

Messungen der Stärke und Richtung von Interaktionen im epileptischen Gehirn des Menschen

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Bonn

vorgelegt von

Hannes Osterhage

aus Versailles

Bonn, 14. Januar 2008

Erstgutachter: Prof. Dr. Klaus Lehnertz
Zweitgutachter: Prof. Dr. Karl Maier

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erschienen 2008

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Dissertation werden so genannte bivariate Methoden der nichtlinearen Zeitreihenanalyse auf ihre Eignung zur Charakterisierung von Abhängigkeiten zwischen interagierenden komplexen dynamischen Systemen untersucht. Dazu werden Methoden verwendet, die auf den Konzepten der Phasensynchronisation und der generalisierten Synchronisation basieren.

Zunächst werden die verwendeten Methoden auf ihre grundsätzliche Eignung überprüft, sowohl Stärke als auch Richtung einer Kopplung zwischen dynamischen Systemen aus Zeitreihen ihrer Observablen zu erfassen. Dazu werden synthetische Zeitreihen analysiert, die aus den Bewegungsgleichungen von nichtlinearen Modellsystemen mit wohlbekannten Eigenschaften gewonnen werden. Es wird insbesondere der Frage nachgegangen, ob zwischen verschiedenen dynamischen Zuständen gekoppelter Systeme unterschieden werden kann und inwieweit verschiedene Bereiche von Kopplungsstärke und -richtung aufgelöst werden können. Zudem wird der Einfluss wichtiger Parameter untersucht, die bei der Erfassung von Felddaten berücksichtigt werden müssen. Hierbei bilden im Hinblick auf eine Charakterisierung von Abhängigkeiten zwischen natürlichen dynamischen Systemen insbesondere die Rolle intrinsischer Systemeigenschaften, der Beobachtungszeitraum sowie die Robustheit der Analyseansätze gegenüber externen Störungen die Schwerpunkte.

Mit den Methoden, die sich in den zuvor genannten Untersuchungen als geeignet erwiesen haben, werden im folgenden Abhängigkeiten in einem natürlichen komplexen dynamischen System analysiert. Dazu werden beispielhaft Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität untersucht, die mit einer Vielzahl von Messsonden und während verschiedener Zustände zeitlich und räumlich hoch aufgelöst bei Epilepsiepatienten registriert wurden. Es wird zunächst untersucht, inwieweit sich strukturelle Zusammenhänge zwischen verschiedenen Regionen des Gehirns auf eine funktionelle Kopplung zwischen ihnen auswirken, und inwieweit funktionelle Aspekte der der Epilepsie zugrunde liegenden pathologischen Dynamik diese Interaktionen räumlich und zeitlich beeinflussen. Dabei wird auch der Frage nachgegangen, ob sich mit den hier verwendeten Methoden Vorläuferstrukturen von epileptischen Anfällen in der hirnelektrischen Aktivität mit hoher Signifikanz nachweisen lassen. Um vertiefende Einblicke in die komplexen dynamischen Interaktionen im epileptischen Netzwerk zu erzielen und um damit bereits bestehende Vorhersagealgorithmen weiter zu verbessern, werden zeitliche und räumliche Aspekte der Vorläuferstrukturen eingehend untersucht. Da die hier analysierten Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität überwiegend in gedächtnisbildenden Strukturen gemessen wurden, wird schließlich der Frage nachgegangen, welche Rolle Synchronisationsphänomene bei höheren kognitiven Funktionen (Lernen und Gedächtnis) spielen, und inwieweit diese mit der pathologischen Dynamik wechselwirken.

Es wird gezeigt, dass die verwendeten Methoden prinzipiell eine Charakterisierung von Abhängigkeiten zwischen interagierenden komplexen dynamischen Systemen erlauben. Jedoch schränken eine Vielzahl von Einflussfaktoren die Interpretierbarkeit der erzielten Ergebnisse im strengen Sinne ein. Es werden Erweiterungen und alternative Analyseansätze diskutiert, die möglicherweise eine verbesserte Messung von Stärke und Richtung

von Interaktionen in komplexen dynamischen System erlauben.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einführung | 3 |
| 2 | Synchronisation | 7 |
| 2.1 | Dynamische Systeme | 7 |
| 2.2 | Zustandsraumrekonstruktion | 8 |
| 2.3 | Synchronisationsarten | 9 |
| 2.3.1 | Identische Synchronisation | 9 |
| 2.3.2 | Zeitversatzsynchronisation | 9 |
| 2.3.3 | Phasensynchronisation | 10 |
| 2.3.4 | Generalisierte Synchronisation und Interdependenz | 10 |
| 2.4 | Synchronisationszustände | 11 |
| 2.4.1 | Kopplung | 11 |
| 2.4.2 | Diffusive Kopplung | 12 |
| 2.4.3 | Synchronisationsregime | 13 |
| 3 | Bivariate Synchronisationsmaße | 15 |
| 3.1 | Phasensynchronisationsmaße | 15 |
| 3.1.1 | Mittlere Phasenkohärenz | 16 |
| 3.1.2 | <i>Cross dependency</i> | 16 |
| 3.2 | Interdependenzmaße | 17 |
| 4 | Untersuchungen an synthetischen Zeitreihen | 23 |
| 4.1 | Strukturell gleiche Systeme mit identischen Parametern | 24 |
| 4.2 | Strukturell gleiche Systeme mit unterschiedlichen Parametern | 26 |
| 4.3 | Strukturell unterschiedliche Systeme | 28 |
| 4.4 | Messrauschen | 30 |
| 4.5 | Diskussion | 32 |
| 5 | Synchronisation im epileptischen Gehirn | 35 |
| 5.1 | Epilepsie und Elektroenzephalogramm | 35 |
| 5.2 | Funktionelle Differenzierung von Gehirnstrukturen | 37 |
| 5.3 | Einfluß des epileptischen Prozesses | 47 |
| 5.3.1 | Stärke von Interaktionen | 48 |
| 5.3.2 | Richtung von Interaktionen | 51 |
| 5.4 | Vorläuferstrukturen epileptischer Anfälle | 56 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.4.1 | Methoden | 58 |
| 5.4.1.1 | Berechnung der Maße und Datenbasis | 58 |
| 5.4.1.2 | ROC-Statistik | 59 |
| 5.4.1.3 | Verwendete Evaluierungen | 61 |
| 5.4.1.4 | Anfallszeitensurrogate | 61 |
| 5.4.2 | Ergebnisse | 63 |
| 5.5 | Physiologisch induzierte räumlich-zeitliche Wechselwirkungen | 68 |
| 5.5.1 | Patientenkollektiv | 70 |
| 5.5.2 | Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest | 71 |
| 5.5.3 | Vorgehensweise | 72 |
| 5.5.4 | Ergebnisse | 76 |
| 5.6 | Diskussion | 85 |
| 6 | Zusammenfassung und Ausblick | 89 |
| A | Phasenextraktion | 93 |
| A.1 | Hilbert-Transformation | 93 |
| A.2 | Wavelet-Transformation | 94 |
| B | <i>Cross dependency</i> in zwei ausgewählten Fällen | 95 |
| B.1 | Ungekoppelte Systeme | 95 |
| B.2 | Synchronisierte Systeme | 95 |
| C | Verwendete Modellsysteme | 99 |
| C.1 | Rössler-Oszillator | 99 |
| C.2 | Lorenz-System | 100 |
| | Literatur | 103 |
| | Eigene Veröffentlichungen | 115 |
| | Lebenslauf | 118 |

1 Einführung

Als Christiaan Huygens 1673 [Huy73] beschrieb, wie zwei, am selben Holzbalken aufgehängte, Pendeluhren unabhängig von ihrem Anfangszustand stets nach einem Einschwingvorgang gegenphasig oszillierten, war dieses die erste Erwähnung eines Phänomens, das heute als *Synchronisation* bekannt ist. Während Huygens die Synchronisation zwischen einfachen, in erster Näherung linearen, dynamischen Systemen beschrieb, ist diese inzwischen auch bei komplexen Systemen beobachtet worden. Die Synchronisation von chaotischen Systemen, die aufgrund der sensitiven Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen bei solchen Systemen der Intuition widerspricht, ist in neuerer Zeit Gegenstand intensiver Forschung [FY83, Pik84, AVR86, PC90, PRK01]. Es ist inzwischen bekannt, daß Synchronisation eine wichtige Rolle in unterschiedlichen Bereichen der Physik spielt, so etwa in der Elektronik [Pik85, HCP94, PJLK96], Laserphysik [FCRL93, RT95, TDHH98], Festkörperphysik [PYW95], Plasmaphysik [RPT⁺00], Nachrichtenübermittlung [CP93, KP95] oder in der Kontrolltheorie [Pyr92, RTA94]. Auch aus Bereichen außerhalb der Physik sind verschiedene Synchronisationsphänomene bekannt. Beispielfhaft seien hier das gleichzeitige Blinken von Leuchtkäferkolonien [BB68], die Zellaktivität beim Herzschlag [SRKA98], synchronisiertes Applaudieren [NRB⁺00], aber auch hochsynchrone neuronale Aktivität bei epileptischen Anfällen [EP97] genannt. Ein bekannter Fall ist zudem die durch Synchronisation der Schritte von Fußgängern verursachte Schwingung der Londoner Millenium-Brücke am Tag ihrer Eröffnung [DFF⁺01, SAM⁺05].

Ausgehend von der intuitiven Beschreibung von Synchronisation als die *zeitliche Abstimmung der Rhythmen schwach gekoppelter, selbst-erhaltender oszillierender Systeme* [PRK01] sind zur Beschreibung der vielfältigen beobachteten Synchronisationsphänomene konkurrierende mathematische Konzepte entwickelt worden. Während die Begriffe *identische Synchronisation* beziehungsweise *Zeitversatz-Synchronisation* [PK97] die einfachen Fälle bezeichnen, in denen die Systemzustände identisch beziehungsweise identisch bis auf einen konstanten zeitlichen Versatz sind, wurden noch zwei Verallgemeinerungen dieser Konzepte vorgeschlagen, mit deren Hilfe subtilere Abhängigkeiten zwischen den Systemen erfasst werden können. Die Beobachtung von *Phasensynchronisation* [RPK96] setzt voraus, daß eine physikalisch sinnvolle Phase definiert werden kann. Phasensynchronisiert sind Systeme, wenn die Differenz zwischen ganzzahligen Vielfachen der Phasen beschränkt ist. Bei der *generalisierten Synchronisation* [AVR86, RST95] wird schließlich die Existenz eines funktionellen Zusammenhanges zwischen den Zuständen der Systeme verlangt. Die Frage nach den erforderlichen Eigenschaften der abbildenden Funktion ist nicht abschließend geklärt [PCJ⁺97]. Auch die Frage nach einem vereinheitlichenden Konzept zur mathematischen Beschreibung von Synchronisation ist als zur Zeit unbeantwortet zu bezeichnen, auch wenn eine solche Vereinheitlichung beansprucht

wurde [BPP01]. Beobachtungen an Systemen, die entweder Phasen- oder generalisierte Synchronisation¹ zeigten [ZH00], legen den Schluß nahe, daß diese beiden Konzepte möglicherweise unvereinbar sind.

Für die Untersuchung von Synchronisationsphänomenen aus Zeitreihen wurden, ausgehend von den zuvor beschriebenen Konzepten, verschiedene Verfahren insbesondere im Rahmen der nichtlinearen Zeitreihenanalyse entwickelt. In der vorliegenden Arbeit werden nur *bivariate* Methoden verwendet, das heißt solche, die zur Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen den Zeitreihen von *zwei* Systemen dienen. Auf eine Verwendung von Maßen aus der linearen Zeitreihenanalyse wird hier verzichtet, da die mit ihnen meßbaren Wechselwirkungen zwischen dynamischen Systemen in den meisten Fällen auch mit Maßen aus der nichtlinearen Zeitreihenanalyse erfasst werden. Letztere besitzen somit eine allgemeinere Gültigkeit, da sie zudem zur Messung von subtilen Wechselwirkungen geeignet sind. Wechselwirkungen zwischen chaotischen Systemen etwa können mit Maßen aus der linearen Zeitreihenanalyse, wenn überhaupt, nur indirekt gemessen werden.

Die sogenannten *Synchronisationsmaße* lassen sich abhängig von der Fragestellung in zwei Kategorien einteilen. Maße der ersten Kategorie zielen darauf ab, die *Stärke* der Wechselwirkung zwischen den Systemen zu erfassen. Im Gegensatz hierzu sind Maße der zweiten Kategorie solche, die eine Richtungsabhängigkeit im Sinne eines *driver-responder*-Verhältnisses zwischen den beiden Systemen erfassen sollen. Maße zur Detektion der Stärke der Wechselwirkung wurden sowohl für Phasen- [TRW⁺98, MLDE00] als auch für generalisierte Synchronisation [QAG00, QKKG02, RST95, AGL99] entwickelt. Dabei wurde ihre Eignung für verschiedene Anwendungen sowohl an Modellsystemen als auch an Zeitreihen von natürlichen dynamischen Systemen demonstriert. Im Gegensatz hierzu existieren Maße zur Messung der Kopplungsrichtung zwar [QAG00, RP01, RCB⁺02], jedoch sind diese bisher hauptsächlich auf ausgewählte Probleme angewendet worden. Die Frage nach ihrer grundsätzlichen Eignung zur Messung von Richtungsabhängigkeiten ist einer der Gegenstände der vorliegenden Arbeit.

Die Messung von Synchronisation zwischen biologischen (Sub-)Systemen anhand von physiologischen Zeitreihen stellt eine große Herausforderung dar. Insbesondere Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität, die über einen kontinuierlichen Zeitraum aufgezeichnet wurden, zeigen das gesamte Spektrum möglicher Problematiken: Nichtstationarität [RSA⁺02, RAML04], Meßrauschen, Meßartefakte, oder Nichtlinearität [ALM⁺01, AMW⁺06]. Andererseits hat gerade die Messung von Synchronisationsphänomenen im epileptischen Gehirn eine wichtige Bedeutung sowohl aus pathologischer Sicht (abnormale Synchronisation von Neuronenaktionspotentialen werden als mögliche Ursache für epileptische Anfälle diskutiert) als auch zur Untersuchung von strukturellen und funktionellen Einheiten im Gehirn.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung verschiedener räumlich-zeitlicher Vorgänge im menschlichen Gehirn, bei denen Synchronisation eine Rolle spielt. Dabei soll sowohl die prinzipielle Eignung als auch die relative Leistungsfähigkeit verschiedener Analyseverfahren für die Untersuchung elektroenzephalographischer (EEG) Zeitreihen

¹im ausschließenden Sinne

untersucht werden. Hierzu wird im nächsten Kapitel zunächst auf den Begriff der Synchronisation eingegangen und die dafür benötigten mathematischen Konzepte werden beschrieben. Im dritten Kapitel werden dann die verschiedenen Synchronisationsmaße vorgestellt, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Diese Maße werden im vierten Kapitel zunächst auf synthetische Zeitreihen angewendet. Hierbei wird neben ihrer grundsätzlichen Eignung auch auf mögliche Einschränkungen und auf die Gefahr von Fehlinterpretationen eingegangen. Zu diesem Zweck wird der Einfluß von verschiedenen Größen, beispielsweise von der Länge der Zeitreihen oder von Meßrauschen, untersucht. Im fünften Kapitel werden dann Ergebnisse von Untersuchungen an Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität von Epilepsiepatienten vorgestellt. Dabei wird zunächst untersucht, ob und wie sich strukturelle Zusammenhänge zwischen Gehirnregionen auf die Kopplung zwischen ihnen auswirkt. Weiter werden Wechselwirkungen untersucht, die auf die Epilepsien zurückzuführen sind und zu pathologisch bedingter Synchronisation führen. Schließlich wird noch der Frage nachgegangen, welche Rolle Synchronisationsphänomene bei der Ausübung von Funktionen des Gehirns spielen.

Dabei werden sowohl physiologische als auch pathologische und funktionelle Synchronisationsphänomene untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse werden schließlich im abschließenden sechsten Kapitel diskutiert und ein Ausblick wird gegeben. Im Anhang werden zudem die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Phasenextraktion aus Zeitreihen vorgestellt. Zudem werden beispielhaft zwei Fälle behandelt, bei denen eine zuverlässige Messung der Kopplungsrichtung mit einem der hier verwendeten Verfahren problematisch ist. Schließlich werden im Anhang noch die im dritten Kapitel verwendeten Modellsysteme vorgestellt.

2 Synchronisation

Im vorliegenden Kapitel werden die für das Verständnis der in dieser Arbeit verwendeten Synchronisationsmaße notwendigen mathematischen Grundlagen eingeführt. Begonnen wird mit dem hierfür zentralen Begriff des dynamischen Systems. Daran schließt sich als wichtiges Instrument für die Zeitreihenanalyse die Beschreibung der Methode der Zustandsraumrekonstruktion an. Als nächstes wird ein Überblick über die verschiedenen, in der Literatur beschriebenen Synchronisationsarten gegeben. Schließlich wird noch eine Beschreibung der unterschiedlichen auftretenden Synchronisationszustände, die zwei Systeme einnehmen können, gegeben. Hierzu werden zunächst die verschiedenen, für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Modellzeitreihen relevanten Kopplungsarten eingeführt. Schwerpunkt dieses letzten Abschnitts bilden die, aus der Forderung nach der Unterscheidbarkeit der verschiedenen Synchronisationszustände folgenden, Eigenschaften, die von den dann im folgenden Kapitel beschriebenen Synchronisationsmaßen gefordert werden müssen.

2.1 Dynamische Systeme

Kontinuierliche dynamische Systeme lassen sich vollständig durch einen Satz von d Differentialgleichungen beschreiben:

$$\dot{\vec{x}}(t) = \vec{F}(\vec{x}(t), t), \quad \vec{x} \in \mathbb{R}^b, \vec{F} : \mathbb{R}^b \rightarrow \mathbb{R}^b. \quad (2.1)$$

Die zunächst beliebigen Funktionen \vec{F} können unterschiedlichen Einschränkungen unterworfen werden. Zunächst ist hierbei zwischen *deterministischen* und *stochastischen* Systemen zu unterscheiden. Im ersten Fall ist \vec{F} für jeden Vektor \vec{x} eindeutig definiert. Im Gegensatz hierzu ist \vec{F} im stochastischen Fall nicht eindeutig, sondern aus einer Menge von Funktionen, deren Elemente gemäß einer Wahrscheinlichkeitsverteilung auftreten¹.

Im deterministischen Fall befindet sich das System zu jedem Zeitpunkt in einem wohldefinierten Zustand $\vec{x}(t)$, dessen Zeitentwicklung im b -dimensionalen *Zustandsraum* eindeutig durch die Bewegungsgleichungen festgelegt ist. Periodische Systeme wie etwa harmonische Oszillatoren beschreiben geschlossene Kurven im Zustandsraum, während Systeme mit *nichtlinearen, deterministischen Dynamiken*, wie etwa der Rössler-Oszillator [Rös76] oder das Lorenzsystem [Lor63], komplexes nichtperiodisches Verhalten zeigen können. Falls dabei eine sensitive Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen in

¹In diesem Fall ist Gl. 2.1 keine Differentialgleichung, sondern eine Differentialrelation, die jedoch im physikalischen Sinne als Differentialgleichung interpretiert werden kann.

dem Sinne vorliegt, daß benachbarte Vektoren im Zustandsraum exponentiell divergieren, wird von chaotischem Verhalten gesprochen [Str00]. In solchen Fällen nähert sich die Trajektorie im Zustandsraum außerdem noch asymptotisch einem beschränkten Gebiet, dem *Attraktor*. Falls der Attraktor durch eine nicht-ganzzahlige, fraktale Dimension charakterisierbar ist, wird er *seltsam* [Ott93] genannt.

