzwerkspezifische Kenngrößen ist gering im Vergleich zum Einfluss des Vigilanzzustandes, der ja bereits in den Aufzeichnungen neuronaler Aktivität erkennbar ist. Um statistisch signifikante Aussagen erzielen zu können ist es sinnvoll, möglichst viele Personen in die Studie miteinzubeziehen. In Kapitel 4 wurde gezeigt, dass für den Clusterkoeffizienten C und die mittlere kürzeste Pfadlänge L von binären Netzwerken BN_k (für $k > 3$), welche aus EEG-Aufzeichnungen mit physikalischer Referenz konstruiert wurden, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachweisbar waren, aber trotzdem verschiedene Vigilanzzustände unterschieden werden konnten. Voruntersuchungen ergaben, dass auch für die in diesem Abschnitt untersuchten Verhaltensbedingungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachweisbar waren. Daher wurden für die Analyse mit netzwerkspezifischen Kenngrößen die Patienten- und die Kontrollgruppe zu einer Gruppe zusammengefasst. Für die Zentralitätsmaße war es nicht möglich Patienten- und Kontrollgruppe zusammenzufassen, da ein lokaler Einfluss des epileptischen Fokus nicht ausgeschlossen werden konnte.

Da a priori nicht klar war, ob sich die untersuchten Gedächtnisprozesse in einem Frequenzband besonders deutlich widerspiegeln, wurden die Interaktionsstärken fensterweise mit der mittleren Phasenkohärenz frequenzadaptiv geschätzt, sofern nicht anders angegeben. Ein Fenster umfasste dabei 4096 Datenpunkte, welches einer Dauer von 16,1s entspricht. Für jedes Fenster f wurden paarweise die Interaktionsstärke berechnet. Aus den Interaktionsmatrizen \mathcal{I} wurden dann binäre Netzwerke BN_k mit einem festen mittleren Grad k ($k \in \{4,5,6,7\}$) konstruiert. Für jedes Fenster f wurden die Netzwerkcharakteristika mittlere kürzeste Pfadlänge $L(f)$ und der Clusterkoeffizient $C(f)$ sowie für alle Knoten i die Degree-Centrality

Z_i^D , die Closeness-Centrality Z_i^C und die Betweenness-Centrality Z_i^B berechnet. Anschließend wurde für alle Experimentbedingungen ein zeitlicher Mittelwert $\langle L \rangle$, $\langle C \rangle$, $\langle Z_i^D \rangle$, $\langle Z_i^C \rangle$ und $\langle Z_i^B \rangle$ der Netzwerkkenngrößen gebildet.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen

In den Abbildungen 5.1 und 5.2 sind exemplarische Zeitverläufe der netzwerkspezifischen Kenngrößen C und L für jeweils eine Kontrollperson und einen Epilepsiepatienten dargestellt. Sowohl der Clusterkoeffizient als auch die mittlere kürzeste Pfadlänge zeigten eine deutliche Variation über den Zeitverlauf hinweg. Für die Kontrollperson nahm der Clusterkoeffizient C niedrigere Werte während der Aquisitionsbedingung E_1 , Ruhebedingung R_2 sowie während der Abfragebedingungen A_1 , A_2 und A_3 im Vergleich zu den übrigen Bedingungen an. Für den Epilepsiepatienten war während der Abfragebedingungen A_2 und A_3 ein geringeres Niveau von C zu beobachten. Für die Kontrollperson wurde während der Aquisitionsbedingung E_1 und den Abfragebedingungen A_2 und A_3 ein geringerer Wert für L beobachtet als während der übrigen Experimentbedingungen. Für den Epilepsiepatienten wurde im Vergleich zur Ruhebedingung R_A ein höherer Wert für L während der Ruhebedingungen R_2 und R_3 sowie der Aquisitionsbedingung E_1 und der Abfragebedingung A_2 beobachtet.

Die Ergebnisse einer Gruppenstatistik der zeitlichen Mittelwerte $\langle L \rangle$ und $\langle C \rangle$ für die jeweiligen Aquisitions-, Abfrage- und Ruhebedingungen für $BN_{k=4}$ -Netzwerke aus EEG-Aufnahmen mit physikalischer Referenz sind in Abbildung 5.3 dargestellt. Sowohl $\langle L \rangle$ als auch $\langle C \rangle$ nahmen während aller Experimentbedingungen, in denen die Studienteilnehmer aufgefordert wurden, etwas aufzuschreiben (E_1 , A_1 , A_2 und A_3), niedrigere Werte an als für die übrigen Bedingungen. Im Folgenden werden die Experimentbedingungen E_1 , A_1 , A_2 und A_3 als *Schreiben* und die übrigen Experimentbedingungen als *Nicht-Schreiben* bezeichnet. Eine Analyse der zeitlichen Mittelwerte $\langle L \rangle$ und $\langle C \rangle$ getrennt nach Schreiben und Nicht-Schreiben zeigte, dass die Mediane \tilde{L}_S und \tilde{C}_S für Schreiben signifikant kleiner waren als die Mediane \tilde{L}_{nS} und \tilde{C}_{nS} für Nicht-Schreiben (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$, vgl. Abbildung 5.4). Für andere Werte von k war Vergleichbares zu beobachten. Der μ -Rhythmus, der Ruherhythmus des motorischen Systems, kann hauptsächlich im α -Band beobachtet werden. Eine Wiederholung der Analyse mit $BN_{k=5}$ -Netzwerken aus frequenzselektiver Phasenextraktion im α -Band zeigte, dass die Unterschiede zwischen Schreiben

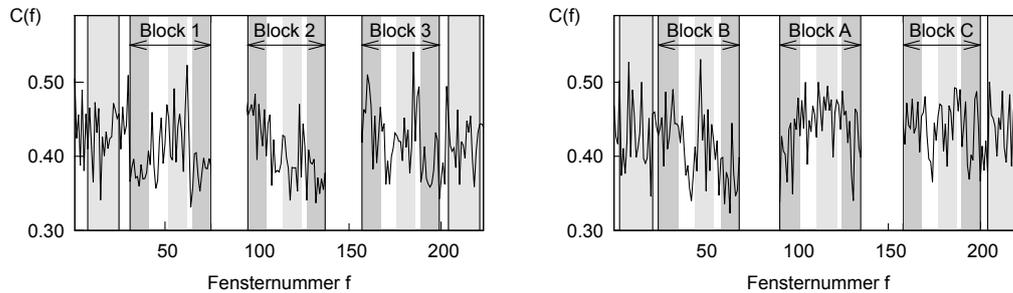


Abbildung 5.1.:

Exemplarische Zeitverläufe des Clusterkoeffizienten C während der Durchführung der neuropsychologischen Tests für eine Kontrollperson (links) und einen Epilepsiepatienten (rechts) für $BN_{k=4}$ -Netzwerke. Während der Pausen zwischen den drei Experimentblöcken, in denen die Aufzeichnung zwar weiterlief, aber die Daten aufgrund von Bewegungsartefakten nicht verwendbar waren, ist das Zeitprofil unterbrochen. Hellgrau markiert sind die Ruhebedingungen zu Beginn R_A der Aufzeichnung, nach Ende der Aufzeichnung R_B und während jeden Blockes R_1, R_2 und R_3 , dunkelgrau sind die Aquisitionsbedingungen E_1, E_2 und E_3 zu Beginn jedes Blocks und die Abfragebedingungen A_1, A_2 und A_3 am Ende jedes Blocks gekennzeichnet. Für die Bezeichnung der einzelnen Experimentbedingungen siehe Abschnitt 3.3.2 und Abbildung 3.9.

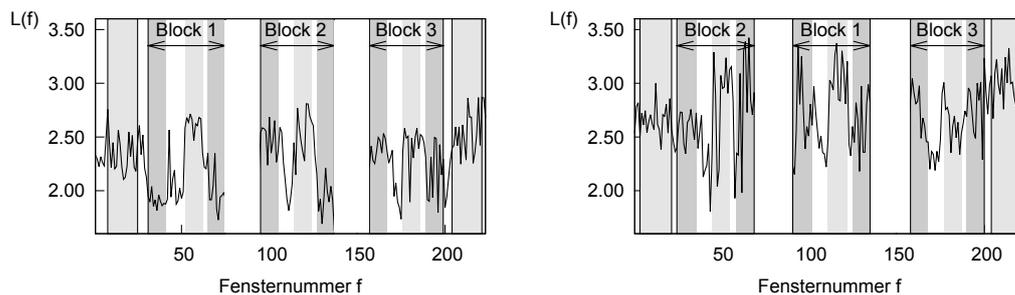
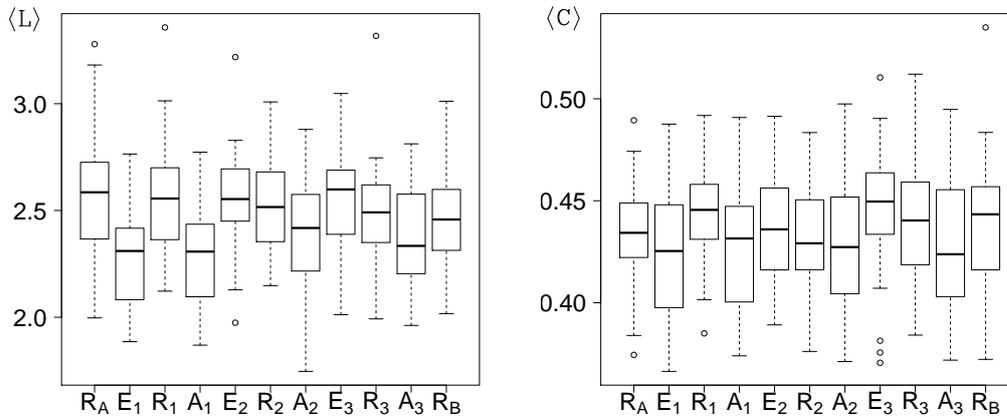


Abbildung 5.2.:

Wie Abbildung 5.1, jedoch für die mittlere kürzeste Pfadlänge L .

**Abbildung 5.3.:**

Ergebnisse der Gruppenstatistik der netzwerkspezifischen Kenngrößen $\langle L \rangle$ (links) und $\langle C \rangle$ (rechts) für jede Aquisitions-, Abfrage- und Ruhebedingungen für $\text{BN}_{k=4}$ -Netzwerke aus EEG-Aufnahmen mit physikalischer Referenz. Die waagerechten Striche kennzeichnen die Mediane, die Boxen das erste bzw. dritte Quartil. Die Fehlerbalken erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum der Verteilung, aber maximal bis zum Anderthalbfachen des Interquartilabstandes. Einzelne Ausreißer sind mit Kreisen gekennzeichnet.

und Nicht-Schreiben im α -Band genauso gut oder besser erfasst werden konnten.

Aufgrund des Einflusses der motorischen Tätigkeit des Schreibens auf die mittlere kürzeste Pfadlänge und den Clusterkoeffizienten funktioneller Netzwerke ist es für die Detektion eines möglichen Einflusses kognitiver Prozesse auf diese Kenngrößen sinnvoll, nur Verhaltensbedingungen ohne motorische Tätigkeit miteinander zu vergleichen. Diese Bedingungen sind alle Ruhebedingungen sowie die Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 . Zur Auflösung kleinerer Effekte könnten alle Ruhebedingungen zusammengefasst werden. Eine Varianzanalyse (ANOVA) ergab, dass sich für $k \in \{4, 5\}$ die Gruppenmittelwerte \bar{L} für die verschiedenen Ruhebedingungen unterscheiden (siehe auch Abbildung 5.5). Für $k \in \{6, 7\}$ und \bar{C} traf dies nicht zu. Somit konnte ein möglicher Einfluss der vorhergehenden kognitiven Aufgaben auf die Struktur funktioneller Hirnnetzwerke während der nachfolgenden Ruhebedingungen nicht ausgeschlossen und die verschiedenen Ruhebedingungen nicht zusammengefasst werden. Im Folgenden werden daher die netzwerkspezifischen Kenngrößen \bar{L} und \bar{C} während der Aquisitionsbedingungen mit denen der Ruhebedingung zu Experimentbeginn R_A verglichen.

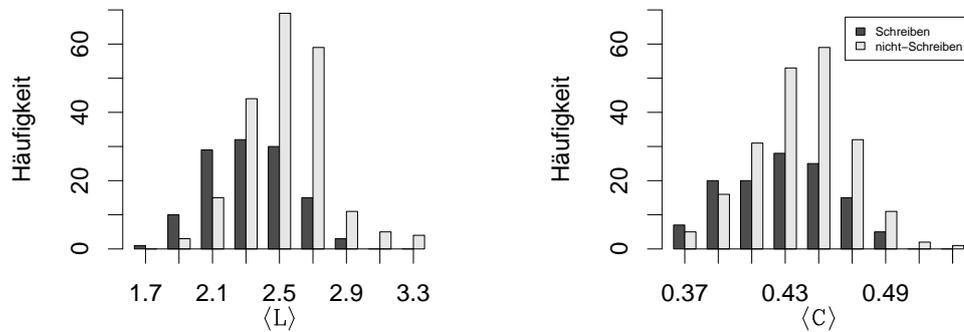


Abbildung 5.4.:

Häufigkeitsverteilungen der Mittelwerte der netzwerkspezifischen Kenngrößen $\langle L \rangle$ (links) und $\langle C \rangle$ (rechts) für Versuchsbedingungen, in denen geschrieben bzw. nicht geschrieben wird.

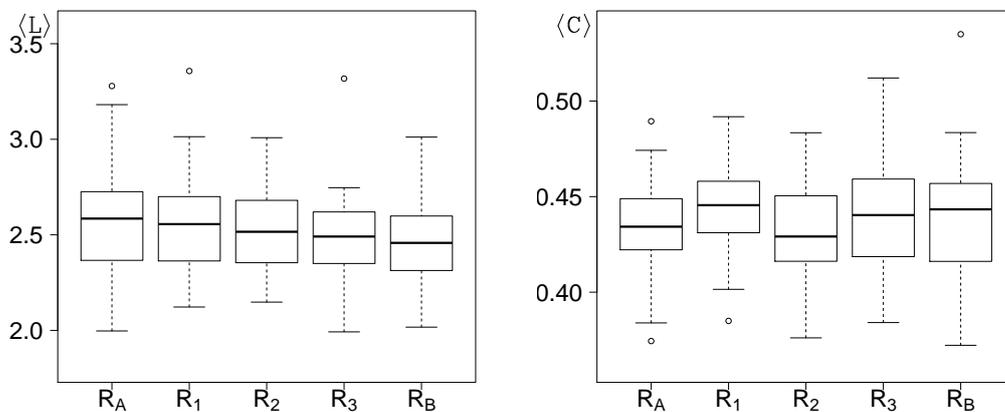
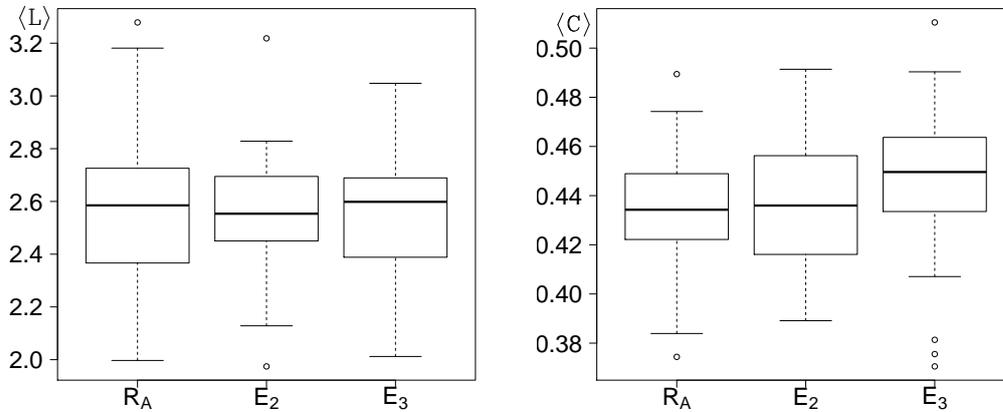


Abbildung 5.5.:

Wie Abbildung 5.3, jedoch für alle Ruhebedingungen. Eine Varianzanalyse ergab, dass mindestens zwei Gruppenmittelwerte über $\langle L \rangle$ unterschiedlich waren (ANOVA, Greenhouse-Geiser- und Huynh-Feldt-Korrektur auf Sphäritätsverletzung, $p < 0,05$). Für $\langle C \rangle$ konnte dies nicht beobachtet werden.

**Abbildung 5.6.:**

Wie Abbildung 5.3, jedoch für Ruhebedingung R_A und Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 . Mindestens zwei Gruppenmittelwerte \bar{C} über R_A , E_2 und E_3 waren nicht identisch, für \bar{L} galt dies nicht (ANOVA, Greenhouse-Geiser und Huynh-Feldt-Korrektur auf Sphärizitätsverletzung, $p < 0,05$).

Eine Varianzanalyse (ANOVA) ergab, dass sich für $BN_{k=4}$ -Netzwerke mindestens zwei der Mittelwerte \bar{C} der Ruhebedingung R_A sowie der Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 unterschieden ($p < 0,05$, vgl. Abbildung 5.6). Für eine höhere Wahl von k und für \bar{L} konnte kein Unterschied der Mittelwerte beobachtet werden (ANOVA, $p < 0,05$). Mit einem paarweisen Vergleich der Verteilungen von $\langle C \rangle$ für $BN_{k=4}$ -Netzwerke konnte ein signifikanter Unterschied zwischen R_A und E_3 sowie E_2 und E_3 detektiert werden (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$). Da die interindividuelle Variabilität in den verschiedenen Experimentbedingungen vergleichsweise hoch war und insbesondere höher war als potentielle Mittelwertunterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen, wird im Folgenden die relative Abweichung von $\langle C \rangle$ und $\langle L \rangle$ während E_2 bzw. E_3 von $\langle C \rangle$ und $\langle L \rangle$ während R_A analysiert. Dazu werden folgende Größen definiert:

$$L_a^* = \frac{\langle L \rangle_a - \langle L \rangle_{R_A}}{\langle L \rangle_{R_A}} \quad (5.1)$$

$$C_a^* = \frac{\langle C \rangle_a - \langle C \rangle_{R_A}}{\langle C \rangle_{R_A}}. \quad (5.2)$$

Dabei bezeichnen die Indizes $a \in \{E_1, E_2\}$ jeweils eine Aquisitionsbedingung. L^* und C^* sind nach Definition Größen für jeden Probanden. Die Gruppenmittelwerte über L^* bzw. C^* werden im Folgenden als \bar{L}^* bzw. \bar{C}^* bezeichnet.

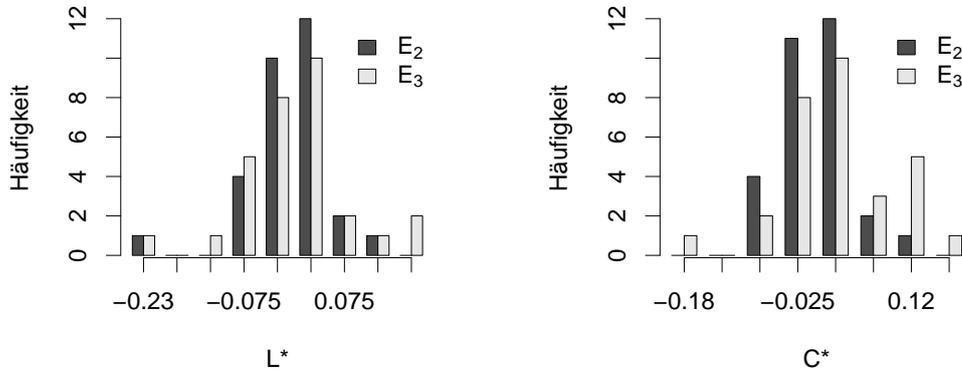


Abbildung 5.7.:

Häufigkeitsverteilungen der relativen Änderungen L^* und C^* für $\text{BN}_{k=4}$ -Netzwerke während der Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 .

In Abbildung 5.7 sind die Verteilungen von L^* und C^* von $\text{BN}_{k=4}$ -Netzwerken für E_2 und E_3 dargestellt. Dabei betragen die relativen Unterschiede C^* und L^* zwischen Ruhebedingung und Aquisitionsbedingungen bis zu 20%, aber die Mittelwerte lagen nahe bei Null. So war $\bar{L}^*_{E_2} = -0,3\%$ und $\bar{L}^*_{E_3} = -0,2\%$. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p > 0,05$). Für E_3 wurde mit $C^*_{E_3} = 2,9\%$ eine deutlich höhere Abweichung von der Ruhebedingung festgestellt als für die Aquisitionsbedingung in Block 2 ($\bar{C}^*_{E_2} = 0,2\%$) (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$). Für höhere Werte von k unterschieden sich $\bar{C}^*_{E_2}$ und $\bar{C}^*_{E_3}$ nicht (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p > 0,05$). Für \bar{L}^* konnte hingegen ein Unterschied zwischen $\bar{L}^*_{E_2}$ und $\bar{L}^*_{E_3}$ für $k = 7$ beobachtet werden (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$; $\bar{L}^*_{E_2} = -1,0\%$ und $\bar{L}^*_{E_3} = -2,4\%$).

Die Bedingungen E_2 und E_3 unterscheiden sich nur darin, dass in E_3 die Probanden aufgefordert wurden sich die Wörter zu merken, während das in E_2 nicht der Fall war. Ob der beobachtete erhöhte Clusterkoeffizient während E_3 tatsächlich mit der Absicht zu lernen verbunden und nicht auf Einflüsse der Mess- und Analyse-methode zurückzuführen ist, ist schwierig nachzuweisen. Ein Hinweis darauf wäre eine Korrelation zwischen $C^*_{E_3}$ mit der Anzahl N_3 der in der darauffolgenden Abfragebedingung A_3 erinnerten Wörter und keine Korrelation zwischen $C^*_{E_2}$ mit der Anzahl N_2 der in A_2 erinnerten Wörter. In Abbildung 5.8 ist C^* für $\text{BN}_{k=4}$ -Netzwerke während E_2 und E_3 gegen die Anzahl der erinnerten Wörter aufgetragen. Tatsächlich konnte eine signifikante Korrelation zwischen $C^*_{E_3}$ und N_3 nachgewiesen werden

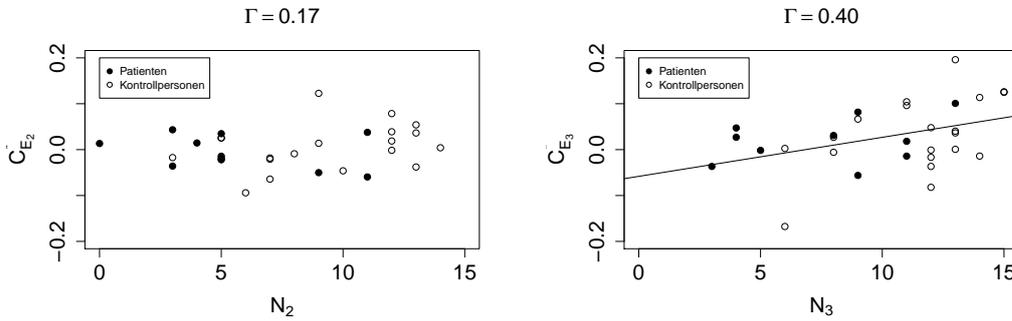


Abbildung 5.8.:

Korrelation von C^* während des Aquisitionsbedingungen E_2 und E_3 mit der Anzahl N_2 bzw. N_3 der während der Abfragebedingungen A_2 und A_3 in Block 2 bzw. Block 3 erinnerten Wörter. Im Titel angegeben ist der Korrelationskoeffizient Γ nach Pearson. Bei signifikanter Korrelation ($p < 0,05$) ist eine Fitgerade mit eingezeichnet.

(Korrelationskoeffizient nach Pearson $\Gamma = 0,4; p < 0,05$). Für $C_{E_2}^*$ konnte dies nicht beobachtet werden ($\Gamma = 0,17$, n.s.). Diese für $\text{BN}_{k=4}$ -Netzwerke beobachtete Korrelation konnte qualitativ auch für $\text{BN}_{k=5}$ -Netzwerke beobachtet werden, aber nicht für höhere Werte von k . Die Korrelation von C^* während E_3 mit der Anzahl später erinnerten Wörter, kann als Hinweis gewertet werden, dass der Clusterkoeffizient sensitiv für kognitive Prozesse ist, die mit der Absicht zu Lernen assoziiert werden können.

5.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen

Es werden die Differenzen der verschiedenen Aquisitions- und Abfragebedingungen zu Ruhebedingung R_1 analysiert. Für jeden Knoten i wird nun beispielsweise für die Degree-Centrality die Differenz wie folgt definiert:

$$\Delta\langle Z_i^D \rangle^X = \langle Z_i^D \rangle^X - \langle Z_i^D \rangle^{R_1}. \quad (5.3)$$

Dabei ist X ein Platzhalter für eine der Bedingungen E_1, E_2, E_3, A_1, A_2 und A_3 . Es wurde dann für jeden Knoten i der Mittelwert über die Mitglieder der Kontrollgruppe $\overline{\Delta Z_i^D}^X$ über $\Delta\langle Z_i^D \rangle^X$ berechnet. Mit dem Wilcoxon-Paardifferenzentest wurde dann überprüft, ob der Pseudomedian der Differenzen $\overline{\Delta Z_i^D}^X$ über alle Kontrollpersonen gleich Null ist ($p < 0,05$, Korrektur auf multiples Testen nach Benjamini-Hochberg). War dies der Fall wurde $\overline{\Delta Z_i^D}^X = 0$ gesetzt. Für die anderen Zentralitätsmaße wurde analog verfahren.

Da der motorische Prozess einen großen Einfluss auf die netzwerkspezifischen Kenngrößen der konstruierten funktionellen Netzwerke hatte, wird im Folgenden zunächst der motorische Prozess mithilfe der Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality analysiert. Wie in Kapitel 4 gezeigt, hatte die Wahl des Frequenzbandes einen deutlichen Einfluss auf die Zentralitätsmaße. Der mit motorischen Prozessen assoziierte μ -Rhythmus weist Frequenzen im α -Band (8 Hz bis 13 Hz) auf, und tatsächlich waren die Unterschiede der knotenspezifischen Kenngrößen zwischen Ruhezustand und motorischer Aktivität im α -Band am deutlichsten ausgeprägt. Im Folgenden werden nun die für das α -Band gewonnenen Werte für die Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality präsentiert. Da in vier verschiedenen Experimentbedingungen (E_1 , A_1 , A_2 und A_3) geschrieben wurde, können diese als verschiedene Realisierungen desselben Prozesses gelten. Dass die räumlichen Verteilungen von $\overline{\Delta Z_i^D}^X$, $\overline{\Delta Z_i^C}^X$ und $\overline{\Delta Z_i^B}^X$ für alle vier Experimentbedingungen ähnlich waren, ist ein Hinweis auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Es gab keine Unterschiede in der Degree-Centrality zwischen Schreiben und Nicht-Schreiben. Eine höhere Closeness-Centrality während der Schreibbedingungen konnte für Sensoren, die nicht am Rand der EEG-Haube lagen, beobachtet werden. Centrale und centroparietale Hirnregionen hatten eine geringere Betweenness-Centrality während des Schreibens (vgl. Abbildung 5.9).

Für die Aquisitionsbedingungen E_2 (inzidentelles Lernen) und E_3 (intentionales Lernen) konnten keine Unterschiede zur Ruhebedingung R_A gefunden werden: Keiner der Pseudomediane der Differenzen $\Delta\langle Z_i^D \rangle^{E_2}$, $\Delta\langle Z_i^D \rangle^{E_3}$, $\Delta\langle Z_i^C \rangle^{E_2}$, $\Delta\langle Z_i^C \rangle^{E_3}$, $\Delta\langle Z_i^B \rangle^{E_2}$ und $\Delta\langle Z_i^B \rangle^{E_3}$ war signifikant von Null verschieden (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$). Eine Wiederholung der Analyse mit den gewichteten Netzwerktypen WN_O und WN_R führte ebenfalls nicht zu einer verbesserten Charakterisierung der hier untersuchten Lernprozesse. Damit war es – anders als mit den netzwerkspezifischen Kenngrößen L und C – nicht möglich mit Zentralitätsmaßen Lernprozesse zu charakterisieren.

5.3. Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurden EEG-Aufnahmen einer aus gesunden Kontrollpersonen und Epilepsiepatienten zusammengesetzten Gruppe während kognitiver Aufgaben analysiert. Dazu wurden aus den EEG-Aufzeichnungen binäre Netzwerke BN_k mit festem mittleren Grad k konstruiert. Dabei dienten neben den netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge und Clusterkoeffizient auch erstmalig Zentralitätsmaße zur Charakterisierung der Netzwerkstruktur während der kognitiven Aufgaben.

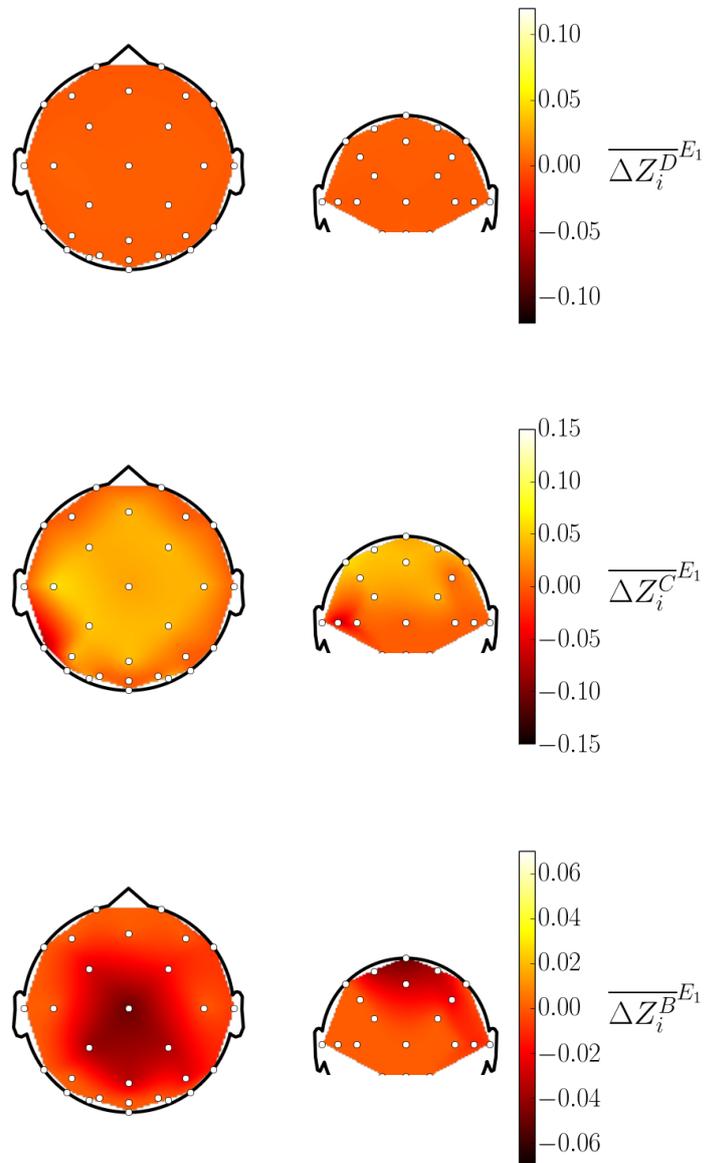


Abbildung 5.9.:

Gruppenmittelwerte $\overline{\Delta Z_i^D}^{E_1}$, $\overline{\Delta Z_i^C}^{E_1}$ und $\overline{\Delta Z_i^B}^{E_1}$ der Differenzen zwischen Aquisitionsbedingung E_1 und Ruhebedingung R_A über die Kontrollgruppe im α -Band.