Für die Untersuchung von dynamischen Systemen anhand von Zeitreihen von Observablen werden in der Regel *Stationarität* und *Ergodizität* von diesen Systemen gefordert. Ein System wird stationär genannt, wenn die Bewegungsgleichungen nicht explizit zeitabhängig sind:

$$\dot{\vec{x}}(t) = \vec{F}(\vec{x}(t)). \quad (2.2)$$

Ein System wird ergodisch genannt, wenn die Zeit- und Ensemblemittel, $\langle A \rangle_t$ und $\langle A \rangle_E$, für ein beliebiges physikalisches Maß A im Zustandsraum gleich sind:

$$\begin{aligned} \langle A \rangle_E &= \int_X A(\vec{x}) \rho(\vec{x}) d^{(b)}x \\ &= \langle A \rangle_t = \lim_{\lambda \rightarrow \infty} \frac{1}{\lambda} \int_0^\lambda A(\vec{x}(t)) dt, \end{aligned} \quad (2.3)$$

wobei $\rho(\vec{x})$ und b die Zustandsraumdichte beziehungsweise -dimension sind. Aus der Ergodizität folgt, daß die Abschätzung des Maßes A bei ausreichend langer Beobachtungsdauer mit nur einer Systemrealisation möglich ist.

In diskreter Zeit $t = j\delta t$, $j \in \mathbb{N}$, $\delta t = \text{const}$, kann die Zeitentwicklung von dynamischen Systemen durch eine iterative Abbildung beschrieben werden:

$$\vec{x}_{j+1} = \vec{f}(\vec{x}_j). \quad (2.4)$$

2.2 Zustandsraumrekonstruktion

Im Allgemeinen liegen bei Messungen an natürlichen Systemen die Zustandsvektoren nicht vor. Stattdessen werden Zeitreihen von Systemobservablen gemessen. Sei $(\nu_j) = (g(\vec{x}_j))_{j=1, \dots, N}$ nun eine solche Zeitreihe, die aus den Zuständen \vec{x}_j über eine Meßfunktion g hervorgeht. Takens konnte zeigen, daß eine Rekonstruktion des Zustandsraumes unter bestimmten Voraussetzungen in dem Sinne möglich ist, daß die erhaltene Struktur zum Zustandsraum des zugrundeliegenden Systems topologisch äquivalent ist [Tak81]. Mit einer geeignet gewählten *Einbettungsdimension* m und einer *Zeitverzögerung* τ können die rekonstruierten Zustandsraumvektoren $(\vec{\nu}_j)$ durch *Zeitverzögerungseinbettung* der Zeitreihe (ν_j) , $j = 1, \dots, N$, erhalten werden:

$$\vec{\nu}_k = (\nu_k, \nu_{k+\tau} \dots \nu_{k+(m-1)\tau}), \quad k = 1, \dots, M = N - (m-1)\tau. \quad (2.5)$$

Für ein b -dimensionales dynamisches System ist die topologische Äquivalenz gewährleistet, wenn $m > 2b$ [Whi36, SYC91]. Oftmals genügt jedoch eine kleinere Einbettungsdimension. Bei der Wahl der Einbettungsdimension ist zudem zu bedenken, daß die Anzahl

der Freiheitsgrade von beobachteten Systemen im Allgemeinen nicht bekannt ist. Obwohl die Wahl der Zeitverzögerung τ zunächst beliebig ist, stellt sich in der Praxis heraus, daß diese einen erheblichen Einfluß auf die Interpretierbarkeit von Untersuchungen haben kann. Oftmals wird die Dekorrelationszeit der Zeitreihe als eine gute Abschätzung für τ angegeben [KS97], da die Koordinaten der so rekonstruierten Attraktoren dann linear unabhängig sind. In solchen Fällen wird auch von optimaler Entfaltung von Attraktoren gesprochen.

2.3 Synchronisationsarten

In der Literatur werden im Wesentlichen vier Arten von Synchronisationsphänomenen beschrieben, die im Folgenden vorgestellt werden². Die beiden intuitiven Fälle von *identischer* beziehungsweise *Zeitversatz*-Synchronisation [PK97] lassen sich hierbei als Spezialfälle von *Phasen*- [RPK96] und *generalisierter* [AVR86] Synchronisation auffassen. Die Annahme, daß aus generalisierter Synchronisation Phasensynchronisation folgt [PJLK96] und letztere demnach die allgemeinste Form darstellt, konnte anhand von Gegenbeispielen widerlegt werden [ZH00]. Bisher weniger verbreitete Ansätze zur Beschreibung von Synchronisationsphänomenen, wie beispielsweise die *event synchronization* [QKG02, KHM⁺07], werden hier nicht berücksichtigt.

2.3.1 Identische Synchronisation

Gegeben seien zwei dynamische Systeme X und Y mit Zuständen $\vec{x}(t)$ und $\vec{y}(t)$. Die Systeme werden vollständig synchronisiert genannt, falls sie asymptotisch konvergieren:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |\vec{x}(t) - \vec{y}(t)| = 0. \quad (2.6)$$

Dieser Zustand kann nur erreicht werden, falls die Systeme identische Dynamiken aufweisen³ [PK97]. Für unterschiedliche Systeme ist identische Synchronisation nur für den idealisierten Fall unendlich starker Kopplung möglich.

2.3.2 Zeitversatzsynchronisation

Zeitversatzsynchronisation [PK97] ist eine Verallgemeinerung der identischen Synchronisation derart, daß die Identität der Zustandsvektoren nicht zeitgleich, sondern mit einem *konstanten* zeitlichen Versatz T auftritt:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |\vec{x}(t) - \vec{y}(t + T)| = 0. \quad (2.7)$$

Zeitversatzsynchronisation geht für den Fall $T = 0$ in identische Synchronisation über.

²Die Konzepte werden anhand von kontinuierlichen Systemen eingeführt. Bei diskreten Systemen sind diese, falls nicht anders beschrieben, analog.

³Falls die Bewegungsgleichungen stochastische Anteile enthalten, müssen diese gleich sein im Sinne einer gemeinsamen Rauschquelle.

2.3.3 Phasensynchronisation

Die bereits von Huygens [Huy73] beobachtete Phasensynchronisation von näherungsweise linearen periodischen Oszillatoren X, Y ist dadurch gekennzeichnet, daß die Differenz von ganzzahligen Vielfachen der Phasen $\phi^{(X)}(t)$ und $\phi^{(Y)}(t)$ der Systeme konstant ist:

$$\alpha\phi^{(X)}(t) - \beta\phi^{(Y)}(t) = \text{const}, \quad \alpha, \beta \in \mathbb{N}. \quad (2.8)$$

Das Auftreten dieses Zustandes wird als $\alpha : \beta$ *phase locking* bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird nur der Fall $\alpha = \beta = 1$ untersucht.

Für die Untersuchung von Phasensynchronisation in nicht-periodischen oder in chaotischen Systemen ist zunächst eine Verallgemeinerung des Phasenbegriffs notwendig. Basierend auf diese verallgemeinerte Phase existieren verschiedene Methoden zu ihrer Extraktion aus dem gemessenen Signal. Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden hierfür basieren auf der Hilbert- und auf der Wavelettransformation (vgl. Anh. A). Zur Übertragung des Konzeptes der Phasensynchronisation auf nicht-periodische Systeme ist außerdem eine Aufweichung der phase-locking-Bedingung notwendig. Statt einer *konstanten* wird eine *beschränkte* Differenz der Phasenvielfachen gefordert:

$$\alpha\phi^{(X)}(t) - \beta\phi^{(Y)}(t) < \text{const}, \quad \alpha, \beta \in \mathbb{N}. \quad (2.9)$$

Eine weitere Aufweichung ist die Forderung nach einem rationalen Verhältnis der *mittleren Frequenzen* [PRK01]:

$$\alpha \left\langle \frac{d\phi^{(X)}}{dt} \right\rangle = \beta \left\langle \frac{d\phi^{(Y)}}{dt} \right\rangle, \quad \alpha, \beta \in \mathbb{N}. \quad (2.10)$$

In diesem Fall wird auch von *mittlerer Phasensynchronisation* gesprochen. Da die mittleren Frequenzen für gleiche Systeme per Definition identisch sind, erweist sich diese Bedingung oft als zu schwach, da mit ihr solche Systeme auch im ungekoppelten Fall als synchronisiert anzusehen wären.

2.3.4 Generalisierte Synchronisation und Interdependenz

Ursprünglich wurde der Begriff *generalisierte Synchronisation* für unidirektional (vgl. Kap. 2.4.1) gekoppelte dynamische Systeme eingeführt [FY83, AVR86, RST95, ARS96]. Die Forderung nach möglichst großer Allgemeinheit bei der Definition von Synchronisation führte dazu, daß ein funktioneller Zusammenhang zwischen den Zustandsvektoren der Systeme postuliert wurde:

$$\vec{y}(t) = \vec{\mathcal{F}}(\vec{x}(t)), \quad (2.11)$$

wobei zunächst keine einschränkenden Eigenschaften wie beispielsweise Stetigkeit oder Differenzierbarkeit der abbildenden Funktion $\vec{\mathcal{F}}$ gefordert wurden. $\vec{\mathcal{F}}$ hängt nur von den Systemzuständen ab und ist somit unabhängig von den Anfangsbedingungen. Dieses kann unter bestimmten Bedingungen genutzt werden, um generalisierte Synchronisation zu messen [ARS96].

Für praktische Zwecke kann $\vec{\mathcal{F}}$ nicht beliebig sein, da diese Funktion sonst im Falle diskreter Observablen trivialerweise über eine beliebige paarweise Zuordnung der Elemente der abzählbaren Vektormengen $\{\vec{x}_j = \vec{x}(j\delta t)\}$ und $\{\vec{y}_j = \vec{y}(j\delta t)\}$ definiert werden könnte. Bei mit Meßrauschen kontaminierten Zeitreihen existiert eine abbildende Funktion im strengen Sinne nicht, was Arnhold et al. [AGLE99] dazu bewog, das Konzept der generalisierten Synchronisation in der Zeitreihenanalyse durch das der *Interdependenz* zu ersetzen. Interdependenz liegt demnach vor, wenn die zu benachbarten Vektoren im Zustandsraum eines Systems zeitlich korrespondierenden Vektoren im Zustandsraum des anderen Systems ebenfalls benachbart sind, und umgekehrt. Seien $(\vec{x}_{s_p,j})_{j=1,\dots,k}$ Nachbarn eines beliebig gewählten Vektors \vec{x}_p im Zustandsraum \hat{X} in dem Sinne, daß für alle j gilt:

$$|\vec{x}_{s_p,j} - \vec{x}_p| < \epsilon_{X_p} \ll \sigma_X, \quad (2.12)$$

wobei σ_X ein Maß für die Größe des Attraktors in \hat{X} ist, beispielsweise der mittlere Abstand zu seinem Schwerpunkt. Falls X und Y nun interdependent sind, folgt für die X -konditionierten Nachbarn von \vec{y}_p , $(\vec{y}_{s_p,j})_{j=1,\dots,k}$, für alle j :

$$|\vec{y}_{s_p,j} - \vec{y}_p| < \epsilon_{Y_p|X} \ll \sigma_Y, \quad (2.13)$$

wobei σ_Y nun ein Maß für die Größe des Attraktors in \hat{Y} ist. Die gleiche Betrachtung läßt sich natürlich auch für die Nachbarn von \vec{y}_p durchführen.

2.4 Synchronisationszustände

In diesem Abschnitt werden die unterschiedlichen Synchronisationszustände beschrieben, in denen sich gekoppelte dynamische Systeme befinden können. Hierzu ist es zunächst nötig, die insbesondere in der vorliegenden Arbeit wichtigen Arten von Kopplung sowie die aus ihnen folgenden Abhängigkeiten des Verhaltens der Systeme von der Kopplungsstärke einzuführen. Daran anschließend werden drei unterschiedliche Synchronisationsregime definiert und aus ihnen Bedingungen abgeleitet, die Synchronisationsmaße zur Messung der Kopplungsstärke beziehungsweise -richtung erfüllen müssen.

2.4.1 Kopplung

Gegeben seien zwei kontinuierliche, deterministische und stationäre, dynamische Systeme X und Y :

$$\begin{aligned} X : \quad \dot{\vec{x}}(t) &= \vec{F}_X(\vec{x}(t)), & \vec{x} \in \mathbb{R}^{b_X}, \vec{F}_X : \mathbb{R}^{b_X} &\rightarrow \mathbb{R}^{b_X} \\ Y : \quad \dot{\vec{y}}(t) &= \vec{F}_Y(\vec{y}(t)), & \vec{y} \in \mathbb{R}^{b_Y}, \vec{F}_Y : \mathbb{R}^{b_Y} &\rightarrow \mathbb{R}^{b_Y}. \end{aligned} \quad (2.14)$$

Falls die Systeme nun gekoppelt sind, werden die Zeitentwicklungen der Systeme durch modifizierte Bewegungsgleichungen beschrieben:

$$\begin{aligned} X^* : \quad \dot{\vec{x}}(t) &= \vec{F}_X^*(\vec{x}(t), \vec{y}(t)), & \vec{x} \in \mathbb{R}^{b_X}, \vec{F}_X^* : \mathbb{R}^{b_X+b_Y} &\rightarrow \mathbb{R}^{b_X} \\ Y^* : \quad \dot{\vec{y}}(t) &= \vec{F}_Y^*(\vec{y}(t), \vec{x}(t)), & \vec{y} \in \mathbb{R}^{b_Y}, \vec{F}_Y^* : \mathbb{R}^{b_Y+b_X} &\rightarrow \mathbb{R}^{b_Y}. \end{aligned} \quad (2.15)$$

Eine vollständige Beschreibung der Systeme ist hier durch den gemeinsamen Zustandsraum gegeben, die Vektoren \vec{x} und \vec{y} sind Projektionen auf die zu den Teilsystemen gehörenden Unterräume. Falls die Systeme gekoppelt sind, ist die Dimension des Gesamtsystems in den meisten Fällen $b(X \oplus Y)$ jedoch kleiner als die Summe der Dimensionen der beiden Teilsysteme, $b(X)$ und $b(Y)$:

$$b(X \oplus Y) < b(X) + b(Y). \quad (2.16)$$

Für die hier durchgeführten Untersuchungen werden ausschließlich Kopplungen verwendet, die durch Kontrollparameter $\epsilon_{X,Y}$, auch Kopplungsstärken genannt, realisiert werden:

$$\vec{F}_X^* = (\vec{x}(t), \vec{y}(t), \epsilon_X) \quad \vec{F}_Y^* = (\vec{y}(t), \vec{x}(t), \epsilon_Y). \quad (2.17)$$

Dabei gilt zusätzlich, daß die Bewegungsgleichungen für $\epsilon_{X,Y} = 0$ ihre ursprüngliche Form annehmen:

$$\begin{aligned} \vec{F}_X^* &= (\vec{x}(t), \vec{y}(t), \epsilon_X)_{\epsilon_X=0} = \vec{F}_X(\vec{x}(t)), \\ \vec{F}_Y^* &= (\vec{y}(t), \vec{x}(t), \epsilon_Y)_{\epsilon_Y=0} = \vec{F}_Y(\vec{y}(t)). \end{aligned} \quad (2.18)$$

In diesem Fall gilt (vgl. Gl. 2.16)

$$b(X \oplus Y) = b(X) + b(Y). \quad (2.19)$$

Falls eine der Kopplungsstärken null ist, wird die Kopplung unidirektional genannt, andernfalls bidirektional. In ersterem Fall wird dann auch von *driver-responder* (oder *master-slave*)-Kopplung gesprochen.

2.4.2 Diffusive Kopplung

Falls die Systeme durch einen additiven Dämpfungsterm verknüpft sind, wird von diffusiver Kopplung gesprochen. Falls $b_x = b_y = b$ ist, läßt sich diese mit $b \times b$ -Matrizen \mathbf{A}_X und \mathbf{A}_Y darstellen:

$$\begin{aligned} \vec{F}_X^*(\vec{x}(t)) &= \vec{F}_X(\vec{x}(t)) + \epsilon_X \cdot \mathbf{A}_X (\vec{y}(t) - \vec{x}(t)) \\ \vec{F}_Y^*(\vec{y}(t)) &= \vec{F}_Y(\vec{y}(t)) + \epsilon_Y \cdot \mathbf{A}_Y (\vec{x}(t) - \vec{y}(t)). \end{aligned} \quad (2.20)$$

Anhand des symmetrischen Falls $F_X = F_Y = F$, $\mathbf{A}_X = \mathbf{A}_Y = \mathbf{1}$, $\epsilon_X = \epsilon_Y = \epsilon$ lassen sich verschiedene Aspekte, die für das Verständnis von Synchronisationsphänomenen wichtig sind und auch in allgemeineren Fällen ihre prinzipielle Gültigkeit behalten, untersuchen. Aus der Substitution $\vec{u}(t) = \vec{x}(t) - \vec{y}(t)$ und den Bewegungsgleichungen 2.20 folgt dann nach Linearisierung um $\vec{x}(t) = \vec{y}(t)$

$$\dot{\vec{u}}(t) = \mathbf{J}\vec{u}(t) - 2\epsilon\vec{u}(t) \quad (2.21)$$

mit der Jacobi-Matrix \mathbf{J} : $J_{ij} = \frac{\partial F_i}{\partial u_j}$ [Pik84]. Hieraus folgt $\vec{u}(t) \rightarrow 0$, falls für den größten der drei zu $\vec{u}(t)$ gehörigen *transversalen* Ljapunow-Exponenten λ_{max} gilt

$$\lambda_{max} < 2\epsilon. \quad (2.22)$$

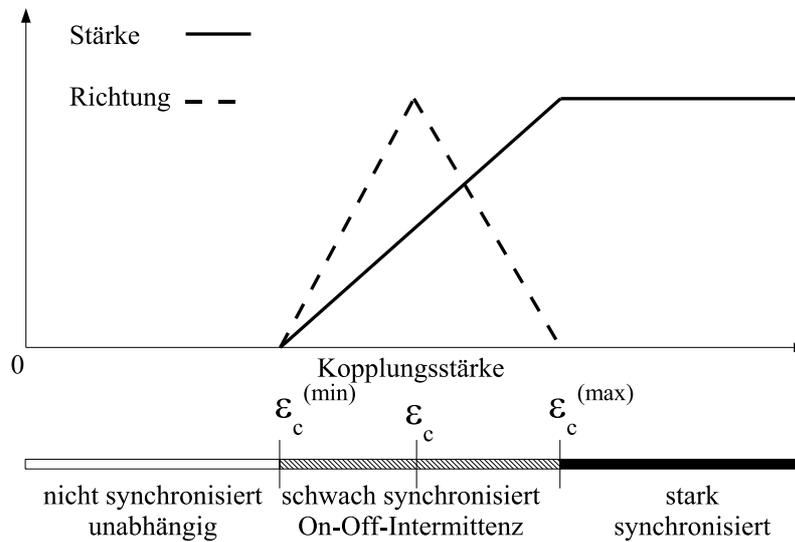


Abb. 2.1: Synchronisationszustände und idealisierte Maßverläufe in Abhängigkeit von der unidirektionalen Kopplungsstärke zweier dynamischer Systeme.

Die Untermenge $\vec{x} = \vec{y}$ des gemeinsamen Zustandsraumes ist also stabil für $\epsilon > \epsilon_c = \lambda_{max}/2$, so daß die Systeme in solchen Fällen identisch synchronisieren⁴.

Die vorhergehende Betrachtung bleibt in allgemeineren Fällen oft in dem Sinne gültig, daß die Systeme oberhalb einer kritischen Kopplungsstärke ϵ_c synchronisieren. Im rauschfreien Fall können dann nahezu beliebige stabile Untermannigfaltigkeiten $\vec{y} = \vec{\mathcal{F}}(\vec{x})$ des gemeinsamen Zustandsraumes auftreten [RST95, PCJH95, PCJ⁺97] – der oben beschriebene Fall der generalisierten Synchronisation tritt auf. Durch die diffusive Kopplung dynamischer Systeme lassen sich diese also nicht nur synchronisieren. Vielmehr ist der Grad der Synchronisation direkt über die Kopplungsstärke kontrollierbar – eine Erhöhung dieses Kontrollparameters führt auch zu einer Erhöhung der Synchronisation. Die verschiedenen im folgenden Abschnitt beschriebenen auftretenden Synchronisationszustände lassen sich somit unmittelbar auf die vorliegenden Kopplungsstärken beziehen.

2.4.3 Synchronisationsregime

Aus dem im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Verhalten dynamischer Systeme beim Verändern der Kopplungsstärke ϵ lassen sich im Wesentlichen drei Fälle unterscheiden. Zur Veranschaulichung sind diese in Abbildung 2.1 zusammen mit dazugehörigen

⁴Die zu $\vec{u}'(t) = \vec{x}(t) + \vec{y}(t)$ gehörigen *longitudinalen* Ljapunow-Exponenten sind dabei nicht eingeschränkt, so daß weiterhin chaotisches Verhalten auftreten kann.

idealisierten Verläufen von Maßen zur Bestimmung von Kopplungsstärke beziehungsweise -richtung bei unidirektionaler Kopplung dargestellt⁵. Im Bereich niedriger Kopplungsstärke ($\epsilon < \epsilon_c^{(\min)}$) sind die Systeme weitgehend unabhängig voneinander, so daß aus ihren Zeitreihen keine Informationen über Stärke oder Richtung der Kopplung erhalten werden können. Im schwach synchronisierten Bereich ($\epsilon_c^{(\min)} < \epsilon < \epsilon_c^{(\max)}$) treten hingegen meßbare Interaktionen zwischen den Systemen auf, wobei die oben beschriebenen Synchronisationsbedingungen (vgl. Kap. 2.3) noch nicht erfüllt sind. Dieser Bereich wird auch *intermittent* genannt [PST93, OS94, Str00]. Eine Erhöhung der Kopplungsstärke in diesem Bereich spiegelt sich im ansteigenden Verhalten von Maßen zur Messung des Synchronisationsgrades wieder. Bei Maßen zur Messung der Kopplungsrichtung hingegen folgt auf einen Ausschlag nach dem Erreichen eines Extremums (im dargestellten Fall durch Vorzeichenkonvention ein Maximum) ein erneuter Abfall auf den Anfangswert. Der Anstieg ist dabei auf den steigenden Einfluß des treibenden Systems auf das getriebene zurückzuführen. Für $\epsilon > \epsilon_c$ gleichen sich die Dynamiken der Systeme zunehmend aneinander an, was zur Verringerung der Detektierbarkeit der Kopplungsrichtung führt. Schließlich erreichen die Systeme für $\epsilon > \epsilon_c^{(\max)}$ den synchronisierten Bereich. Dieses spiegelt sich durch das Erreichen des in diesem Bereich konstanten Maximalwertes von Kopplungsstärkemaßen wieder. Da die Dynamiken der Systeme in diesem Bereich aneinander angepaßt sind, ist es nicht mehr möglich, zu entscheiden, welches der beiden Systeme das andere treibt. Dieses hat zur Folge, daß Richtungsmaße hier auf null zurückfallen, also auf denselben Wert wie im nicht synchronisierten Bereich.

⁵Für den Fall, daß die Kopplung bidirektional ist, behalten die folgenden Aussagen ihre Gültigkeit. Die Kopplungsstärke muß jedoch dabei durch eine Größe ersetzt werden, die die Kopplungsasymmetrie (systemabhängig) quantifiziert

3 Bivariate Synchronisationsmaße

Die im vorherigen Kapitel beschriebenen grundlegenden Unterschiede zwischen generalisierter Synchronisation und Phasensynchronisation führen zu unterschiedlichen Ansätzen bei der Untersuchung dieser Phänomene. Während Phasensynchronisationsmaße direkt anhand der gemessenen Zeitreihen berechnet werden, werden für die Entwicklung von Interdependenzmaßen zumeist topologische Eigenschaften der rekonstruierten Zustandsräume der Systeme ausgenutzt. Bei Interdependenzmaßen, die direkt aus den gemessenen Zeitreihen berechnet werden, finden informationstheoretische Ansätze Anwendung, mit deren Hilfe Redundanzen ausgenutzt werden, die in synchronisierten Zeitreihen auftreten [QAG00, QKKG02]. In neuerer Zeit sind zudem Entropiemaße entwickelt worden, die wie Phasensynchronisationsmaße zwar direkt anhand der Zeitreihen berechnet werden, die jedoch auf Ansätzen beruhen, die der Zustandsraumrekonstruktion ähneln [BP02, Liu04, Sta06]. In der vorliegenden Arbeit wurden Maße, die auf Phasensynchronisation beruhen, und zustandsraumbasierte Interdependenzmaße verwendet, die im Folgenden vorgestellt werden.

3.1 Phasensynchronisationsmaße

Gegeben seien zwei von Systemen X und Y in Abständen δt abgetastete Zeitreihen:

$$\left(\nu_j^{(X,Y)} = \nu^{(X,Y)}(j\delta t) \right)_{j=1,\dots,N}. \quad (3.1)$$

Zur Messung der Phasensynchronisation der Systeme müssen aus den Zeitreihen zunächst *Phasenzeitreihen* abgeleitet werden. Dieses kann, je nach Problemstellung, auf verschiedene Weise erfolgen. Hierbei wird unterschieden zwischen *frequenzselektiven* und *adaptiven* Methoden. Erstere bieten die Möglichkeit, die Analyse auf wohldefinierte Frequenzanteile in den Zeitreihen zu beschränken. Dieses ist bei Signalen mit unterschiedlichen Rhythmen, oftmals wünschenswert. Adaptive Methoden hingegen haben den Vorteil, daß die mit ihnen erhaltene mittlere Frequenz mit der Schwerpunktfrequenz des Signals übereinstimmt [Boa92]. Beide Methoden können, je nach Problemstellung, für die Analyse von hirnelektrischen Zeitreihen von Nutzen sein. Für adaptive Phasenanalysen werden die Phasenzeitreihen mit Hilfe des *analytischen Signals* [Gab46, Pan65], das mit Hilfe der Hilberttransformation gewonnen wird, abgeleitet. Für selektive Analysen werden in dieser Arbeit Phaseninformationen mit Hilfe der Wavelettransformation gewonnen. Beide Methoden sind im Anhang A beschrieben.

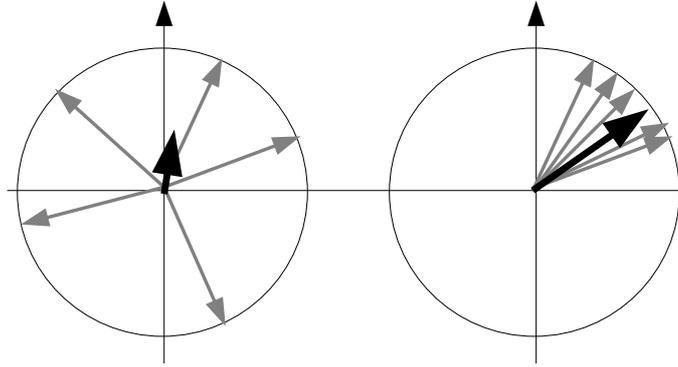


Abb. 3.1: Schematische Verteilungen der Phasendifferenzen (graue Pfeile) auf dem Einheitskreis sowie die daraus resultierenden Phasenkohärenzen (Länge der schwarzen Pfeile) ohne (links) und mit näherungsweise erfüllter phase-locking-Bedingung (rechts).

3.1.1 Mittlere Phasenkohärenz

Ausgehend von Phasenzitreihen $\left(\phi_j^{(X,Y)} = \phi^{(X,Y)}(j\delta t)\right)_{j=1,\dots,N}$ ist deren *mittlere Phasenkohärenz* $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ über die gemessene Verteilung der zirkulären Phasendifferenzen definiert [HLPL88, MLDE00]:

$$R(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp i \left\{ \phi_j^{(X)} - \phi_j^{(Y)} \right\} \right|. \quad (3.2)$$

Wie aus Abbildung 3.1 ersichtlich ist, heben sich die Beiträge der Phasendifferenzen bei nicht-synchronisierten Systemen weitgehend auf, so daß die Länge R des normierten resultierenden Vektors klein ist. Im Gegensatz hierzu führt eine gehäufte Verteilung der Phasendifferenzen, die aus der näherungsweisen Erfüllung der phase-locking-Bedingung 2.8 folgt, zu einem größeren Wert von R . Es gilt $R \in [0, 1]$. Weiter ist $R = 1$, falls die phase-locking-Bedingung exakt erfüllt ist. Die mittlere Phasenkohärenz ist symmetrisch: $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = R(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$.

3.1.2 Cross dependency

Bei der von Rosenblum et al. [RP01] eingeführten *cross dependency* wird angenommen, daß die Phaseninkremente $\left(\Delta_j^{(X,Y)} = \phi_{j+\mu}^{(X,Y)} - \phi_j^{(X,Y)}\right)_{j=1,\dots,N-\mu}$ von zwei gekoppelten Systemen Funktionen der Phasen sind:

$$\Delta_j^{(X,Y)} = \mathbb{F} \left(\phi_j^{(X,Y)}, \phi_j^{(Y,X)} \right) + \eta_j, \quad (3.3)$$

mit einem stochastischen Anteil η_j . Nach Rosenblum et al. [RCB⁺02] ist dabei $\mu = \text{Min}(P^{(X)}, P^{(Y)})$ zu wählen, wobei $P^{(X)}$ und $P^{(Y)}$ die mittleren Perioden der Systeme

X und Y sind. Zur Untersuchung der Kopplungsrichtung werden die deterministischen Anteile durch eine 2-dimensionale Fourierreihe modelliert:

$$\mathbb{F} \left(\phi_j^{(X,Y)}, \phi_j^{(Y,X)} \right) \approx G_j^{(X,Y)} = \sum_k a_k^{(X,Y)} \exp i \left\{ l_k \phi_j^{(X,Y)} - m_k \phi_j^{(Y,X)} \right\}. \quad (3.4)$$

Die Auswahl der Paare (l_k, m_k) erfolgt dabei *a priori*. In der vorliegenden Arbeit werden, nach Rosenblum et al. [RP01], die Paare $|l_k| \leq 3$ für $m_k = 0$, $|m_k| \leq 3$ für $l_k = 0$, und $m_k = l_k = 1$ verwendet. Die Bestimmung der Koeffizienten $a_k^{(X,Y)}$ erfolgt mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate, also durch Minimieren der Funktion $Err^{(X,Y)}$:

$$Err^{(X,Y)} = \sum_{j=1}^{N-\mu} \left(\Delta_j^{(X,Y)} - G_j^{(X,Y)} \right)^2. \quad (3.5)$$

Anschließend wird der gegenseitige Einfluß der Phasen quantifiziert durch

$$c_{X,Y}^2 = \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial G^{(X,Y)}}{\partial \phi^{(Y,X)}} \right)^2 d\phi^{(X)} d\phi^{(Y)}. \quad (3.6)$$

Hieraus wird dann die antisymmetrische *cross dependency* abgeleitet als

$$d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = -d(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{c_Y - c_X}{c_Y + c_X}. \quad (3.7)$$

Es gilt $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \in [-1, 1]$. Für zwei unidirektional gekoppelte Systeme mit dem ersten der beiden als Treiber werden Werte von $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = 1$ erwartet. Entsprechend soll $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = -1$ gelten, falls das zweite System das erste treibt. Im Falle von symmetrischer bidirektionaler Kopplung soll $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = 0$ gelten, unabhängig davon, wie stark die Systeme gekoppelt sind, also auch im ungekoppelten Fall. Bei diesem Maß ist noch zu beachten, daß eine zuverlässige Messung der Kopplungsrichtung in bestimmten Fällen, die im Anhang B beschrieben sind, nicht möglich ist.

3.2 Interdependenzmaße

Aus der für Interdependenz charakteristischen, gegenseitigen Erhaltung von Nachbarschaften in den Zustandsräumen von zwei dynamischen Systemen, die im vorhergehenden Kapitel definiert wurde (vgl. Kap. 2.3.4), wurden eine Reihe von Verfahren zur Messung von Interdependenz abgeleitet [RST95, SSC⁺96, AGL99]. In einer früheren vergleichenden Untersuchung [Ost03] der unterschiedlichen Ansätze wurde gezeigt, daß die Interdependenzmaße für die Messung von Kopplungsstärken weitgehend äquivalent sind. Bei der Auswahl der Parameter, etwa der Nachbarschaftsgröße, zeigte sich jedoch eine höhere Robustheit bei den von Arnhold et al. [AGLE99] vorgeschlagenen Maßen, die aus diesem Grund in dieser Arbeit verwendet wurden. In den rekonstruierten Zustandsräumen der Systeme X und Y werden hierzu zunächst beliebige Vektoren $\vec{x}_p = \vec{x}(p\delta t)$ bzw. $\vec{y}_p = \vec{y}(p\delta t)$ betrachtet. Die k nächsten Nachbarn von \vec{x}_p bzw. \vec{y}_p seien gegeben als

$(\vec{x}_{s_{p,j}})_{j=1\dots k}$ bzw. $(\vec{y}_{r_{p,j}})_{j=1\dots k}$. Zunächst werden die mittleren quadratischen Abstände der Vektoren \vec{x}_p und \vec{y}_p zu ihren k nächsten Nachbarn betrachtet:

$$Q_p^{(k)}(\mathbf{X}) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (\vec{x}_p - \vec{x}_{s_{p,j}})^2, \quad Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (\vec{y}_p - \vec{y}_{r_{p,j}})^2. \quad (3.8)$$

Da topologische Eigenschaften der Zustandsräume ausgenutzt werden sollen, werden Vektoren, die auf dem gleichen Trajektorienabschnitt wie \vec{x}_p beziehungsweise \vec{y}_p liegen, nicht als Nachbarn zugelassen. Grund hierfür ist, daß diese alleine aufgrund ihrer zeitlichen Nachbarschaft mit \vec{x}_p beziehungsweise \vec{y}_p mit hoher Wahrscheinlichkeit auch räumlich mit ihnen benachbart sind [The86]. Solche Nachbarschaften enthalten jedoch keine Informationen über topologische Eigenschaften der Zustandsräume. Die sogenannte Theilerkorrektur wird realisiert, indem zeitliche Mindestabstände $\Gamma^{(X)}$ und $\Gamma^{(Y)}$ zwischen den Vektoren \vec{x}_p beziehungsweise \vec{y}_p und möglichen nächsten Nachbarn gefordert werden:

$$|s_{p,j} - p| > \Gamma^{(X)}, \quad |r_{p,j} - p| > \Gamma^{(Y)}. \quad (3.9)$$

Nun lassen sich zusätzlich die Abstände von \vec{x}_p und \vec{y}_p zu ihren konditionierten Nachbarn betrachten. Diese sind für beide Vektoren definiert als diejenigen Vektoren, die zeitlich mit den nächsten Nachbarn des p -ten Vektors im Zustandsraum des anderen Systems korrespondieren:

$$Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (\vec{x}_p - \vec{x}_{r_{p,j}})^2, \quad Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k (\vec{y}_p - \vec{y}_{s_{p,j}})^2. \quad (3.10)$$

Die Verhältnisse der mittleren quadratischen Abstände von Vektoren \vec{x}_p und \vec{y}_p zu ihren nächsten und zu ihren konditionierten Nachbarn sind gegeben als

$$S_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \frac{Q_p^{(k)}(\mathbf{X})}{Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})}, \quad S_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{Q_p^{(k)}(\mathbf{Y})}{Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})}. \quad (3.11)$$

Für den Fall, daß die Systeme unabhängig voneinander sind, sind die konditionierten Nachbarn zufällig in beiden Zustandsräumen verteilt (vgl. Abb. 3.2). Somit gilt dann

$$\begin{aligned} Q_p^{(k)}(\mathbf{X}) &\ll Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \Rightarrow S_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 0, \\ Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}) &\ll Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \Rightarrow S_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \approx 0. \end{aligned} \quad (3.12)$$

Im synchronisierten Fall hingegen sind die konditionierten Nachbarn „echte“ Nachbarn, haben also einen ähnlichen Abstand zu \vec{x}_p wie dessen nächste Nachbarn (vgl. Abb. 3.2):

$$\begin{aligned} Q_p^{(k)}(\mathbf{X}) &\approx Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \Rightarrow S_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 1, \\ Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}) &\approx Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \Rightarrow S_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \approx 1. \end{aligned} \quad (3.13)$$

Die asymmetrischen Synchronisationsmaße $S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ bzw. $S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ sind nun definiert als die Mittelwerte von $\left(S_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})\right)_{p=1\dots M}$ bzw. $\left(S_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})\right)_{p=1\dots M}$ über alle M

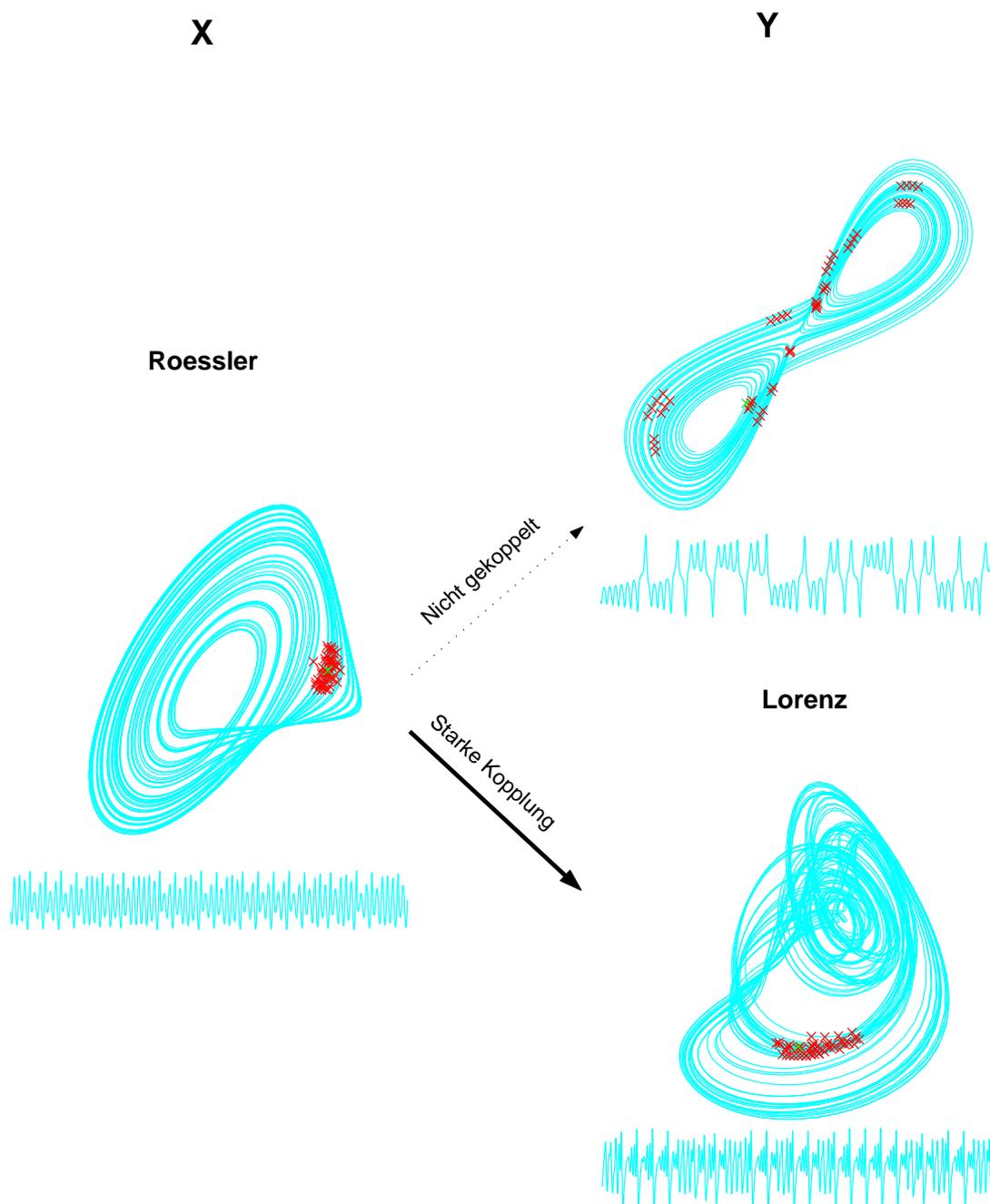


Abb. 3.2: Prinzip der Interdependenz [AGLE99] anhand eines Lorenzsystems (Y), das von einem Rössler-Oszillator (X) getrieben wird. Die mit den Nachbarn (rot) eines Zustandsraumvektors (grün) von X zeitlich korrespondierenden Vektoren sind im ungekoppelten Fall zufällig im Zustandsraum von Y verteilt (rechts oben). Im Gegensatz hierzu sind diese Vektoren im stark gekoppelten Fall, der zu einer Attraktordeformation führt, ebenfalls benachbart (rechts unten). Modifiziert nach [QAG00].