Dabei zeigte sich, unabhängig vom gewählten mittleren Grad k , dass Schreiben während der Aquisitionsbedingung E_1 und während aller Abfragebedingungen einen deutlichen Einfluss auf die Netzwerkstruktur hatte. Die mittlere kürzeste Pfadlänge und der Clusterkoeffizient waren während der Experimentbedingungen ohne motorische Tätigkeit höher, d. h. die Topologie des funktionellen Netzwerkes war regulärer, also einem Gitter ähnlicher. Dazu wurde eine höhere Closeness-Centrality für Sensoren, die am wenigsten von Muskelartefakten beeinflusst waren (unterer Ring der EEG-Haube), und eine geringere Betweenness-Centrality zentraler und parieto-centraler Hirnregionen während motorischer Tätigkeit beobachtet. Möglicherweise übernimmt der μ -Rhythmus, der in zentralen Hirnregionen generiert wird, ähnlich wie der α -Rhythmus die Funktion, in Abwesenheit einer Aufgabe das funktionelle Netzwerk aus verschiedenen kortikalen Hirnregionen zusammenzuhalten. Dies könnte erklären, warum die Betweenness-Centrality während motorischer Tätigkeit geringer war.

In nur wenigen Studien wurde die Struktur funktioneller Hirnnetzwerke während motorischer Tätigkeit analysiert. In [BMLA⁺06] konnte in aus MEG-Aufzeichnungen konstruierten funktionellen Netzwerken keine signifikanten Unterschiede zwischen netzwerkspezifischen Kenngrößen im Ruhezustand und während einer einfachen motorischen Aufgabe gefunden werden. In [FAC⁺08b] wurden gerichtete und gewichtete funktionelle Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen während verschiedener Phasen der Ausführung einer einfachen Bewegung analysiert. Dabei wurden während der Bewegungsausführung eine erhöhte Anzahl langreichweitiger, aber insbesondere auch kurzreichweitiger Verbindungen beobachtet. Darüber hinaus wurde die cingulären motorischen Areale als besonders zentral im funktionellen Netzwerk identifiziert. Jedoch ist aufgrund der deutlich unterschiedlichen Netzwerkkonstruktion aus den EEG-Aufzeichnungen die Vergleichbarkeit von [FAC⁺08b] mit den hier vorgestellten Ergebnissen nicht gegeben.

Trotz der Tatsache, dass Lern- und Erinnerungsprozesse auch in tiefergelegenen, dem Oberflächen-EEG nicht direkt zugänglichen Hirnregionen stattfinden, konnte gezeigt werden, dass – bei geeigneter Wahl des mittleren Grades k – der Clusterkoeffizient während intentionalen Lernens deutlich höhere Werte annimmt als während der Ruhebedingung und während des inzidentellen Lernens. Die Änderung des Clusterkoeffizienten während des inzidentellen Lernens erlaubte sogar eine Vorhersage auf die spätere Abrufbarkeit des Gelernten. Dabei deutete eine höhere Abweichung des Clusterkoeffizienten auf einen höheren Lernerfolg hin. Die Abweichungen waren allerdings, wie erwartet, sehr klein (ca. 2 %). Eine Erhöhung des Clusterkoeffizienten könnte ein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten kleiner, eng miteinander verbundener Gruppen von Knoten sein. Eine Identifikation dieser Gruppen mithilfe geeigneter Verfahren [BLM⁺06, BE06, For10] könnte möglicherweise zu neuen Einsichten in die Funktionsweise des menschlichen Gehirns während Lernprozessen

führen. Eine Veränderung der mittleren kürzesten Pfadlänge und der Zentralitätsmaße konnte nicht beobachtet werden.

In der Literatur wurden für Netzwerkkenngößen in Bezug auf kognitive Prozesse unterschiedliche Effekte beschrieben. In [DSL⁺11] wurde eine Korrelation des Clusterkoeffizienten funktioneller Hirnnetzwerke aus MEG-Aufzeichnungen im Ruhezustand bei geschlossenen Augen mit der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder männlicher Probanden beschrieben. Für Frauen konnte keine derartige Korrelation gefunden werden. In [MVT⁺09] wurde ein geringerer Clusterkoeffizient während der Durchführung einer Rechenaufgabe als während des Ruhezustandes in funktionellen Netzwerke aus EEG-Aufzeichnungen gefunden. In [MPS⁺06b] wurden zwei Gruppen von gesunden Probanden unterschiedlicher Intelligenz und Schulbildung während eines einfachen Tests des Arbeitsgedächtnisses verglichen. Dabei wurde für die Gruppe mit geringerer Schulbildung ein höherer Clusterkoeffizient und eine geringere Pfadlänge festgestellt als für die Gruppe mit höherer Schulbildung. Daraus folgerten die Autoren, dass aufgrund der zur Erfüllung der Aufgabe höheren notwendigen Anstrengung der Gruppe mit geringerer Schulbildung eine eher Small-World-artige Topologie des funktionellen Netzwerkes notwendig sei. Diese wird von den Autoren als optimal angesehen. In der hier durchgeführten Studie konnten die Personen schlechter Wörter einspeichern und wieder abrufen, die während inzidentellen Lernens einen geringeren Anstieg oder sogar einen Abfall des Clusterkoeffizienten im Vergleich zur Ruhebedingung aufwiesen. Ob dieser Unterschied zufällig ist oder das Studiendesign (Vergleich zweier Gruppen im gleichen Zustand bzw. Vergleich zweier Zustände derselben Gruppe) dafür verantwortlich ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Auch in [VMS⁺11] konnte ein Unterschied der netzwerkspezifischen Kenngrößen zwischen Leseaufgaben mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad bei Kindern mit und ohne Leseschwierigkeiten festgestellt werden. Dabei waren die globale und die lokale Efficiency – Netzwerkkenngößen, welche der mittleren kürzesten Pfadlänge bzw. dem Clusterkoeffizienten ähneln – höher während der weniger anspruchsvollen Aufgabe. Die unterschiedliche Richtung der Abweichung des Clusterkoeffizienten bzw. der lokalen Efficiency in den verschiedenen Studien kann wahrscheinlich auf die verschiedenen verwendeten Netzwerkkonstruktionsregeln zurückgeführt werden. Insgesamt können die in diesem Kapitel präsentierten Ergebnisse als ein weiterer Beleg dafür aufgefasst werden, dass Lernprozesse Netzwerkphänomene sind, die viele verschiedene Hirnregionen miteinbeziehen. Darüber hinaus scheint insbesondere der Clusterkoeffizient geeignet zu sein, diese Netzwerkphänomene zu charakterisieren. Möglicherweise spiegelt die veränderte Topologie funktioneller Hirnnetzwerke, wie sie mit netzwerkspezifischen Kenngrößen charakterisiert werden kann, aber weniger den kognitiven Prozess an sich wider, sondern eher die nötige Anstrengung, um eine kognitive Aufgabe auszuführen.

Bei Lernprozessen sind viele Hirnregionen involviert, daher bieten sie sich besonders

an mit einem Netzwerkansatz beschrieben zu werden. Eine Identifikation besonders für die Lernprozesse wichtiger Hirnregionen konnte nicht erzielt werden. Möglicherweise ist gerade die Teilnahme vieler verschiedener Hirnregionen der Grund dafür, dass keine Hirnregion in den Vordergrund tritt und sich durch eine deutliche Änderung der Zentralität auszeichnet. Ein Prozess, bei dem es eine (oder wenige) ausgezeichnete Hirnregionen gibt, ist der epileptische Prozess bei fokalen Epilepsien. Hier ist bekannt, dass eine Hirnregion, der epileptische Fokus, ausgezeichnet ist in dem Sinne, dass in ihr die Anfälle beginnen und sie (im Vergleich zu nicht-epileptischen Gehirnen) auch anatomische Veränderungen aufweist. Im nächsten Kapitel 6 werden Ergebnisse aus der Analyse der Langzeitvariabilität funktioneller epileptischer Hirnnetzwerke präsentiert. Die Aufzeichnung neuronaler Aktivität mit implantierten Elektroden erlaubte dabei eine direkte, rauscharme, räumlich hochaufgelöste Messung des epileptischen Fokus. Neben der Frage, wie sich die Struktur funktioneller Hirnnetzwerke auf langen Zeitskalen ändert, wird dabei auch die Rolle des epileptischen Fokus im epileptischen Netzwerk untersucht.

6. Langzeitverhalten epileptischer Netzwerke

In den vorigen Kapiteln wurde gezeigt, dass Vigilanzzustände, motorische und kognitive Aufgaben sowie die Epilepsie Einfluss auf die Struktur funktioneller Hirnnetzwerke haben. Darüber hinaus wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass dies auch für personenspezifische Faktoren wie genetischen Einflüsse, Alter, Geschlecht oder auch kognitive Fähigkeiten sowie verschiedene hirnorganische Erkrankungen gilt (siehe [RPBS07, BB09, BS09, Bas10] für einen Überblick). Bei der Untersuchung funktioneller Netzwerke epileptischer Gehirne lag der Schwerpunkt der meisten bisherigen Studien auf der zeitlichen Entwicklung netzwerkspezifischer Kenngrößen in direkter zeitlicher Nähe zu epileptischen Anfällen. Dabei wurde sowohl bei fokalen als auch bei primär generalisierten Anfällen eine erhöhte Regularisierung der Netzwerktopologie während der Anfälle im Vergleich zum Zeitraum direkt vor und direkt nach dem Anfall beobachtet [WLG06, PBS07, SBH⁺08, KKK08, PDB⁺09]. Darüber hinaus wurden auch netzwerkspezifische Kenngrößen in Zeitintervallen untersucht, die nicht in direkter zeitlicher Nähe zu epileptischen Anfällen lagen (siehe [vDB⁺09, LZP⁺10, CVN⁺10] und auch Kapitel 4). In all diesen Studien wurden jedoch nur Aufzeichnungen neuronaler Aktivität mit einer Länge von nur einigen Sekunden bis zu mehreren Minuten analysiert. Über die Entwicklung der Netzwerkstruktur über einen längeren Zeitraum (Stunden bis Tage) hinweg ist bisher wenig bekannt.

Frühere Untersuchungen zeigten, dass Veränderungen in der iEEG-Dynamik, die möglicherweise prädiktiv für einen bevorstehenden Anfall sind, auf deutlich längeren Zeitskalen als einige Minuten beobachtet werden können [LE98, SWKD02, MKA⁺03, MKR⁺05, MAEL07, CLP⁺05, ISP⁺05, LSN⁺05, SKC⁺06, KFL⁺10]. Da sich verschiedene physiologische Zustände in der Topologie funktioneller Netzwerke aus Aufnahmen neuronaler Aktivität an der Kopfoberfläche widerspiegeln, wie in Kapitel 4 und 5 dargestellt, ist zu vermuten, dass die Topologie funktioneller Netzwerke aus iEEG-Aufnahmen auch durch diese beeinflusst wird. In diesem Kapitel wird nun zum einen der Frage nachgegangen, ob eine zeitaufgelöste Analyse netzwerk- und knotenspezifischer Kenngrößen die Identifikation eines Zustandes erlaubt, der auf einen bevorstehenden epileptischen Anfall hinweist. Zum ande-

ren sollen aber auch physiologische Einflüsse sowie charakteristische Zeitskalen der Veränderungen der Netzwerkstruktur identifiziert werden. Auch wird überprüft, ob die direkte rauscharme Aufzeichnung neuronaler Aktivität in für den epileptischen Prozess relevanten Hirnarealen erlaubt, die Beziehung funktionell zentraler Knoten zum epileptischen Fokus zu untersuchen, und ob sich der epileptische Fokus durch eine besonders hohe oder niedrige Zentralität auszeichnet. Dazu wird aus mehrtägigen iEEG-Aufzeichnungen (siehe Kapitel 3.3.3) jeweils eine Reihe zeitlich aufeinanderfolgender funktioneller Netzwerke konstruiert und ihre Topologie mithilfe netzwerk- und knotenspezifischer Kenngrößen charakterisiert. Ergebnisse aus diesem Kapitel wurden teilweise bereits in [KEL10] veröffentlicht. Zur besseren Lesbarkeit werden wie in den vorigen Kapiteln auch die Bezeichnungen Knoten, Sensoren und Hirnregionen synonym verwendet.

6.1. Netzwerkkonstruktion und -analyse

In diesem Kapitel werden die Daten der Studie 3 analysiert (siehe Kapitel 3.3.3). Da für eine Lokalisation des epileptischen Fokus nicht-lineare Interaktionsmaße geeigneter erscheinen [ACLM11], wurde die Stärke der Interaktionen der mit den einzelnen iEEG-Sensoren i und j assoziierten Hirnregionen mithilfe der mittleren Phasenkohärenz ρ_{ij} frequenzadaptiv geschätzt (vgl. Kapitel 2.2.1). Dazu wurden mithilfe der Hilberttransformation die Phasen aus den 4096 Datenpunkten großen Fenstern (20,48 s) extrahiert und ρ_{ij} zwischen allen Sensorpaaren für jedes Fenster f berechnet. Dabei wurde eine gleitende Fensterung mit nicht-überlappenden Fenstern verwendet. Die Wahl der Fenstergröße stellte einen Kompromiss zwischen approximativer Stationarität der zu analysierenden iEEG-Zeitreihen und ausreichender Datenpunktzahl zur Bestimmung der mittleren Phasenkohärenz dar [Rie03, Ost08]. Aus den Phasenkohärenzmatrizen wurden binäre BN_k -Netzwerke mit festem mittlerem Grad k ($k \in \{3,5,7\}$) sowie gewichtete WN_R -Netzwerke erzeugt (vgl. Abschnitt 2.2.2). Da die iEEGs mit einer unterschiedlichen Anzahl von Sensoren aufgenommen wurde und daher die resultierenden funktionellen Netzwerke für jeden Patienten eine unterschiedliche Knotenanzahl aufwiesen, wurden die mittlere kürzeste Pfadlänge L und der Clusterkoeffizient C für die binären BN_k -Netzwerke berechnet. Dies machte es möglich, L und C auf die Erwartungswerte der korrespondierenden Netzwerkkenngrößen L_{ER} und C_{ER} von Erdős-Rényi-Netzwerken mit gleicher Anzahl von Knoten und gleichem mittlerem Grad zu normieren und so zumindest teilweise den Effekt unterschiedlicher Knotenanzahlen zu korrigieren. Die normierten Größen werden hier als L_n und C_n bezeichnet. Erdős-Rényi-Netzwerke sind fast immer verbunden, wenn $k > \ln(N)$ gilt. Die Anzahl der Knoten N ist hier vorgegeben durch die Anzahl der Sensoren. Durch die Wahl von k ist diese

Bedingung hier (zumindest für $k \geq 5$) für alle Netzwerke erfüllt. Für die analysierten funktionellen Netzwerke gilt das jedoch nicht. Sie können unter Umständen in verschiedene Subnetzwerke zerfallen oder einzelne Knoten können isoliert sein. Zusammen mit der Definition von L kann dies zu $L < L_{ER}$ und somit zu $L_n = \frac{L}{L_{ER}} < 1$ führen. Aufgrund der von Patient zu Patient unterschiedlichen räumlichen Lage der Sensoren ist ein Vergleich knotenspezifischer Kenngrößen zwischen den Patienten nicht sinnvoll. Da außerdem, wie in Kapitel 4 gezeigt wurde, gewichtete Netzwerke geeigneter sind um Unterschiede zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen aufzulösen, wurden die knotenspezifische Kenngrößen für WN_R -Netzwerke berechnet. Als knotenspezifische Kenngrößen dienten dabei die Degree-Centrality Z_i^D , die Closeness-Centrality Z_i^C und die Betweenness-Centrality Z_i^B . Für die Untersuchung funktioneller Hirnnetzwerke mit knotenspezifischen Kenngrößen wurden nur die iEEG-Aufzeichnungen der Patienten verwendet für die eine medizinisch gesicherte Lokalisation des epileptischen Fokus vorausgesetzt werden konnte d. h. der Patienten, die nach einer erfolgten chirurgischen Entfernung des als Fokus identifizierten Hirnareals anfallsfrei waren.

6.2. Ergebnisse

6.2.1. Netzwerkspezifische Kenngrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse für einen mittleren Grad $k = 5$ vorgestellt. Die Ergebnisse für $k = 3$ und $k = 7$ waren vergleichbar. In Abbildungen 6.1 und 6.2 ist exemplarisch der Zeitverlauf von L_n und C_n über mehrere Tage für zwei Patienten dargestellt. Beide Netzwerkenngrößen fluktuierten stark über die Zeit. Der gleitende Mittelwert deutete jedoch auf eine zeitliche Struktur in den Daten hin, welche teilweise periodisch erschien, insbesondere für Patient 13. Beide Kenngrößen nahmen nachts höhere Werte an als tagsüber, teilweise sogar höhere als während eines Anfalls oder während des Status Epilepticus. Im Folgenden wird zunächst die zeitliche Entwicklung der Kenngrößen während des Status Epilepticus näher untersucht und danach die zeitliche Entwicklung von L_n und C_n vor fokalen epileptischen Anfällen analysiert.

Status Epilepticus

Abbildung 6.3 zeigt eine der in Abbildung 6.2 abgebildeten Zeitreihen vor, während und nach einem Status Epilepticus. Der Status Epilepticus begann mit einem

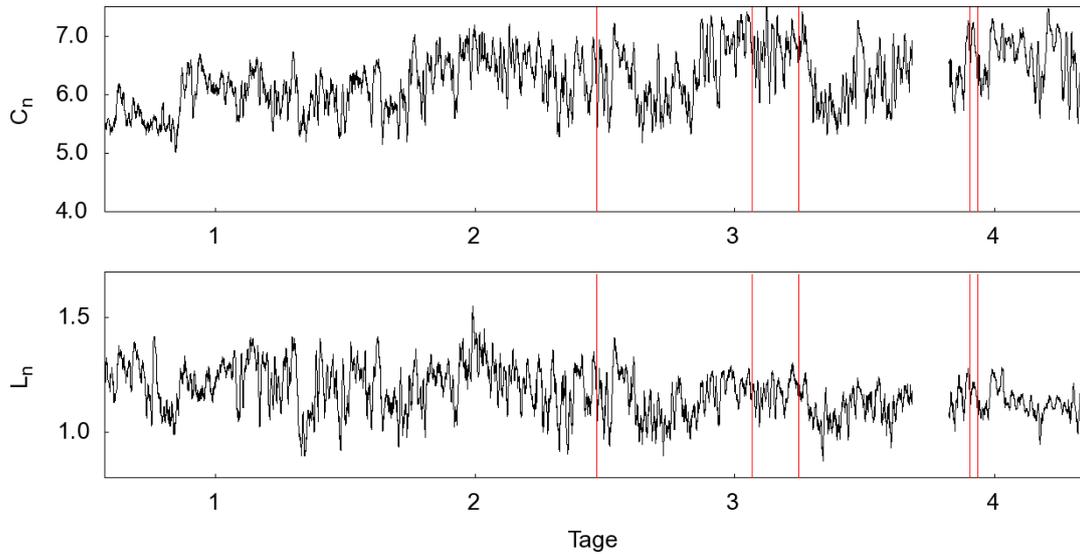
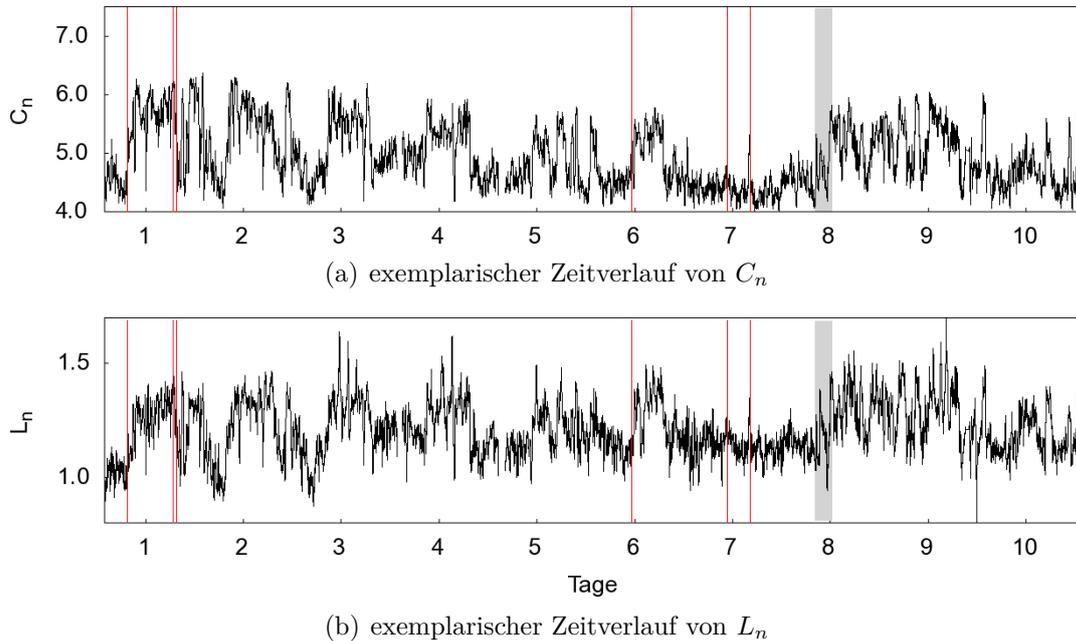


Abbildung 6.1.:

Zeitlicher Verlauf der Netzwerkkenngrößen C_n und L_n für iEEG-Aufnahmen eines Patienten (Patient 9, gleitender Mittelwert über 15 Minuten). Die Aufnahmedauer betrug 94 h, während derer fünf Anfälle auftraten (durch rote vertikale Linien markiert). Markierungen auf der Abszisse bezeichnen Mitternacht. Unterbrechungen des Zeitprofils sind auf Aufnahmelücken zurückzuführen.

fokalen, komplex-partiellen Anfall mit einer für diesen Patienten typischen Symptomatik. Während des Status Epilepticus gab es zwei Phasen von sekundärer Generalisierung, d. h. Phasen, in denen der Anfall nicht auf eine Hirnregion beschränkt blieb, sondern sich auf andere Hirnstrukturen ausbreitete. Während dieser Phasen konnte ein konkaver zeitlicher Verlauf von L_n und C_n beobachtet werden. Ein solcher Verlauf konnte bereits in [SBH⁺08] für eine Vielzahl von Anfällen beobachtet werden. Im Verlauf des Status Epilepticus wurden verschiedene krampflösende Medikamente verabreicht, welche allerdings nicht die Entwicklung des Status Epilepticus verhinderten und welche keinen eindeutig sichtbaren Einfluss auf L_n und C_n hatten. Erst ca. 20 Minuten nach der Gabe von Diazepam zeigten sowohl L_n als auch C_n einen Anstieg und blieben dann auf einem höheren Niveau als vor Beginn des Status Epilepticus. Nach Beendigung des Status Epilepticus blieben L_n und C_n auf diesem Niveau. Beide Kenngrößen reflektierten also Änderungen der neuronalen Aktivität aufgrund des Status Epilepticus sowie der letzten Medikamentengabe. L_n und C_n deuten dabei auf eine weniger zufällige Struktur des funktionellen Hirnnetzwerks während des Status Epilepticus hin. Trotzdem waren die Änderungen von L_n und C_n während des Status Epilepticus klein im Vergleich zu den Schwankungen in Zeiträumen weit entfernt zu epileptischen Anfällen.

**Abbildung 6.2.:**

Wie Abbildung 6.1, jedoch für Patient 13. Die Aufnahmedauer betrug 240 h, während derer sechs Anfälle und ein Status Epilepticus (hier grau markiert) auftraten.

Möglicher Einfluss eines bevorstehenden epileptischen Anfalls

Im Folgenden wird die zeitliche Entwicklung der Netzwerkkenngößen L_n und C_n vor einem epileptischen Anfall untersucht. Abbildung 6.4 zeigt als Beispiel eine Vergrößerung (eine Stunde vor und eine Stunde nach Anfall) der zeitlichen Entwicklungen von L_n und C_n aus Abbildungen 6.1 und 6.2. Da die hier gezeigten Anfälle weniger als 30 s dauerten, konnten Veränderungen von L_n und C_n aufgrund von Anfallsaktivität mit den hier verwendeten Fensterlängen von 20,48 s nicht vollständig aufgelöst werden. Für Patient 9 schien der Clusterkoeffizient C_n in den Minuten vor Anfallsbeginn leicht vermindert, während er für Patient 13 leicht erhöht erschien. Diese Veränderungen waren jedoch erneut deutlich kleiner als andere kurz- oder langfristige Veränderungen während der anfallsfreien Zeit. Dasselbe galt für L_n . Eine visuelle Untersuchung der Daten für alle Anfälle und alle Patienten ergab die gleichen inkonsistenten Ergebnisse.

Im Folgenden wurden die Verteilungen der L_n - und C_n -Werte aus dem angenommenen präiktalen Zeitintervall von 4 h vor einem Anfall und allen anfallsfreien Intervallen verglichen. Das gewählte Zeitintervall von 4 h beruht auf früheren Untersu-

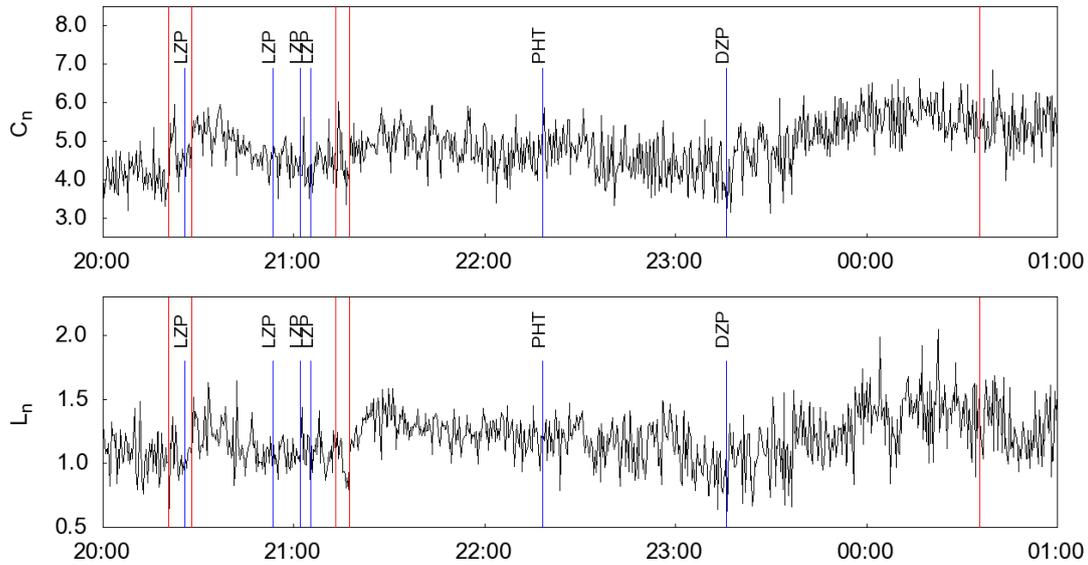


Abbildung 6.3.:

Zeitlicher Verlauf der Netzwerkkenngrossen C_n (oben) und L_n (unten) für funktionelle Hirnnetzwerke während eines Status Epilepticus (grau markierter Bereich in Abbildung 6.2). Die erste rote Linie bezeichnet den elektrographischen Beginn des anfänglichen komplex-partiellen Anfalls und die zweite rote Linie das Ende der sekundären Generalisierung wie mit dem iEEG beobachtet. Die dritte und vierte rote Linie bezeichnen Beginn und Ende eines zweiten Zeitraumes mit sekundärer tonisch-klonischer Generalisierung. Die fünfte rote Linie bezeichnet den Zeitpunkt, an dem der Status Epilepticus endete. Die Abkürzungen bezeichnen Medikamentengaben, in chronologischer Reihenfolge: LZP, Lorazepam (1 mg Tablette); PHT, Phenytoin (750 mg intravenös); DZP, Diazepam (Tropfen äquivalent zu 10 mg)

chungen in denen mögliche Vorboten eines Anfalls bis zu mehreren Stunden vor einem Anfall beobachtet wurden [SWKD02, MKA⁺03, MKR⁺05, MAEL07, CLP⁺05, ISP⁺05, LSN⁺05, SKC⁺06, KFL⁺10]. Das anfallsfreie Intervall wurde hier so definiert, dass es alle Daten ausserhalb der präiktalen Zeiträume und der Zeiträume bis zu einer Stunde nach dem Anfall beinhaltet. Mit diesen Auswahlkriterien reduzierte sich die Gesamtanzahl der analysierten Anfälle auf 45. In Abbildung 6.5 sind exemplarisch die präiktalen Verteilungen \mathcal{F}^p und die interiktalen Verteilungen \mathcal{F}^i der Netzwerkkenngrossen für zwei Patienten gezeigt. Sowohl L_n und C_n nahmen für Patient 9 während der präiktalen Zeiträume eher höhere Werte an als während der interiktalen Zeiträume. Für Patient 13 war allerdings das Gegenteil der Fall.