Vektoren im Zustandsraum

$$S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \frac{1}{M} \sum_{p=1}^M S_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}), \quad S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{M} \sum_{p=1}^M S_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}). \quad (3.14)$$

Da der mittlere Abstand von konditionierten Nachbarn nicht kleiner sein kann als der mittlere Abstand zu den echten nächsten Nachbarn, gilt

$$0 < S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \leq 1, \quad 0 < S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \leq 1. \quad (3.15)$$

Zusätzlich schlagen Arnhold et al. [AGLE99] mögliche Abänderungen der eingeführten Maße vor, insbesondere die Verwendung von anderen Mittelungen, aber auch zusätzlicher Hilfsgrößen. Eine Möglichkeit dafür besteht darin, die Größe von konditionierten Nachbarschaften, die durch $Q^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ bzw. $Q^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ quantifiziert werden, zu der Größe des gesamten entsprechenden Attraktors in Relation zu setzen. Hierfür werden zunächst für beliebige p die mittleren Abstände von \vec{x}_p bzw. \vec{y}_p zu allen anderen Vektoren definiert, wobei auch hier zeitlich korrelierte Vektoren ausgeschlossen werden:

$$Q_p(\mathbf{X}) = \frac{1}{M^{(X)}} \sum_{j=1}^{M^{(X)}} \Theta(|j-p| - \Gamma^{(X)}) (\vec{x}_p - \vec{x}_j)^2, \quad (3.16)$$

$$Q_p(\mathbf{Y}) = \frac{1}{M^{(Y)}} \sum_{j=1}^{M^{(Y)}} \Theta(|j-p| - \Gamma^{(Y)}) (\vec{y}_p - \vec{y}_j)^2.$$

Dabei sind $M^{(X,Y)} = |\{j | 1 \leq j \leq M; |j-p| > \Gamma^{(X,Y)}\}|$. Θ ist die Heaviside-Funktion, für die gilt $\Theta(x) = 1$ für $x \geq 0$, und $\Theta(x) = 0$ sonst. Als Synchronisationsmaße werden nun $H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ definiert:

$$H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \sum_{p=1}^M \log \frac{Q_p(\mathbf{X})}{Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})}, \quad H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \sum_{p=1}^M \log \frac{Q_p(\mathbf{Y})}{Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})}. \quad (3.17)$$

Für den Fall, daß die Systeme unabhängig voneinander sind, gilt für alle p

$$Q_p(\mathbf{X}) \approx Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \Rightarrow H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 0, \quad (3.18)$$

$$Q_p(\mathbf{Y}) \approx Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \Rightarrow H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \approx 0.$$

Im Gegensatz dazu gilt im synchronisierten Fall

$$Q_p(\mathbf{X}) \gg Q_p^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \Rightarrow H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > 0, \quad (3.19)$$

$$Q_p(\mathbf{Y}) \gg Q_p^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) \Rightarrow H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) > 0.$$

Es ist zu beachten, daß $H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ nach oben nicht beschränkt sind. Aus den vorgestellten *asymmetrischen* Interdependenzmaßen lassen sich nun *symmetrische* Maße für die Stärke der Wechselwirkung zwischen zwei Systemen ableiten:

$$S_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = S_+^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{2} (S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) + S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})), \quad (3.20)$$

$$H_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = H_+^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{2} (H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) + H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})).$$

Es sind $S_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \in [0, 1]$, $H_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \in \mathbb{R}^+$. Im Fall unabhängiger Systeme gelten $S_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx H_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 0$. Falls Synchronisation vorliegt, sind dann $S_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = 1$, $H_+^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > 0$.

Für Untersuchungen der Kopplungsrichtung lassen sich analog *antisymmetrische* Maße definieren:

$$\begin{aligned} S_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) &= -S_-^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{2} (S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) - S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})), \\ H_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) &= -H_-^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) = \frac{1}{2} (H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) - H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})). \end{aligned} \quad (3.21)$$

Es sind $S_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \in [-1, 1]$ und $H_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \in \mathbb{R}$. Arnhold et al. [AGLE99] konnten zeigen, daß $S_-^{(k)} > 0$ und $H_-^{(k)} > 0$ zu erwarten ist, falls Kopplung von X nach Y besteht, X also das treibende System ist. Zur Erklärung wird hierzu der Fall schwacher (vgl. Kap. 2.4.3) unidirektionaler Kopplung betrachtet. Dann gilt für beliebige j :

$$\vec{y}_{j+1} = \vec{\mathcal{F}}(\vec{x}_j, \vec{y}_j). \quad (3.22)$$

Im rauschfreien Fall kann diese Abbildung in den meisten Fällen lokal invertiert werden:

$$\vec{x}_j = \vec{\mathcal{G}}(\vec{y}_j, \vec{y}_{j+1}), \quad (3.23)$$

wobei durch Erhöhung der Einbettungsdimension des getriebenen Systems Y dann gilt

$$\vec{x}_j = \vec{\mathcal{H}}(\vec{\tilde{y}}_j). \quad (3.24)$$

Somit impliziert Nachbarschaft im Responder Nachbarschaft im Driver. Dieses gilt umgekehrt nicht, da in diesem Fall keine zu Gleichung 3.22 analoge Abbildung für die Zeitentwicklung des Treibers existiert. Somit gilt

$$\begin{aligned} S^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > S^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) &\Rightarrow S_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > 0, \\ H^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > H^{(k)}(\mathbf{Y}|\mathbf{X}) &\Rightarrow H_-^{(k)}(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) > 0. \end{aligned} \quad (3.25)$$

4 Untersuchungen an synthetischen Zeitreihen

In diesem Kapitel werden die im vorhergehenden Abschnitt vorgestellten Maße auf ihre Eignung zur Messung von Kopplungsstärke oder -richtung hin untersucht, indem sie auf Zeitreihen angewendet werden, die aus Modellsystemen gewonnen wurden. Diese Untersuchungen sind für die spätere, zuverlässige Charakterisierung von Zeitreihen mit unbekanntem zugrundeliegenden Dynamiken unerlässlich. Für die Kopplungsstärkemaße [Mor98, Ost03] und für die *cross dependency* [Wag06] wurden hierzu bereits umfangreiche Voruntersuchungen durchgeführt. Insbesondere konnte gezeigt werden, daß die Größe der gewählten Nachbarschaftsgröße nur einen schwachen Einfluß auf das Maßverhalten hat. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit durchgängig $k = 6$ gewählt. Weiter wurde auf eine systematische Untersuchung der Einbettungsparameter m und τ verzichtet, wobei insbesondere bei den Richtungsmaßen an einigen Fällen gezeigt wird, daß insbesondere τ die Messung beeinflussen kann.

Zunächst wird im Folgenden an einigen Beispielen die grundsätzliche Eignung der Maße für die Messung von Kopplungsstärke bzw. -richtung gezeigt. Bei der Untersuchung von Phasensynchronisation werden hierbei in diesem Kapitel ausschließlich Phasenzeitreihen verwendet, die mit Hilfe der Hilberttransformation gewonnen wurden (vgl. Anh. A). Die Abschätzung der Kopplungsstärke bzw. -richtung mit Hilfe von Maßen erfolgt unter Verwendung der jeweils ersten Vektorkomponenten der integrierten dynamischen Systeme. Die Untersuchung des Einflusses von Systemeigenschaften auf die Messung von Wechselwirkungen bildet einen der Schwerpunkte dieses Kapitels. Dabei lassen sich die zu untersuchenden Systeme in drei Gruppen einteilen. Systeme mit identischen zugrundeliegenden Dynamiken und identischen Parametern zeigen bereits bei niedriger Kopplung synchronisiertes Verhalten. Hingegen ist bei Systemen mit gleichen Dynamiken, aber unterschiedlichen Parametern (bei Oszillatoren etwa die Eigenfrequenzen), Synchronisation erst bei höheren Kopplungsstärken zu beobachten. Schließlich ist bei Systemen mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Dynamiken eine starke Kopplung notwendig, um synchronisiertes Verhalten beobachten zu können. Anhand von Beispielen wird in diesem Kapitel gezeigt, daß sich Unterschiede in der Dynamik von Systemen insbesondere auf die Messung der Kopplungsrichtung, aber auch auf die Messung der Kopplungsstärke auswirken. Dieses wird an drei Beispielen gezeigt: zunächst werden strukturell identische Systeme untersucht, also solche, deren Bewegungsgleichungen identisch sind. Anschließend werden zwei strukturell ähnliche Systeme untersucht. Diese haben ähnliche Bewegungsgleichungen, die sich in einem Parameter (im hier untersuchten Beispiel die Eigenfrequenz) unterscheiden. Die Systeme befinden sich dabei jedoch im gleichen dynamischen Regime. Schließlich werden noch strukturell unterschiedliche Systeme un-

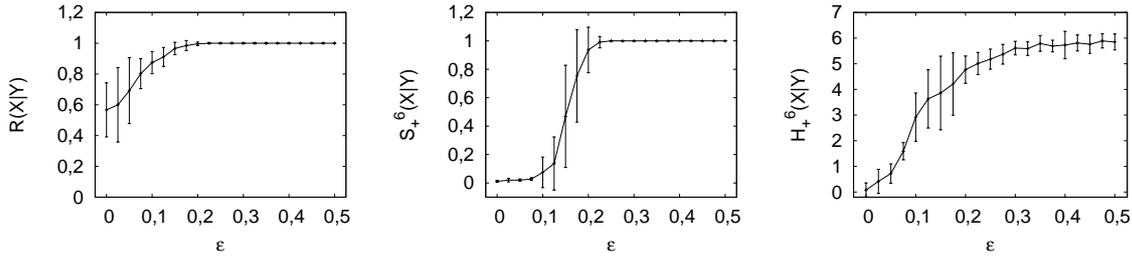


Abb. 4.1: Abhängigkeit der mittleren Phasenkohärenz $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der symmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Kopplungsstärke ϵ für Rössler-Oszillatoren mit identischen Eigenfrequenzen. Die Datenpunktanzahl pro Zeitreihe betrug $N = 4096$. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen.

tersucht, die völlig verschiedene Dynamiken aufweisen.

Ein weiterer wichtiger Einflußfaktor im Hinblick auf Untersuchungen von Systemen mit unbekanntem Dynamiken ist die Anzahl der Datenpunkte pro gemessener Zeitreihe. Natürliche Systeme sind oft nichtstationär und die Wechselwirkungen zwischen ihnen können somit meistens nur anhand von kurzen Zeitreihen erfaßt werden. Wichtig ist zudem die Robustheit der Maße gegenüber Meßrauschen, da in den meisten Fällen Felddaten damit kontaminiert sind. Zudem wird hier als parametrischer Einfluß die Zeitverzögerung bei der Untersuchung von Direktionalität im Zustandsraum untersucht.

4.1 Strukturell gleiche Systeme mit identischen Parametern

Zunächst werden hier als Beispiel für strukturell gleiche Systeme mit identischen Parametern zwei Rössler-Oszillatoren [Rös76] mit System X als Treiber (vgl. Anh. C) und identischen natürlichen Eigenfrequenzen $\omega^{(X)} = \omega^{(Y)} = 0,89$ verwendet. Für die Berechnung der Maße wurden Zeitreihen mit $N = 4096$ Datenpunkten verwendet, die in Abständen $\delta t = 0,05$ abgetastet wurden. Weiter wurden für die Zustandsraum-basierten Interdependenzmaße eine Einbettungsdimension von $m = 5$ sowie eine Zeitverzögerung von $\tau = 1$ gewählt. Die Abhängigkeiten der im vorhergehenden Kapitel vorgestellten symmetrischen Maße von der Kopplungsstärke ϵ sind für diesen Fall in Abbildung 4.1 dargestellt. Die ansteigende Kopplungsstärke wird von allen drei Maßen durch ihr monoton steigendes Verhalten abgebildet. Bei niedrigen Kopplungsstärken fällt jedoch auf, daß die Interdependenzmaße niedrige Werte annehmen, während die mittlere Phasenkohärenz Werte von 0,6 mit hoher Varianz annimmt. Hier zeigt sich eine Schwäche des Phasensynchronisationsansatzes, bei dem Amplitudenkorrelationen völlig vernachlässigt werden. Dieses kann bei schmalbandigen Systemen dazu führen, daß sie phasensynchronisiert erscheinen, falls ihre Frequenzen gleich sind. Verlässliche Aussagen über die

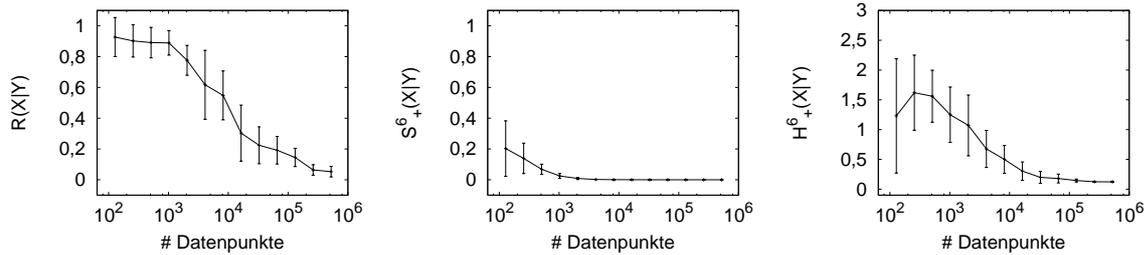


Abb. 4.2: Abhängigkeit der mittleren Phasenkohärenz $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der symmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Datenpunktanzahl pro Zeitreihe für ungekoppelte Rössler-Oszillatoren ($\epsilon = 0$) mit identischen Eigenfrequenzen. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen.

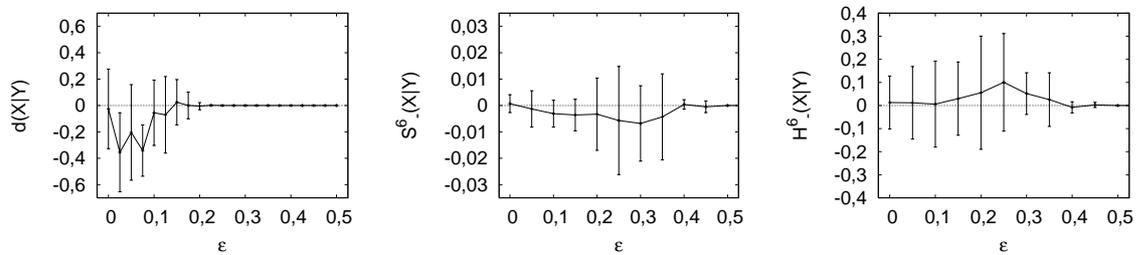


Abb. 4.3: Abhängigkeit der cross dependency $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der antisymmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der unidirektionalen Kopplungsstärke ϵ für Rössler-Oszillatoren mit identischen Eigenfrequenzen. Die verwendete Datenpunktanzahl pro Zeitreihe betrug 4096. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen.

Kopplung solcher Systeme lassen sich aufgrund der hieraus folgenden langsamen Phasendiffusion [PSWT05] nur durch eine Erhöhung der Beobachtungsdauer erreichen. Aus der kurzen Beobachtungsdauer ergeben sich auch die starken Schwankungen der Phasenkohärenz über die verschiedenen Realisationen ($\epsilon < 0,2$). Die Rössler-Oszillatoren erscheinen, abhängig von den gewählten Anfangsbedingungen, in manchen Realisationen synchronisiert und in anderen nicht. Die Abhängigkeit der symmetrischen Maße von der Beobachtungsdauer ist in Abbildung 4.2 gezeigt. Die relativ hohen Werte der Interdependenzen sind bei Zeitreihen mit wenigen Datenpunkten darauf zurückzuführen, daß die Zustandsräume der Systeme in diesen Fällen nicht ausreichend besetzt werden (vgl. Gl. 2.3). Hingegen fällt die mittlere Phasenkohärenz zwar monoton, jedoch nur sehr langsam mit steigender Datenpunktanzahl.

Die Abhängigkeit der Richtungsmaße von der Kopplungsstärke, wobei für die Interdependenzmaße die gleichen Parameter verwendet wurden wie bei den symmetrischen Maßen, ist in Abbildung 4.3 gezeigt. Die Maße zeigen kein einheitliches Verhalten. Im ungekop-

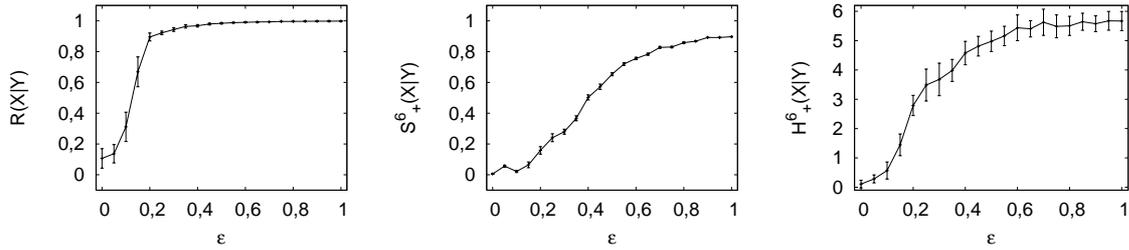


Abb. 4.4: Abhängigkeit der mittleren Phasenkohärenz $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der symmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Kopplungsstärke ϵ für Rössler-Oszillatoren mit unterschiedlichen Eigenfrequenzen. Die verwendete Datenpunktanzahl pro Zeitreihe betrug 4096. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen.

pelten Fall nehmen sie Werte um 0 an. Mit steigender Kopplungsstärke nehmen $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ negative Werte an, was fälschlicherweise auf Y als Treiber hinweist. Im Gegensatz hierzu wird X mit Hilfe von $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ korrekt als Treiber identifiziert. In allen drei Fällen ist jedoch eine sehr hohe Varianz der Maße zu beobachten, eine zuverlässige Bestimmung des Treibers aus einer einzelnen Realisation ist somit nicht möglich. Schließlich ist noch festzustellen, daß die Kopplungsstärkebereiche, bei denen von null verschiedene Werte auftreten, bei phasen- und zustandsraumbasierten Richtungsmaßen unterschiedlich sind. Dieses ist ähnlich wie im Falle der symmetrischen Maße darauf zurückzuführen, daß mit den verschiedenen Ansätzen unterschiedliche Aspekte der Dynamiken erfaßt werden.

4.2 Strukturell gleiche Systeme mit unterschiedlichen Parametern

In diesem Abschnitt werden die Maße auf ihre Eignung für die Quantifizierung von Wechselwirkungen strukturell gleicher Systeme mit unterschiedlichen Parametern untersucht. Hierzu wurden gekoppelte Rössler-Oszillatoren (vgl. Anh. C) mit unterschiedlichen natürlichen Eigenfrequenzen $\omega^{(X)} = 0.89$ und $\omega^{(Y)} = 0.95$ verwendet, mit System X als Treiber. Die Datenpunktanzahl pro Zeitreihe betrug 4096, wie im vorhergehenden Abschnitt wurde als Abtastintervall $\delta t = 0,05$ gewählt. Zusätzlich soll hier auf den Einfluß der verwendeten Zeitverzögerungseinbettung bei der Richtungsmessung mit den Interdependenzmaßen eingegangen werden. Als Einbettungsdimension wurde $m = 7$ gewählt. Die Abhängigkeit der symmetrischen Maße von der Kopplungsstärke ist in Abbildung 4.4 gezeigt, wobei für die Interdependenzmaße hier die Zeitverzögerung $\tau = 30$ verwendet wurde. Die mittlere Phasenkohärenz zeigt einen Verlauf, der sich deutlich von dem bei Systemen mit identischen Eigenfrequenzen unterscheidet. Im nicht-gekoppelten Fall zeigt sich der Frequenzunterschied am deutlichsten darin, daß $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 0$ ist. Zudem ist die

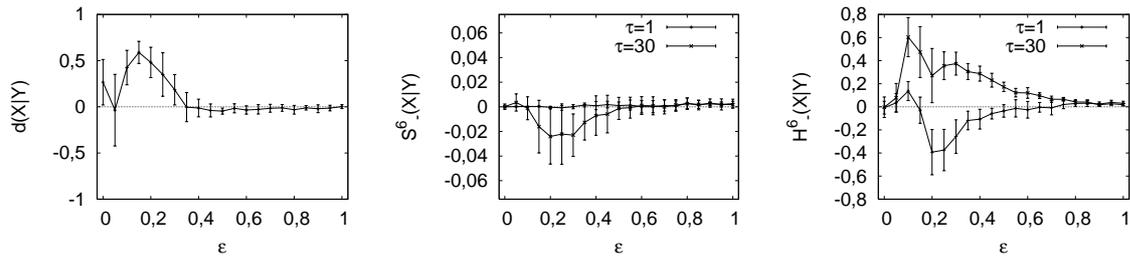


Abb. 4.5: Abhängigkeit der cross dependency $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der antisymmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_6^-(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_6^-(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der unidirektionalen Kopplungsstärke ϵ für Rössler-Oszillatoren mit unterschiedlichen Eigenfrequenzen. Die verwendete Datenpunktanzahl pro Zeitreihe betrug 4096. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit unterschiedlichen Anfangsbedingungen.

Varianz über die Realisationen bei allen drei Maßen deutlich niedriger, was darauf hindeutet, daß die zur Erfassung der Dynamik des *Gesamtsystems* (also des dynamischen Systems, das aus *beiden* Oszillatoren besteht) nötige Beobachtungsdauer kleiner ist als im Falle identischer Systeme. Dieses ist auf die stärkere Dephasierung aufgrund der unterschiedlichen Frequenzen zurückzuführen. Anzumerken ist noch, daß $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 1$ für $\epsilon > 0,2$, während die beiden Interdependenzmaße einen flacheren Verlauf zeigen und somit eine Unterscheidung höherer Kopplungsstärken erlauben. Dieses ist auf den bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Umstand zurückzuführen, daß bei der Beschränkung auf die Phasen die in den Amplituden enthaltene Information verworfen wird.

In Abbildung 4.5 ist die Abhängigkeit der Richtungsmaße von der Kopplungsstärke gezeigt. $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ zeigt hier einen Verlauf, der weitgehend mit dem in Kapitel 2.4.3 beschriebenen übereinstimmt. Aus dem Verhalten von $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ ist X korrekt als Treiber zu identifizieren. Mit steigender Kopplungsstärke steigt auch $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ an und erreicht bei $\epsilon = 0,2$ ein Maximum. Im synchronisierten Fall ist $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 0$. Es fällt auf, daß im ungekoppelten Fall $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \neq 0$ ist. Dieses deutet auf einen möglichen Einfluß der Eigenfrequenzen der Systeme hin, da diese bei dieser Kopplungsstärke die einzigen Größen sind, in denen sich die Systeme unterscheiden. Weiter sinkt die Variabilität des Maßes über Realisationen mit steigender Kopplungsstärke. Der Grund hierfür wird anhand des Beispiels ungekoppelter Systeme im Anhang B.1 abgeleitet.

Die Abhängigkeit der antisymmetrischen Interdependenzmaße ist hier beispielhaft für zwei unterschiedliche Zeitverzögerungen τ gezeigt. Für $\tau = 1$ ist $S_6^-(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ nahezu konstant. Im Gegensatz hierzu nimmt $H_6^-(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ mit ansteigender Kopplungsstärke zunächst positive Werte an, was auf X als das treibende System deutet, für $\epsilon > 0,1$ ist jedoch $H_6^-(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) < 0$. In diesem Fall würde Y somit fälschlicherweise als Treiber identifiziert. Bei einer Zeitverzögerung von $\tau = 30$, die der ungefähren Dekorrelationszeit des Rössler-Oszillators bei den gewählten Frequenzen entspricht, zeigt sich jedoch bei beiden Maßen ein erheblich verändertes Verhalten. Analog zum bereits beschriebenen Fall identischer

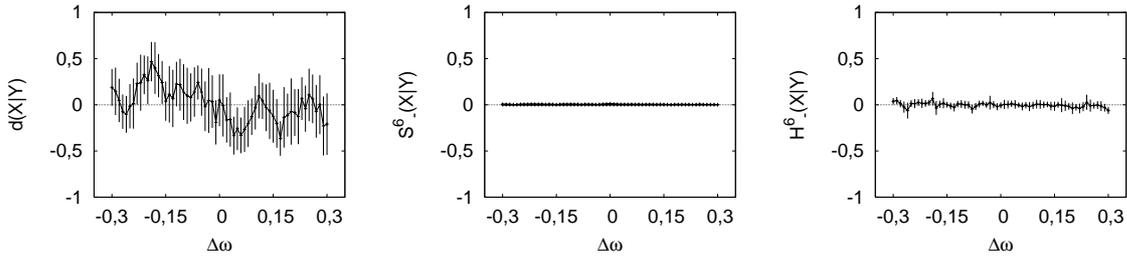


Abb. 4.6: Abhängigkeit der cross dependency $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der antisymmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Frequenzdifferenz $\Delta\omega$ bei ungekoppelten Rössler-Oszillatoren. Die verwendete Datenpunktzahl pro Zeitreihe betrug 4096. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit unterschiedlichen Anfangsbedingungen.

Systeme nimmt $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ negative Werte an, die jedoch wieder nur sehr schwach von null abweichen. Hingegen entspricht die Abhängigkeit von $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ von der Kopplungsstärke weitgehend den in Abschnitt 2.4.3 beschriebenen Erwartungen: auf einen anfänglichen Anstieg folgt ein Abfall bis auf null, wenn die Systeme vollständig synchronisiert sind. Es fällt noch auf, daß die Unterscheidung zwischen verschiedenen Kopplungsstärken für $\epsilon > 0,25$ mit $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ noch möglich ist, mit $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ hingegen nicht, ähnlich wie bei den symmetrischen Maßen.

Wie bereits erwähnt, ist $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \neq 0$ für ungekoppelte Oszillatoren mit unterschiedlichen Eigenfrequenzen. Die Abhängigkeit der Richtungsmaße von der Frequenzdifferenz $\Delta\omega = \omega^{(X)} - \omega^{(Y)}$ ist für $\omega^{(X)} = 0,9 = const$ in Abbildung 4.6 gezeigt. Die Interdependenzen sind weitgehend unabhängig von $\Delta\omega$. Hingegen hängt $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ stark von $\Delta\omega$ ab. Die maximalen Ausschläge allein aufgrund von $\Delta\omega$ sind dabei ähnlich hoch wie die maximalen Ausschläge, die aufgrund der Kopplung zwischen den Systemen erreicht werden (vgl. Abb. 4.5).

4.3 Strukturell unterschiedliche Systeme

In diesem Abschnitt werden die verschiedenen Maße auf gekoppelte Systeme mit unterschiedlichen Dynamiken angewendet. Hierzu wurde ein Lorenz-System verwendet, das von einem Rössler-Oszillator getrieben wird (vgl. Anh. C). Aus numerischen Gründen wurde dabei eine Abtastzeit $\delta t = 0,01$ gewählt. Die verwendeten Zeitreihen hatten eine Datenpunktzahl von 16384 pro Zeitreihe. Für die Interdependenzen wurde die Einbettungsdimension $m = 7$ und die Zeitverzögerung $\tau = 1$ gewählt. Im vorhergehenden Abschnitt wurde bereits gezeigt, daß die Wahl der Zeitverzögerung τ für eine korrekte Messung der Kopplungsrichtung von entscheidender Bedeutung sein kann. Dort wurden die Dekorrelationszeiten der Systeme als optimale Zeitverzögerungen gewählt. Dieses ist hier nicht möglich, da zum Einen der Attraktor des Lorenz-Systems mit zunehmender Kopplungsstärke deformiert wird (vgl. Abb. 3.2), zum Anderen dessen Zeitskalen an die des Rössler-Oszillators zunehmend angepaßt werden. Eine optimale Auswahl der

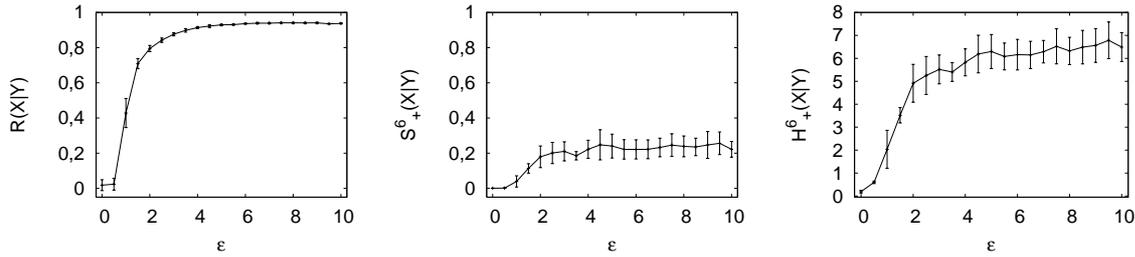


Abb. 4.7: Abhängigkeit der mittleren Phasenkohärenz $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der symmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Kopplungsstärke ϵ bei Lorenz- und Rössler-Systemen. Die verwendete Datenpunkanzahl pro Zeitreihe betrug 16384. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit unterschiedlichen Anfangsbedingungen.

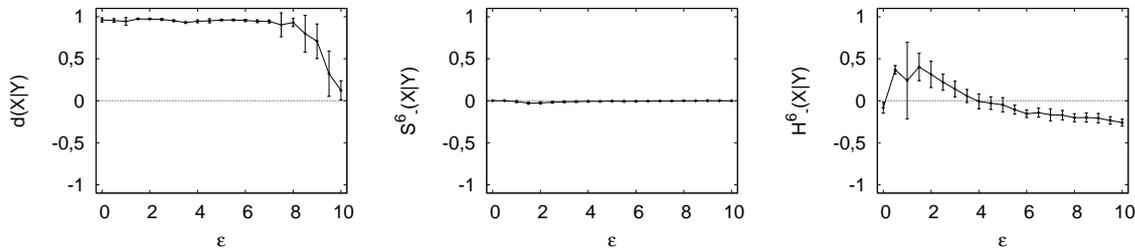


Abb. 4.8: Abhängigkeit der cross dependency $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) sowie der antisymmetrischen nichtlinearen Interdependenzen $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (mitte) und $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) von der Kopplungsstärke bei gekoppelten Lorenz- und Rössler-Systemen. Die verwendete Datenpunkanzahl betrug 16384 pro Zeitreihe. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit unterschiedlichen Anfangsbedingungen.

Zeitverzögerung müßte somit abhängig von der Kopplungsstärke erfolgen, was eine Vermengung verschiedener parametrischer Effekte zur Folge hätte. Aus diesem Grund wurde die Zeitverzögerung hier nicht an die Systeme angepaßt.

Die Abhängigkeit der Kopplungsstärkemaße von ϵ sind in Abbildung 4.7 gezeigt. Alle drei Maße steigen nahezu monoton mit ϵ an. Auffällig ist insbesondere, daß bei $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ eine Sättigung bei Werten von ungefähr 0,2 eintritt, es also keinen Anstieg bis in die Nähe des maximalen Wertes $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = 1$ gibt. Die bisher beobachtete, im Vergleich zur mittleren Phasenkohärenz langsamere, Sättigung der Zustandsraummaße zu höheren Kopplungsstärken hin, die eine bessere Unterscheidung zwischen verschiedenen Kopplungsstärken erlaubt, ist schwächer ausgeprägt als bei strukturell gleichen oder ähnlichen Systemen.

Bei der Messung der Kopplungsrichtung (Abb. 4.8) zeigt sich für die drei Maße ein unterschiedliches Bild. Da $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 1$ für $\epsilon < 8$ ist, wird X in diesen Fällen immer als Treiber identifiziert. Der Umstand, daß $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) \approx 1$ nahezu unabhängig von der Kopplungsstärke ist und nur im stark synchronisierten Fall auf null abfällt, ist somit

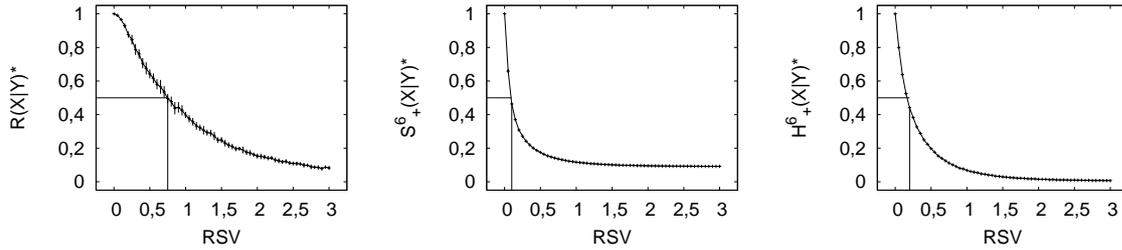


Abb. 4.9: Einfluß von Meßrauschen (durch das Rausch-Signal-Verhältnis RSV quantifiziert) auf die symmetrischen Maße im synchronisierten Fall bei den in Abschnitt 4.2 verwendeten Rössler-Oszillatoren. Links: Renormierte mittlere Phasenkohärenz $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$; Mitte: Renormierte Interdependenz $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$; Rechts: Renormierte Interdependenz $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$. Die verwendete Datenpunktzahl betrug 4096 pro Zeitreihe. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen. Für die Integrationen wurden die Rauschzeitreihen getrennt erzeugt.

ausschließlich auf die unterschiedlichen Dynamiken der Systeme zurückzuführen. Der bereits bei strukturell ähnlichen Systemen beobachtbare Einfluß von Systemeigenschaften ist somit hier noch stärker ausgeprägt. Hingegen ist bei den Interdependenzen ein ähnliches Verhalten zu beobachten wie bei den bisherigen Untersuchungen. $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ ist nahezu konstant null, während $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ das bekannte, erst ansteigende und dann abfallende Verhalten zeigt. Anzumerken ist jedoch, daß $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ im stark synchronisierten Fall schwach negative Werte annimmt und somit die Kopplungsrichtung in diesem Fall falsch detektiert.

4.4 Meßrauschen

Die Robustheit gegenüber additivem Meßrauschen ist ein wichtiges Merkmal von Maßen, insbesondere im Hinblick auf deren Anwendbarkeit auf natürliche Zeitreihen mit unbekannter unterliegender Dynamik. Die Abhängigkeit der Maße von der Stärke des Rauschens wird hier beispielhaft an Rössler-Oszillatoren unterschiedlicher Frequenz, die bereits in Abschnitt 4.2 verwendet wurden, gezeigt. Die Datenpunktzahl pro Zeitreihe betrug wieder 4096, die Eigenfrequenzen wurden als $\omega^{(X)} = 0,89$ und $\omega^{(Y)} = 0,95$ gewählt. Nach erfolgter Integration wurden die Zeitreihen additiv mit gaußverteilterm weißen Rauschen kontaminiert. Hierzu wurden zunächst Zeitreihen aus gaußverteilten Zufallszahlen erzeugt, die ebenfalls eine Datenpunktzahl von jeweils 4096 hatten. Diese wurden dann punktweise auf die Zeitreihen der Oszillatoren addiert. Die Stärke des kontaminierenden Rauschens wurde über die Standardabweichungen $\sigma_R^{(X,Y)}$ der verwendeten Gaußverteilungen gesteuert. Als Maß für die Stärke des Rauschens wurde das Rausch-Signal-Verhältnis RSV verwendet. Dieses ist als das Verhältnis zwischen den Standardabweichungen der Rauschzeitreihen, $\sigma_R^{(X,Y)}$, und der unkontaminierten Zeitreihen, $\sigma^{(X,Y)}$, definiert. Dabei wurde dieses Verhältnis hier für beide Zeitreihen

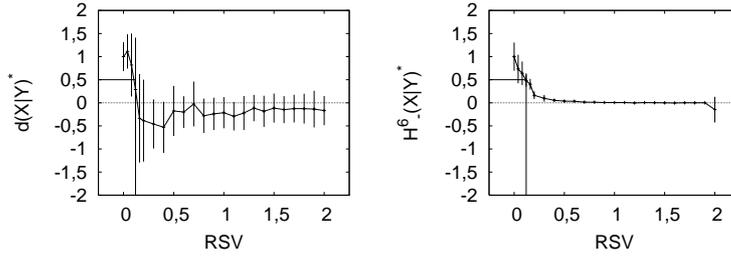


Abb. 4.10: Einfluß von Meßrauschen (durch das Rausch-Signal-Verhältnis RSV quantifiziert) auf die antisymmetrischen Maße. Die verwendeten Systeme sind die gleichen Rössler-Oszillatoren wie in Abschnitt 4.2. Links: Renormierte cross dependency $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$; Rechts: Renormierte Interdependenz $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$. Die verwendete Datenpunktzahl betrug 4096 pro Zeitreihe. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über 50 Integrationen der Bewegungsgleichungen mit verschiedenen Anfangsbedingungen. Für die Integrationen wurden die Rauschzeitreihen getrennt erzeugt.

gleich gewählt:

$$RSV = \frac{\sigma_R^{(X)}}{\sigma^{(X)}} = \frac{\sigma_R^{(Y)}}{\sigma^{(Y)}}. \quad (4.1)$$

In Abbildung 4.9 ist die Abhängigkeit der symmetrischen Maße von RSV für $\epsilon = 1$, also im vollständig synchronisierten Fall, gezeigt. Aufgetragen sind die Verhältnisse der Maße zu ihren Werten im unverrauschten Fall:

$$\begin{aligned} R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^* &= R(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) / R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})_{RSV=0}, \\ S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^* &= S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) / S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})_{RSV=0}, \\ H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^* &= H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) / H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})_{RSV=0}. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Als Maß für die Robustheit sind außerdem die Rausch-Signal-Verhältnisse, bei denen die Maße auf die Hälfte ihres Wertes im rauschfreien Fall abgefallen sind. Dieses ist bei der mittleren Phasenkohärenz bei $RSV = 0,75$ der Fall, während die Interdependenzen bereits bei $RSV = 0,1$ (für $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$) und $RSV = 0,2$ (für $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$) auf die Hälfte abfallen. Die mittlere Phasenkohärenz ist somit als wesentlich robuster gegen Meßrauschen anzusehen als die nichtlinearen Interdependenzen.