Bei der Analyse der Daten aller Patienten wurden nur geringe (bis zu 8 %) Abweichung der Mediane \tilde{C}^p und \tilde{L}^p der präiktalen Verteilungen $\mathcal{F}^p(C_n)$ und $\mathcal{F}^p(L_n)$

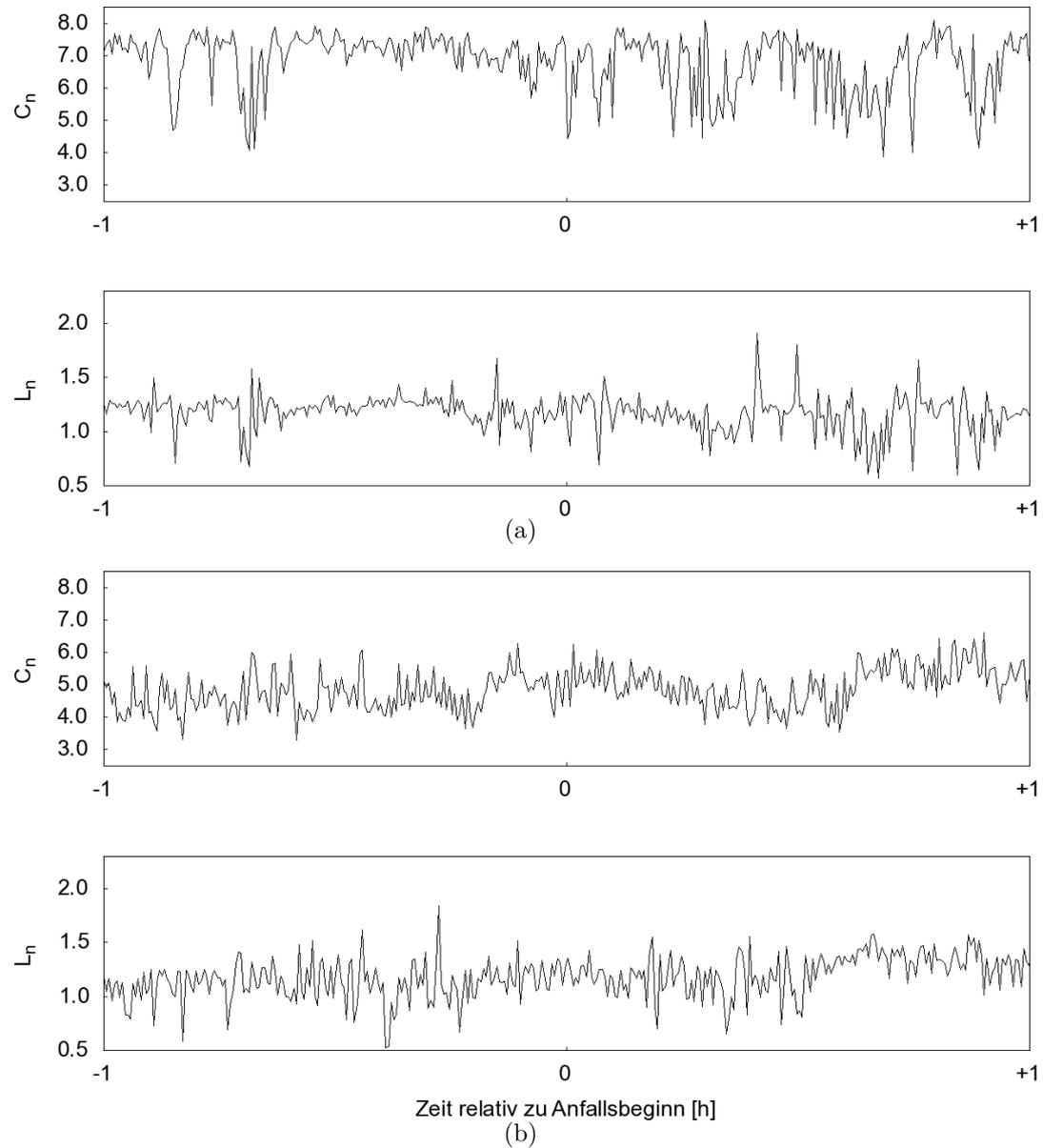


Abbildung 6.4.:

Exemplarische Zeitverläufe von Clusterkoeffizient C_n und mittlerer kürzester Pfadlänge L_n um einen Anfall herum für zwei Patienten (a: Patient 9, b: Patient 13).

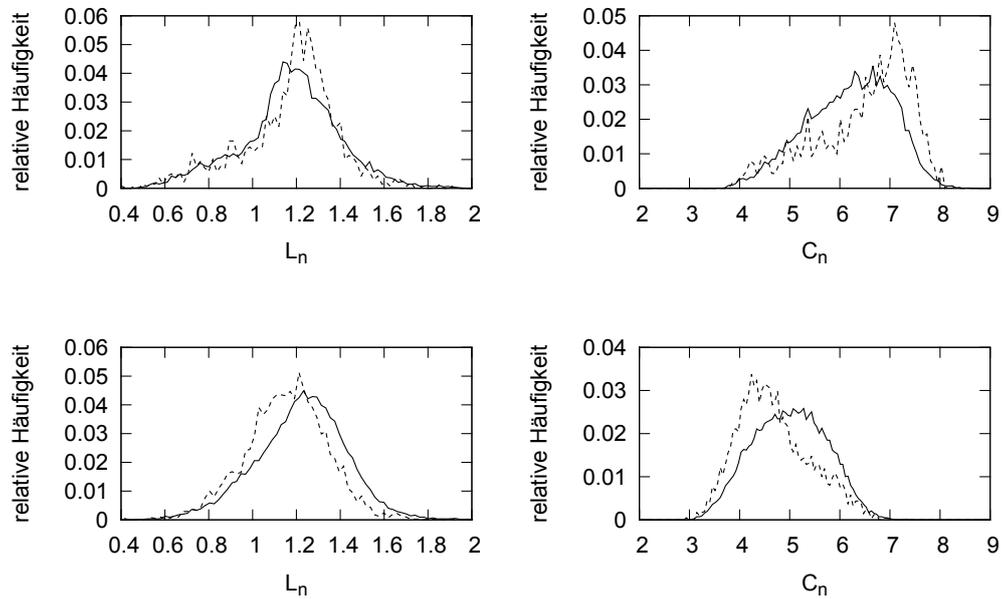


Abbildung 6.5.:

Beispielhafte Häufigkeitsverteilungen \mathcal{F}^i (durchgezogene Linie) und \mathcal{F}^p (gestrichelte Linie) für zwei Patienten von C_n und L_n für das präiktale (p) und das anfallsfreie (interiktale) Intervall (i) (oben: Patient 9, unten: Patient 13).

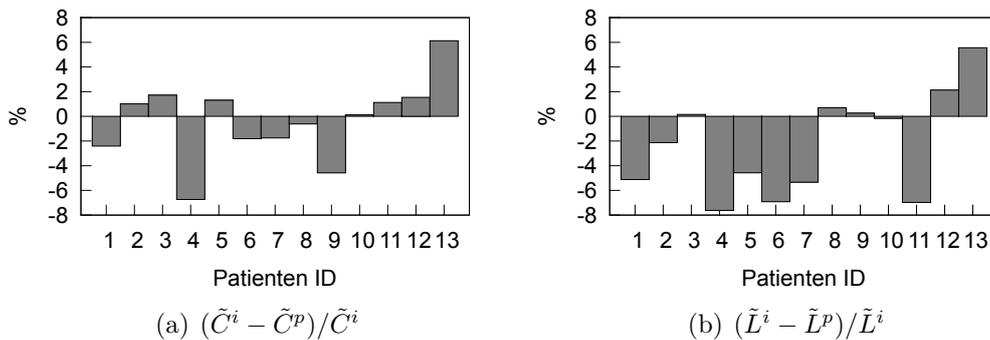


Abbildung 6.6.:

Relative Abweichung der Mediane \tilde{C}^p und \tilde{L}^p der netzwerkspezifischen Kenngrößen C_n und L_n während des präiktalen Intervalls von den Medianen \tilde{C}^i und \tilde{L}^i der netzwerkspezifischen Kenngrößen während des interiktalen Intervall für alle Patienten.

von den Medianen \tilde{C}^i und \tilde{L}^i der interiktalen Verteilungen $\mathcal{F}^i(C_n)$ und $\mathcal{F}^i(L_n)$ beobachtet (vgl. Abbildung 6.6). Dennoch waren die Unterschiede zwischen \tilde{C}^p und \tilde{C}^i in 11 von 13 Patienten statistisch signifikant ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test). Darüber hinaus konnten statistisch signifikante Veränderungen von L_n im präiktalen Intervall bei 9 von 13 Patienten beobachtet werden. Für sechs Patienten galt $\tilde{C}^p > \tilde{C}^i$ und für sieben Patienten $\tilde{L}^p > \tilde{L}^i$. Wurden statt eines präiktalen Intervall von 4 h kleinere Zeiträume von 0,5 bis 2 Stunden angenommen, so änderte sich das Gesamtbild nur unwesentlich. Für die meisten Patienten galt auch für kürzer angenommene präiktale Intervalle $\tilde{L}^p > \tilde{L}^i$. Für den Clusterkoeffizienten waren die Ergebnisse weniger einheitlich (siehe Tabellen 6.1 und 6.2 für eine vollständige Übersicht). Die beobachteten Veränderungen könnten, sofern sie kein statistisches Artefakt sind, somit möglicherweise auf einen Verlust von funktionell langreichweitigen Verbindungen innerhalb des präiktalen Zeitraumes hindeuten.

Möglicher Einfluss von Tagesrhythmen

Es wurde bereits erwähnt, dass der zeitliche Verlauf von mittlerer kürzester Pfadlänge L_n und Clusterkoeffizient C_n teilweise eine periodische Struktur aufzuweisen scheint (vgl. Abbildungen 6.1 und 6.2). Im Folgenden wird nun näher untersucht, ob diese Periodizität auf Tagesrhythmen zurückzuführen ist. Dazu wurden die iEEG-Aufnahmen aufgeteilt in Daten, die nachts (22 bis 6 Uhr) und welche, die tagsüber (6 bis 22 Uhr) aufgenommen wurden. In Abbildung 6.7 sind beispielhaft die Verteilungen der Netzwerkgrößen tagsüber \mathcal{F}^t und nachts \mathcal{F}^n für zwei Patienten gezeigt. Unterschiede zwischen C_n und L_n während dieser Zeiträume waren ausgeprägter als zwischen prä- und interiktalen Intervallen. Beide Netzwerkgrößen wiesen nachts tendenziell höhere Werte auf. Die Untersuchung aller Patienten zeigte, dass die Mediane \tilde{C}^n und \tilde{C}^t der Verteilungen $\mathcal{F}^n(C_n)$ bzw. $\mathcal{F}^t(C_n)$ für alle Patienten bis auf einen unterschiedlich waren ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test). Dabei war für 11 Patienten $\tilde{C}^n > \tilde{C}^t$ (vgl. Abbildung 6.8). Darüber hinaus konnten für alle Patienten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Medianen \tilde{L}^n und \tilde{L}^t der Verteilungen $\mathcal{F}^n(L_n)$ bzw. $\mathcal{F}^t(L_n)$ gefunden werden ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test). Dabei war bei neun Patienten $\tilde{L}^n > \tilde{L}^t$ und in vier Fällen $\tilde{L}^n < \tilde{L}^t$ (vgl. Abbildung 6.8). Dies deutet auf eine zunehmende Regularisierung der funktionellen Netzwerktopologie in der Nacht hin.

ID	240 min		120 min		60 min		30 min	
	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal
1	0,52 ± 0,08	0,50 ± 0,09	0,52 ± 0,08	0,50 ± 0,08	0,52 ± 0,07	0,50 ± 0,08	0,52 ± 0,07	0,50 ± 0,08
2	0,66 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,66 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,66 ± 0,03	0,67 ± 0,04	0,66 ± 0,02	0,67 ± 0,04
3	0,49 ± 0,07	0,49 ± 0,06	0,49 ± 0,07	0,49 ± 0,06	0,48 ± 0,07	0,49 ± 0,06	0,48 ± 0,07	0,49 ± 0,06
4	0,50 ± 0,06	0,46 ± 0,07	0,51 ± 0,05	0,46 ± 0,07	0,50 ± 0,05	0,46 ± 0,07	0,51 ± 0,05	0,46 ± 0,07
5	0,36 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,36 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,36 ± 0,05	0,36 ± 0,06
6	0,40 ± 0,07	0,39 ± 0,06	0,40 ± 0,08	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,08	0,39 ± 0,06	0,38 ± 0,08	0,39 ± 0,06
7	0,50 ± 0,06	0,49 ± 0,06						
8	0,42 ± 0,06	0,42 ± 0,06	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,06	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,06	0,41 ± 0,05	0,42 ± 0,06
9	0,47 ± 0,07	0,44 ± 0,06	0,47 ± 0,06	0,44 ± 0,06	0,46 ± 0,06	0,44 ± 0,06	0,46 ± 0,06	0,44 ± 0,06
10	0,50 ± 0,06	0,50 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,50 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,50 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,5 ± 0,05
11	0,47 ± 0,08	0,47 ± 0,08	0,46 ± 0,08	0,47 ± 0,08	0,46 ± 0,08	0,47 ± 0,08	0,48 ± 0,07	0,47 ± 0,08
12	0,44 ± 0,06	0,45 ± 0,05	0,45 ± 0,06	0,45 ± 0,05	0,47 ± 0,06	0,45 ± 0,05	0,47 ± 0,05	0,45 ± 0,05
13	0,44 ± 0,07	0,48 ± 0,07						

Tabelle 6.1.:

Mediane und Standardabweichungen des Clusterkoeffizienten C_n im prä- und interiktalen Intervall. Es wurden verschiedene Dauern für das präiktale Intervall angenommen, diese sind im Kopf der Tabelle zu finden. Fett gedruckte Zahlen bedeuten, dass die Mediane statistisch signifikant unterschiedlich waren (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,05$). ID: Identifikationsnummer jedes Patienten.

ID	240 min		120 min		60 min		30 min	
	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal	präiktal	interiktal
1	2,92 ± 0,72	2,78 ± 0,78	2,82 ± 0,72	2,80 ± 0,78	2,64 ± 0,71	2,80 ± 0,78	2,6 ± 0,67	2,80 ± 0,78
2	1,48 ± 0,12	1,45 ± 0,14	1,48 ± 0,11	1,46 ± 0,14	1,49 ± 0,11	1,46 ± 0,14	1,49 ± 0,09	1,46 ± 0,14
3	2,39 ± 0,68	2,39 ± 0,66	2,38 ± 0,69	2,39 ± 0,67	2,40 ± 0,67	2,39 ± 0,67	2,44 ± 0,67	2,39 ± 0,67
4	2,98 ± 0,50	2,75 ± 0,51	3,00 ± 0,47	2,75 ± 0,51	2,97 ± 0,46	2,75 ± 0,51	2,74 ± 0,47	2,75 ± 0,51
5	2,25 ± 0,54	2,16 ± 0,58	2,24 ± 0,57	2,16 ± 0,58	2,25 ± 0,55	2,17 ± 0,58	2,20 ± 0,48	2,17 ± 0,58
6	2,35 ± 0,61	2,26 ± 0,50	2,39 ± 0,69	2,26 ± 0,50	2,32 ± 0,64	2,26 ± 0,51	2,28 ± 0,60	2,26 ± 0,52
7	2,82 ± 0,46	2,68 ± 0,60	2,83 ± 0,47	2,69 ± 0,59	2,82 ± 0,48	2,69 ± 0,59	2,86 ± 0,49	2,69 ± 0,59
8	2,91 ± 0,67	2,94 ± 0,66	2,90 ± 0,66	2,94 ± 0,66	2,86 ± 0,63	2,94 ± 0,66	2,85 ± 0,66	2,94 ± 0,66
9	3,21 ± 0,58	3,14 ± 0,60	3,24 ± 0,51	3,14 ± 0,6	3,18 ± 0,50	3,15 ± 0,60	3,13 ± 0,52	3,15 ± 0,6
10	2,19 ± 0,32	2,19 ± 0,31	2,2 ± 0,31	2,19 ± 0,31	2,19 ± 0,32	2,19 ± 0,31	2,20 ± 0,32	2,19 ± 0,31
11	2,41 ± 0,81	2,22 ± 0,69	2,43 ± 0,81	2,23 ± 0,69	2,46 ± 0,80	2,23 ± 0,7	2,48 ± 0,80	2,23 ± 0,70
12	2,74 ± 0,51	2,76 ± 0,50	2,73 ± 0,44	2,76 ± 0,50	2,72 ± 0,37	2,76 ± 0,50	2,71 ± 0,42	2,76 ± 0,50
13	2,85 ± 0,45	3,03 ± 0,51	2,84 ± 0,46	3,02 ± 0,51	2,83 ± 0,45	3,01 ± 0,51	2,83 ± 0,43	3,01 ± 0,51

Tabelle 6.2.: Wie Tabelle 6.1, jedoch für die mittlere kürzeste Pfadlänge L_n .

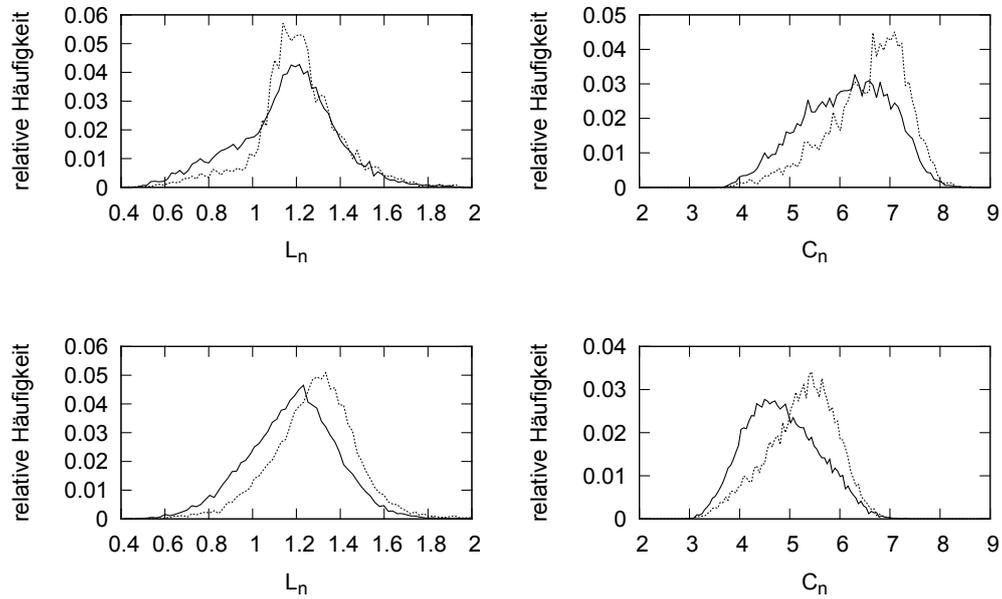


Abbildung 6.7.:

Beispielhafte Häufigkeitsverteilungen \mathcal{F}^t (durchgezogene Linie, Tag) und \mathcal{F}^n (gestrichelte Linie, Nacht) von C_n und L_n für zwei Patienten (oben: Patient 9, unten: Patient 13).

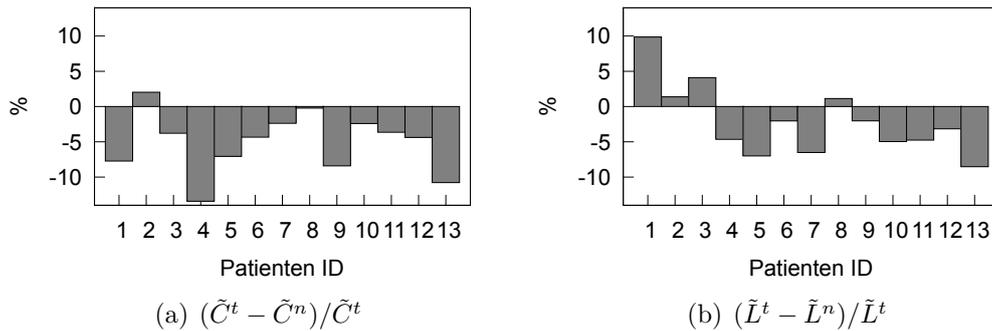


Abbildung 6.8.:

Relative Abweichung der Mediane \tilde{C}^n und \tilde{L}^n der netzwerkspezifischen Kenngrößen C_n und L_n während der Nacht von den Medianen \tilde{C}^t und \tilde{L}^t der netzwerkspezifischer Kenngrößen tagsüber für alle Patienten.

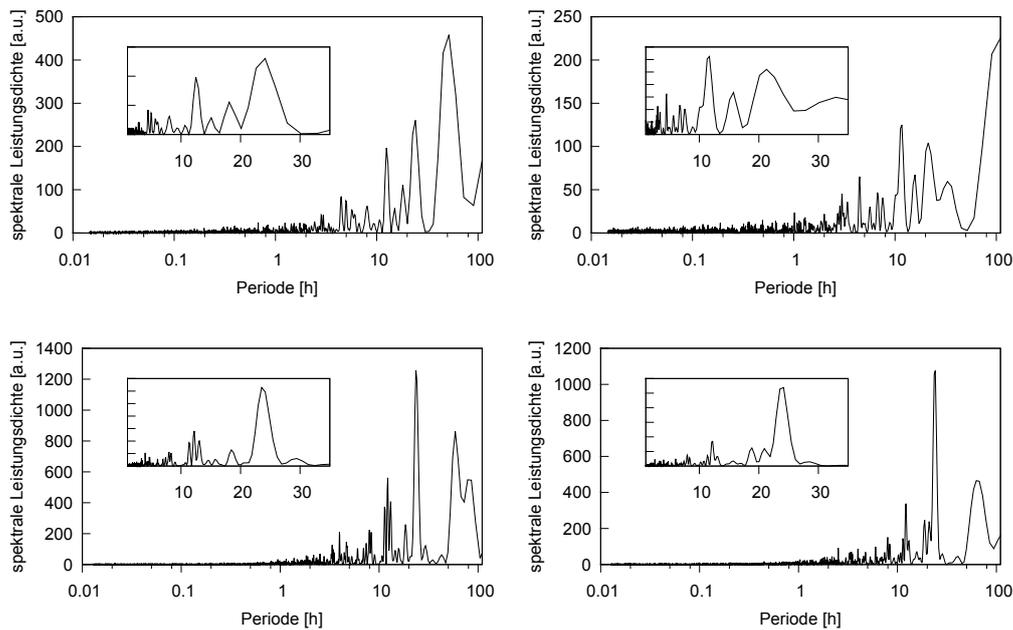


Abbildung 6.9.:

Schätzer der spektralen Leistungsdichte der zeitlichen Entwicklung von Clusterkoeffizient C_n (links) und mittlere kürzester Pfadlänge L_n (rechts) für zwei Patienten (oben: Patient 9, unten: Patient 13). Kleine Bilder zeigen eine vergrößerte Ansicht für Periodendauern bis 35 h.

Zeitskalen der Veränderungen netzwerkspezifischer Kenngrößen

Es gibt eine Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Faktoren, die die Netzwerktopologie funktioneller Netzwerke von Epilepsiepatienten beeinflussen könnten. Neben den hier bereits untersuchten Einflüssen eines (bevorstehenden) epileptischen Anfalls und Tagesrhythmen zählen auch Veränderungen der antiepileptischen Medikation oder kognitive Prozesse dazu (siehe dazu auch Kapitel 5). All diese Faktoren können zu der beobachteten hohen Variabilität der netzwerkspezifischen Kenngrößen beitragen. Die verschiedenen Prozesse finden auf verschiedenen Zeitskalen statt – von wenigen Sekunden bis hin zu mehreren Tagen. Um den Beitrag der verschiedenen Zeitskalen zu der beobachteten Variabilität von L_n und C_n zu untersuchen, wurde die spektrale Leistungsdichte der ungeglätteten Zeitreihen von L_n und C_n mithilfe des Lomb-Scargle-Periodogramms geschätzt [PFTV89]. In Abbildung 6.9 sind exemplarisch die geschätzten Leistungsdichten der Zeitreihen, die in Abbildungen 6.1 und 6.2 gezeigt wurden, dargestellt. Für sowohl L_n als auch C_n gab es einen großen Beitrag von Prozessen, die sich auf Zeitskalen von einigen zehn Stunden abspielten, und nur einen geringen Beitrag von Prozessen mit Zeitskalen

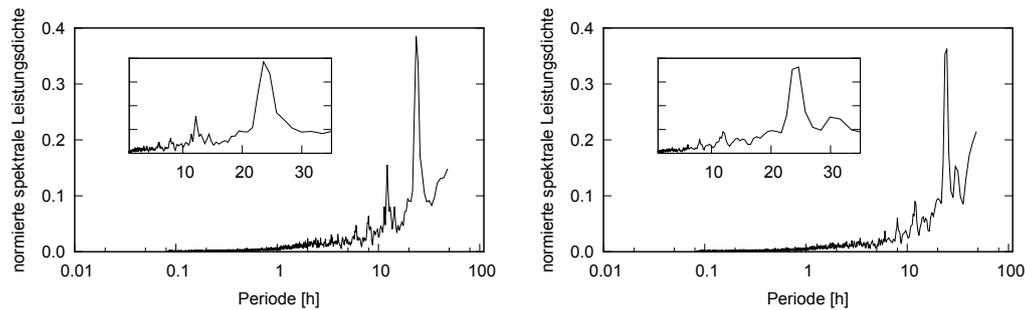


Abbildung 6.10.:

Mittlere Schätzer der spektralen Leistungsdichte der zeitlichen Entwicklung von Clusterkoeffizient C_n (links) und mittlerer kürzester Pfadlänge L_n (rechts) für alle Patienten. Da aufgrund unterschiedlicher Aufnahmezeiten die spektralen Leistungsdichten von verschiedenen Patienten ein unterschiedliches Frequenzbinning aufwiesen, wurden zunächst die normalisierten Schätzungen der spektralen Leistungsdichten (Fläche unter der Kurve beträgt 1) mithilfe von B-splines interpoliert und dann mit einer Frequenzauflösung von 5×10^{-7} Hz gemittelt. Kleine Bilder zeigen eine vergrößerte Ansicht für Periodendauern bis 35 h.

von weniger als 30 Minuten. Für die Mehrheit der Patienten konnte ein hoher Peak im Bereich zwischen 20 und 30 Stunden beobachtet werden. Eine Mittelung über die normalisierten Leistungsdichteschätzungen aller Patienten zeigte einen starken Beitrag rund um 24 Stunden mit geringer ausgeprägten Beiträgen bei den subharmonischen Perioden von 12 und 8 Stunden (siehe Abbildung 6.10). Dies legt nahe, dass ein großer Teil der zeitlichen Variabilität von mittlerer kürzester Pfadlänge L_n und Clusterkoeffizient C_n möglicherweise auf Prozesse zurückzuführen ist, die auf Zeitskalen von einigen Stunden bis Tagen stattfinden. Möglicherweise gibt es einen großen Beitrag von Tagesrhythmen.

6.2.2. Knotenspezifische Kenngrößen

In den Abbildungen 6.11 bis 6.13 sind beispielhaft die Zeitverläufe der Zentralitätsmaße über mehrere Tage für einen Patienten dargestellt. Eine schematische Darstellung der Elektrodenlage und eine Erläuterung der Sensorbezeichnungen ist in Abbildung 3.11 zu finden. Wie bereits bei der Analyse von EEG- und MEG-Aufzeichnungen zeigten Degree- und Closeness-Centrality einen ähnlichen Zeitverlauf. Daher werden im Folgenden lediglich die Ergebnisse zur Degree-Centrality gezeigt. Abbildungen, die die Closeness-Centrality zeigen, finden sich in Anhang A.3. Deutlich wird, dass trotz zeitlicher Variabilität einige Sensoren die meiste Zeit eine

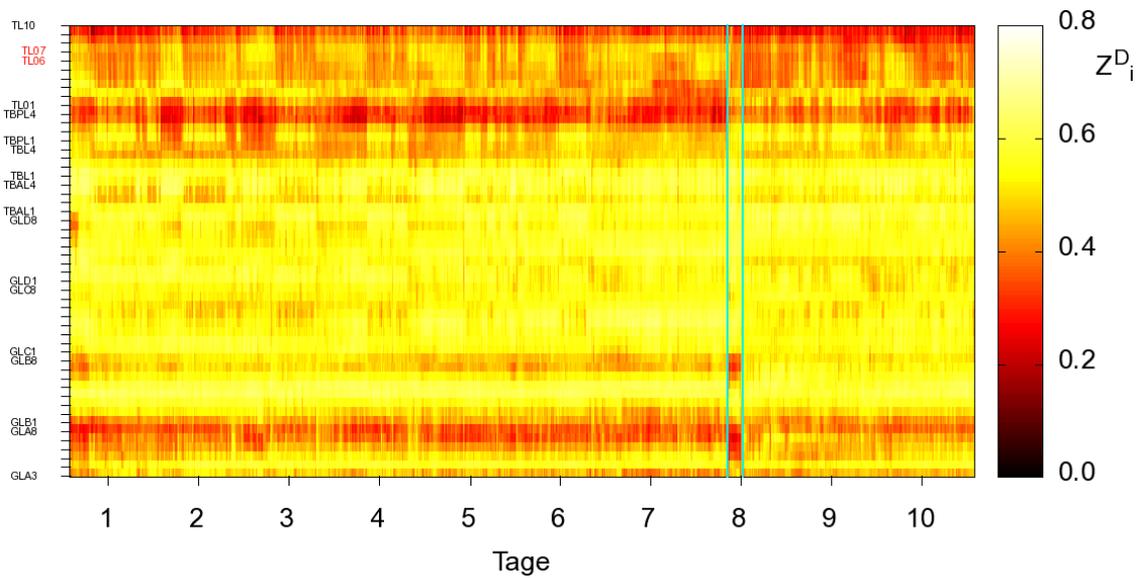


Abbildung 6.11.:

Beispielhafter zeitlicher Verlauf der Degree-Centrality Z_i^D für Patient 13 (gleitender Mittelwert über 15 Minuten). Die beiden senkrechten Striche kennzeichnen Beginn und Ende eines Status Epilepticus. iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen sind rot markiert.

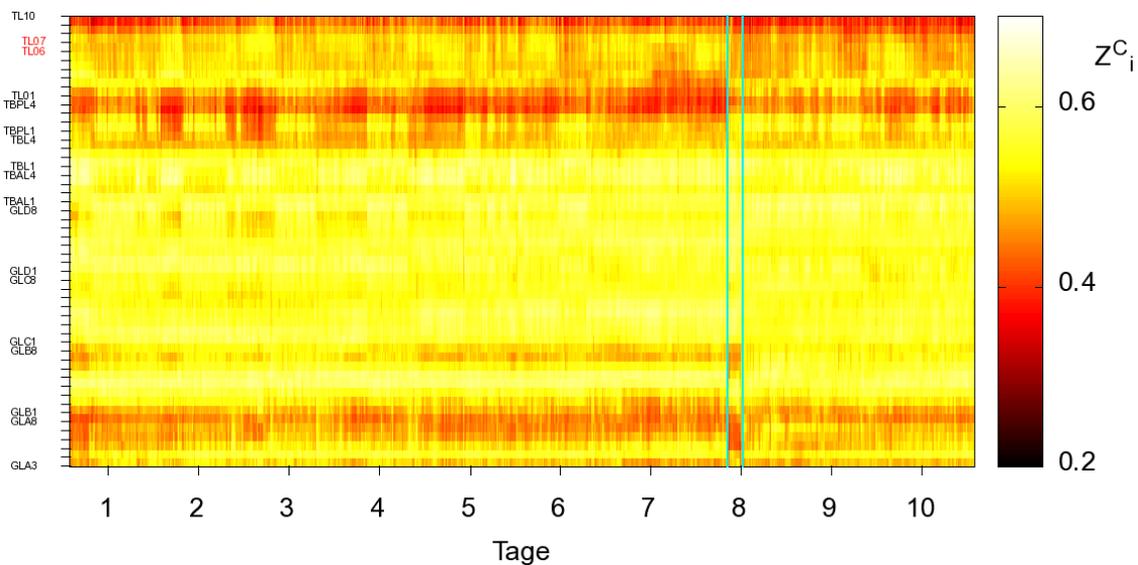


Abbildung 6.12.: Wie Abbildung 6.11, jedoch für die Closeness-Centrality Z_i^C .

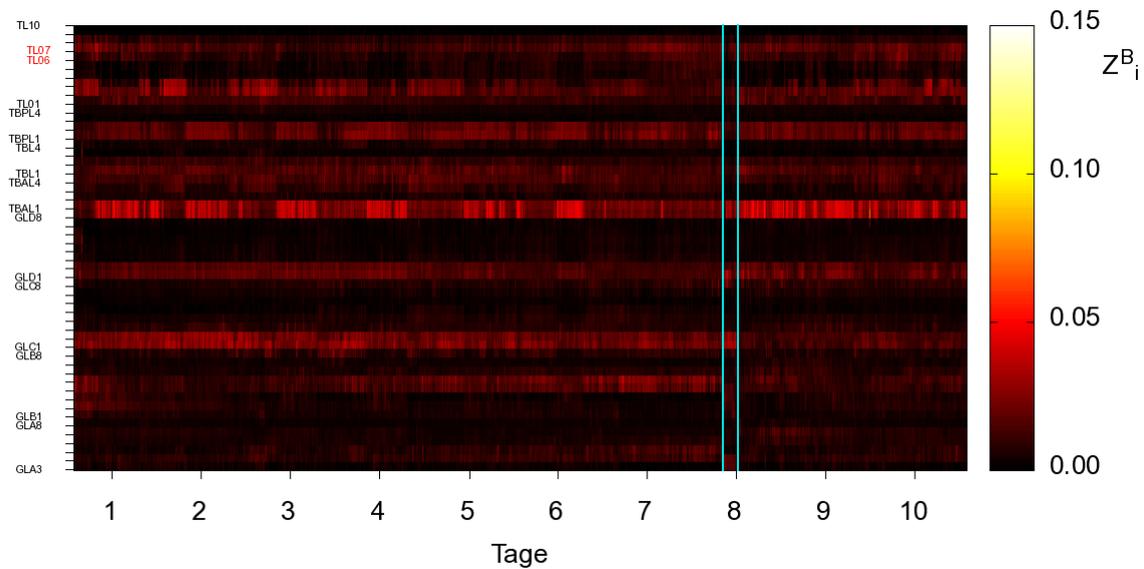


Abbildung 6.13.:

Wie Abbildung 6.11, jedoch für die Betweenness-Centrality Z_i^B .

hohe Zentralität aufwiesen, während andere die meiste Zeit eine geringe Zentralität aufwiesen. Einige Sensoren, wie z. B. TBAL1 und TL02, die neuronale Aktivität derselben Hirnstruktur messen, zeigten teilweise eine periodisch-scheinende Änderung der Zentralität. Insbesondere fällt eine deutliche Änderung aller untersuchten Zentralitätsmaße für mehrere iEEG-Sensoren im Zeitraum des Status Epilepticus auf, den dieser Patient erlitt. In den Abbildungen 6.14 und 6.15 ist eine Vergrößerung des Zeitverlaufs von Degree- und Betweenness-Centrality auf einen Zeitraum rund um den Status Epilepticus dargestellt. Die Degree- und Closeness-Centrality der Sensoren GLA4 bis GLA8 sowie die der direkt benachbarten Sensoren GLB4 bis GLB8 nahm während des anfänglich komplex-partiellen Anfalls deutlich ab. Die Werte für Degree- und Closeness-Centrality blieben im Verlauf des Status Epilepticus gering und nehmen erst zu einem Zeitpunkt wieder zu, an dem auch eine langsame Normalisierung des iEEGs zu beobachten war. Zu dem Zeitpunkt, zu dem das iEEG wieder normale Aktivität aufwies, nahmen auch Degree- und Closeness-Centrality in etwa die gleichen Werte wie vor Beginn des Status Epilepticus an. Ein umgekehrter Verlauf mit niedrigen Werten für Degree- und Closeness-Centrality vor Beginn des Status Epilepticus und hohen Werten während des Status Epilepticus ließ sich für die Sensoren TL01 und TL02 beobachten. Allerdings blieben die Werte für Degree-Centrality und Closeness-Centrality auch nach der Beendigung des Status Epilepticus unverändert hoch. Die Sensoren TL03 bis TL08, welche im bzw. in der Nähe des epileptischen Fokus lagen, wiesen vor Beginn des Status Epilepticus hohe Werte der Degree- und Closeness-Centrality auf, zu Beginn des anfänglichen komplex-partiellen Anfalls blieben Degree- und Closeness-Centrality unverändert

hoch, dann aber wurden die Werte geringer, bis sie kurz vor der zweiten Phase mit tonisch-klonischer Generalisierung wieder anstiegen. Kurz vor Ende dieser Phase nahmen die Werte wieder ab und blieben während des restlichen Verlaufs des Status Epilepticus, bis auf einen kurzen Anstieg nach der Gabe von Diazepam, und auch darüber hinaus gering. Insgesamt zeigten fast alle iEEG-Sensoren im Verlauf des Status Epilepticus eine Veränderung der Betweenness-Centrality zu dem einen oder anderem Zeitpunkt. Die am deutlichsten ausgeprägte Veränderung war, dass die Betweenness-Centrality der auf der Gitterelektrode gelegenen Sensoren GLA3, GLA4, GLB3, GLB4, GLC1, GLC2, und GLD1, GLD2 vor und nach Ende des Status Epilepticus gering war, aber im Verlauf des Status Epilepticus höhere Werte annahm. Die Sensoren TL01 und TL02 wiesen zu Beginn und während des ersten Teils des Status Epilepticus (bis ca. 23 Uhr) geringe Werte der Betweenness-Centrality auf, ab ca. 23 Uhr konnte eine erhöhte Betweenness-Centrality beobachtet werden, die dann abfiel um im Zuge der Normalisierung des iEEGs erneut anzusteigen.

Bei der visuellen Inspektion des Zeitverlaufs von Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality wurde beobachtet, dass Werte hoher Zentralität auf bestimmte Hirnstrukturen beschränkt waren. In Abbildungen 6.16 und 6.17 sind die Verteilungen von Degree-Centrality und Betweenness-Centrality für die einzelnen Sensoren im anfallsfreien Intervall als Boxplot dargestellt. Sensoren, die im epileptischen Fokus lagen, hatten keine deutlich höheren oder geringeren Werte von Degree-, Closeness- oder Betweenness-Centrality im Vergleich zu anderen Sensoren. Teilweise spiegelten die Werte der Zentralitätsmaße die räumliche Anordnung der Sensoren wider. So wurde für beide Patienten, deren Zentralitätsmaße in Abbildungen 6.16 und 6.17 gezeigt werden, die Struktur der Gitterelektrode (und damit der unterliegenden anatomischen und funktionellen Strukturen) auf die Zentralitätsmaße der entsprechenden Sensoren abgebildet. Beispielsweise haben für Patient 9 die Sensoren, die über dem Motorkortex liegen (GRE8, GRF8, GRG8) eine deutlich höhere Zentralität, als die in derselben Reihe liegenden Sensoren (GRA8, GRB8, GRC8 und GRD8) (siehe Abbildung 6.16). Auch auf die Zentralitätsmaße der Tiefenelektroden konnte ein Einfluss der Sensorplatzierung beobachtet werden. So wiesen für Patient 9 beispielsweise die Sensoren TR03 und TR04 eine geringere Zentralität auf als die anderen Sensoren derselben Tiefenelektrode (siehe Abbildung 6.16). Dieser Patient hatte, in Zusammenhang mit der Erkrankung, einen verkleinerten Hippokampus. Dadurch lagen möglicherweise nicht alle Sensoren der Tiefenelektrode in hippokampalen Strukturen, sondern teilweise außerhalb, z. B. im entorhinalen Kortex oder im Marklager (weiße Hirnmasse bestehend aus Nervenfasern). In ähnlicher Weise hatten für Patient 13 die Sensoren TL09 und TL10 eine geringere Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality als die benachbarten Sensoren TL04 bis TL08 (siehe Abbildung 6.17). Dabei lagen die Sensoren TL04 bis TL08 im Hippocampus und die Sensoren TL09 und TL10 außerhalb.

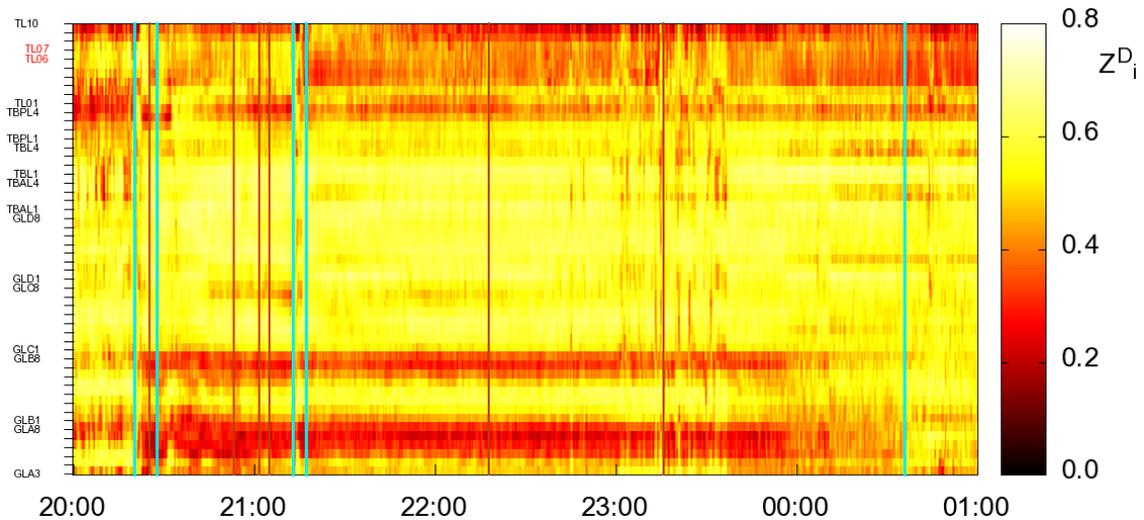


Abbildung 6.14.:

Zeitlicher Verlauf der Degree-Centrality Z_i^D für funktionelle Hirnnetzwerke von Patient 13 während des Status Epilepticus. Die erste hellblaue Linie bezeichnet den im iEEG erkennbaren Beginn (elektrographischer Beginn) des anfänglichen komplex-partiellen Anfalls und die zweite hellblaue Linie das Ende der sekundären Generalisierung wie mit dem iEEG beobachtet. Die dritte und vierte hellblaue Linie bezeichnen Beginn und Ende eines zweiten Zeitraumes mit sekundärer tonisch-klonischer Generalisierung. Die fünfte hellblaue Linie bezeichnet den Zeitpunkt, an dem der Status Epilepticus beendet war. Die orangen Linien kennzeichnen Medikamentengaben, in chronologischer Reihenfolge: LZP, Lorazepam (1 mg Tablette); PHT, Phenytoin (750 mg intravenös); DZP, Diazepam (Tropfen äquivalent zu 10 mg). iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen sind rot markiert.

Im Folgenden wird überprüft, ob es eine Änderung der Zentralitätsmaße einzelner Hirnregionen vor Anfällen gibt. Dazu wurden zunächst die Medianwerte \tilde{Z}_i^D , \tilde{Z}_i^C , bzw. \tilde{Z}_i^B der Degree-Centrality Z_i^D , der Closeness-Centrality Z_i^C und der Betweenness-Centrality Z_i^B im Voranfalls- und anfallsfreiem Intervall für jeden Knoten i gebildet. Die Veränderung der Degree-Centrality vom anfallsfreien zum Voranfallsintervall kann nun wie folgt quantifiziert werden

$$(\Delta Z_i^D)^{P/I} = \frac{(\tilde{Z}_i^{D^P} - \tilde{Z}_i^{D^I})}{0,5(\tilde{Z}_i^{D^P} + \tilde{Z}_i^{D^I})}. \quad (6.1)$$

Dabei bezeichnet $\tilde{Z}_i^{D^P}$ den Median von Z_i^D im präiktalen und $\tilde{Z}_i^{D^I}$ den Median im interiktalen Intervall. Für Closeness-Centrality und Betweenness-Centrality kann die Veränderung $(\Delta Z_i^C)^{P/I}$ bzw. $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ vom präiktalen zum interiktalen Intervall analog quantifiziert werden. In Abbildungen 6.18 und 6.19 sind beispielhaft

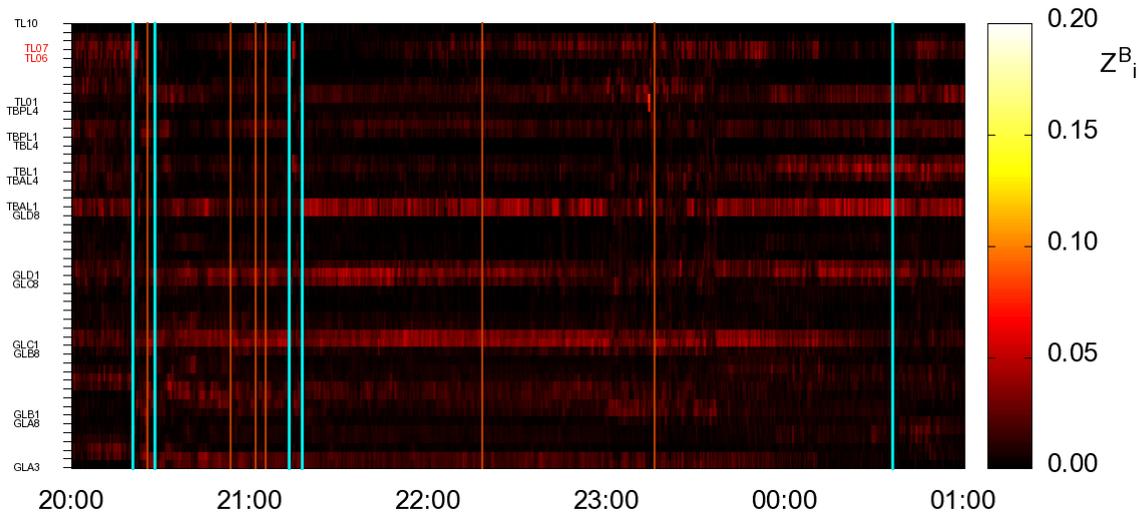
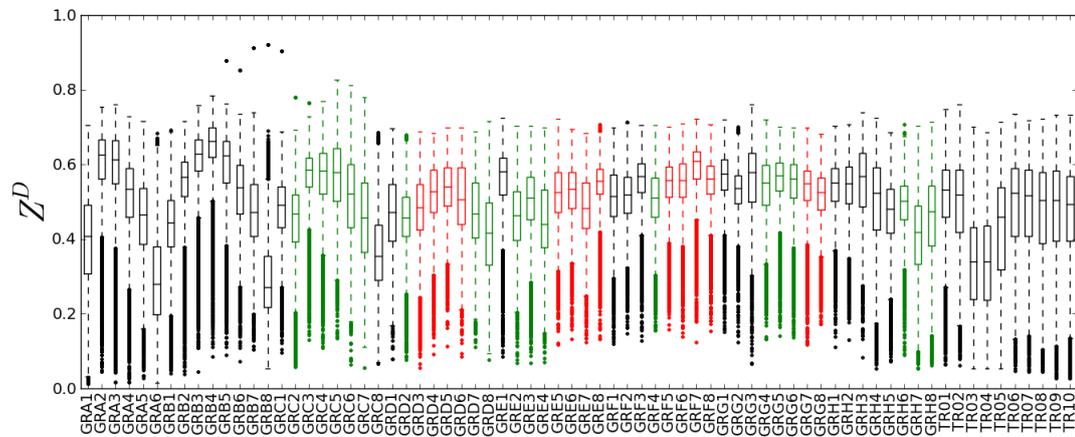


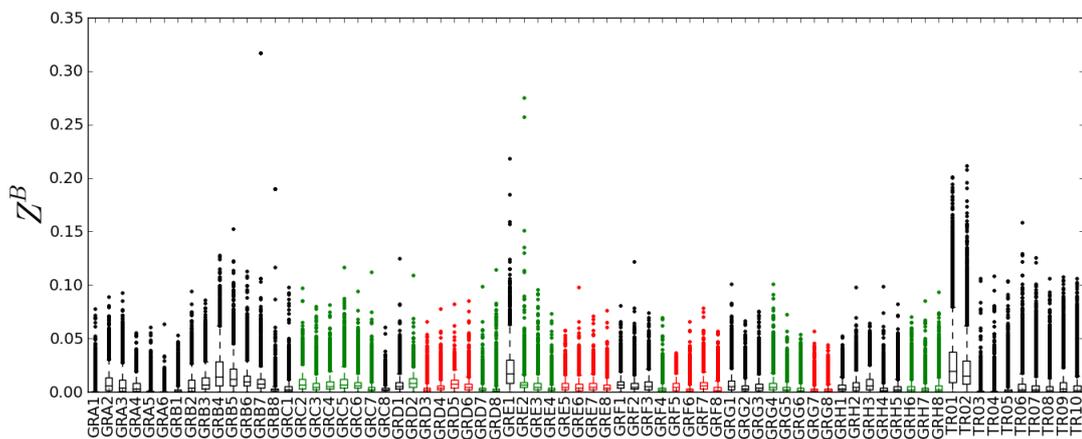
Abbildung 6.15.:

Wie Abbildung 6.14, jedoch für die Betweenness-Centrality Z_i^B .

Veränderungen der Zentralitätsmaße $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ für je zwei Patienten dargestellt. Dabei zeigt sich, dass der Unterschied der Mediane der Betweenness-Centrality zwischen prä- und interiktalen Intervallen mit bis zu 200% deutlich höher waren als die Unterschiede der Mediane von Degree- und Closeness-Centrality mit maximal 25%. Die Unterschiede der Mediane $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^C)^{P/I}$ von Degree- und Closeness-Centrality waren für beide Patienten im Wesentlichen identisch. Für Patienten 9 war $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ für fast alle mit dem epileptischen Fokus assoziierten Sensoren positiv. Dies bedeutet, dass die Degree-Centrality vor einem Anfall zunahm (vgl. Abbildung 6.18). Das gleiche galt für viele der Sensoren, die in Hirnregionen angrenzend zum epileptischen Fokus lagen, mit Ausnahme der Sensoren GRH6-8, GRC2-3 und GRD2. Sensoren, die nicht im oder in der Nähe des epileptischen Fokus lagen wiesen in vielen Fällen im präiktalen Intervall eine geringere Degree-Centrality auf. Dies galt insbesondere für alle Sensoren der Tiefenelektrode und die Sensoren GRA1, GRA6, GRB1 und GRB8 der Gitterelektrode. Die Betweenness-Centrality fokaler Sensoren nahm, im Gegensatz zur Degree-Centrality, im präiktalen Intervall (bis auf die Sensoren GRE5 und GRG8) ab (vgl. Abbildung 6.18). Für Sensoren, die in zum epileptischen Fokus benachbarten Hirnregionen lagen, konnte keine einheitliche Tendenz beobachtet werden. Die grössten Änderungen der Betweenness-Centrality vor einem Anfall wurde mit den Sensoren GRA5 und TR04 beobachtet. \tilde{Z}_{GRA5}^B und \tilde{Z}_{TR04}^B waren im präiktalen Intervall deutlich höher als im interiktalen Intervall. Für Patient 13 war sowohl der Median der Degree-Centrality $\tilde{Z}_i^{D,P}$ als auch der Betweenness-Centrality $\tilde{Z}_i^{B,P}$ der fokalen Kanäle im präiktalen Intervall höher als $\tilde{Z}_i^{D,I}$ bzw. $\tilde{Z}_i^{B,I}$ (vgl. Abbildung 6.19). Das gleiche galt für die Sensoren TL04-05 und TL08-10, die in direkter Nachbarschaft zu fokalen Hirnre-



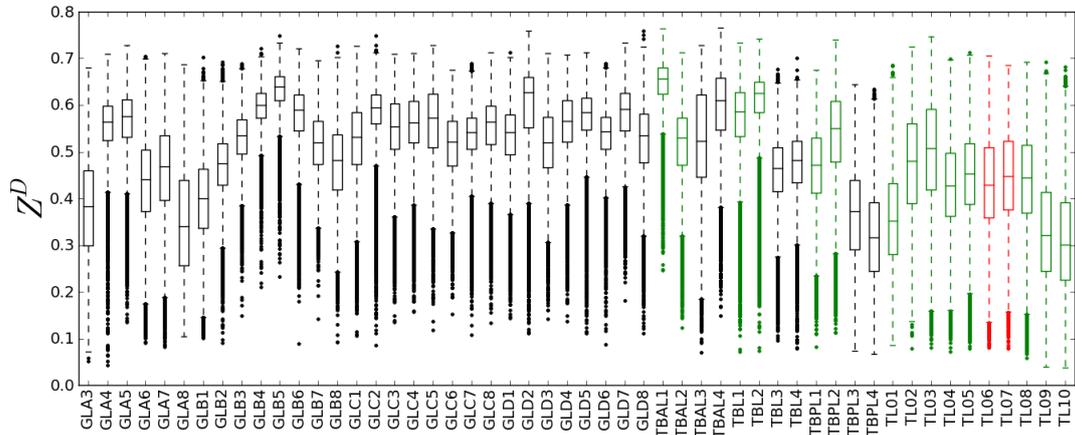
(a)



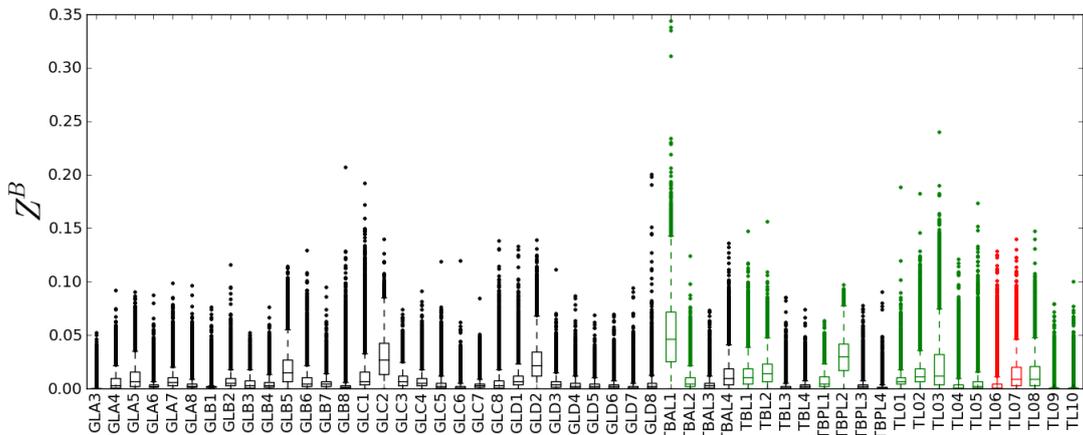
(b)

Abbildung 6.16.:

Exemplarische Verteilung der Degree-Centrality Z^D und der Betweenness-Centrality Z^B im anfallsfreien Intervall für Patient 9 (Boxplotdarstellung). iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen sind rot markiert, iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität von Hirnregionen angrenzend an den epileptischen Fokus messen, grün. Sensoren, deren Name mit GR beginnt, gehören zu einer Gitterelektrode, Sensoren, deren Name mit TR beginnt zur einer Tiefenelektrode. Die waagerechten Striche kennzeichnen die Mediane, die Boxen das erste bzw. dritte Quartil. Die Fehlerbalken erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum der Verteilung, aber maximal bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstandes. Ausreißer sind mit Kreisen gekennzeichnet, sie machen nur ca. 1% oder weniger der Werte aus.



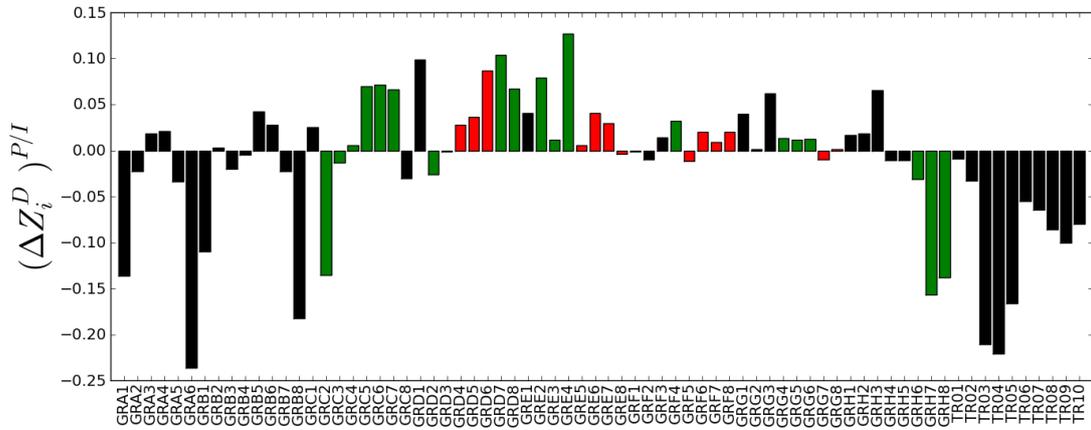
(a)



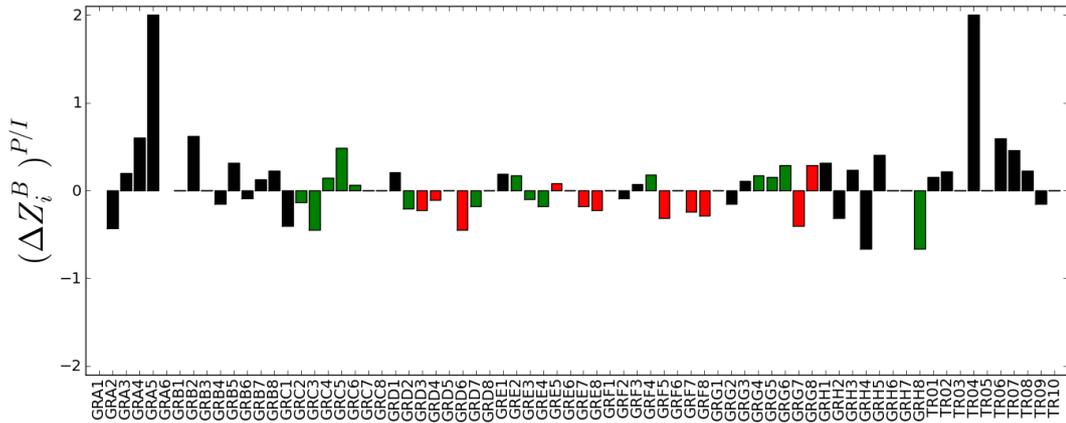
(b)

Abbildung 6.17.:

Wie Abbildung 6.16, jedoch für Patient 13. Sensoren, deren Name mit GL beginnt, gehören zu einer Gitterelektrode, Sensoren, deren Name mit TB beginnt, zu Streifenelektroden und Sensoren, deren Name mit TL beginnt, zu einer Tiefenelektrode.