Für die Untersuchung der Robustheit der antisymmetrischen Maße wurde hier als Kopplungsstärke jeweils diejenige ausgewählt, bei der das betreffende Maß bei unverrauschten Zeitreihen seinen maximalen Wert annahm. Diese sind $\epsilon = 0,15$ für $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $\epsilon = 0,1$ für $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$. Auf eine Untersuchung der Robustheit von $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ wurde verzichtet, da dieses ohnehin nur eine sehr schwache Abhängigkeit von ϵ zeigte, die zudem in allen untersuchten Systemen fälschlicherweise auf Y als Treiber hinwies. Wieder wurden relative Veränderungen im Vergleich zum rauschfreien Fall betrachtet:

$$\begin{aligned} d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^* &= d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) / d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})_{RSV=0}, \\ H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^* &= H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) / H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})_{RSV=0}. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Wie in Abbildung 4.10 zu sehen ist, fallen beide Maße bereits bei $RSV = 0,1$ auf die Hälfte ihres Wertes im unverrauschten Fall ab und zeigen somit eine starke Empfindlichkeit gegenüber Meßrauschen. Hinzu kommt eine sehr hohe Varianz insbesondere bei kleinem Rausch-Signal-Verhältnis, die eine Beobachtung der Systeme über einen langen Zeitraum notwendig macht. Diese ist für $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$ zu größeren RSV hin nicht mehr zu beobachten, das Maß fällt hier auf null ab. Hingegen ist dort für $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})^*$ weiterhin eine große Varianz zu beobachten, die daher rührt, daß stochastische Anteile der Zeitreihen, die bei jeder Realisation verschieden sind, mit in die Bestimmung der Fourierkoeffizienten einfließen.

4.5 Diskussion

Die hier an Modellsystemen durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß bivariate Maße grundsätzlich geeignet sind, Wechselwirkungen zwischen dynamischen Systemen zu erfassen. Die Interpretation muß dabei jedoch im Kontext der untersuchten Systeme und ihrer Eigenschaften erfolgen. Insbesondere kommt dem Beobachtungszeitraum relativ zu den intrinsischen Zeitskalen des *Gesamtsystems*, das aus den zwei Teilsystemen zusammengesetzt ist, hier eine entscheidende Rolle zu. Dabei sind zwei Aspekte besonders hervorzuheben: Zum Einen die bei mittelstarken Kopplungsstärken in nichtlinearen Systemen auftretenden Intermittenzen, die die charakteristischen Zeitskalen des Gesamtsystems erheblich verlängern [Str00] und bei allen untersuchten Maßen eine hohe Varianz über die Realisationen verursachen. Zum Anderen wirkt sich die Ähnlichkeit zwischen den Systemen stark aus. Dieses ist besonders am Beispiel der Rössler-Oszillatoren mit identischen Eigenfrequenzen zu beobachten, da die Phasendiffusion in diesem System sehr langsam ist. In solchen Fällen läßt sich die charakteristische Zeitskala des Gesamtsystems aus der Zeitentwicklung der Phasendifferenzen $\Delta\phi(t)$ abschätzen. Für schmalbandige Signale mit Eigenfrequenzen $\omega^{(X)}$ und $\omega^{(Y)}$ läßt sich diese näherungsweise beschreiben als

$$\Delta\phi(t) \approx \omega^{(X)}t - \omega^{(Y)}t = \omega^{(X\oplus Y)}t, \quad (4.4)$$

wobei $\omega^{(X\oplus Y)} = \omega^{(X)} - \omega^{(Y)}$ die Frequenz des Gesamtsystems $X \oplus Y$ ist. Je ähnlicher sich $\omega^{(X)}$ und $\omega^{(Y)}$ sind, um so niedriger wird $\omega^{(X\oplus Y)}$. Für den Fall, daß $\omega^{(X)} \approx \omega^{(Y)} = \omega$ ist, gilt für die charakteristische Zeitskala Z des Gesamtsystems:

$$Z = \frac{2\pi}{|\omega^{(X\oplus Y)}|} \gg \frac{2\pi}{\omega}. \quad (4.5)$$

Es genügt also nicht, die Systeme für eine Dauer zu beobachten, die der Periodendauer der beiden Teilsysteme entspricht. Da Z mit kleiner werdender Differenz zwischen den Eigenfrequenzen der Systeme wächst, ist die zur Erfassung der gemeinsamen Dynamik benötigte Beobachtungsdauer umso länger, je größer die Ähnlichkeit zwischen den Systemen ist. Da dieses aus der Betrachtung der Phasen folgt, ist zu erwarten, daß bei der Verwendung von Phasensynchronisationsmaßen in schmalbandigen Systemen die Beobachtungsdauer oftmals nicht ausreichend ist. Dieses zeigte sich bei der Untersuchung von Rössler-Oszillatoren mit identischen Eigenfrequenzen, die auch im ungekoppelten

Fall bereits stark synchronisiert erscheinen. Wie gezeigt wurde, läßt sich dieses Problem zwar durch Erhöhen der Beobachtungsdauer lösen. Dieses ist jedoch in vielen praktischen Fällen nicht möglich, da viele natürliche Systeme nichtstationär sind.

Die strukturelle Ähnlichkeit beziehungsweise Gleichheit zwischen den Systemen wirkt sich zudem erschwerend auf die Meßbarkeit der Kopplungsrichtung aus. Hierfür müssen kleine, durch die Kopplung verursachte Veränderungen im Verhalten der Systeme gemessen werden. Falls sich diese zu stark ähneln, sind diese Veränderungen anscheinend so schwach, daß keine Aussage über die Kopplungsrichtung gemacht werden kann. Zwar sind hier Ausschläge der Maße zu beobachten, diese sind aber mit einer sehr hohen Variabilität über die verschiedenen Realisationen behaftet, so daß die Maße in diesem Fall nicht als signifikant von null verschieden bezeichnet werden können. Bei stark unterschiedlichen Dynamiken der untersuchten Systeme ist die Meßbarkeit der Kopplungsrichtung ebenfalls nur eingeschränkt möglich. Die Verschiedenheit der Systeme nimmt Einfluß auf die Maße, was unter anderem zu von null abweichenden Werten bei ungekoppelten Systemen führen kann.

Zusammenfassend läßt sich für die mittlere Phasenkohärenz sagen, daß sie insbesondere aufgrund ihrer relativ starken Robustheit gegenüber Meßrauschen für Messungen an unbekanntem Systemen geeignet ist. Ein Nachteil gegenüber den nichtlinearen Interdependenzen ist die Vernachlässigung von Amplitudeninformationen in den untersuchten Zeitreihen. Die sich hieraus ergebende Interpretationsschwierigkeit der absoluten Maßwerte tritt jedoch auch bei den Interdependenzen auf, da zum Einen $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ nicht normiert ist und zum Anderen $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ auch im synchronisierten Fall sehr kleine Werte annehmen kann (vgl. Abb. 4.7). Diese Schwierigkeiten lassen sich jedoch durch eine Beschränkung auf relative Veränderungen der Maße weitgehend beheben.

Bezüglich der Maße für Kopplungsrichtung ist zunächst allgemein festzustellen, daß hier grundsätzliche Probleme bestehen, die für eine korrekte Interpretation von Analysen berücksichtigt werden müssen. Nach den hier gezeigten Untersuchungen ist eine zuverlässige Messung der Kopplungsrichtung nur für Systeme, die ähnliche, aber nicht identische Dynamiken aufweisen, mit $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ möglich. Mit $S_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ ist dieses bei keinem der untersuchten Systeme gelungen, weswegen dieses Maß in den weiteren Untersuchungen, die in der vorliegenden Arbeit vorgestellt werden, nicht mehr berücksichtigt wird. Bei $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ wurde außerdem eine Abhängigkeit von der Differenz zwischen den Eigenfrequenzen der Systeme, auch *frequency mismatch* genannt, beobachtet, die im ungekoppelten Fall zu von null verschiedenen Werten führen kann. Diese war bei $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ nicht zu beobachten, jedoch ist hier die starke Abhängigkeit von der für die Einbettung gewählten Zeitverzögerung τ zu erwähnen, die für eine zuverlässige Erfassung der Treibers notwendig ist. So sind in diesem Kapitel zwei Extremfälle aufgezeigt worden: während im Falle von Rössler-Oszillatoren mit unterschiedlichen Eigenfrequenzen eine Optimierung der Zeitverzögerung notwendig war, um die Kopplungsrichtung korrekt zu detektieren, reichte im Falle von Systemen mit unterschiedlicher Dynamik die kleinstmögliche Zeitverzögerung $\tau = 1$ hierfür bereits aus. Dieser Umstand ist bei der Anwendung auf Systeme mit unbekannter Dynamik zu berücksichtigen, insbesondere da τ in solchen Fällen nur geschätzt werden kann. Schließlich ist für die Richtungsmaße noch die extreme Empfindlichkeit gegenüber Meßrauschen zu erwähnen. Hierbei ist zu

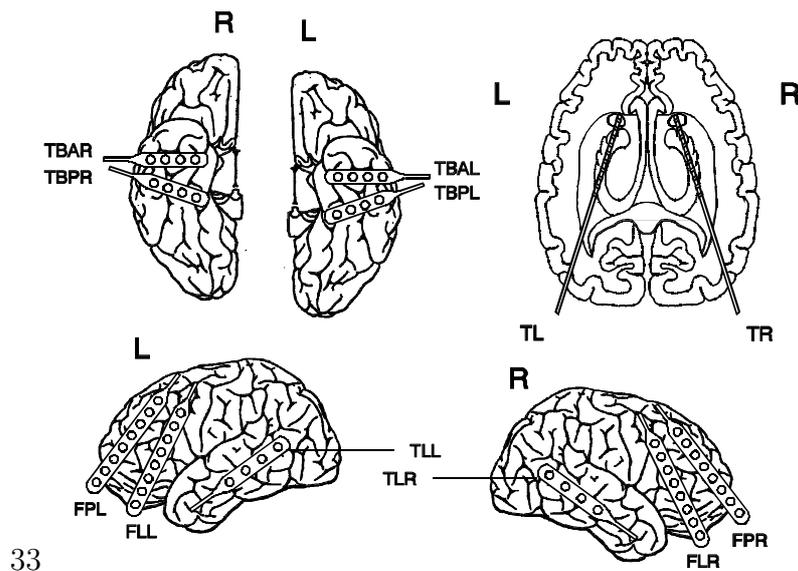
erwarten, daß mögliche andere Rauschtypen wie etwa zeitlich korreliertes oder isospektrales Rauschen sich möglicherweise noch stärker auf die Meßbarkeit der Kopplungsrichtung auswirken. Somit ist für eine zuverlässige Messung der Kopplungsrichtung ein sehr niedriges Rausch-Signal-Verhältnis der zu untersuchenden Zeitreihen unabdingbar. Insgesamt ist es somit zwar grundsätzlich möglich, mit $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ die Richtung der Kopplung zwischen dynamischen Systemen zu messen, bei der Interpretation von solchen Messungen sind jedoch mögliche Einflüsse insbesondere von dynamischen Eigenschaften der Systeme zu berücksichtigen.

5 Synchronisation im epileptischen Gehirn

In diesem Kapitel werden Synchronisationsphänomene im epileptischen Gehirn mit Hilfe der in den beiden vorhergehenden Kapiteln verwendeten Maße für Richtung und Stärke von Interaktionen untersucht. Hierfür wurden die Maße auf Zeitreihen der hirnelektrischen Aktivität von Epilepsie-Patienten angewendet, die im Rahmen einer prächirurgischen Abklärung an verschiedenen Orten im Gehirn abgeleitet wurden. Einführend wird hierzu ein Überblick über die Krankheit Epilepsie sowie über die Messung hirnelektrischer Zeitreihen gegeben. Anschließend werden die Ergebnisse von Untersuchungen zur räumlichen, zeitlichen, und räumlich-zeitlichen Variabilität der Synchronisation im epileptischen Gehirn vorgestellt. Dabei wurden sowohl strukturelle, funktionelle als auch pathologische Aspekte der Synchronisation untersucht. Da sich verschiedene Rhythmen in der elektrophysiologischen Aktivität manifestieren [EP97], wurden bei einigen der Untersuchungen auch frequenzselektive Verfahren zur Extraktion der Phasen aus den Zeitreihen verwendet. Zunächst wird dabei auf die Frage nach der Möglichkeit der *funktionellen* Differenzierung von Gehirnstrukturen eingegangen. Daran anschließend werden Einflüsse einer fokalen Epilepsie auf verschiedene Gehirnregionen untersucht. Hierbei werden sowohl die unmittelbare Umgebung des epileptischen Herdes als auch davon räumlich getrennte Regionen im Gehirn untersucht. Als nächstes wird dann auf die Möglichkeit eingegangen, Vorläuferstrukturen von epileptischen Anfällen im zeitlichen Verlauf der Synchronisation verschiedener Gehirnregionen zu detektieren. Schließlich werden noch räumlich-zeitliche physiologische Synchronisationsphänomene untersucht, die während der Ausübung verschiedener Lern- und Gedächtnisaufgaben auftreten können.

5.1 Epilepsie und Elektroenzephalogramm

Der Begriff Epilepsie wird für Erkrankungen des zentralen Nervensystems verwendet, die durch das wiederholte Auftreten krampfartiger Anfälle gekennzeichnet sind. Diese gehen mit einer anomal erhöhten synchronen Aktivität von Neuronenverbänden einher. Die vielfältigen Erscheinungsformen dieses Komplexes von Erkrankungen erschweren eine systematische Einteilung, jedoch werden in der Medizin zwei Grundformen unterschieden. Bei den fokalen Epilepsien beschränkt sich die Anfallsaktivität zu Beginn auf ein umschriebenes Gehirnareal, dem sogenannten Fokus, wobei eine Ausbreitung des Anfalls auf das gesamte Gehirn im weiteren Verlauf auftreten kann. Hingegen ist bei generalisierten Epilepsien keine initial umschriebene Region identifizierbar, die Anfallsaktivität beginnt scheinbar gleichzeitig in verschiedenen Gehirnregionen.



33

Abb. 5.1: Implantationsschema für die Ableitung des ECoG (aufliegende Multikontakt-Elektroden, links oben und unten) und für die Ableitung des SEEG (Multikontakt-Tiefenelektroden, rechts oben). Die einzelnen Kontakte, die durch Kreise dargestellt sind, werden durchnummeriert, wobei die höchste Zahl sich jeweils am schmalen Ende der Elektrode befindet. So wird etwa der Kontakt ganz links in der Elektrode TBAL mit TBAL1 bezeichnet, der Kontakt ganz rechts mit TBAL4.

Etwa 0.5 – 0.8% der Weltbevölkerung leidet an einer Epilepsie [DSSW06, Gue06]. In 50% der Fälle handelt es sich hierbei um fokale Epilepsien. Eine Verminderung der Anfallshäufigkeit bis hin zur Anfallsfreiheit ist in 67% der Fälle medikamentös möglich. Weitere 8% der Fälle sind durch einen neurochirurgischen Eingriff therapierbar, bei dem das epileptogene Gehirngewebe entfernt wird. Bei den übrigen 25% ist keine der zur Zeit verfügbaren Therapien erfolgreich.

In der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn werden umfangreiche prächirurgische Untersuchungen durchgeführt, die für eine erfolgreiche Entfernung des epileptogenen Gewebes notwendig sind. Ziel dieser Untersuchungen ist neben der Lokalisierung des epileptischen Herdes dessen Abgrenzung gegenüber funktionell wichtigen Gehirnregionen. Für die prächirurgischen Untersuchungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung [EP97], angefangen bei bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Magnetresonanztomographie (MRT), über neurologische und neuropsychologische Untersuchungen, bis hin zur Auswertung der hirnelektrischen Aktivität von Patienten. Die Lokalisierung des epileptischen Herdes erfolgt durch die elektroenzephalographische Aufzeichnung eines Anfalls. Die erstmals 1875 bei Tieren [Cat75] erwähnte Aufzeichnung der hirnelektrischen Aktivität wurde 1929 auch am Menschen gemessen [Ber29]. Die hieraus gewonnenen elektroenzephalographischen (EEG) Zeitreihen sind eng mit der Dynamik von Neuronenverbänden verknüpft [Lop99]. Die Aktivität wird dabei mit Hil-

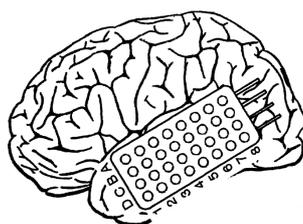


Abb. 5.2: Implantationsschema für die Ableitung des Elektrocorticograms mit einer Grid-Elektrode, die 32 Kontakte aufweist.

fe von Multikontakt-Elektroden aufgezeichnet, die abhängig von der Fragestellung auf der Kopfoberfläche, auf der Gehirnoberfläche (dem Kortex, vgl. Abb. 5.1, 5.2) oder in tiefer liegende Gehirnstrukturen (vgl. Abb. 5.1) platziert werden. Hierbei wird zwischen Oberflächen-EEG, bei dem die Elektroden auf der Kopfoberfläche angebracht werden, Electrocorticogramm (ECoG), bei dem die Elektroden subdural dem Kortex aufliegen, und Stereo-Elektroenzephalogramm (SEEG), bei dem die Elektroden intrahippocampal positioniert werden, unterschieden. Zwei beispielhafte SEEG-Aufnahmen sind in Abbildung 5.3 gezeigt, einmal im anfallsfreien Intervall und einmal bei Anfallsbeginn.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Daten analysiert, die mit Hilfe von implantierten Elektroden gewonnen wurden. Diese gewährleisteten im Vergleich zu Elektroden, die auf der Kopfoberfläche angebracht werden, ein erheblich verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis. Zudem ist mit solchen Elektroden die Häufigkeit von Bewegungsartefakten deutlich vermindert.

5.2 Funktionelle Differenzierung von Gehirnstrukturen

Die in Abbildung 5.1 gezeigten Implantationsschemata stellen die sogenannte *Soll-Elektrodenlage* dar. Diese wird bei der neurochirurgischen Implantation aufgrund anatomischer Variabilitäten nur im Idealfall erreicht. Die tatsächliche Lage wird postoperativ durch MRT- Aufnahmen überprüft. Aufgrund der hiermit verbundenen Kosten wäre eine Überprüfung der Elektrodenlage anhand des EEG wünschenswert. Ein möglicher Ansatz zu einer EEG-basierten Überprüfung unter Verwendung von Synchronisationsmaßen wird im Folgenden mit dem SEEG (vgl. Abb. 5.1) gezeigt. Die Tiefenelektroden werden stereotaktisch entlang der Hippocampusachse positioniert, wobei die Amygdala Zielgebiet für den vordersten Kontakt ist [VSS⁺98]. Somit liegen die Tiefenelektroden bei Erreichen der Soll-Lage in zwei strukturell unterschiedlichen Regionen: die vorderen Kontakte im entorhinalen Kortex, die hinteren Kontakte im Hippocampus. Da diese Strukturen unterschiedliche Funktionen im Gehirn ausüben, ist eine im Mittel höhere Kopplung innerhalb dieser Strukturen zu erwarten als zwischen ihnen. Dieses wird im vorliegenden Abschnitt für eine Überprüfung der Elektrodenlage genutzt.