(a)

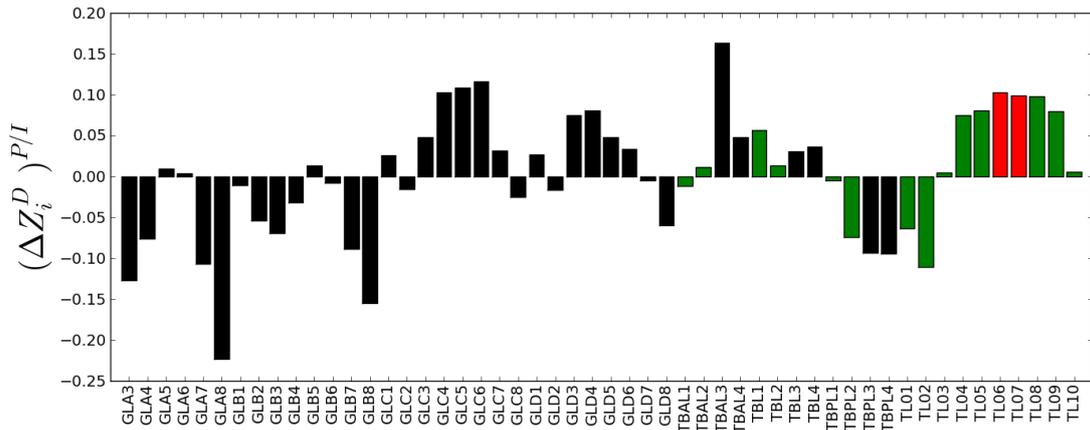


(b)

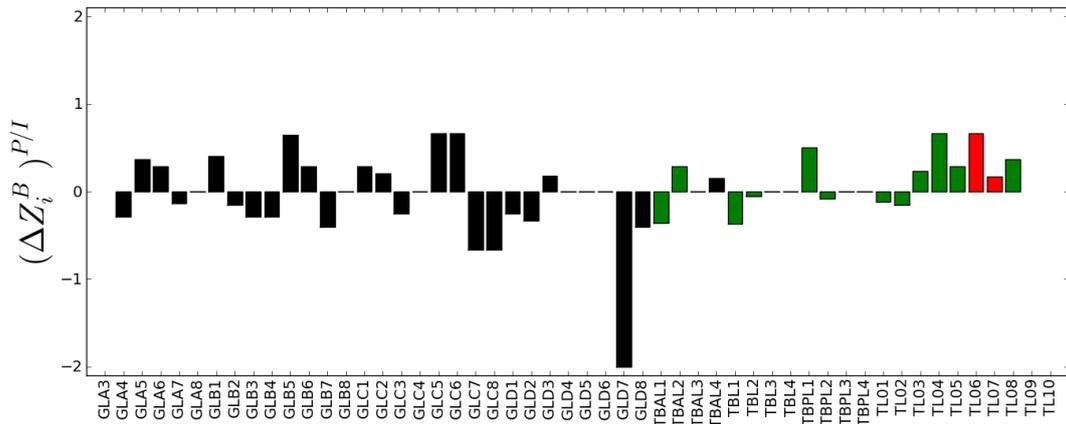
Abbildung 6.18.:

Unterschiede der Mediane des prä- und interiktalen Intervalls $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ für Patient 9. iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen, sind rot markiert, iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität von Hirnregionen angrenzend an den epileptischen Fokus messen, grün.

gionen lagen. Für weitere Sensoren, die in dem Fokus benachbarten Hirnregionen lagen (wie beispielsweise TL01, TL02) wurde ein geringerer Median der Degree- und Betweenness-Centrality im präiktalen im Vergleich zum interiktalen Intervall beobachtet. Die höchste Änderung der Degree-Centrality im präiktalen Intervall im Vergleich zum interiktalen Intervall wurde für Sensor GLA8 beobachtet. Für die Betweenness-Centrality wurde die größte Änderung für Sensor GLD7 beobachtet.



(a)



(b)

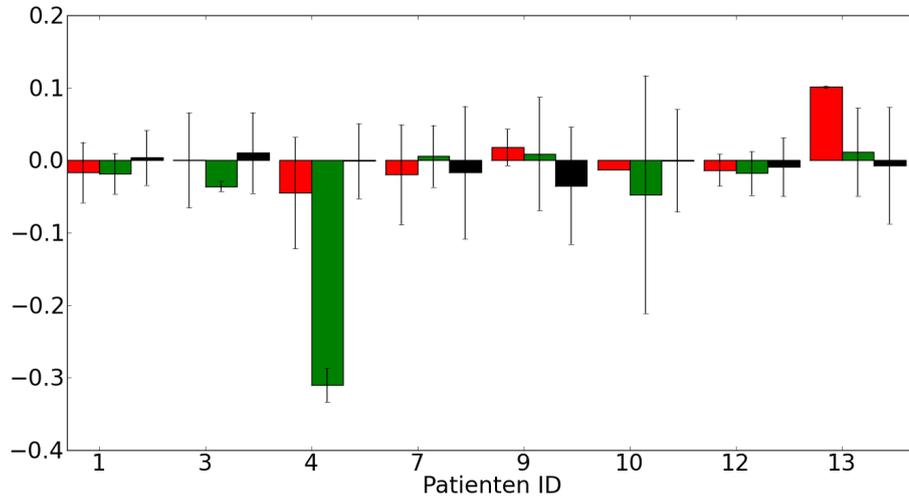
Abbildung 6.19.:

Unterschiede der Mediane des prä- und interiktalen Intervalls $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ für Patient 13. iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen, sind rot markiert, iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität von Hirnregionen angrenzend an den epileptischen Fokus messen, grün.

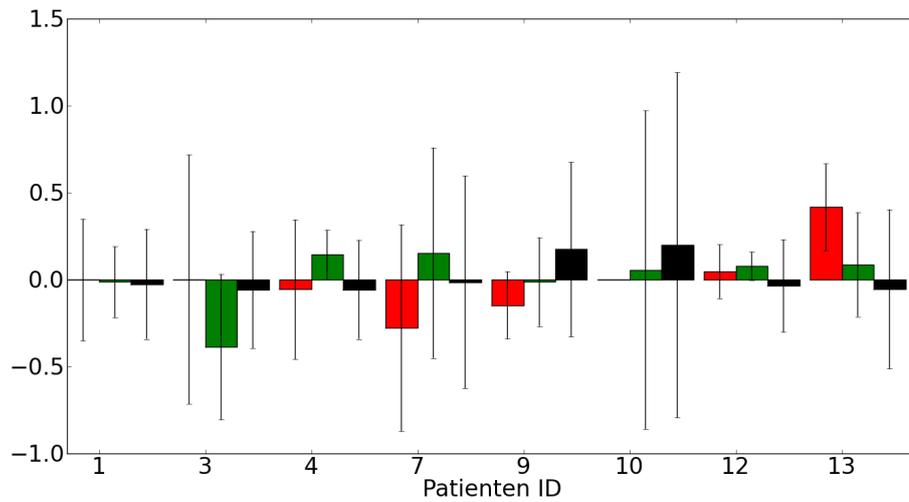
In Abbildung 6.20 sind Mittelwerte und Standardabweichungen von $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ über alle Sensoren, die in fokalen Hirnregionen lagen, über alle Sensoren, die Hirnregionen benachbart zum Fokus lagen, sowie über alle anderen Sensoren aufgetragen. Die Standardabweichung war in fast allen Fällen sehr hoch und spiegelt wider, dass die Änderungen über Sensoren hinweg oft sehr unterschiedlich waren. Insgesamt schienen Sensoren, die im epileptischen Fokus lagen, im präiktalen Intervall eher eine geringere Zentralität aufzuweisen. Auch für Sensoren, die im zum Fokus benachbarten Hirnregionen lagen, konnte tendenziell eine geringere Degree- und Closeness-Centrality vor Anfällen beobachtet werden. Für die Betweenness-Centrality konnte dies nur für einen Patienten beobachtet werden, während für 5 Patienten vor dem Anfall eine höhere Betweenness-Centrality in zum Fokus benachbarten Sensoren beobachtet wurde. Die Änderungen vor einem Anfall waren im Mittel für Sensoren, die in einiger räumlicher Entfernung zum Fokus lagen, weniger ausgeprägt als für Sensoren, die im Fokus oder in direkter räumlicher Nachbarschaft lagen. Dies ist auf die Mittelung über verhältnismäßig viele Sensoren in unterschiedlichen Hirnstrukturen zurückzuführen, da die Abweichungen $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ einzelner Sensoren in einiger räumlicher Entfernung zum Fokus sich nicht von denen derjenigen Sensoren unterschieden, die im Fokus oder in direkter räumlicher Nachbarschaft lagen (vgl. auch Abbildungen 6.18 und 6.19).

6.3. Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurde das Langzeitverhalten der Struktur funktioneller Netzwerke, konstruiert aus mehrere Tage dauernden iEEG-Aufzeichnungen, von 13 Epilepsiepatienten untersucht. Bei der zeitlich aufgelösten Analyse der funktionellen Netzwerke mithilfe der mittleren kürzesten Pfadlänge L_n sowie des Clusterkoeffizienten C_n wurde eine hohe zeitliche Variabilität dieser Netzwerkkenngößen beobachtet. Im Vergleich zu Zeiträumen kurz vor und kurz nach einem Anfall wurde während eines Anfalls in früheren Studien eine regulärere, geordnetere Struktur funktioneller Hirnnetzwerke beobachtet [WLG06, PBS07, PDB⁺09, KKK08, SBH⁺08]. Mit der Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der mittleren kürzesten Pfadlänge L_n und des Clusterkoeffizienten C_n während eines Status Epilepticus wurden diese Studien hier erweitert. Insbesondere mit C_n , aber zu einem geringeren Anteil auch mit L_n konnten dabei Veränderungen beobachtet werden, die mit pathophysiologischen Veränderungen neuronaler Aktivität sowie ihrer Veränderung durch krampflösende Medikamente in Verbindung gebracht werden konnten. Beide Netzwerkkenngößen nahmen während der Phasen sekundärer tonisch-klonischer Generalisierungen höhere Werte an. Dies weist auf eine regulärere, geordnetere Struktur des funktionellen Netzwerks während des Status Epilepticus hin. Diese Regularisierung nahm



(a)



(b)

Abbildung 6.20.:

Mittelwerte und Standardabweichung über $(\Delta Z_i^D)^{P/I}$ (a) und $(\Delta Z_i^B)^{P/I}$ (b) für Sensoren in fokalen Regionen (rot), in Regionen benachbart zum Fokus (grün) und die anderen Sensoren (schwarz). Bei Patient 10 lag lediglich ein Sensor im Fokus, daher ist keine Standardabweichung angegeben.

nach der Gabe von Diazepam, die dann letztendlich zur Beendigung des Status Epilepticus führte, sogar noch zu. Frühere Studien gaben Hinweise darauf, dass eine erhöhte Synchronisation ein wichtiger Mechanismus ist, um Anfälle zu beenden [SSKW05, SEL07, SLEL07, SBH⁺08]. Möglicherweise könnte dieses Synchronisationsphänomen von einer Regularisierung großer Neuronenverbände begleitet sein (siehe auch [PDB⁺09]). Jedoch nahmen im Mittel sowohl C_n als L_n selbst während der andauernden Anfallsaktivität – im Vergleich mit dem Zeitraum direkt vor Beginn des Status Epilepticus – nur mäßig erhöhte Werte an und die Werte beider Netzwerkkenngößen lagen im selben Wertebereich wie im interiktalen Intervall.

In früheren Studien [PBS07, PDB⁺09, KKK08, SBH⁺08] wurden netzwerkspezifische Kenngrößen funktioneller Hirnnetzwerke während epileptischer Anfälle mit denen ausgewählter interiktaler Aufzeichnungen neuronaler Aktivität oder Aufzeichnungen direkt vor einem Anfall verglichen. Während dieser meist weniger als eine Minute dauernden Aufzeichnungen anfallsfreier Perioden wurde eine zufälligere Netzwerkstruktur im Vergleich zu Perioden mit Anfallsaktivität beobachtet. Einige Autoren vermuten, dass diese Netzwerkstruktur die Entstehung eines epileptischen Anfalls fördert [PBS07, PDB⁺09]. In diesem Kapitel wurde anhand von 45 epileptischen Anfällen retrospektiv überprüft, ob der Übergang vom anfallsfreien Intervall zu einem Voranfallszustand aus dem zeitlichen Verlauf von C_n und L_n detektiert werden kann. Unter der Annahme eines präiktalen Zustandes mit einer Dauer zwischen 30 Minuten und 4 Stunden wurden die Zeitreihen in prä- und interiktale Intervalle unterteilt und die Häufigkeitsverteilungen von C_n und L_n der prä- und interiktalen Perioden miteinander verglichen. Die Mediane von C_n und L_n innerhalb der präiktalen Periode wichen nur geringfügig von denen der interiktalen ab. Je nach Patient nahmen beide Netzwerkkenngößen vor einem Anfall im Vergleich zum interiktalen Intervall höhere oder niedrigere Werte an. Aufgrund dieser inkonsistenten Ergebnisse wurde auf eine detailliertere statistische Analyse um einen Voranfallszustand nachzuweisen verzichtet, wie sie z. B. in [ACEM09] (und Zitationen darin) gefordert wird. Aufgrund der hier erzielten Ergebnisse kann die Vermutung, dass eine zufälligere Netzwerkstruktur die Entstehung eines epileptischen Anfalls begünstigt, weder untermauert noch verworfen werden. Jedoch weisen sie auf einen Verlust an langreichweitigen Verbindungen vor einem Anfall hin.

Zusätzlich zu den Unterschieden netzwerkspezifischer Kenngrößen zwischen prä- und interiktalen Intervallen wurde beobachtet, dass insbesondere C_n , aber in einem geringeren Maß auch L_n , nachts signifikant höhere Werte annahm als tagsüber. Da für die hier analysierten iEEG-Aufzeichnungen keine Zuordnung zu Schlafphasen vorhanden war, konnten diese Ergebnisse nicht mit Schlaf oder sogar Schlafphasen korreliert werden. Darüber hinaus ist der Schlaf-Wach-Rhythmus von Patienten während der prächirurgischen Abklärung u. a. aufgrund von Schlafentzug zur Anfallsprovokation oder einer erhöhten Anfallshäufigkeit nicht stabil. Trotz dieser

störenden Faktoren sind diese Ergebnisse zu großen Teilen in Übereinstimmung mit denen in [FRB⁺07, FRB⁺08] erzielten. In diesen beiden Studien wurden funktionelle Netzwerke aus Oberflächen-EEGs während verschiedener Schlafphasen untersucht und während des Nicht-REM-Schlafes wurde eine regulärere Netzwerkstruktur als während der Wachphasen beobachtet.

Mithilfe von Leistungsdichteschätzungen der Zeitreihen von C_n und L_n konnte gezeigt werden, dass Prozesse, die auf Zeitskalen von einigen zehn Stunden stattfinden (hauptsächlich Tagesrhythmen), am meisten zur zeitlichen Variabilität der netzwerkspezifischen Kenngrößen beitragen. Für einige Patienten konnten Beiträge von Prozessen auf Zeitskalen länger als ein Tag identifiziert werden. Möglicherweise hängen diese mit der Reduktion der antiepileptischen Medikation zusammen. Prozesse, die auf kürzeren Zeitskalen stattfinden (einige zehn Sekunden bis zu wenigen Stunden) trugen nur zu einem deutlich geringeren Teil zur zeitlichen Variabilität von C_n und L_n bei. Auf diesen kürzeren Zeitskalen können allerdings wichtige Charakteristika des epileptischen Prozesses, wie Anfälle mit und ohne klinischen Symptome, mögliche Anfallsvorboten, interiktale epileptiforme Aktivität mit niederfrequenten Oszillationen oder auch Wechselwirkungen des epileptischen Prozesses mit physiologischen Prozessen beobachtet werden. Daher sollten in zukünftigen Studien, in denen eine Beschreibung der Dynamik epileptischer Gehirne mit netzwerktheoretischen Methoden angestrebt wird, Prozesse, die sich auf längeren Zeitskalen abspielen, als mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden. Möglicherweise kann der Einfluss solcher Prozesse durch geeignete Filtermethoden reduziert werden. Dies ist insbesondere für die Anfallsdetektion und Anfallsprädiktion wichtig um falsche Detektionen bzw. Prädiktionen zu vermeiden (vgl. auch [SWM⁺06]).

Die Zentralitätsmaße Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality spiegelten in einem hohen Maße die räumliche Anordnung der Sensoren wider. Die Beobachtung von Wilke et al. dass besonders zentrale Hirnregionen mit dem anfallsgenerierenden Areal koinzidieren, konnte damit nicht bestätigt werden [WWH11]. Der beobachtete Trend zur Abnahme der Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality fokaler und zum Fokus benachbarten Hirnregionen vor einem Anfall lässt vermuten, dass die Zentralität des epileptischen Fokus im präiktalen Intervall im Vergleich zum interiktalen Intervall abnimmt. Dabei war die Veränderung der Betweenness-Centrality deutlicher ausgeprägt als die von Degree- und Closeness-Centrality. Allerdings konnte diese Abnahme nicht bei allen Patienten und nicht für alle fokalen Hirnregionen beobachtet werden.

Zusammengefasst zeigten die mittlere kürzeste Pfadlänge und der Clusterkoeffizient funktioneller Hirnnetzwerke von Patienten mit fokaler Epilepsie eine große zeitliche Variabilität. Diese Variabilität konnte zu einem großem Teil auf Tagesrhythmen zurückgeführt werden. Relevante Aspekte des epileptischen Prozesses trugen hinge-

gen nur wenig bei. Degree-, Closeness- und Betweenness-Centrality waren wesentlich vom räumlichen Abtasten der neuronalen Aktivität bestimmt. Ob die beobachtete Abnahme der Zentralität im präiktalen Intervall auf mangelnde Statistik zurückzuführen ist und inwieweit eine Veränderung der Zentralität vor einem Anfall von der untersuchten Hirnregion, der Anzahl und der Position der Sensoren oder der Lage des epileptischen Fokus abhängt, bleibt zu untersuchen.

In Kapitel 4 wurden bereits Auswirkungen der Netzwerkkonstruktion und der Schätzung der Interaktionsstärke auf netzwerkspezifische Kenngrößen ausführlich untersucht und diskutiert. Die dabei identifizierten Problematiken gelten auch für die hier analysierten funktionellen Netzwerke aus iEEG-Aufzeichnungen. Bei iEEG-Aufzeichnungen sind die Sensoren jedoch nicht wie bei EEG- und annähernd auch bei MEG-Sensoren nach einem bestimmten Schema an der Kopfoberfläche angebracht, sondern befinden sich bei jedem Patienten aufgrund klinischer Anforderungen in unterschiedlichen Hirnregionen. Aus der Tatsache, dass sich die Sensoranordnung in den Zentralitätsmaßen von Hirnnetzwerken aus iEEG-Aufnahmen widerspiegelt, ergibt sich, neben den in Kapitel 4 diskutierten Einfluss der räumlichen Auflösung, ein weiterer Hinweis auf die Bedeutsamkeit der Knotendefinition in funktionellen Hirnnetzwerken. In verschiedenen Studien konnten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen anatomischen Verbindungen von Hirnregionen (struktureller Konnektivität), wie sie mit verschiedenen Methoden der Magnetresonanztomographie beobachtet werden können, und Korrelationen zwischen BOLD-Zeitreihen (funktionelle Konnektivität) gefunden werden (für einen Überblick siehe [HTS10]). Auch bei der Untersuchung von Synchronisationsphänomenen in Netzwerken aus Phasenoszillatoren und chaotischen Oszillatoren wurden Beziehungen zwischen struktureller und funktioneller Zentralität beobachtet [Grü10, Sto11]. Dies deutet darauf hin, dass die Zentralität einer Hirnregion auch immer von der Knotendefinition im funktionellen Netzwerk sowie der Auswahl der Hirnregionen, die in das funktionelle Netzwerk mit einbezogen werden, abhängig ist. Damit ist ein Vergleich der Topologie funktioneller Netzwerke, deren Knoten verschieden definiert werden, nur eingeschränkt sinnvoll. Ein möglicher Ausweg könnte die Verwendung von Patientenkollektiven sein, die über ähnliche Elektrodenlagen verfügen um den Einfluss von Anatomie und Elektrodenlage sowie der Einfluss des epileptischen Fokus auf die Zentralitäten besser zu trennen.

7. Diskussion und Ausblick

Mithilfe funktioneller Netzwerke können die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Subsystemen eines komplexen, dynamischen Systems beschrieben werden. Die Abbildung eines natürlichen Systems auf ein Netzwerk ist jedoch nicht eindeutig. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit am Beispiel des menschlichen Gehirns untersucht, wie sich eine spezielle Wahl von Konstruktionsverfahren auf die Struktur der resultierenden Netzwerke auswirkt. Aus Zeitreihen neuronaler Aktivität während verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Zustände wurden funktionelle Netzwerke konstruiert und ihre Struktur analysiert. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung der Auswirkungen einer speziellen Wahl von Verfahren zur Messung neuronaler Aktivität, zur Schätzung der Interaktionsstärken und zur Abbildung der Interaktionsstärken auf die Kanten des resultierenden Netzwerks auf netzwerk- und knotenspezifische Kenngrößen. Darüber hinaus wurde der Ansatz, Wechselwirkungen zwischen Hirnregionen mithilfe funktioneller Netzwerke zu beschreiben, auf Fragestellungen aus dem Bereich der Epilepsie- und Kognitionsforschung angewandt.

Um ein natürliches System als Netzwerk zu beschreiben, ist es zunächst notwendig, die Knoten und Kanten des Netzwerks zu bestimmen [But09]. Der Netzwerkbeschreibung liegt die Annahme zu Grunde, dass das zu untersuchende System aus von einander trennbaren Subsystemen besteht. Darüber hinaus sind in der Netzwerkbeschreibung, so wie sie in dieser Arbeit verwendet wurde, alle Knoten oder Subsysteme gleichartig und unterscheiden sich nur durch ihre Verbindungen. Bei der Konstruktion funktioneller Netzwerke aus Zeitreihen werden die Knoten durch die Auswahl der Observablen bestimmt. So repräsentieren die Knoten die Hirnregionen, deren neuronale Aktivität gemessen wurde. Dies führt dazu, dass die der Netzwerkbeschreibung zugrundeliegende Annahme von einander trennbarer Subsysteme verletzt ist. Schon der Begriff Hirnregion ist nicht genau definiert. Es existieren verschiedene Einteilungen des menschlichen Gehirns in anatomisch oder funktionell abgrenzbare Regionen und die Topologie des strukturellen Netzwerks, bestehend aus Hirnregionen und Nervenfasern, ist abhängig von der Definition der Hirnregionen [ZFH⁺10]. Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Messung neuronaler Aktivität, die Elektroenzephalographie und die Magnetoenzephalographie, haben ein unterschiedliches räumliches Auflösungsvermögen. Möglicherweise

trägt dieses zu den beobachteten Unterschieden netzwerk- und knotenspezifischer Kenngrößen zwischen funktionellen Netzwerken aus EEG- und MEG-Zeitreihen bei. Darüber hinaus werden bei der Elektro- und Magnetoenzephalographie die Sensoren in gleichmäßigem Abstand angeordnet. Insbesondere beim MEG entspricht dies aber nicht notwendigerweise der anatomischen Einteilung, die überdies bei jedem Menschen unterschiedlich sein kann [Ioa07]. Dadurch ist es möglich, dass die neuronale Aktivität einiger anatomischer Regionen mehrmals gemessen wird, während die Aktivität anderer anatomischer Regionen nicht oder nur unzureichend gemessen wird. Auswirkungen inadäquaten räumlichen Abtastens auf die Struktur der resultierenden funktionellen Netzwerke sind bisher nur teilweise untersucht worden. Bekannt ist, dass eine Messung des gleichen Subsystems durch mehreren Sensoren dazu führen kann, dass die Zeitreihen dieser Sensoren hoch korreliert erscheinen und damit ein erhöhter Clusterkoeffizienten bei gleichbleibender mittlerer kürzester Pfadlänge bestimmt wird [BHL10]. In neuerer Zeit wurden Ansätze entwickelt, Abhängigkeiten der Zeitreihen beider Systeme voneinander aufgrund identischer Signalanteile und aufgrund „wahrer“ Interaktion zu unterscheiden [NBW⁺04, SND07]. Diese beruhen im Wesentlichen auf einer Zeitskalenseparation zwischen gemeinsam anliegenden und weitergeleiteten Informationen. Die Eignung dieser Verfahren für die Analyse von Interaktionen zwischen dynamischen Systemen mit einem Netzwerkansatz bleibt zu überprüfen. Besonders deutlich wurde in dieser Arbeit ein Einfluss räumlichen Abtastens für Netzwerke aus intrakraniellen EEGs, bei denen nur die Aktivität einiger – nach medizinischen Gesichtspunkten ausgewählter – Hirnregionen gemessen wurde. Aufgrund des räumlichen Abtastens wurde die neuronale Aktivität mancher Hirnstrukturen von mehreren Sensoren erfasst. Die mit diesen Sensoren assoziierten Knoten wiesen eine ähnliche Zentralität auf. Eine Auflösung weiterer Substrukturen gelang nicht. Ein adäquates Erfassen von Knoten und Kanten ist nicht nur für Netzwerke von Hirnregionen von Bedeutung, sondern auch für weitere empirisch erfasste Systeme, die mit dem Netzwerkansatz beschrieben werden [LKJ06, BHL10, YLYK07, BCK06, But09]. Beispiele solcher Systeme sind Verbände miteinander kommunizierender Neurone [GPL⁺11], soziale Netzwerke [CV03, BCK06], das internationale Flugnetzwerk [GBG08] und das Internet [LKJ06, YLYK07, VBD⁺07].

Die Kanten funktioneller Netzwerke sollen die Interaktionen zwischen jeweils zwei Subsystemen repräsentieren. Dazu wurde in dieser Arbeit zunächst die Stärke der Interaktionen mithilfe des Korrelationskoeffizienten, als Beispiel für ein amplitudenbasiertes, lineares Maß, und die mittleren Phasenkohärenz, als Beispiel für ein phasenbasiertes, nicht-lineares Maß, verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass die Struktur der resultierenden funktionellen Netzwerke nicht wesentlich von der Wahl des Interaktionsmaßes abhing. Mit bivariaten Interaktionsmaßen, darunter auch mit den in dieser Arbeit verwendeten, kann nicht unterschieden werden, ob zwei Subsysteme direkt miteinander wechselwirken oder ob die Wechselwirkung über

ein drittes vermittelt wird. Aus der multivariaten Zeitreihenanalyse sind Ansätze bekannt, die – wenn Zeitreihen aller an der indirekten Interaktion beteiligten Subsysteme vorliegen – direkte von indirekten Interaktionen unterscheiden können. Diese beruhen im Wesentlichen auf einer Partialanalyse bestimmter Eigenschaften, wie der Phase [SWD⁺06, NRT⁺10] oder des Informationsgehalts [VKM09] der einzelnen Systeme. Für die Konstruktion funktioneller Netzwerke kann dies ein sinnvoller Ansatz sein, um beispielsweise eine fälschliche Erhöhung des Clusterkoeffizienten, der den Anteil von Dreiecksstrukturen bestimmt, zu vermeiden. Korrelationskoeffizient und mittlere Phasenkohärenz charakterisieren die Interaktionsstärke und somit sind die mit ihnen konstruierten Netzwerke ungerichtet. In neuerer Zeit wurden auch Maße zur Schätzung einer Interaktionsrichtung entwickelt [PQB05, LBH⁺09, CA09, SB09, WAL⁺10, MKWL11]. Diese basieren im Wesentlichen auf dem Ansatz von Granger [Gra69]: Eine kausale Beziehung zwischen zwei Systemen besteht dann, wenn die Dynamik eines Systems besser vorhergesagt werden kann, wenn nicht nur Informationen über die zeitliche Entwicklung in der Vergangenheit dieses einen Systems verwendet werden, sondern auch Informationen über die vergangene zeitliche Entwicklung des anderen Systems. Mit diesen Ansätzen ist eine Konstruktion gerichteter funktioneller Netzwerke möglich, allerdings erfordert die Charakterisierung der Struktur gerichteter Netzwerke andere Ansätze als die ungerichteter.

Die Konstruktion von Kanten aus den gemessenen paarweisen Interaktionsstärken zwischen den Subsystemen ist nicht eindeutig. Prinzipiell kann zwischen zwei Klassen von Transferfunktionen unterschieden werden. Zum einen diejenigen, die mithilfe eines Schwellenwertverfahrens die Interaktionsstärke auf ein binäres Netzwerk abbilden und zum anderen diejenigen, die die Interaktionsstärken auf ein gewichtetes Netzwerk abbilden. Wenn relevante Änderungen der Interaktionsstärken in der Nähe des Schwellenwertes auftreten, führt die Verwendung eines Schwellenwertes zu einer Verschärfung des Kontrasts. Wenn allerdings relevante Änderungen der Interaktionsstärken nicht dazu führen, dass vormals nicht existierende Kanten existieren (oder umgekehrt), dann führt die Verwendung eines Schwellenwertes zu einem Informationsverlust. In dieser Arbeit wurden beide Phänomene beobachtet. So war eine Unterscheidung der beiden Vigilanzzustände „Augen auf“ und „Augen zu“ besser mit binären Netzwerken möglich, während eine Differenzierung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen besser mit gewichteten Netzwerken gelang. Zusammen mit der erhöhten mittleren Interaktionsstärke ist dies, ein Hinweis darauf, dass während geschlossener Augen vormals schwache Interaktionen, deutlich stärker werden. Der Unterschied zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Gehirnen scheint eher in den verschiedenen Interaktionsstärken weit weg von dem gewählten Schwellenwert zu bestehen. Allerdings hingen die Unterschiede in knotenspezifischen Kenngrößen weniger stark von der Darstellung als binäres oder gewichtetes Netzwerks ab. Möglicherweise führt die Mittelung über

das gesamte Netzwerk bei der Berechnung netzwerkspezifischer Kenngrößen zu einer verminderten Sensitivität auf lokale Unterschiede in der Netzwerkstruktur. Die verschiedenen Eigenschaften der Kanten in einem Netzwerk, beispielsweise die Kantenzahl oder die Kantengewichtsverteilung [BLM⁺06, AL11], können einen Einfluss auf netzwerk- und knotenspezifische Kenngrößen haben. Deshalb sollte bei der speziellen Wahl einer Transferfunktion, neben der grundsätzlichen Überlegung ob eine gewichtetes oder ein binäres Netzwerk besser zur Beschreibung des Systems geeignet ist, auch berücksichtigt werden, welche Eigenschaften der Kanten in den resultierenden Netzwerken vorgegeben werden sollen.

In dieser Arbeit wurde zur Charakterisierung der Netzwerkstruktur die netzwerkspezifischen Kenngrößen mittlere kürzeste Pfadlänge und Clusterkoeffizient sowie die knotenspezifischen Kenngrößen Degree Centrality, Closeness Centrality und Betweenness Centrality verwendet. Sowohl der epileptische Prozess im anfallsfreien Intervall als Beispiel für einen pathophysiologischen Prozess als auch physiologische Prozesse wie Vigilanzzustände, Motorik, Tag-Nacht-Rhythmen und mit Lernen assoziierte kognitive Prozesse spiegelten sich in der Struktur funktioneller Netzwerke wider. Die gemessene neuronale Aktivität kann auch von tiefergelegenen Hirnregionen, deren neuronale Aktivität nicht direkt gemessen wurde, beeinflusst sein und damit indirekt doch erfasst werden. Netzwerkspezifische Kenngrößen erlaubten auch eine Charakterisierung von Prozessen, deren neuronale Aktivität teilweise nur indirekt gemessen werden konnte, wie den epileptischen Prozess oder kognitive Prozesse. Für eine sinnvolle Charakterisierung funktioneller Netzwerke mit knotenspezifischen Kenngrößen war jedoch eine direkte Messung der Dynamik des zu untersuchenden Prozesses notwendig. Zur Charakterisierung der Netzwerkstruktur wurden eine Vielzahl weiterer Kenngrößen vorgeschlagen [AB02, New03, BLM⁺06]. Beispielsweise kann neben der Zentralität von Knoten, wie in dieser Arbeit, auch die Zentralität von Kanten bestimmt werden [BLM⁺06]. Darüber hinaus können Subgruppen von stark zusammenhängenden Knoten, in der Literatur auch als Cohesive Subgroups, Cliques, Cluster, Communities oder Module bezeichnet [BLM⁺06, For10], identifiziert [BE06, For10] und der Grad der Aufspaltung in Subgruppen quantifiziert werden [Fre79, BE06, New06].

Die Kanten in funktionellen Netzwerken repräsentieren die Wechselwirkungen zwischen Subsystemen. Hirnregionen, die Subsysteme in funktionellen Hirnnetzwerken, sind jedoch auch eingebettet in einen dreidimensionalen Raum. Strukturelle Verbindungen zwischen Hirnregionen, über die die Wechselwirkungen vermittelt werden, sind damit physikalischen und biologischen Beschränkungen unterworfen [Spo11]. Damit kann das funktionelle – ebenso wie das strukturelle – Netzwerk als ein räumliches Netzwerk [Bar11, Eva10] aufgefasst werden. Eine Einbeziehung dieser Beschränkungen könnte zu einer verbesserten Beschreibung funktioneller Netzwerke und zu einem vertieften Verständnis ihrer Struktur führen.

Trotz aller zuvor diskutierten Einflussfaktoren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der Ansatz, Wechselwirkungen zwischen Hirnregionen als funktionelles Netzwerk zu beschreiben, zu sinnvollen Ergebnissen führen kann. Der als Ruheaktivität des visuellen bzw. des motorischen Systems verstandene α - bzw. μ -Rhythmus spiegelte sich einem höheren Clusterkoeffizienten und einer höheren mittleren kürzesten Pfadlänge wider. Darüber hinaus konnte auch eine erhöhte Betweenness Centrality sowie eine verringerte Degree und Closeness Centrality des visuellen bzw. des motorischen Kortex während des Auftretens von α - bzw. μ -Rhythmus beobachtet werden. Dies deutet auf eine eher gitterartige Struktur des funktionellen Netzwerks und auf eine veränderte Rolle der mit dem α - bzw. μ -Rhythmus assoziierten Hirnregionen hin. Ebenfalls konnte ein Einfluss kognitiver Prozesse auf netzwerkspezifische Kenngrößen nachgewiesen werden. Dabei deutete ein höherer Clusterkoeffizient während expliziten Lernens einer Wortliste auf eine höhere Anzahl später erinnerter Wörter hin. Auch der epileptische Prozess spiegelte sich in netzwerkspezifischen Kenngrößen, vor allem in der mittleren kürzesten Pfadlänge, wider. Dabei war die mittlere kürzester Pfadlänge in epileptischen Gehirnen höher als in nicht-epileptischen. Bei der Untersuchung der Langzeitvariabilität funktionaler Netzwerke epileptischer Gehirne wurde allerdings deutlich, dass netzwerkspezifische Kenngrößen nicht nur den epileptischen Prozess, sondern auch eine Reihe weiterer physiologischer Prozesse, v. a. Tag-Nacht-Rhythmen, widerspiegelten. Dabei war der Einfluss physiologischer Prozesse sogar größer als der eines Status Epilepticus. Einen Zusammenhang zwischen besonders zentralen oder dezentralen Hirnregionen mit dem epileptischen Fokus konnte nicht beobachtet werden. Bei funktionellen Netzwerken aus Aufzeichnungen neuronaler Aktivität an der Kopfoberfläche könnte dies an der nicht adäquaten Messung neuronaler Aktivität des epileptischen Fokus liegen. Zentralitätsmaße in funktionellen Netzwerken aus intrakraniellen Elektroden waren hingegen teilweise von der räumlichen Erfassung der neuronalen Aktivität beeinflusst. Damit ist eine Beschreibung der Dynamik des epileptischen Prozesses mit Zentralitätsmaßen nur eingeschränkt möglich. Ein mögliche Verbesserung könnte durch das Zusammenfassen von Knoten mit ähnlichen funktionellen Eigenschaften zu einem Knoten gegeben sein, z. B. mit Methoden des hierarchischen Clusters [For10]. Eine andere Möglichkeit ist Vorwissen über anatomische Strukturen mit einzubringen. Dies wird bereits bei der Analyse von Aufnahmen neuronaler Aktivität mithilfe der (funktionellen) Magnetresonanztomographie angewandt [TMLP⁺02, ZFH⁺10].

In dieser Arbeit wurde erstmalig umfassend untersucht, inwieweit sich die Wahl einer speziellen Mess- oder Analyseverfahren auf die Struktur der resultierenden funktionellen Netzwerke auswirkt. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse können und sollen Anstoß sein, weiterführende Untersuchungen der einzelner Analyseschritte durchzuführen, verbesserte und neue Verfahren zur Netzwerkkonstruktion und zur Netzwerkcharakterisierung zu entwickeln. Die Beschreibung komplexer dynamischer

7. *Diskussion und Ausblick*

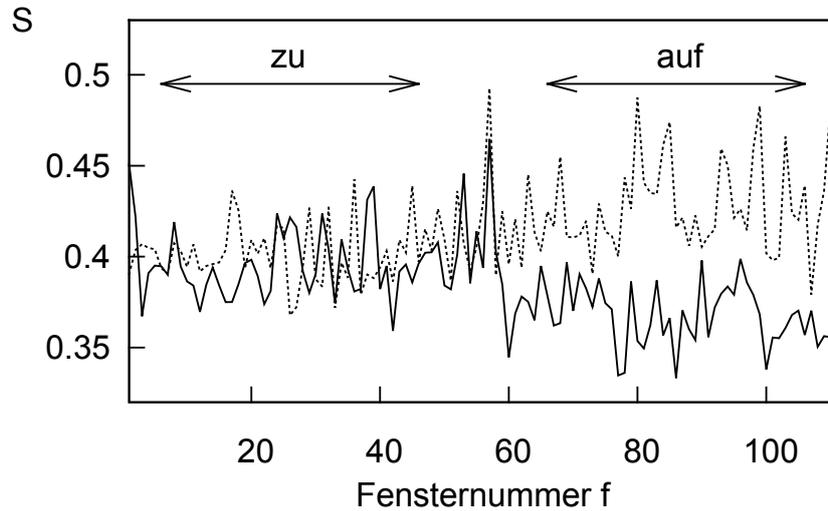
Systeme mit einem Netzwerkansatz, unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gefundenen Einflussfaktoren, verspricht eine bessere Charakterisierung und ein tieferes Verständnis dieser Systeme.

A. Anhang

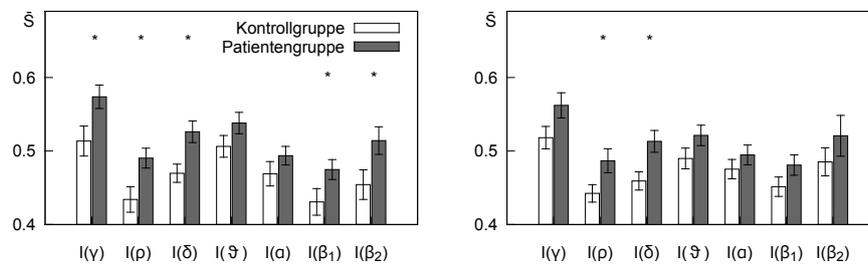
A.1. Mittlere Interaktionsstärke

Der Synchronisationsindex S ist die mittlere Interaktionsstärke, d. h. der über alle Sensorpaare i und j ($i \neq j$) gemittelte Wert der mittleren Phasenkohärenz ρ_{ij} bzw. des Korrelationskoeffizienten γ_{ij} . Beispielfhaft sind in den Abbildungen A.1a, A.2a und A.3a Zeitverläufe von S dargestellt. Mit S aus EEG-Aufzeichnungen konnte für die Kontrollperson ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Vigilanzzuständen beobachtet werden. Dabei war S während der Augen-zu-Bedingung höher als während der Augen-auf-Bedingung. Der Unterschied war mit der Durchschnittsreferenz besonders deutlich. Auch für den Patienten konnte ein höherer Wert für S während der Augen-zu-Bedingung für EEG-Aufzeichnungen mit der Durchschnittsreferenz beobachtet werden, allerdings nicht mit der Mastoidreferenz. Für MEG-Aufzeichnungen war weder für den Patienten noch für die Kontrollperson ein Unterschied zwischen den Vigilanzzuständen sichtbar.

Auch das Gruppenmittel \bar{S} war für beide Gruppen, abhängig vom gewählten Frequenzband, während der Augen-zu-Bedingung höher als während der Augen-auf-Bedingung für EEG-Aufzeichnungen. Dieser Effekt war für die Durchschnittsreferenz deutlich als für die Mastoidreferenz. Im einzelnen war \bar{S} während der Augen-zu-Bedingung mit $I(\gamma)$, $I(\rho)$, $I(\vartheta)$, $I(\alpha)$, $I(\beta_1)$ und $I(\beta_2)$ für die Durchschnittsreferenz und mit $I(\beta_1)$ und $I(\beta_2)$ für die Mastoidreferenz erhöht. Ein niedriger Wert für \bar{S} wurde mit $I(\delta)$ und $I(\vartheta)$ (nur Mastoidreferenz) beobachtet. Ein niedriger Wert für \bar{S} während der Augen-zu-Bedingung konnte auch für MEG-Aufzeichnungen mit $I(\delta)$ beobachtet werden. Mit $I(\alpha)$ (Patientengruppe) und mit $I(\beta_1)$ (Kontrollgruppe) war \bar{S} erhöht. Eine erhöhte Synchronisation während der Augen-zu-Bedingung entspricht der Erwartung, dass sich der α -Rhythmus in einer erhöhten Synchronisation der Hirnregionen ausdrückt, die den α -Rhythmus generieren. Da der α -Rhythmus ein lokales Phänomen ist (in der Art, dass er im Wesentlichen auf einige Regionen am Hinterkopf beschränkt ist), ist zu vermuten, dass das Synchronisationsniveau, wie es mit mittlerer Phasenkohärenz und Korrelationskoeffizient geschätzt wird, auch nur in einem Teil der Sensorkombinationen erhöht ist. Im Mittel über alle



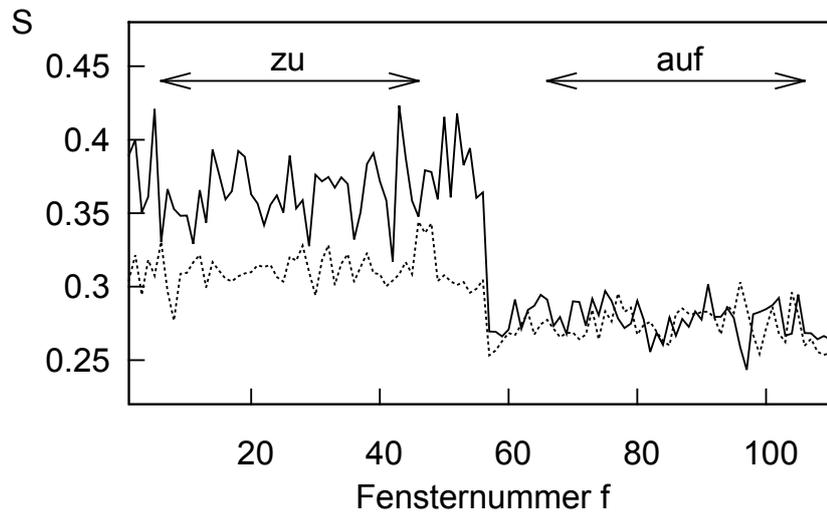
(a) Exemplarischer zeitlicher Verlauf des Synchronisationsindex S , berechnet aus der mittleren Phasenkohärenz mit Phasenextraktion via Hilberttransformation, für einen Patienten (gestrichelte Linie) und eine Kontrollperson (durchgezogene Linie).



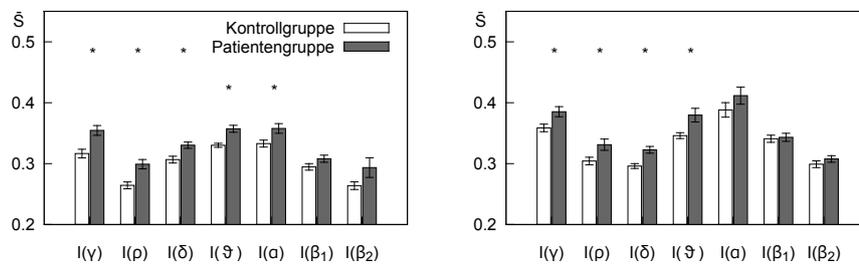
(b) Gruppenmittelwerte, links für die Augen-auf-Bedingung, rechts für die Augen-zu-Bedingung. Signifikante Differenzen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe sind mit einem Stern gekennzeichnet (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).

Abbildung A.1.:

Synchronisationsindex S für EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz.



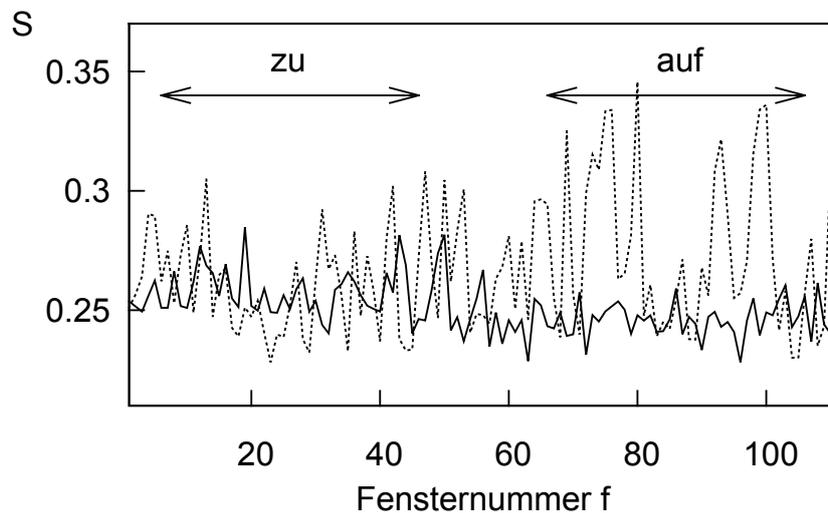
(a) Exemplarischer zeitlicher Verlauf des Synchronisationsindex S , berechnet aus der mittleren Phasenkohärenz mit Phasenextraktion via Hilberttransformation, für einen Patienten (gestrichelte Linie) und eine Kontrollperson (durchgezogene Linie).



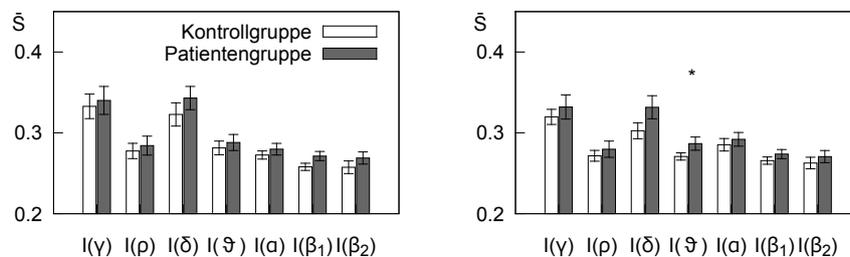
(b) Gruppenmittelwerte, links für die Augen-auf-Bedingung, rechts für die Augen-zu-Bedingung. Signifikante Differenzen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe sind mit einem Stern gekennzeichnet (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).

Abbildung A.2.:

Synchronisationsindex S für EEG-Aufzeichnungen mit Durchschnittsreferenz.



(a) Exemplarischer zeitlicher Verlauf des Synchronisationsindex S , berechnet aus der mittleren Phasenkohärenz mit Phasenextraktion via Hilberttransformation, für einen Patienten (gestrichelte Linie) und einer Kontrollperson (durchgezogene Linie).



(b) Gruppenmittelwerte, links für die Augen-auf-Bedingung, rechts für die Augen-zu-Bedingung. Signifikante Differenzen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe sind mit einem Stern gekennzeichnet (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$).

Abbildung A.3.: Synchronisationsindex S für MEG-Aufzeichnungen.

Sensorkombinationen ist dieser Effekt, dann möglicherweise nicht mehr nachweisbar. Die Wahl der EEG-Referenz ist für die Beobachtung des α -Rhythmus von Bedeutung. So ist bei der Durchschnittsreferenz der α -Rhythmus oft auch in den frontalen Elektroden zu beobachten [Zsc02]. Dadurch wird aus dem räumlich begrenzten Effekt ein globaler Effekt, der mit fast allen EEG-Sensoren beobachtet werden kann. Dies könnte dazu beitragen, dass ein erhöhtes Synchronisationsniveau leichter zu detektieren ist.

Ein Vergleich des Synchronisationsniveaus für Patienten- und Kontrollgruppe ergab, dass unabhängig vom Vigilanzzustand \bar{S} aus EEG-Aufzeichnungen für die Patientengruppe höher war. Insbesondere galt dies für $I(\gamma)$, $I(\rho)$ und $I(\delta)$ (vgl. Abbildungen A.1b und A.2b). Dies ist im Einklang mit früheren Studien, die über eine erhöhte Interaktionsstärke oder ein erhöhtes Synchronisationsniveau in Hirnregionen, die mit dem epileptischen Fokus assoziiert waren, berichten [MLDE00, PKHŠ01, BL06, OMSL07, SCE⁺07, BBP⁺07, OMSP08, WHS⁺10]. Dabei wurden allerdings tiefergelegene Hirnstrukturen untersucht.

A.2. Einfluss des Konstruktionsprozesses auf funktionelle Netzwerke

A.2.1. Vigilanzzustände

Netzwerkspezifische Kenngrößen

	I(γ)		I(ρ)		I(δ)		I(θ)		I(α)		I(β_1)		I(β_2)	
	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)
Kontrollgruppe														
WN _s	zu		zu			auf	zu	auf	zu	auf	zu	auf	zu	
BN _{k=3}	zu	auf	zu	auf		auf	zu	auf	zu	auf	zu	auf	zu	
BN _{k=4}	zu		zu			auf		auf			zu		zu	
BN _{k=5}	zu		zu				zu		zu		zu		zu	
BN _{k=6}	zu		zu				zu		zu	zu	zu		zu	
BN _{k=7}	zu	zu	zu	zu			zu	zu	zu	zu	zu	zu	zu	zu
BN _c	zu		zu		zu		zu		zu	zu	zu	zu	zu	z
Patientengruppe														
WN _s	zu						zu	zu	zu		zu			
BN _{k=3}	zu		zu					auf			zu	auf	zu	
BN _{k=4}	zu		zu		zu						zu		zu	
BN _{k=5}	zu		zu		zu		zu		zu		zu		zu	
BN _{k=6}	zu		zu		zu		zu		zu	zu	zu		zu	
BN _{k=7}	zu		zu	zu	zu		zu		zu	zu	zu		zu	zu
BN _c		zu		zu				zu		zu		zu	zu	zu

Tabelle A.1.:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Schätzung des Cluster Koeffizienten \bar{C} und der mittleren kürzesten Pfadlänge \bar{L} für verschiedene Netzwerktypen, Interaktionsmaße und Frequenzbänder für EEG-Aufnahmen mit der physikalischen Referenz (rechter Mastoid). Die Einträge geben an, ob signifikant höhere Werte (Wilcoxon-Paardifferenzentest, $p < 0,05$) für die Augen auf (*auf*) - oder die Augen zu (*zu*)- Bedingung beobachtet wurden.

	I(γ)		I(ρ)		I(δ)		I(θ)		I(α)		I(β_1)		I(β_2)	
	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)
Kontrollgruppe														
WN _s	zu	zu	zu	zu			zu		zu	zu	zu	zu	zu	zu
BN _{k=3}	zu	auf	zu	auf	zu	auf		auf			zu		zu	auf
BN _{k=4}	zu	auf	zu	auf	zu	auf		auf			zu		zu	auf
BN _{k=5}	zu		zu		zu	auf	zu				zu		zu	auf
BN _{k=6}	zu		zu		zu	auf	zu				zu		zu	
BN _{k=7}	zu		zu		zu	auf	zu				zu		zu	
BN _c	zu	zu	zu	zu	zu	zu					zu	zu	zu	
Patientengruppe														
WN _s	zu	zu	zu				zu		zu		zu	zu	zu	
BN _{k=3}					zu						zu		zu	
BN _{k=4}			zu		zu						zu		zu	
BN _{k=5}			zu		zu	auf					zu		zu	
BN _{k=6}	zu		zu		zu						zu		zu	
BN _{k=7}	zu		zu		zu				zu				zu	
BN _c	zu	zu	zu	zu	zu	zu							zu	zu

Tabelle A.2.:

Wie Tabelle A.1, nur für Netzwerke aus EEG-Aufnahmen mit Durchschnittsreferenz.

	$I(\gamma)$		$I(\rho)$		$I(\delta)$		$I(\theta)$		$I(\alpha)$		$I(\beta_1)$		$I(\beta_2)$	
	$\langle L \rangle$	$\langle C \rangle$												
Kontrollgruppe														
WN_s							auf							
$BN_{k=5}$							auf							
$BN_{k=10}$		auf							auf		auf			auf
$BN_{k=15}$									auf		auf			auf
$BN_{k=20}$				auf					auf		auf			auf
BN_c									auf		auf			auf
Patientengruppe														
WN_s			auf						zu	zu	zu		auf	
$BN_{k=5}$			auf										auf	
$BN_{k=10}$			auf					auf					auf	auf
$BN_{k=15}$			auf		auf								auf	auf
$BN_{k=20}$			auf		auf								auf	auf
BN_c														auf

Tabelle A.3.: Wie Tabelle A.1, nur für Netzwerke aus MEG-Aufnahmen.

Knotenspezifische Kenngrößen

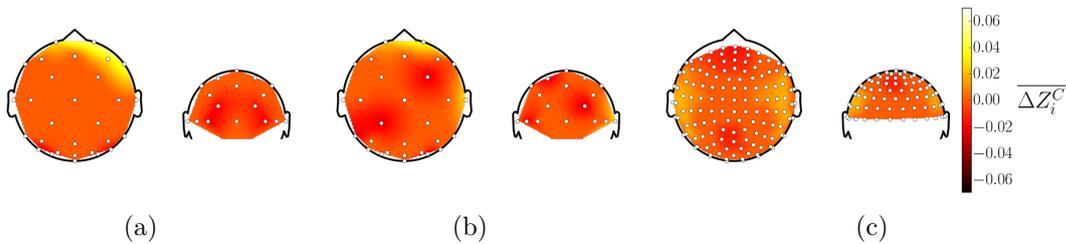


Abbildung A.4.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z^C}$ zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. Die WN_R -Netzwerke wurden mit $I(\rho)$ aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz (links), mit Durchschnittsreferenz (Mitte) und MEG-Aufzeichnungen (rechts) konstruiert.

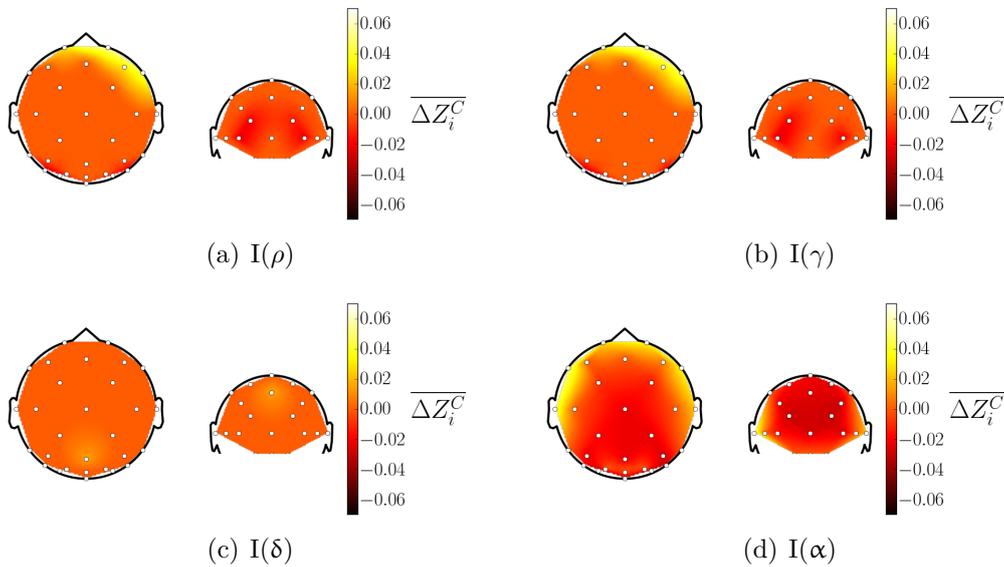


Abbildung A.5.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z^C}$ zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. WN_R -Netzwerke wurden mit der Kreuzkorrelation (b) sowie mit der mittleren Phasenkohärenz aus frequenzadaptiv (a) sowie frequenzselektiv extrahierten Phasen ((c) und (d)) aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz erstellt.

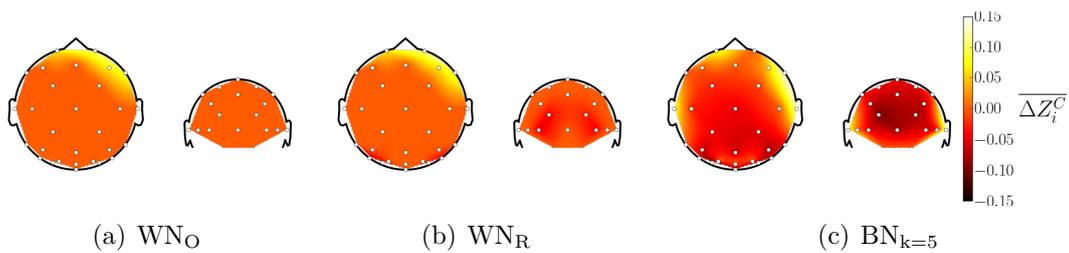


Abbildung A.6.:

Mittelwert der Differenzen $\overline{\Delta Z^C}$ zwischen Augen-zu- und Augen-auf-Bedingung über die Kontrollgruppe. Mit aus der Hilberttransformation extrahierten Phasen aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz wurde die mittlere Phasenkohärenz berechnet und WN_O - (links) WN_R - (Mitte) und $BN_{k=5}$ -Netzwerke (rechts) berechnet.

A.2.2. Epileptischer Prozess

Netzwerkspezifische Kenngrößen

	I(γ)		I(ρ)		I(δ)		I(θ)		I(α)		I(β_1)		I(β_2)	
	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)
Augen-zu-Bedingung														
WN _s		PG			PG	PG								PG
BN _{k=3}														
BN _{k=4}														
BN _{k=5}														
BN _{k=6}														
BN _{k=7}														
BN _c														
Augen-auf-Bedingung														
WN _s				PG	PG	PG	PG				PG			PG
BN _{k=3}		KG		KG				KG		KG				KG
BN _{k=4}														
BN _{k=5}														
BN _{k=6}														
BN _{k=7}														
BN _c														

Tabelle A.4.:

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Schätzung des Cluster Koeffizienten \bar{C} und der mittleren kürzesten Pfadlänge \bar{L} für verschiedene Netzwerktypen, Interaktionsmaße und Frequenzbänder für EEG-Aufnahmen mit der physikalischen Referenz (rechter Mastoid). Die Einträge geben an, ob signifikant höhere Werte ($p < 0,05$) für die Patienten- (PG) oder die Kontrollgruppe (KG) beobachtet wurden.

	I(γ)		I(ρ)		I(δ)		I(θ)		I(α)		I(β_1)		I(β_2)	
	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)	(L)	(C)
Augen-zu-Bedingung														
WN _s	PG		PG		PG		PG							PG
BN _{k=3}								PG						
BN _{k=4}								PG						
BN _{k=5}								PG						
BN _{k=6}														
BN _{k=7}														
BN _c				PG	PG									
Augen-auf-Bedingung														
WN _s		PG	PG		PG		PG							PG
BN _{k=3}					PG									
BN _{k=4}					PG									
BN _{k=5}					PG									
BN _{k=6}					PG									
BN _{k=7}						PG								
BN _c					PG	PG								

Tabelle A.5.:

Wie Tabelle A.4, nur für Netzwerke aus EEG-Aufnahmen mit Durchschnittsreferenz.

	$I(\gamma)$		$I(\rho)$		$I(\delta)$		$I(\theta)$		$I(\alpha)$		$I(\beta_1)$		$I(\beta_2)$	
	$\langle L \rangle$	$\langle C \rangle$												
Augen-zu Bedingung														
WN_s						PG							KG	
$BN_{k=5}$														
$BN_{k=10}$														
$BN_{k=15}$									PG					
$BN_{k=20}$	KG				PG		PG		PG	PG				
BN_c					KG									
Augen-auf Bedingung														
WN_s						PG								
$BN_{k=5}$														
$BN_{k=10}$						PG								
$BN_{k=15}$							PG					PG		
$BN_{k=20}$					PG		PG							
BN_c					KG						KG			

Tabelle A.6.:

Wie Tabelle A.4, nur für Netzwerke aus EEG-Aufnahmen mit Durchschnittsreferenz.

Knotenspezifische Kenngrößen

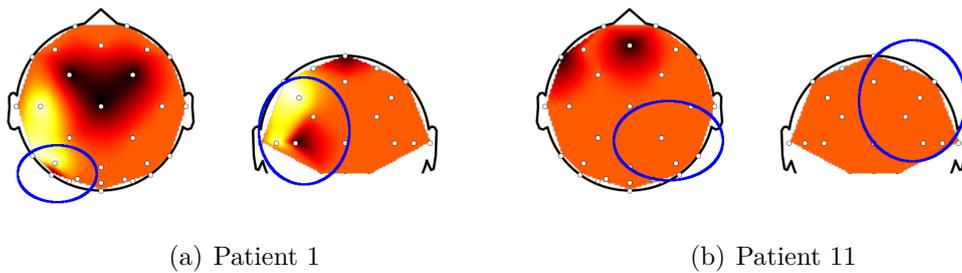


Abbildung A.7.:

Exemplarische Darstellung wenig zentraler (schwarz) und sehr zentraler (weiss) Knoten im Sinne der Closeness-Centrality Z^C in WN_R -Netzwerken aus EEG-Aufzeichnungen mit Mastoidreferenz im δ -Band während der Augen-auf-Bedingung für zwei Patienten. Die übrigen Farben sind darstellungsbedingt. Der Fokus von Patient 1 lag in der parieto-okzipitalen Regionen der linken Hemisphäre, der von Patient 11 in der parieto-centralen Region der rechten Hemisphäre.