Diese Untersuchungen wurden an den Daten von 27 Patienten mit mesialen Temporal-

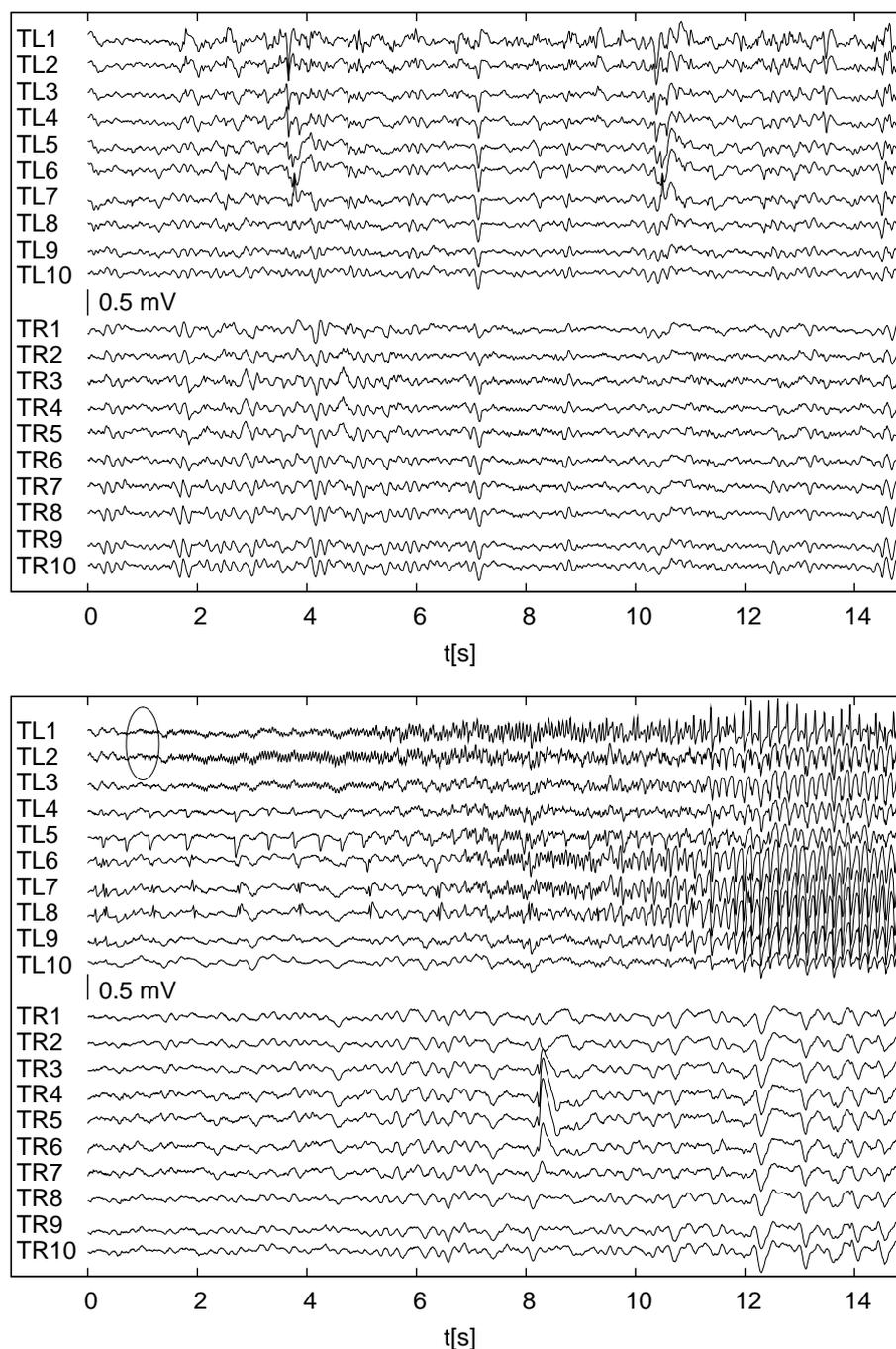


Abb. 5.3: Beispielhafte SEEG-Zeitreihen, die über Tiefenelektroden aufgezeichnet wurden (vgl. Abb. 5.1). Oben: Aufzeichnung aus dem anfallsfreien Intervall; Unten: Aufzeichnung kurz vor und während eines Anfalls. Dieser beginnt in den vorderen linken Kontakten (TL1 und TL2, Markierung im Diagramm) und breitet sich dann auf die anderen Kontakte in der linken Hemisphäre aus.

lappenepilepsien durchgeführt. Die SEEG wurden im Rahmen der klinisch notwendigen Registrierungen erhoben und wurden für die Untersuchung zur Verfügung gestellt. Die Gehirnhälfte, die den epileptischen Fokus enthielt, sowie dessen Lage kann als bekannt angesehen werden, da alle Patienten nach der operativen Entfernung des betreffenden Gehirngewebes anfallsfrei wurden. Um den Einfluß der Pathologie möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich Aufnahmen aus anfallsfreien Intervallen verwendet. Diese waren definiert als solche, die mindestens vier Stunden vor und eine Stunde nach beliebigen Anfällen aufgezeichnet wurden. Grund hierfür sind mögliche Anfallsvorboten im EEG (vgl. Abschnitt 5.4) sowie die oft mit bloßem Auge sichtbare, stark veränderte hirnelektrische Aktivität unmittelbar nach Anfällen. Die EEG-Zeitreihen wurden bandpaßgefiltert (0.5-85 Hz, 12 dB/oct.) mit einer Frequenz von 173,61 Hz aufgezeichnet. Die Aufnahmedauern pro Patient schwankten zwischen 15 und 419 Minuten, mit einer mittleren Dauer von 119 Minuten. Die Elektrodenlage wurde für alle Patienten anhand von magnetresonanztomographischen Aufnahmen überprüft. Für alle Patienten war somit für jeden der Kontakte auf den Tiefenelektroden bekannt, in welcher funktionellen Einheit des Gehirns er platziert war.

Für die Analysen wurden die Zeitreihen in aufeinanderfolgende, nicht überlappende Segmente mit jeweils 4096 Datenpunkten geteilt, was einer Dauer von 23,6 Sekunden pro Segment entspricht. Diese Auswahl der Datenpunktzahl pro Segment stellt einen Kompromiß zwischen der statistischen Genauigkeit bei der Abschätzung der Maße und der Stationarität des dynamischen Systems Gehirn dar [Lop87, BGQ⁺95], die beide für eine zuverlässige Schätzung des Synchronisationsgrades zwischen den untersuchten Gehirnregionen anhand der Zeitreihen notwendig sind. Für jede mögliche Kombination von zwei Kanälen ergab sich somit nach dieser *moving-window*-Analyse für jedes Maß ein zeitliches Profil. Da ausschließlich *räumliche* Synchronisation untersucht wurde, wurden für die untersuchten Kanalkombinationen zeitliche Mittel der Maßprofile berechnet.

Da hier strukturell bedingte Unterschiede in der mittleren Synchronisation von entorhinalem Kortex und Hippocampus untersucht wurden, wurden ausschließlich *intrahemisphärische* Kanalkombinationen verwendet, also solche, bei denen beide Kanäle in der selben Hemisphäre lagen. Somit ergaben sich für jedes Maß $\Lambda(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ hier je eine Synchronisationsmatrix $\mathbf{M}_I(\Lambda(\mathbf{X}|\mathbf{Y})) = \mathbf{M}_I(\Lambda)$ für die den Fokus enthaltende (*ipsilaterale*) Hemisphäre, und $\mathbf{M}_K(\Lambda(\mathbf{X}|\mathbf{Y})) = \mathbf{M}_K(\Lambda)$ für die entgegengesetzte (*kontralaterale*) Hemisphäre. Die Einträge $M_{I,K}(\Lambda)_{ij}$ sind somit das zeitliche Mittel über das Profil des Maßes Λ für Kombinationen von Kanälen $\kappa(i)$ und $\kappa(j)$. Dabei sind $\kappa(1) = \text{TL}1, \dots, \kappa(10) = \text{TL}10$ (für $\mathbf{M}_I(\Lambda)$ beziehungsweise $\mathbf{M}_K(\Lambda)$ bei Patienten mit linksseitigem beziehungsweise rechtsseitigem Fokus) oder $\kappa(1) = \text{TR}1, \dots, \kappa(10) = \text{TR}10$ (für $\mathbf{M}_K(\Lambda)$ beziehungsweise $\mathbf{M}_I(\Lambda)$ bei Patienten mit rechtsseitigem beziehungsweise linksseitigem Fokus). In der Abbildung 5.4 sind solche Matrizen beispielhaft für einen Patienten gezeigt, bei dem der epileptische Fokus in der rechten Hemisphäre lag. Als Synchronisationsmaß wurde hier die mit Hilfe der Hilberttransformation gewonnene mittlere Phasenkohärenz $R^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ verwendet (im Folgenden werden zur Unterscheidung die phasenbasierten Maße $R(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ mit hochstehenden Indizes verwendet, die die bei der Berechnung jeweils verwendeten Frequenzbereiche (vgl. Tab. 5.1) kennzeichnen). Zusätzlich ist ein MRT-Schichtbild desselben Patienten gezeigt, in das

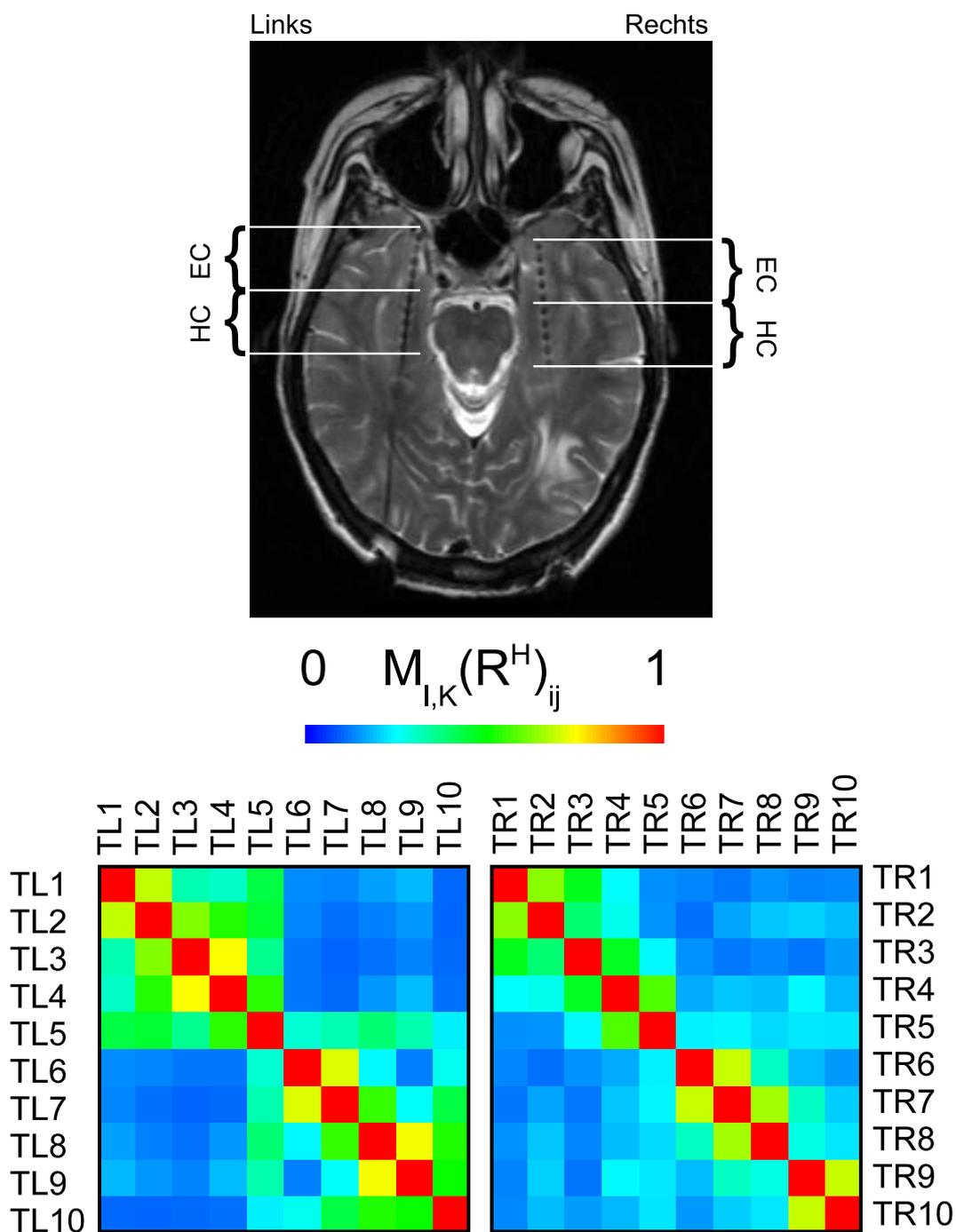


Abb. 5.4: Oben: MRT-Schichtbild eines Patienten mit rechtseitigem Fokus. Die Elektroden sind in beiden Hemisphären der Struktur zugewiesen, in der sie platziert sind. Unten: Zugehörige Synchronisationsmatrizen $M_{I,K}(R^H)$ für die kontralaterale (links) und ipsilaterale Hemisphäre (rechts).

| Frequenzband | Hilbert (H) | δ | ϑ | α | β_1 | β_2 | γ_1 | γ_2 |
|----------------------|-------------|----------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Frequenzbereich [Hz] | 0,5-85 | 0.5-4 | 4-8 | 8-13 | 13-20 | 20-30 | 30-49 | 51-70 |

Tab. 5.1: Definition der verwendeten Frequenzbänder. Für alle Bänder mit Ausnahme des über die Hilbert-Transformation erfaßten wurden die Zeitreihen mit Morlet-Wavelets gefiltert. Die angegebenen Bereiche beziehen sich auf die Halbwertsbreite des Leistungsspektrums der Wavelets, wobei jeweils die mittlere Frequenz im angegebenen Bereich als Hauptfrequenz gewählt wurde.

die Grenzen des entorhinalen Kortex und Hippocampus eingezeichnet sind. In beiden Hemisphären dieses Patienten liegen die vorderen 5 Kontakte im entorhinalen Kortex und die hinteren 5 Kontakte im Hippocampus. Diese beiden Strukturen sind besonders deutlich in der kontralateralen Hemisphäre anhand der Matrix $\mathbf{M}_K(R^H)$ zu erkennen. Die SEEG von Kombinationen von Kanälen, die sich innerhalb einer Struktur befinden ($i, j = 1, \dots, 5$ bzw. $i, j = 6, \dots, 10$) weisen eine im Mittel deutlich höhere Synchronisation auf als SEEG von Kombinationen, die sich in verschiedenen Strukturen befinden ($i = 1, \dots, 5, j = 6, \dots, 10$, und umgekehrt), so daß deutlich zwei Cluster innerhalb der kontralateralen Hemisphäre erkennbar sind. In der ipsilateralen Hemisphäre weisen inter- und intrastrukturelle Gehirnregionen eine ähnlich hohe Synchronisation auf, so daß die Strukturen hier nicht so deutlich hervortreten. Inwiefern dieses pathologische Ursachen haben könnte, wird im nächsten Abschnitt dieses Kapitels untersucht.

Eine wichtige Frage ist die, ob die beobachtete strukturelle Synchronisation mit bestimmten Rhythmen der elektrophysiologischen Aktivität zusammenhängt. In den mittleren Phasenkohärenzen, die mit Hilfe der Hilberttransformation gewonnen wurden, ist keine frequenzselektive Information enthalten, da die hiermit gewonnenen adaptiven Phasen mit der Medianfrequenz des Signals zusammenhängen [Boa92]. Um frequenzselektive Informationen zu erhalten, werden hier zusätzlich mittlere Phasenkohärenzen verwendet, die aus Phasen berechnet wurden, die mit Hilfe verschiedenener Wavelets (vgl. Anhang A) gewonnen wurden. Dabei wurden die verwendeten Wavelets so gewählt, daß die damit erfaßten Frequenzbänder den bekannten auftretenden Rhythmen im EEG entsprachen. Eine Übersicht über die verwendeten Frequenzbänder ist in Tabelle 5.1 gezeigt. Die angegebenen Frequenzbereiche beziehen sich auf die Halbwertsbreite des Leistungsspektrums der Wavelets, wobei jeweils die mittlere Frequenz im angegebenen Bereich als Hauptfrequenz gewählt wurde. Über einen Aufzeichnungszeitraum von 20 Minuten gemittelte Leistungsspektren des Kanals TL3 nach jeweils erfolgter Filterung ist in der Abbildung 5.5 beispielhaft für einen Patienten mit rechtsseitigem Fokus gezeigt. Auffällig sind vier Peaks, die auf Einflüsse durch die Meßapparaturen zurückzuführen sind (siehe insbesondere das Netzbrummen bei 50 Hz). Die gefilterten Spektren weisen die für Morlet-Wavelets typische gaußsche Form auf. Insbesondere in den γ -Bändern weisen jedoch die auf die Apparaturen zurückgehenden Signalanteile teilweise mehrere Größenordnungen mehr Leistung auf als die eigentlichen Signale. Aufgrund der hiermit verbundenen Interpretationsschwierigkeiten von Ergebnissen wird im Folgenden auf frequenzselektive Untersuchungen im γ -Band verzichtet.

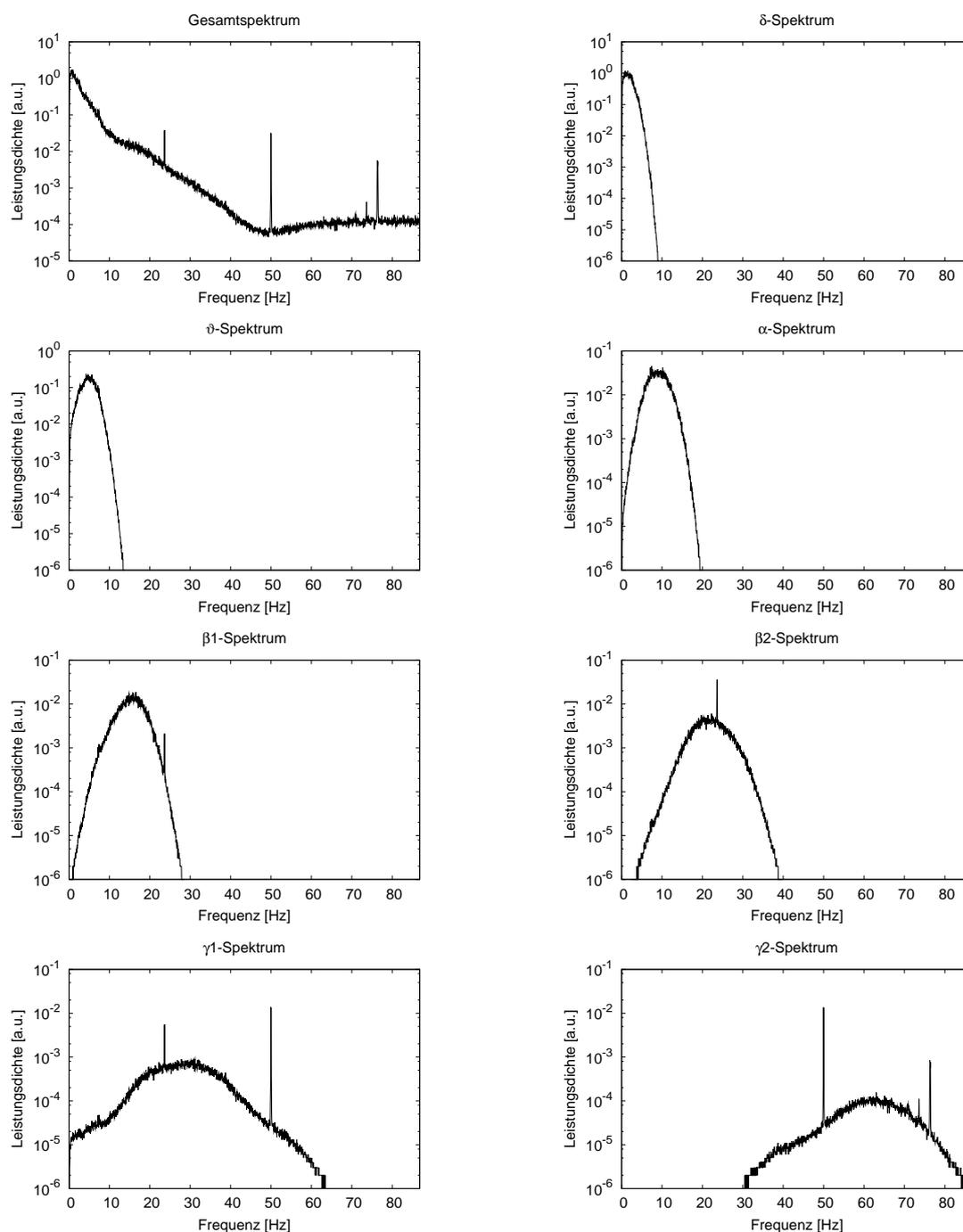


Abb. 5.5: Über einen Aufzeichnungszeitraum von 20 Minuten gemittelte spektrale Leistungsdichten der im Kanal TL3 erfaßten hirnelektrischen Aktivität eines Patienten mit rechtsseitigem epileptischen Fokus nach ggf. erfolgter Filterung (für die Definition der Frequenzbänder siehe Tab. 5.1). Oben links ist das Gesamtspektrum dargestellt. Die sich aus der Faltung der Signale mit den entsprechenden Wavelets ergebenden Spektren weisen die typische gaußsche Form auf.