A.3. Langzeitverhalten epileptischer Netzwerke

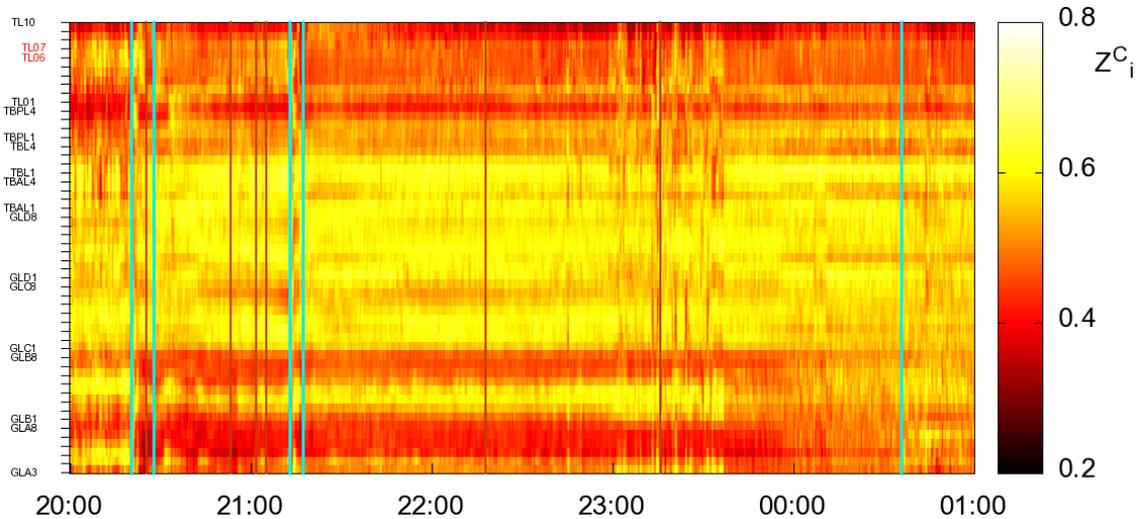


Abbildung A.8.:

Zeitlicher Verlauf von Z^C für funktionelle Hirnnetzwerke von Patient 13 während des Status Epilepticus. Die erste hellblaue Linie bezeichnet den elektrographischen Beginn des anfänglichen komplex-partiellen Anfalls und die zweite hellblaue Linie das Ende der sekundären Generalisierung wie mit dem iEEG beobachtet. Die dritte und vierte hellblaue Linie bezeichnen Beginn und Ende eines zweiten Zeitraumes mit sekundärer tonisch-klonischer Generalisierung. Die fünfte hellblaue Linie bezeichnet den Zeitpunkt, an dem der Status Epilepticus beendet war. Die orangen Linien kennzeichnen Medikamentengaben, in chronologischer Reihenfolge wurden LZP, Lorazepam (1 mg Tablette); PHT, Phenytoin (750 mg intravenös); DZP, Diazepam (Tropfen äquivalent zu 10 mg).

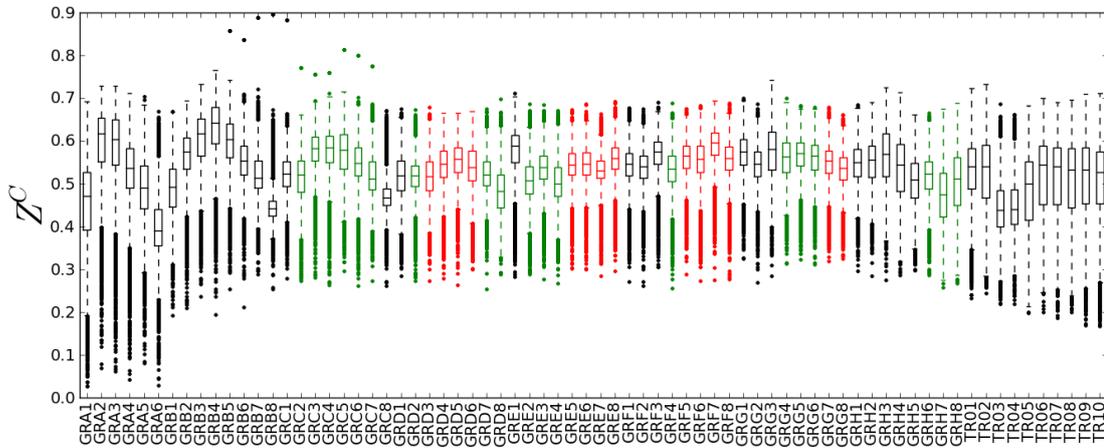


Abbildung A.9.:

Boxplotdarstellung der Closeness-Centrality Z^C im interiktalen Intervall für Patient 9. iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen, sind rot markiert, iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität von Hirnregionen angrenzend an den epileptischen Fokus messen, grün. Sensoren, deren Name mit GR beginnt, gehören zu einer Gitterelektrode, Sensoren, deren Name mit TR beginnt zur einer Tiefenelektrode.

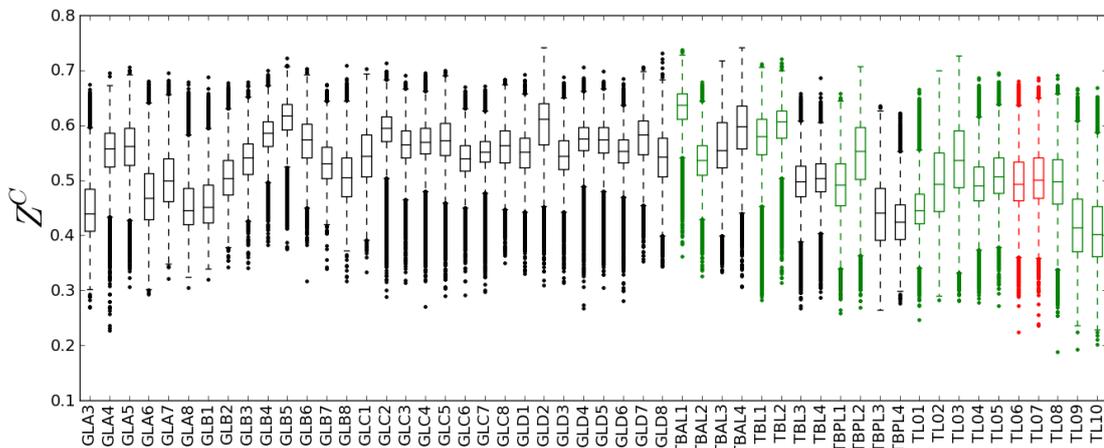


Abbildung A.10.:

Wie die vorige Abbildung, jedoch für Patient 13. Sensoren, deren Name mit GL beginnt, gehören zu einer Gitterelektrode, Sensoren, deren Name mit TB beginnt, zu Streifenelektroden und Sensoren, deren Name mit TL beginnt zur einer Tiefenelektrode.

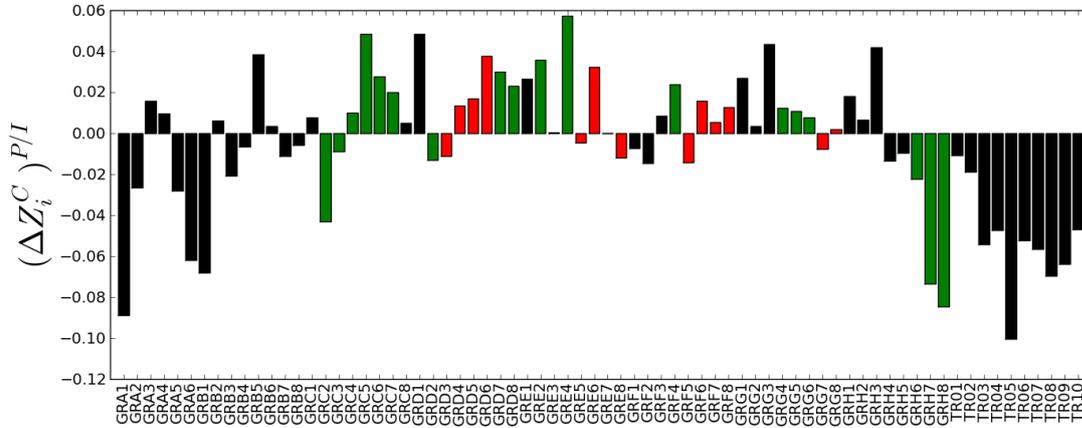


Abbildung A.11.:

Unterschiede der Mediane des prä- und interiktalen Intervalls $(\Delta Z_i^C)^{P/I}$ für Patient 9. iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität fokaler Hirnregionen messen sind rot markiert, iEEG-Sensoren, die neuronale Aktivität von Hirnregionen angrenzend an den epileptischen Fokus messen, grün.

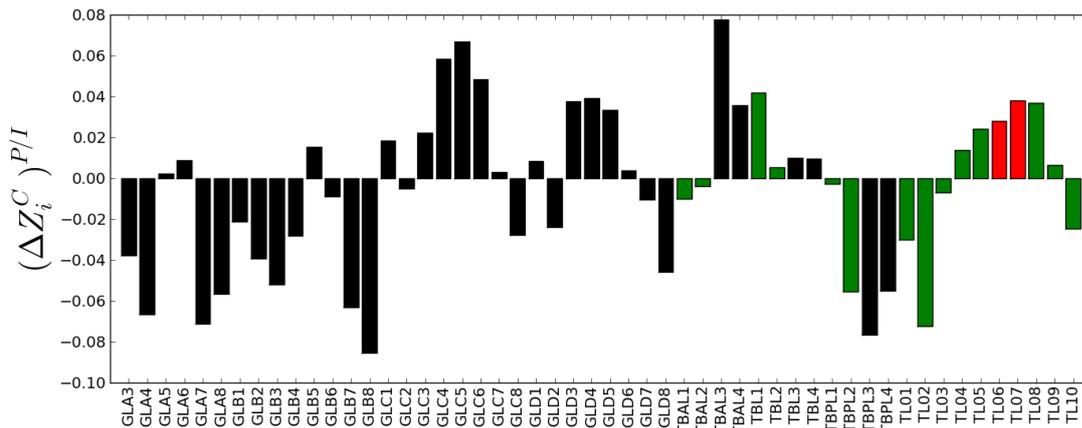


Abbildung A.12.: Wie die vorige Abbildung, jedoch für Patient 13.

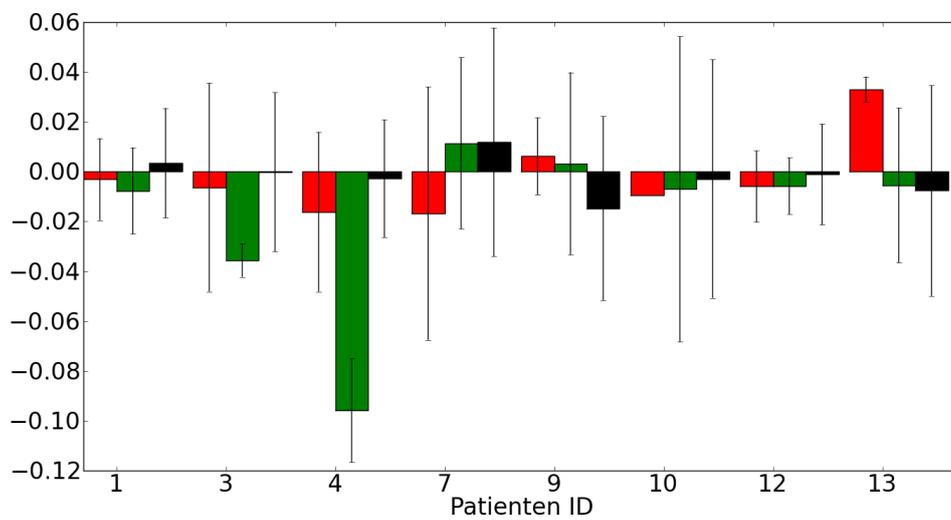


Abbildung A.13.:

Mittelwerte und Standardabweichung über $(\Delta Z_i^C)^{P/I}$ für Sensoren in fokalen Regionen (rot), in Regionen benachbart zum Fokus (grün) und die anderen Sensoren (schwarz). Bei Patient 10 lag lediglich ein Sensor im Fokus, daher ist keine Standardabweichung angegeben.

Literaturverzeichnis

- [AB02] R. Albert und A.-L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 74:47–97, 2002.
- [ACEM09] R. G. Andrzejak, D. Chicharro, C. E. Elger und F. Mormann. Seizure prediction: Any better than chance? *Clin. Neurophysiol.*, 120:1465–1478, 2009.
- [ACLM11] R. G. Andrzejak, D. Chicharro, K. Lehnertz und F. Mormann. Using bivariate signal analysis to characterize the epileptic focus: The benefit of surrogates. *Phys. Rev. E*, 83:046203, 2011.
- [ADGK⁺08] A. Arenas, A. Díaz-Guilera, J. Kurths, Y. Moreno und C. Zhou. Synchronization in complex networks. *Phys. Rep.*, 469:93–153, 2008.
- [ADL⁺02] M. Avoli, M. D’Antuono, J. Louvel, R. Köhling, G. Biagini, R. Puzin, G. D’Arcangelo und V. Tancredi. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog. Neurobiol.*, 68:167–207, 2002.
- [AL11] G. Ansmann und K. Lehnertz. Constrained randomization of weighted networks. *Phys. Rev. E*, in press, 2011.
- [AN10] A. Araque und M. Navarrete. Glia cells in neuronal network function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 365:2375–2381, 2010.
- [Ann96] J. F. Annegers. The epidemiology of epilepsy. In E. Wyllie, Editor, *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, S. 165. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996.
- [Ans10] G. Ansmann. Surrogatmethoden zur verbesserten Charakterisierung komplexer Interaktionsnetzwerke. Diplomarbeit, Klinik für Epileptologie und Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik, Universität Bonn, 2010.

- [AS04] S. Abe und N. Suzuki. Small-world structure of earthquake network. *Physica A*, 337:357–362, 2004.
- [AS06] S. Abe und N. Suzuki. Complex-network description of seismicity. *Nonlinear Proc. Geoph.*, 13:145–150, 2006.
- [Asa] Asanagi. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:21_electrodes_of_International_10-20_system_for_EEG.svg. Wikimedia Commons; Version 29. Mai 2010.
- [ASW⁺06] S. Achard, R. Salvador, B. Whitcher, J. Suckling und E. Bullmore. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.*, 26:63–72, 2006.
- [AT08] I. E. Antoniou und E. T. Tsompa. Statistical analysis of weighted networks. *Disc. Dyn. Nat. Soc*, 2008:375452, 2008.
- [BA99] A.-L. Barabási und R. Albert. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286:509–512, 1999.
- [Bar11] M. Barthélemy. Spatial networks. *Phys. Rep.*, 499:1–101, 2011.
- [Bas10] D. S. Bassett. Clinical applications of complex network analysis. In O. Sporns, Editor, *Short Course III - Analysis and Function of Large-Scale Brain Networks*, S. 55–63. Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, 2010.
- [BB09] D. S. Bassett und E. T. Bullmore. Human brain networks in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.*, 22:340–347, 2009.
- [BBK⁺06a] F. Bartolomei, I. Bosma, M. Klein, J. C. Baayen, J. C. Reijneveld, T. J. Postma, J. J. Heimans, B. W. van Dijk, J. C. de Munck, A. de Jongh, K. S. Cover und C. J. Stam. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: Evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin. Neurophysiol.*, 117:2039–2049, 2006.
- [BBK⁺06b] F. Bartolomei, I. Bosma, M. Klein, J. C. Baayen, J. C. Reijneveld, T. J. Postma, J. J. Heimans, B. W. van Dijk, J. C. de Munck, A. de Jongh, K. S. Cover und C. J. Stam. How do brain tumors alter func-

- tional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann. Neurol.*, 59:128–138, 2006.
- [BBP05] V. Boginski, S. Butenko und P. M. Pardalos. Statistical analysis of financial networks. *Comput. Stat. An.*, 48:431–443, 2005.
- [BBP⁺07] E. Ben-Jacob, S. Boccaletti, A. Pomyalov, I. Procaccia und V. L. Towle. Detecting and localizing the foci in human epileptic seizures. *Chaos*, 17:043113, 2007.
- [BBV04] A. Barrat, M. Barthélemy und A. Vespignani. Modeling the evolution of weighted networks. *Phys. Rev. E*, 70:066149, 2004.
- [BBV⁺08] D. S. Bassett, E. Bullmore, B. A. Verchinski, V. S. Mattay, D. R. Weinberger und A. Meyer-Lindenberg. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J. Neurosci.*, 28:9239–9248, 2008.
- [BCH⁺11] B. C. Bernhardt, Z. Chen, Y. He, A. C. Evans und N. Bernasconi. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb. Cortex*, 2011.
- [BCK06] S. P. Borgatti, K. M. Carley und D. Krackhardt. On the robustness of centrality measures under conditions of imperfect data. *Soc. Networks*, 28:124–136, 2006.
- [BCW08] F. Bartolomei, P. Chauvel und F. Wendling. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, 131:1818–1830, 2008.
- [BDD⁺09] S. J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener, S. K. Helps, C. J. James und E. J. S. Sonuga-Barke. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci. Behav. Rev.*, 33:279–296, 2009.
- [BE06] S. P. Borgatti und M. G. Everett. A graph-theoretic perspective on centrality. *Soc. Networks*, 28:466–484, 2006.
- [BGH⁺08] V. D. Blondel, J.-L. Guillaume, J. M. Hendrickx, C. de Kerchove und R. Lambiotte. Local leaders in random networks. *Phys. Rev. E*, 77:036114, 2008.

- [BHL10] S. Bialonski, M.-T. Horstmann und K. Lehnertz. From brain to earth and climate systems: Small-world interaction networks or not? *Chaos*, 20:013134, 2010.
- [BK04] W. Buckel und R. Kleiner. *Supraleitung*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2004.
- [BL95] R. Bodendiek und R. Lang. *Lehrbuch der Graphentheorie - Band 1*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford, 1995.
- [BL06] S. Bialonski und K. Lehnertz. Identifying phase synchronization clusters in spatially extended dynamical systems. *Phys. Rev. E*, 74:051909, 2006.
- [BLM⁺06] S. Boccaletti, V. Latora, Y. Moreno, M. Chavez und D.-U. Hwang. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys. Rep.*, 424:175–308, 2006.
- [BM10] S. L. Bressler und V. Menon. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.*, 14:277–290, 2010.
- [BMLA⁺06] D. S. Bassett, A. Meyer-Lindenberg, S. Achard, T. Duke und E. Bullmore. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103:19518–19523, 2006.
- [Boa92a] B. Boashash. Estimating and interpreting the instantaneous frequency of a signal. *Proc. IEEE*, 80:520–538, 1992.
- [Boa92b] B. Boashash. *Time frequency signal analysis: methods and applications*. Longman Cheshire, Melbourne, 1992.
- [Bon07] P. Bonacich. Some unique properties of eigenvector centrality. *Soc. Networks*, 29:555–564, 2007.
- [Bra01] U. Brandes. A faster algorithm for betweenness centrality. *J. Math. Sociol.*, 25:163–177, 2001.
- [Bra08] U. Brandes. On variants of shortest-path betweenness centrality and their generic computation. *Soc. Networks*, 30:136–145, 2008.

- [Bru04] A. Bruns. Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: Are they really different approaches? *J. Neurosci. Meth.*, 137:321–332, 2004.
- [BS09] E. Bullmore und O. Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10:186–198, 2009.
- [BST⁺09] R. L. Buckner, J. Sepulcre, T. Talukdar, F. M. Krienen, H. Liu, T. Hedden, J. R. Andrews-Hanna, R. A. Sperling und K. A. Johnson. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer’s Disease. *J. Neurosci.*, 29:1860–1873, 2009.
- [But09] C. T. Butts. Revisiting the foundations of network analysis. *Science*, 325:414–416, 2009.
- [BWB⁺01] F. Bartolomei, F. Wendling, J. J. Bellanger, J. Règis und P. Chauvel. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.*, 112:1746–1760, 2001.
- [BWE00] A. Bragin, C. L. Wilson und J. Engel Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*, 41(Suppl.6):S144–S152, 2000.
- [BZM⁺98] E. H. Bertram, D. X. Zhang, P. Mangan, N. Fountain und D. Rempe. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res.*, 32:194–205, 1998.
- [CA09] D. Chicharro und R. G. Andrzejak. Reliable detection of directional couplings using rank statistics. *Phys. Rev. E*, 80:026217, 2009.
- [CLP⁺05] W. Chaovaitwongse, L. D. Lasemidis, P. M. Pardalos, P. R. Carney, D. S. Shiau und J. C. Sackellares. Performance of a seizure warning algorithm based on the dynamics of intracranial EEG. *Epilepsy Res.*, 64:93–113, 2005.
- [CV03] E. Costenbader und T. W. Valente. The stability of centrality measures when networks are sampled. *Soc. Networks*, 25:283–307, 2003.
- [CVN⁺10] M. Chavez, M. Valencia, V. Navarro, V. Latora und J. Martinerie.

- Functional modularity of background activities in normal and epileptic brain networks. *Phys. Rev. Lett.*, 104:118701, 2010.
- [DBB⁺08] L. Douw, H. Baayen, I. Bosma, M. Klein, P. Vandertop, J. Heimans, C. Stam, J. de Munck und J. Reijneveld. Treatment-related changes in functional connectivity in brain tumor patients: A magnetoencephalography study. *Exp. Neurol.*, 212:285–290, 2008.
- [DHG02] S. Dodel, J. M. Herrmann und T. Geisel. Functional connectivity by cross-correlation clustering. *Neurocomputing*, 44:1065–1070, 2002.
- [Die06] R. Diestel. *Graphentheorie*. Springer, Berlin Heidelberg, 2006.
- [DSL⁺11] L. Douw, M. M. Schoonheim, D. Landi, M. L. van der Meer, J. J. G. Geurts, J. C. Reijneveld, M. Klein und C. J. Stam. Cognition is related to resting-state small-world network topology: An magnetoencephalographic study. *Neuroscience*, 175:169–177, 2011.
- [Dun07] J. S. Duncan. Epilepsy surgery. *Clin. Med.*, 7:137–142, 2007.
- [DWG⁺05] L. G. Dominguez, R. A. Wennberg, W. Gaetz, D. Cheyne, O. C. Snead und J. L. P. Velazquez. Enhanced synchrony in epileptiform activity? Local versus distant phase synchronization in generalized seizures. *J. Neurosci.*, 25:8077–8084, 2005.
- [DZMK09a] J. F. Donges, Y. Zou, N. Marwan und J. Kurths. The backbone of the climate network. *Europhys. Lett.*, 87:48007, 2009.
- [DZMK09b] J. F. Donges, Y. Zou, N. Marwan und J. Kurths. Complex networks in climate dynamics. *Eur. Phys. J.-Spec. Top.*, 174:157–179, 2009.
- [ECC⁺05] V. M. Eguiluz, D. R. Chialvo, G. A. Cecchi, M. Baliki und A. V. Apkarian. Scale-free brain functional networks. *Phys. Rev. Lett.*, 94:018102, 2005.
- [ED10] F. Emmert-Streib und M. Dehmer. Influence of the time scale on the construction of financial networks. *PLoS ONE*, 5:e12884, 2010.
- [EP07] J. J. Engel und T. A. Pedley. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2nd edition, 2007.

- [ER59] P. Erdős und A. Rényi. On random graphs I. *Publ. Math. Debrecen*, 6:290–297, 1959.
- [ER60] P. Erdős und A. Rényi. On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci.*, 5:17–61, 1960.
- [ERV05] E. Estrada und J. A. Rodríguez-Velázquez. Subgraph centrality in complex networks. *Phys. Rev. E*, 71:056103, 2005.
- [Eva10] A. J. Evans. Complex spatial networks in application. *Complexity*, 16:11–19, 2010.
- [FAC⁺08a] F. D. V. Fallani, L. Astolfi, F. Cincotti, D. Mattia, M. Marciani, S. Gao, S. Salinari, R. Soranzo, A. Colosimo und F. Babiloni. Structure of the cortical networks during successful memory encoding in TV commercials. *Clin. Neurophysiol.*, 119:2231–2237, 2008.
- [FAC⁺08b] F. D. V. Fallani, L. Astolfi, F. Cincotti, D. Mattia, M. G. Marciani, A. Tocci, S. Salinari, H. Witte, W. Hesse, S. Gao, A. Colosimo und F. Babiloni. Cortical network dynamics during foot movements. *Neuroinformatics*, 6:23–34, 2008.
- [For10] S. Fortunato. Community detection in graphs. *Phys. Rep.*, 486:75–174, 2010.
- [FRB⁺07] R. Ferri, F. Rundo, O. Bruni, M. G. Terzano und C. J. Stam. Small-world network organization of functional connectivity of EEG slow-wave activity during sleep. *Clin. Neurophysiol.*, 118:449–456, 2007.
- [FRB⁺08] R. Ferri, F. Rundo, O. Bruni, M. G. Terzano und C. J. Stam. The functional connectivity of different EEG bands moves towards small-world network organization during sleep. *Clin. Neurophysiol.*, 119:2026–2036, 2008.
- [FRBM88] G. Fein, J. Raz, F. F. Brown und E. L. Merrin. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 69:581–584, 1988.
- [Fre79] L. C. Freeman. Centrality in social networks: Conceptual clarification. *Soc. Networks*, 1:215–239, 1979.

- [Fri91] N. E. Friedkin. Theoretical foundations for centrality measures. *Am. J. Sociol.*, 96:1478–1504, 1991.
- [Gab46] D. Gabor. Theory of communication. *J. IEE (London)*, 93:429–457, 1946.
- [GBBC10] M. Guye, G. Bettus, F. Bartolomei und P. J. Cozzone. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magn. Reson. Mater. Phy.*, 23:409–421, 2010.
- [GBG08] R. J. G. Bobashev und D. M. Goedecke. Sampling for global epidemic models and the topology of an international airport network. *Plos One*, 3:e3154, 2008.
- [GGC96] C. Gabriel, S. Gabriel und E. Corthout. The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Phys. Med. Biol.*, 41:2231–2249, 1996.
- [GLG96a] C. Gabriel, R. W. Lau und C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 hz to 20 hz. *Phys. Med. Biol.*, 41:2251–2269, 1996.
- [GLG96b] C. Gabriel, R. W. Lau und C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: III. Parameteric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys. Med. Biol.*, 41:2271–2293, 1996.
- [Got08] J. Gotman. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. *Epilepsia*, 49 (Suppl. 3):42–51, 2008.
- [GPL⁺11] F. Gerhard, G. Pipa, B. Lima, S. Neuenschwander und W. Gerstner. Extraction of network topology from multi-electrode recordings: Is there a small-world effect? *Front. Comp. Neuroscience*, 5:4, 2011.
- [Gra69] C. Granger. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, 37:424–438, 1969.
- [GRT⁺06] M. Guye, J. Règis, M. Tamura, F. Wendling, A. McGonial, P. Chauvel und F. Bartolomei. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 129:1917–1928, 2006.
- [Grü10] A. Grützmacher. Datengetriebene Charakterisierung zentraler Knoten

- in komplexen Netzwerken. Diplomarbeit, Klinik für Epileptologie und Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik, Universität Bonn, 2010.
- [GVN⁺05] R. Guevara, J. L. P. Velazquez, V. Nenadovic, R. Wennberg, G. Senjanovic und L. G. Dominguez. Phase synchronization measurements using electroencephalographic recordings. What can we really say about neuronal synchrony? *Neuroinformatics*, 4:301–314, 2005.
- [Ham10] M. Hampson. Relating variations in network connectivity to cognitive function. In O. Sporns, Editor, *Short Course III - Analysis and Function of Large-Scale Brain Networks*, S. 55–63. Society for Neuroscience, Washington, DC, USA, 2010.
- [Hay01] P. G. Haydon. Glia: Listening and talking to the synapse. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2:185–193, 2001.
- [HBN⁺10] M.-T. Horstmann, S. Bialonski, N. Noennig, H. Mai, J. Prusseit, J. Wellmer, H. Hinrichs und K. Lehnertz. State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin. Neurophysiol.*, 121:172–185, 2010.
- [HD90] C. Helmstaedter und H. F. Durwen. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 141:21–30, 1990.
- [HDS⁺06] M. Hampson, N. R. Driesen, P. Skudlarski, J. C. Gore und R. T. Constable. Brain connectivity related to working memory performance. *J. Neurosci.*, 26:13338–13343, 2006.
- [Hen10] K. Henke. A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11:523–532, 2010.
- [HHI⁺93] M. Hämäläinen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila und O. V. Lounasmaa. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.*, 65:413–497, 1993.
- [HHP⁺11] D. Hartman, J. Hlinka, M. Paluš, D. Mantini und M. Corbetta. The role of nonlinearity in computing graph-theoretical properties of

- resting-state functional magnetic resonance imaging brain networks. *Chaos*, 21:013119, 2011.
- [Hil01] B. Hille. *Ion Channels of Excitable Membrans*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, U.S.A., third edition, 2001.
- [HL10] S. Hayasaka und P. J. Laurienti. Comparison of characteristics between region- and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data. *NeuroImage*, 50:499–508, 2010.
- [HNT01] D. Hagemann, E. Naumann und J. F. Thayer. The quest for the EEG reference revisited: A glance from brain asymmetry research. *Psychophysiol.*, 38:847–857, 2001.
- [HSPVB07] K. Hlaváčková-Schindler, M. Paluš, M. Vejmelka und J. Bhattacharya. Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. *Phys. Rep.*, 441:1–46, 2007.
- [HTS10] C. J. Honey, J.-P. Thivierge und O. Sporns. Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*, 52:766–776, 2010.
- [INv05] J. Ito, A. R. Nikolaev und C. van Leeuwen. Spatial and temporal structure of phase synchronization of spontaneous alpha EEG activity. *Biol. Cybern.*, 92:84–60, 2005.
- [Ioa07] A. A. Ioannides. Dynamic functional connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17:161–170, 2007.
- [ISP⁺05] L. Iasemidis, D.-S. Shiau, P. Pardalos, W. Chaovalitwongse, K. Narayanan, A. Prasad, K. Tsakalis, P. Carney und J. Sackellares. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clin. Neurophysiol.*, 116:532 – 544, 2005.
- [JLBH10] K. E. Joyce, P. J. Laurienti, J. H. Burdette und S. Hayasaka. A new measure of centrality for brain networks. *PLoS One*, 5:e12200, 2010.
- [JTP08] A. Jiménez, K. F. Tiampo und A. M. Posadas. Small world in a seismic network: the California case. *Nonlinear Proc. Geoph.*, 15:389–395, 2008.
- [KB06] P. Kwan und M. J. Brodie. Combination therapy in epilepsy – When and what to use. *Drugs*, 66:1817–1829, 2006.

- [KCU⁺02] T. Kral, H. Clusmann, J. Urbach, J. Schramm, C. E. Elger, M. Kurthen und T. Grunwald. Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralbl. Neurochir.*, 63:106–110, 2002.
- [KECK09] M. A. Kramer, U. T. Eden, S. S. Cash und E. D. Kolaczyk. Network inference with confidence from multivariate time series. *Phys. Rev. E*, 79:061916, 2009.
- [KEL10] M.-T. Kuhnert, C. E. Elger und K. Lehnertz. Long-term variability of global statistical properties of epileptic brain networks. *Chaos*, 20:043126, 2010.
- [KFL⁺10] L. Kuhlmann, D. Freestone, A. L. Lai, t. A. N. Burkit, K. Fuller, D. Grayden, L. Seiderer, S. Vogrin, I. M. Y. Mareels und M. J. Cook. Patient-specific bivariate-synchrony-based seizure prediction for short prediction horizons. *Epilepsy Res.*, 91:214–231, 2010.
- [KHK10] M. Kaiser, C. C. Hilgetag und R. Kötter. Hierarchy and dynamics of neural networks. *Front. Neuroinf.*, 4:112, 2010.
- [KJAR06] V. Krishnaveni, S. Jayaraman, L. Anitha und K. Ramadoss. Removal of ocular artifacts from EEG using adaptive thresholding of wavelet coefficients. *J. Neural Eng.*, 3:338–346, 2006.
- [KKK08] M. A. Kramer, E. D. Kolaczyk und H. E. Kirsch. Emergent network topology at seizure onset in humans. *Epilepsy Res.*, 79:173–186, 2008.
- [KLM⁺06] P. Kahane, E. Landré, L. Minotti, S. Francione und P. Ryvlin. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord.*, 8 (Suppl. 2):S16–S26, 2006.
- [KR11] T. R. Krishna Mohan und P. G. Revathi. Network of earthquakes and recurrences therein. *J. Seismol.*, 15:71–80, 2011.
- [KSJ00] E. R. Kandel, J. H. Schwartz und T. Jessell, Editoren. *Principles of Neural Science*. Mcgraw-Hill Publ.Comp., Columbus, Ohio, USA, 2000.
- [LA91] H. O. Lüders und I. Awad. Conceptual considerations. In H. O. Lüders, Editor, *Epilepsy Surgery*, S. 51. Raven Press, New York, 1991.
- [LBH⁺09] K. Lehnertz, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel,

- M. Staniek und T. Wagner. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *J. Neurosci. Methods*, 183:42–48, 2009.
- [LC08] A. F. Luat und H. T. Chugani. Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia*, 49 (Suppl. 3):15–22, 2008.
- [LE98] K. Lehnertz und C. E. Elger. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys. Rev. Lett.*, 80:5019–5023, 1998.
- [LFL⁺01] M. Le Van Quyen, J. Foucher, J. Lachaux, E. Rodriguez, A. Lutz, J. Martinerie und F. J. Varela. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J. Neurosci. Meth.*, 111:83–98, 2001.
- [LKJ06] U. Lee, S. Kim und K.-Y. Jung. Classification of epilepsy types through global network analysis of scalp electroencephalograms. *Phys. Rev. E*, 73:041920, 2006.
- [LLG06] F. J. P. Langheim, A. C. Leuthold und A. P. Georgopoulos. Synchronous dynamic brain networks revealed by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 103:455–459, 2006.
- [LLL⁺11] C. Luo, Q. Li, Y. Lai, Y. Xia, Y. Qin, W. Liao, S. Li, D. Zhou, D. Yao und Q. Gong. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: A resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 32:438–449, 2011.
- [LLZ⁺08] Y. Liu, M. Liang, Y. Zhou, Y. He, Y. Hao, M. Song, C. Yu, H. Liu, Z. Liu und T. Jiang. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131:945–961, 2008.
- [LRMV99] J. P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie und F. J. Varela. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum. Brain Mapp.*, 8:194–208, 1999.
- [LSN⁺05] M. Le Van Quyen, J. Soss, V. Navarro, R. Robertson, M. Chavez, M. Baulac und J. Martinerie. Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings. *Clin. Neurophysiol.*, 116:559–568, 2005.
- [LZP⁺10] W. Liao, Z. Zhang, Z. Pan, D. Mantini, J. Ding, X. Duan, C. Luo,

- G. Lu und H. Chen. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 5:e8528, 2010.
- [MAEL07] F. Mormann, R. Andrzejak, C. E. Elger und K. Lehnertz. Seizure prediction: the long and winding road. *Brain*, 130:314–333, 2007.
- [MAMB09] D. Meunier, S. Achard, A. Morcom und E. Bullmore. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 44:715–123, 2009.
- [Man99] R. N. Mantegna. Hierarchical structure in financial markets. *Eur. Phys. J. B*, 11:193–197, 1999.
- [Mer] M. Merian. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Image-Koenigsberg,_Map_by_Merian-Erben_1652.jpg. Wikimedia Commons; Version 10. Dezember 2006.
- [MJ00] K. V. Mardia und P. E. Jupp. *Directional Statistics*. Wiley, New York, 2000.
- [MKA⁺03] F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, P. David, K. Lehnertz und C. E. Elger. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res.*, 53:173–185, 2003.
- [MKR⁺05] F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, R. G. Andrzejak, A. Kraskov, P. David, C. E. Elger und K. Lehnertz. On the predictability of epileptic seizures. *Clin. Neurophysiol.*, 116:569–587, 2005.
- [MKWL11] M. Martini, T. A. Kranz, T. Wagner und K. Lehnertz. Inferring directional interactions from transient signals with symbolic transfer entropy. *Phys. Rev. E*, 83:011919, 2011.
- [MLDE00] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David und C. E. Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D*, 144:358–369, 2000.
- [MPS⁺06a] S. Micheloyannis, E. Pachou, C. J. Stam, M. Breakspear, P. Bitsios, M. Vourkas, S. Erimaki und M. Zervakis. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 87:60–66, 2006.
- [MPS⁺06b] S. Micheloyannis, E. Pachou, C. J. Stam, M. Vourkas, S. Erimalo und

- V. Tsirka. Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci. Lett.*, 402:273–277, 2006.
- [MS08] R. J. Morgan und I. Soltesz. Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuron hubs in seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105:6179–6184, 2008.
- [MSZ04] S. Maslov, K. Sneppen und A. Zaliznyak. Detection of topological patterns in complex networks: correlation profile of the internet. *Physica A*, 333:529–540, 2004.
- [MVT⁺09] S. Micheloyannis, M. Vourkas, V. Tsirka, E. Karakonstantaki, K. Kanatsouli und C. J. Stam. The influence of ageing on complex brain networks: A graph theoretical analysis. *Hum. Brain Mapp.*, 30:200–208, 2009.
- [Nak90] K. Nakao. Distribution of measures of centrality: enumerated distributions of Freeman’s graph centrality measures. *Connections*, 13:10–22, 1990.
- [NBW⁺04] G. Nolte, O. Bai, L. Wheaton, Z. Mari, S. Vorbach und M. Hallett. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin. Neurophysiol.*, 115:2292–2307, 2004.
- [New03] M. E. J. Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM Rev.*, 45:167–256, 2003.
- [New04] M. E. J. Newman. Analysis of weighted networks. *Phys. Rev. E*, 70:056131, 2004.
- [New05] M. E. J. Newman. A measure of betweenness centrality based on random walks. *Soc. Networks*, 27:39–54, 2005.
- [New06] M. E. J. Newman. Finding community structure in networks using the eigenvectors of matrices. *Phys. Rev. E*, 74:036104, 2006.
- [NG04] M. E. J. Newman und M. Girvan. Finding and evaluating community structure in networks. *Phys. Rev. E*, 69:026113, 2004.
- [NRT⁺10] J. Nawrath, M. C. Romano, M. Thiel, I. Z. Kiss, M. Wickramasinghe, J. Timmer, J. Kurths und B. Schelter. Distinguishing direct from

- indirect interactions in oscillatory networks with multiple time scales. *Phys. Rev. Lett.*, 104:038701, 2010.
- [NSW⁺97] P. L. Nunez, R. Srinivasan, A. F. Westdorp, R. S. Wijesinghe, D. M. Tucker, R. B. Silberstein und P. J. Cadusch. EEG coherency I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 103:499–515, 1997.
- [OAS10] T. Opsahl, F. Agneessens und J. Skvoretz. Node centrality in weighted networks: Generalizing degree and shortest paths. *Soc. Networks*, 32:245–251, 2010.
- [OCPR08] T. Opsahl, V. Colizza, P. Panzarasa und J. J. Ramasco. Prominence and control: The weighted rich-club effect. *Phys. Rev. Lett.*, 101:168702, 2008.
- [OKK04] J. P. Onnela, K. Kaski und J. Kertesz. Clustering and information in correlation based financial networks. *Eur. Phys. J. B*, 38:353–362, 2004.
- [OL07] H. Osterhage und K. Lehnertz. Nonlinear time series analysis in epilepsy. *Int. J. Bifurcation Chaos Appl. Sci. Eng.*, 17:3305–3323, 2007.
- [OMSL07] H. Osterhage, F. Mormann, M. Staniek und K. Lehnertz. Measuring synchronization in the epileptic brain: A comparison of different approaches. *Int. J. Bifurcation Chaos Appl. Sci. Eng.*, 17:3539–3544, 2007.
- [OMSP08] G. J. Ortega, L. Menendez de la Prida, R. G. Sola und J. Pastor. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: Intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia*, 49:269–280, 2008.
- [OSKK05] J. P. Onnela, J. Saramäki, J. Kertész und K. Kaski. Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Phys. Rev. E*, 71:065103, 2005.
- [Ost08] H. Osterhage. *Messungen der Stärke und Richtung von Interaktionen im epileptischen Gehirn des Menschen*. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Bonn, 2008.

- [PBS07] S. C. Ponten, F. Bartolomei und C. J. Stam. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin. Neurophysiol.*, 118:918–927, 2007.
- [PDB⁺09] S. C. Ponten, L. Douw, F. Bartolomei, J. C. Reijneveld und C. J. Stam. Indications for network regularization during absence seizures: Weighted and unweighted graph theoretical analysis. *Exp. Neurol.*, 217:197–204, 2009.
- [PFTV89] W. H. Press, B. Flannery, S. Teukolsky und W. Vetterling. *Numerical recipes in Pascal: The art of scientific computing*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK, 1989.
- [PKHŠ01] M. Paluš, V. Komárek, Z. Hrnčič und K. Štěrbová. Synchronization as adjustment of information rates: Detection from bivariate time series. *Phys. Rev. E*, 63:046211, 2001.
- [PQB05] E. Pereda, R. Quian Quiroga und J. Bhattacharya. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog. Neurobiol.*, 77:1–37, 2005.
- [PRK00] A. Pikovsky, M. Rosenblum und J. Kurths. Phase synchronzation in regular and chaotic systems: a tutorial. *Int. J. Bifurcation Chaos Appl. Sci. Eng.*, 10:2291–2306, 2000.
- [PRK01] A. S. Pikovsky, M. G. Rosenblum und J. Kurths. *Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001.
- [PROK97] A. Pikovsky, M. Rosenblum, G. Osipov und J. Kurths. Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. *Physica D*, 104:219–238, 1997.
- [Pru03] J. Prusseit. Nichtlineare waveletbasierter Filterung zur Eliminierung von Artefakten in Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität. Diplomarbeit, Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik und Klinik für Epileptologie, Universität Bonn, 2003.
- [QKKG02] R. Quian Quiroga, A. Kraskov, T. Kreuz und P. Grassberger. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys. Rev. E*, 65:041903, 2002.

- [QZC10] T. Qiu, B. Zheng und G. Chen. Financial networks with static and dynamic thresholds. *New J. Physics*, 12:043057, 2010.
- [Rie03] C. Rieke. *Nichtstationarität in dynamischen Systemen*. Dissertation, Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Bonn, 2003.
- [RL01] F. Rosenow und H. Lüders. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124:1683–1700, 2001.
- [RPBS07] J. C. Reijneveld, S. C. Ponten, H. W. Berendse und C. J. Stam. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin. Neurophysiol.*, 118:2317–2331, 2007.
- [Ruh00] B. Ruhnau. Eigenvector-centrality – a node-centrality? *Soc. Networks*, 22:357–365, 2000.
- [SA92] D. Stauffer und A. Aharony. *Introduction to Percolation Theory*. Taylor & Francis, London and Washington, DC, 1992.
- [SB09] D. A. Smirnov und B. P. Bezruchko. Detection of couplings in ensembles of stochastic oscillators. *Phys. Rev. E*, 79:046204, 2009.
- [SBH⁺08] K. Schindler, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, C. E. Elger und K. Lehnertz. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos*, 18:033119, 2008.
- [SCE⁺07] C. A. Schevon, J. Cappell, R. Emerson, J. Isler, P. Grieve, R. Goodman, G. Mckhann Jr., H. Weiner, W. Doyle, R. Kuzniecky, O. Devinsky und F. Gilliam. Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *Neuroimage*, 35:140–148, 2007.
- [SCG11] K. Steinhaeuser, N. V. Chawla und A. R. Ganguly. Complex networks as a unified framework for descriptive analysis and predictive modeling in climate science. *Statistical Analysis and Data Mining*, in press, 2011.
- [Sch06] F. Schwabl. *Statistische Mechanik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2006.
- [SCMH04] O. Sporns, D. R. Chialvo, M. Kaiser und C. Hilgetag. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn. Sci.*, 8:418–425, 2004.

- [SdD⁺09] C. J. Stam, W. de Haan, A. Daffertshofer, B. F. Jones, I. Manshanden, A. M. van Cappellen van Walsum, T. Montez, J. P. A. Verbunt, J. C. de Munck, B. W. van Dijk, H. W. Berendse und P. Scheltens. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132:213–224, 2009.
- [SEL07] K. Schindler, C. E. Elger und K. Lehnertz. Increasing synchronization may promote seizure termination: Evidence from status epilepticus. *Clin. Neurophysiol.*, 118:1955–1968, 2007.
- [SH06] L. Sachs und J. Hedderich. *Angewandte Statistik – Methodensammlung mit R*. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2006.
- [SJN⁺07] C. J. Stam, B. F. Jones, G. Nolte, M. Breakspear und P. Scheltens. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex*, 17:92–99, 2007.
- [SKC⁺06] A. Schulze-Bonhage, C. Kurth, A. Carius, B. J. Steinhoff und T. Mayer. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: A multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res.*, 70:83–88, 2006.
- [SKO⁺07] J. Saramäki, M. Kivelä, J. P. Onnela, K. Kaski und J. Kertész. Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Phys. Rev. E*, 75:027105, 2007.
- [SLEL07] K. Schindler, H. Leung, C. E. Elger und K. Lehnertz. Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. *Brain*, 130:65–77, 2007.
- [SND07] C. J. Stam, G. Nolte und A. Daffertshofer. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum. Brain Mapp.*, 28:1178–1193, 2007.
- [Spe02] S. S. Spencer. Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43:219–227, 2002.
- [Spo11] O. Sporns. The non-random brain: efficiency, economy, and complex dynamics. *Front. Neuroinf.*, 5:5, 2011.

- [SR07] C. J. Stam und J. C. Reijneveld. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed. Phys.*, 1:3, 2007.
- [SS00] T. Schreiber und A. Schmitz. Surrogate time series. *Physica D*, 142:346–382, 2000.
- [SSKW05] S. J. Schiff, T. Sauer, R. Kumar und S. L. Weinstein. Neuronal spatio-temporal pattern discrimination: the dynamical evolution of seizures. *Neuroimage*, 28:1043–1055, 2005.
- [SSS06] G. Seifert, K. Schilling und C. Steinhäuser. Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7:194–206, 2006.
- [Sta05] C. J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol.*, 116:2266–2301, 2005.
- [Sto11] F. Stolz. Identifikation zentraler Knoten in funktionellen Netzwerken chaotischer Oszillatoren. Diplomarbeit, Klinik für Epileptologie und Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik der Universität Bonn, 2011.
- [SWD⁺06] B. Schelter, M. Winterhalder, R. Dahlhaus, J. Kurths und J. Timmer. Partial phase synchronization for multivariate synchronizing systems. *Phys. Rev. Lett.*, 96:208103, 2006.
- [SWKD02] K. Schindler, R. Wiest, M. Kollar und F. Donati. EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes. *Clin. Neurophysiol.*, 113:604–614, 2002.
- [SWM⁺06] B. Schelter, M. Winterhalder, T. Maiwald, A. Brandt, A. Schad, J. Timmer und A. Schulze-Bonhage. Do false predictions of seizures depend on the state of vigilance? A report from two seizure-prediction methods and proposed remedies. *Epilepsia*, 47:2058–2070, 2006.
- [SZLD⁺11] S. Schinkel, G. Zamora-López, O. Dimigen, W. Sommer und J. Kurths. Functional network analysis reveals differences in the semantic priming task. *J. Neurosci. Meth.*, 197:333–339, 2011.
- [SZM91] L. R. Squire und S. Zola-Morgan. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253:1380–1386, 1991.

- [TDW05] J. F. Téllez-Zenteno, R. Dhar und S. Wiebe. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128:1188–1198, 2005.
- [Tim06] M. Timme. Does dynamics reflect topology in directed networks? *Europhys. Lett.*, 76:367–373, 2006.
- [TK09] E. Tognoli und J. A. S. Kelso. Brain coordination dynamics: True and false faces of phase synchrony and metastability. *Prog. Neurobiol.*, 87:31–40, 2009.
- [TMLP⁺02] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer und M. Joliot. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15:273–289, 2002.
- [TR04] A. A. Tsonis und P. J. Roebber. The architecture of the climate network. *Physica A*, 333:497–504, 2004.
- [TRK⁺06] M. Thiel, M. C. Romano, J. Kurths, M. Rolfs und R. Kliegl. Twin surrogates to test for complex synchronisation. *Europhys. Lett.*, 75:535–541, 2006.
- [TRW⁺98] P. A. Tass, M. G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. Pikovsky, J. Volkmann, A. Schnitzler und H. J. Freund. Detection of $n : m$ phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.*, 81:3291–3294, 1998.
- [TWS⁺10] A. A. Tsonis, G. Wang, K. L. Swanson, F. A. Rodrigues und L. da Fontoura Costa. Community structure and dynamics in climate networks. *Clim. Dynam.*, in press, 2010.
- [VBD⁺07] F. Viger, A. Barrat, L. Dall’Asta, C.-H. Zhang und E. D. Kolaczyk. What is the real size of a sampled network? The case of the internet. *Phys. Rev. E*, 75:056111, 2007.
- [vDB⁺09] E. van Dellen, L. Douw, J. C. Baayen, J. J. Heimans, S. C. Ponten, W. P. Vandertop, D. N. Velis, C. J. Stam und J. C. Reijneveld. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: A graph theoretical analysis of corticography recordings. *PLoS One*, 4:e8081, 2009.

- [VKM09] V. A. Vakorin, O. A. Krakovska und A. R. McIntosh. Confounding effects of indirect connections on causality estimation. *J. Neurosci. Meth.*, 184:152–160, 2009.
- [VLRM01] F. J. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez und J. Martinerie. The brain web: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2:229–239, 2001.
- [VM05] A. Volterra und J. Meldolesi. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6:626–640, 2005.
- [VMS⁺11] M. Vourkasa, S. Micheloyannis, P. G. Simos, R. Rezaied, J. M. Fletcher, P. T. Cirinoe und A. C. Papanicolaou. Dynamic task-specific brain network connectivity in children with severe reading difficulties. *Neurosci. Lett.*, 488:123–128, 2011.
- [Vol96] L. Volkmann. *Fundamente der Graphentheorie*. Springer, Wien, 1996.
- [VP08] J. L. Voss und K. A. Paller. Brain substrates of implicit and explicit memory: The importance of concurrently acquired neural signals of both memory types. *Neuropsychologia*, 46:3021–3029, 2008.
- [vSKH09] M. P. van den Heuvel, C. J. Stam, R. S. Kahn und H. E. Hulshoff Pol. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J. Neurosci.*, 29:7619–7624, 2009.
- [vWSD10] B. C. M. van Wijk, C. J. Stam und A. Daffertshofer. Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS ONE*, 5:e13701, 2010.
- [WAL⁺10] T. Wagner, N. Axmacher, K. Lehnertz, C. E. Elger und J. Fell. Sleep-dependent directional coupling between human neocortex and hippocampus. *Cortex*, 46:256–263, 2010.
- [Wat99] D. J. Watts. *Small Worlds - The Dynamics of Networks between Order and Randomness*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, USA, 1999.
- [WHS⁺10] C. Warren, S. Hu, M. Stead, B. H. Brinkmann, M. R. Bower und G. A. Worrell. Synchrony in normal and focal epileptic brain: The seizure

- onset zone is functionally disconnected. *J. Neurophysiol.*, 104:3530–3539, 2010.
- [WLG06] H. Wu, X. Li und X. Guan. Networking property during epileptic seizure with multi-channel EEG recordings. In J. Wang, Editor, *Lecture Notes in Computer Science*, S. 573–578. Springer, Berlin, 2006.
- [WS98] D. J. Watts und S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393:440–442, 1998.
- [WWH11] C. Wilke, G. Worrell und B. He. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia*, 52:84–93, 2011.
- [YGH08] K. Yamasaki, A. Gozolchiani und S. Havlin. Climate networks around the globe are significantly affected by El Niño. *Phys. Rev. Lett.*, 100:228501, 2008.
- [YLYK07] S. Yoon, S. Lee, S.-H. Yook und Y. Kim. Statistical properties of sampled networks by random walks. *Phys. Rev. E*, 75:046114, 2007.
- [YWO⁺05] D. Yao, L. Wang, R. Oostenveld, K. Dremstrup Nielsen, L. Arendt-Nielsen und A. C. N. Chen. A comparative study of different references for EEG spectral mapping: the issue of the neutral reference and the use of the infinity reference. *Physiol. Meas.*, 26:173–184, 2005.
- [ZFB10] A. Zalesky, A. Fornito und E. T. Bullmore. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53:1197–1207, 2010.
- [ZFH⁺10] A. Zalesky, A. Fornito, I. H. Harding, L. Cocchi, M. Yücel, C. Pantelis und E. T. Bullmore. Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *NeuroImage*, 50:970–983, 2010.
- [Zsc02] S. Zschocke. *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2002.

Eigene Veröffentlichungen

Zeitschriftenbeiträge

- [1] M.-T. Kuhnert, C.E. Elger and K. Lehnertz. Long-term variability of global statistical properties of epileptic brain networks. *Chaos*, 20:043126, 2010.
- [2] M.-T. Horstmann, S. Bialonski, N. Noennig, H. Mai, J. Prusseit, J. Wellmer, H. Hinrichs and K. Lehnertz. State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin. Neurophysiol.*, 121:172–185, 2010.
- [3] S. Bialonski, M.-T. Horstmann and K. Lehnertz. From brain to earth and climate systems: Small-world interaction networks or not? *Chaos*, 20:013134, 2010.
- [4] K. Lehnertz, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel, M. Staniek und T. Wagner. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks. *J. Neurosci. Methods*, 183:42–48, 2009.
- [5] K. Schindler, S. Bialonski, M.-T. Horstmann und K. Lehnertz. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. *Chaos*, 20:013119, 2008.
- [6] V. C. Wimmer, C. A. Reid, S. Mitchell, K. L. Richards, B. B. Scaf, B. T. Leaw, E. L. Hill, M. Royeck, M.-T. Horstmann, B. A. Cromer, P. J. Davies, R. Xu, H. Lerche, S. F. Berkovic, H. Beck und S. Petrou. Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus *J. Clin. Inves.*, 120:2661–2671, 2010.
- [7] M. Uebachs, T. Opitz, M. Royeck, G. Dickhof, M.-T. Horstmann, L. Isom und H. Beck. Efficacy loss of the anticonvulsant carbamazepine in mice lacking sodium channel β subunits via paradoxical effects on persistent sodium currents. *J. Neurosci.*, 30:8489–8501, 2010.

- [8] M. Royeck, M.-T. Horstmann, S. Remy, M. Reitze, Y. Yaari und H. Beck. Role of axonal $\text{Na}_V1.6$ sodium channels in action potential initiation of CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.*, 100:2361–2380, 2008.

Buchartikel

- [9] K. Lehnertz, S. Bialonski, M.-T. Horstmann, D. Krug, A. Rothkegel, M. Staniek und T. Wagner. Epilepsy. In H. G. Schuster (Hrsg.), *Reviews of Nonlinear Dynamics and Complexity*, S. 159–200. Wiley-VCH, Berlin, 2009.
- [10] M.-T. Horstmann, A. Müller, A. Rothkegel, J. Schwabedal, C. E. Elger and K. Lehnertz. Impact of computational models for an improved understanding of ictogenesis: From single neurons to networks of neurons. In B. Schelter, J. Timmer und A. Schulze-Bonhage (Hrsg.), *Seizure Prediction in Epilepsy: From Basic Mechanisms to Clinical Applications*, S. 131–148. Wiley-VCH, Weinheim, 2008.

Konferenzbeiträge (Proceedings)

- [11] M.-T. Horstmann, C. E. Elger und K. Lehnertz. Characterizing functional brain networks with graph theoretical approaches. In J. Kurths, H. Malberg, T. Penzel und N. Wessel (Hrsg.), *Proceedings of Biosignal 2010*, 2010.

Konferenzbeiträge (Abstracts)

- [12] M.-T. Kuhnert, C. Geier und K. Lehnertz. On the centrality of the focus in epileptic networks. *IWSP5 – 5th International Workshop on Seizure Prediction*, 2011.
- [13] G. Ansmann, M.-T. Kuhnert und K. Lehnertz. Pre-seizure states in epileptic brain networks – a surrogate-assisted, weighted network analysis. *IWSP5 – 5th International Workshop on Seizure Prediction*, 2011.
- [14] M.-T. Horstmann, C. E. Elger und K. Lehnertz. Characterizing the dyna-

- mics of epileptic brain networks with graph theoretical approaches. *SYNCLINE 2010: Synchronization in Complex Networks*, 2010.
- [15] M.-T. Horstmann, C. E. Elger und K. Lehnertz. Characterizing the dynamics of epileptic brain networks with graph theoretical approaches. *International Workshop: Synchronization and Multiscale Complex Dynamics in the Brain*, 2009.
- [16] M.-T. Horstmann, C. E. Elger und K. Lehnertz. Characterizing the dynamics of epileptic brain networks with graph theoretical approaches. *IWSP4 – 4th International Workshop on Seizure Prediction*, 2009.
- [17] M.-T. Horstmann, N. Noennig, H. Hinrichs und K. Lehnertz. State-dependent properties of epileptic brain networks. *Epilepsia*, 49:15, 2008.
- [18] M.-T. Horstmann, N. Noennig, H. Hinrichs, und K. Lehnertz. Functional network properties of normal and disturbed brain functioning. *International Workshop and Seminar: Bio-inspired Complex Networks in Science and Technology*, 2008.
- [19] A. Rothkegel, M.-T. Horstmann und K. Lehnertz. Influence of network topology on global synchronization in a network of model neurons. *IWSP3 – 3rd International Workshop on Seizure Prediction*, 2007.

Konferenzbeiträge (Vorträge)

- [20] M.-T. Kuhnert, C. E. Elger und K. Lehnertz. Long-term variability of global statistical properties of epileptic brain networks. *IWSP5 – 5th International Workshop on Seizure Prediction*, 2011.
- [21] M.-T. Kuhnert, S. Bialonski und K. Lehnertz. Graph-Theoretical Approaches to Functional Epileptic Brain Networks. *XXXI Dynamic Days Europe*, 2011.
- [22] M.-T. Horstmann, N. Noennig, H. Hinrichs und K. Lehnertz. Functional network properties are altered in focal epilepsies. *Clin. Neurophysiol.* 120:e32, 2008.
- [23] M.-T. Horstmann. Stochastic Resonance in Model Neurons. *IWSP3 – 3rd International Workshop on Seizure Prediction.*, 2007.

Lebenslauf

- 09.04.1981 Geboren in Hagen, Westfalen.
- 1987 - 1991 Janusz-Korczak-Grundschule in Hagen, Westfalen.
- 1991 - 2000 Hildegardis-Schule in Hagen, Westfalen, Abitur 2000.
- 2000 - 2006 Studium der Physik an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.
- 2005 - 2006 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Neurophysik in der Klinik für Epileptologie und dem Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik der Universität Bonn mit dem Titel *Stochastische Resonanz in einem realistischen Neuronenmodell mit veränderlichen Ionenkanaleigenschaften*.
- 2006 - 2007 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn im DFG-geförderten Forschungsprojekt *Transregionaler Sonderforschungsbereich SFB/TR 3: Mesiale Temporallappen Epilepsien*.
- 2007 - 2011 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn und dem Interdisziplinären Zentrum für komplexe Systeme der Universität Bonn im DFG-geförderten Forschungsprojekt *Epileptische Anfälle: Prädiktion und Prävention*.
- 2007 - 2011 Anfertigung der Dissertation in der Arbeitsgruppe Neurophysik in der Klinik für Epileptologie und des Helmholtz-Instituts für Strahlen- und Kernphysik der Universität Bonn unter Anleitung von Prof. Dr. Klaus Lehnertz und Prof. Dr. Karl Maier.