Der Frage, ob die Kopplung in verschiedenen Teilen funktioneller Strukturen im Gehirn höher ist als die Kopplung zwischen den Strukturen, wurde nun nachgegangen, indem drei Kombinationen von Kontakten ausgewählt wurden, so daß:

- die erste Kombination aus Kanälen bestand, die beide im Hippocampus lagen,
- die zweite Kombination aus Kanälen bestand, von denen der erste im entorhinalen Kortex und der zweite im Hippocampus lag,
- die dritte Kombination aus Kanälen bestand, die beide im entorhinalen Kortex lagen.

Dieses war möglich, da vorher die Lage der einzelnen Elektroden anhand von MRT-Aufnahmen für alle Patienten überprüft worden war. Die angenommene stärkere Wechselwirkung innerhalb funktioneller Strukturen müßte sich dann dadurch bemerkbar machen, daß die in der zweiten Kombination gemessene Kopplung die kleinste von den dreien ist.

Aus den möglichen Kombinationen wurden nun drei ausgewählt, die aus direkt benachbarten Kanälen bestanden (also Kombinationen, deren korrespondierende Einträge auf den Nebendiagonalen der Synchronisationsmatrizen lagen, vgl. Abb. 5.4). Zudem wurde der Abstand zwischen den verschiedenen Kombinationen so klein wie möglich gewählt. Hieraus folgt, daß bei jedem Patienten Kombinationen aus den vier aufeinanderfolgenden Kanälen verwendet wurden, von denen die vorderen zwei im entorhinalen Kortex und die hinteren zwei im Hippocampus platziert waren. Für das Beispiel in Abbildung 5.4 waren dieses in beiden Hemisphären jeweils die Kombinationen TL4-TL5 (entorhinal-entorhinal, im Folgenden Kombination 1 genannt), TL5-TL6 (entorhinal-hippocampal, im Folgenden Kombination 2 genannt), sowie TL6-TL7 (hippocampal-hippocampal, im Folgenden Kombination 3 genannt). Zum Einen ergab sich hieraus der Vorteil, daß ein möglicher Einfluß des räumlichen Abstandes zweier Gehirnregionen auf ihre Kopplung ausgeschlossen wurde, da alle untersuchten Kombinationen den gleichen Abstand hatten. Zum Anderen wurde durch den minimierten Abstand der Kombinationen erreicht, daß nur wenige Patienten aufgrund einer ungünstigen Elektrodenlage aus der Untersuchung ausgeschlossen werden mußten, da die Anzahl der Kontakte, die sich in beiden jeweiligen Strukturen befinden mußten, nicht größer war als zwei.

Die mittleren Phasenkohärenzen der SEEG der ausgewählten Kanalkombinationen sind für die untersuchten Frequenzbänder in den Abbildungen 5.6 (kontralaterale Hemisphären) und 5.7 (ipsilaterale Hemisphären) für alle 27 Patienten gezeigt. In einigen Fällen waren die Elektroden so platziert, daß in der einen Hemisphäre weniger als 2 Kontakte im Hippocampus oder im entorhinalen Kortex lagen und es somit nicht möglich war, in der beschriebenen Weise vorzugehen. Aus diesem Grund fehlen für einige Patienten Einträge für eine der Hemisphären. Kombination 2 war bei den meisten Patienten in beiden Hemisphären diejenige mit der niedrigsten mittleren Synchronisation. Auffällig waren zudem die hohen Übereinstimmungen der relativen Werte für die verschiedenen Frequenzbänder. Für eine Gesamtübersicht sind die Mittelwerte über alle Patienten in Abbildung 5.8 gezeigt. Unabhängig davon, ob die jeweilige Hemisphäre den Fokus enthielt, war in allen

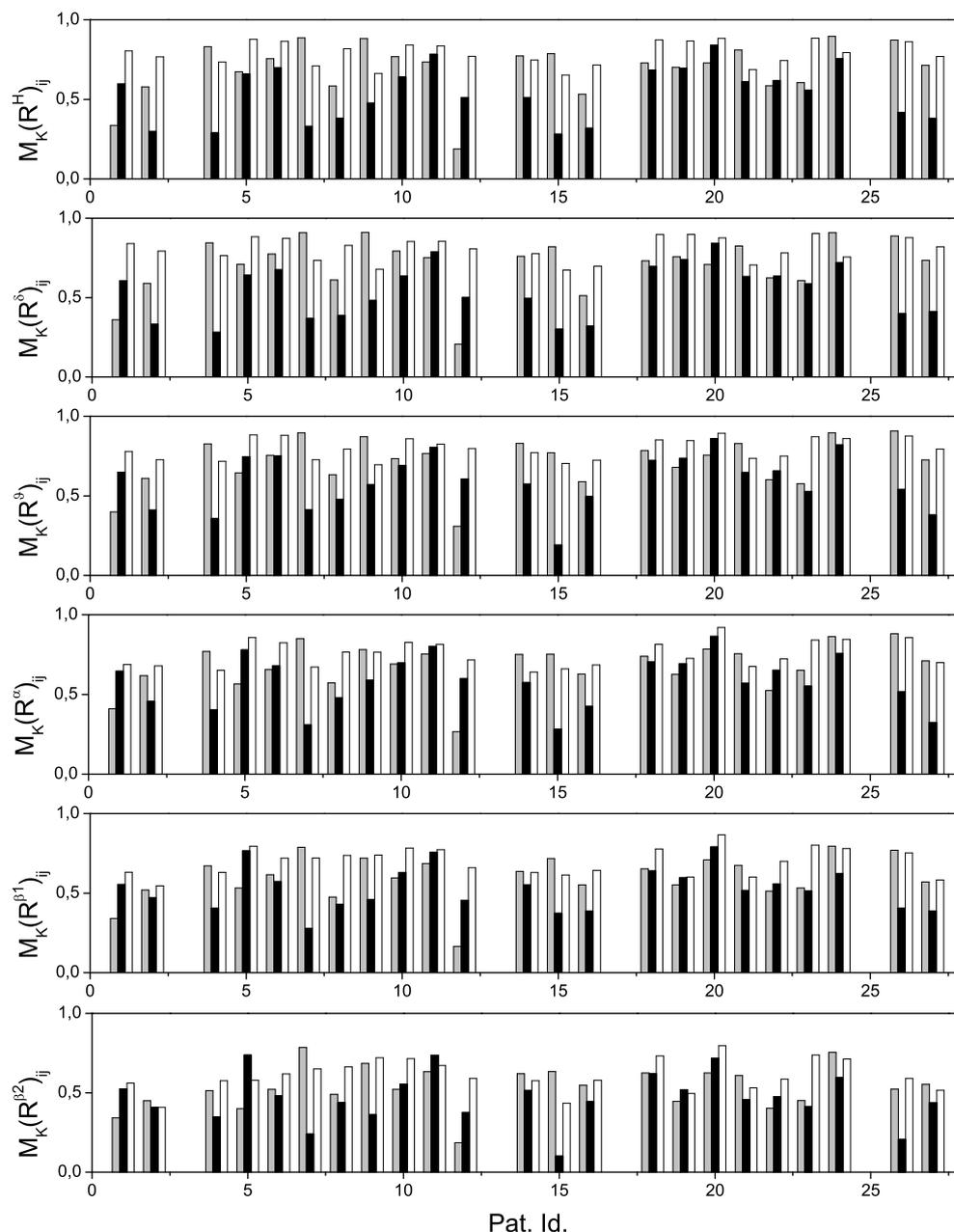


Abb. 5.6: Mittlere Phasenkohärenzen der SEEG von intrastrukturellen (grau: entorhinal-entorhinal, weiß: hippocampal-hippocampal) und interstrukturellen Kanal-kombinationen (schwarz) in den kontralateralen Hemisphären der 27 untersuchten Patienten. Fehlende Einträge sind darauf zurückzuführen, daß bei dem entsprechenden Patienten weniger als zwei Elektroden im entorhinalen Kortex oder im Hippocampus platziert waren. Von oben nach unten: Hilbert-, δ -, ϑ -, α -, β_1 -, und β_2 -Band.

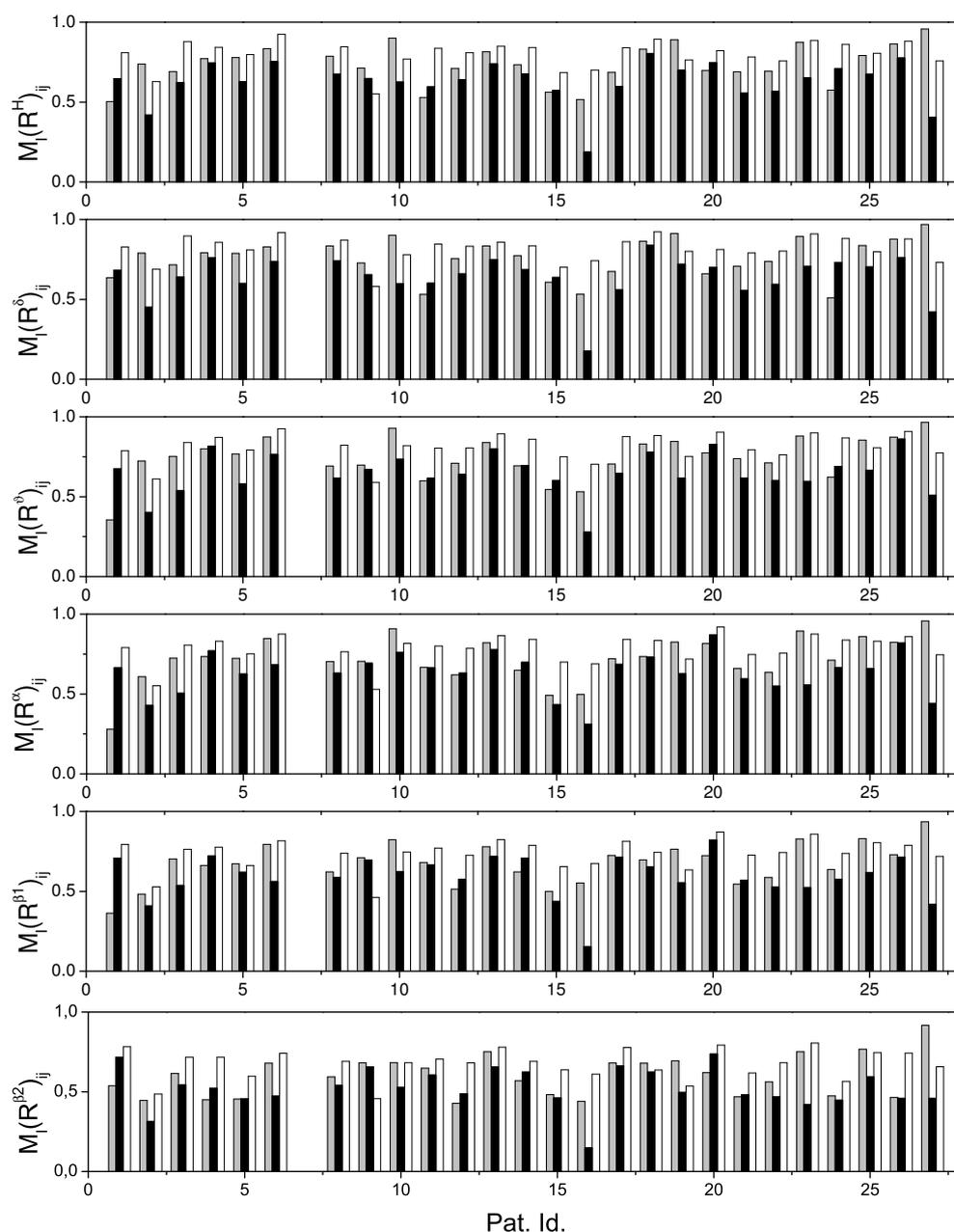


Abb. 5.7: Mittlere Phasenkohärenzen der SEEG von intrastrukturellen (grau: entorhinal-entorhinal, weiß: hippocampal-hippocampal) und interstrukturellen Kanal-kombinationen (schwarz) in den ipsilateralen Hemisphären der 27 untersuchten Patienten. Fehlende Einträge sind darauf zurückzuführen, daß bei dem entsprechenden Patienten weniger als zwei Elektroden im entorhinalen Kortex oder im Hippocampus platziert waren. Von oben nach unten: Hilbert-, δ -, ϑ -, α -, β_1 -, und β_2 -Band.

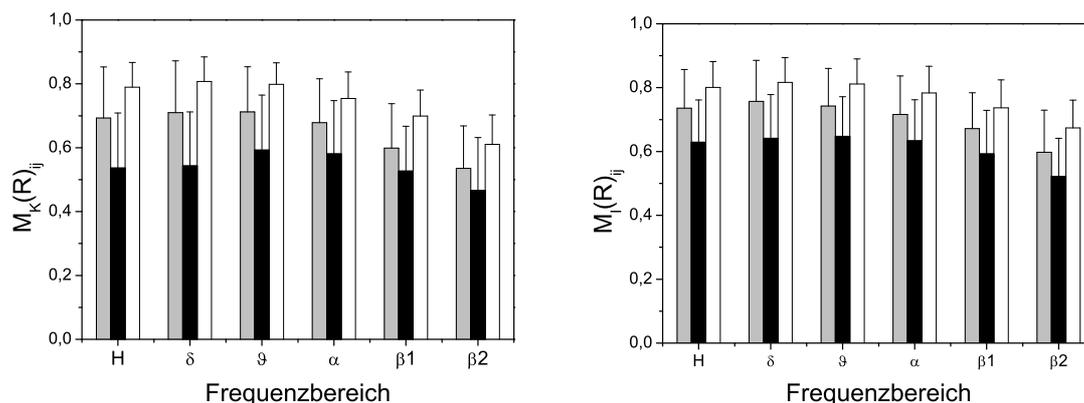


Abb. 5.8: Mittelwerte der für Untersuchungen der strukturellen Synchronisation verwendeten Kanalkombinationen über alle Patienten in den verschiedenen Frequenzbändern (Grau: entorhinal-entorhinal; Schwarz: entorhinal-hippocampal; Weiß: hippocampal-hippocampal) und in beiden Hemisphären (links: kontralateral, rechts: ipsilateral) zum epileptischen Fokus. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardabweichungen über die Patienten.

Bändern eine niedrigere interstrukturelle im Vergleich zur intrastrukturellen Synchronisation zu erkennen. Auffällig ist weiter, daß das Gesamtniveau in der ipsilateralen Hemisphäre höher erscheint als in der kontralateralen. Zudem scheint der Unterschied zwischen intra- und interstruktureller Synchronisation in einigen der Frequenzbereiche kontralateral höher zu sein als ipsilateral (Hilbert, δ). Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse wurde anhand von zwei Tests überprüft. Ausgehend von der Nullhypothese, daß die interstrukturelle Synchronisation nicht kleiner ist als die intrastrukturelle, ergibt sich eine *a priori* Wahrscheinlichkeit von 1/3, daß bei einem Patienten die mittlere Kopplung zwischen den SEEG von Kanälen in Kombination 2 kleiner ist als diejenige zwischen den SEEG von Kanälen der Kombinationen 1 und 3. Somit lassen sich Wahrscheinlichkeiten für ein falsches Verwerfen der Nullhypothese in Abhängigkeit von den gemessenen mittleren Phasenkohärenzen angeben¹. Die gemessenen Häufigkeiten zusammen mit den Signifikanzniveaus sind in Tabelle 5.2 angegeben. Die beobachteten höheren intrastrukturellen Synchronisationsniveaus waren in allen Bändern signifikant².

¹Dabei wurde von einer Binomialverteilung mit Wahrscheinlichkeiten 1/3 und 2/3 ausgegangen

²In allen in der vorliegenden Arbeit durchgeführten statistischen Untersuchungen wurden Ergebnisse als statistisch signifikant angesehen, falls sie ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen.

| Frequenzband | Hilbert | δ | ϑ | α | β_1 | β_2 |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| kontralateral | | | | | | |
| Häufigkeit | 18/23 | 18/23 | 16/23 | 14/23 | 15/23 | 15/23 |
| Signifikanz | $1,7 \cdot 10^{-6}$ | $1,7 \cdot 10^{-6}$ | $8,2 \cdot 10^{-5}$ | $1,7 \cdot 10^{-6}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ |
| ipsilateral | | | | | | |
| Häufigkeit | 20/26 | 20/26 | 18/26 | 20/26 | 19/26 | 18/26 |
| Signifikanz | $9,3 \cdot 10^{-7}$ | $9,3 \cdot 10^{-7}$ | $4,0 \cdot 10^{-5}$ | $9,3 \cdot 10^{-7}$ | $6,7 \cdot 10^{-6}$ | $4,0 \cdot 10^{-5}$ |

Tab. 5.2: Relative Häufigkeiten von Fällen in den untersuchten Frequenzbändern, bei denen die mittlere Kopplung zwischen der entorhinalen und der hippocampalen Struktur kleiner war als beide intrastrukturellen Kopplungen. Zusätzlich sind die dazugehörigen Signifikanzniveaus angegeben.

5.3 Einfluß des epileptischen Prozesses

Im vorigen Abschnitt wurden bereits Hinweise auf eine unterschiedlich hohe Synchronisation zwischen Gehirnstrukturen aus der Nachbarschaft des epileptischen Herdes und solcher aus davon weiter entfernten Regionen gefunden. Eine erhöhte Kopplung innerhalb der ipsilateralen Hemisphäre wurde bereits in früheren Untersuchungen gefunden [AGLE99, LMAV99]. In diesen Studien wurden einzelne Maße angewendet, bisher wurde jedoch nicht untersucht, ob sich pathologisch erhöhte Kopplung auf bestimmte Frequenzbereiche der hirnelektrischen Aktivität beschränkt oder es sich um ein Phänomen handelt, daß über das gesamte Frequenzspektrum zu beobachten ist. Zudem wurde die Frage nach einer Asymmetrie in der Kopplungsrichtung zwischen Regionen, die den epileptischen Fokus enthalten, und anderen bisher nicht gestellt. Eine Untersuchung der auftretenden Kopplungen sowohl ihre Stärke als auch ihre Richtung betreffend ist jedoch ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einem grundlegenden Verständnis des dynamischen Systems Gehirn. Insbesondere direktionale Kopplungen könnten dabei Hinweise auf kausale Strukturen im epileptischen Netzwerk geben, unabhängig davon, ob sie vom epileptischen Fokus ausgehen oder diesen von außen beeinflussen. Diese wichtigen Aspekte der Synchronisation werden in diesem Abschnitt untersucht. Dabei soll auch untersucht werden, ob mit verschiedenen Ansätzen ähnliche Ergebnisse erhalten werden, also ob mit den verschiedenen Maßen redundante oder komplementäre Informationen aus hirnelektrischen Zeitreihen extrahiert wird.

Die Hinweise auf ipsilateral höhere Kopplung wurden im vorhergehenden Abschnitt anhand von interiktalen EEG-Zeitreihen gefunden, was auf einen kontinuierlichen Einfluß des epileptischen Prozesses auf das Gehirn deutet. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob pathologisch bedingte Synchronisation im epileptischen Gehirn im anfallsfreien EEG nachzuweisen ist. Hierzu wurden Daten aus dem interiktalen Intervall (siehe Abschnitt 5.2) einer Gruppe aus 29 Patienten untersucht (26 von ihnen waren auch in der Gruppe, die für die im vorhergehenden Abschnitt durchgeführten Untersuchungen verwendet wurde, vertreten). Wie im vorherigen Abschnitt konnte die den Fokus enthaltende Gehirnregion als bekannt angesehen werden, da alle Patienten nach der

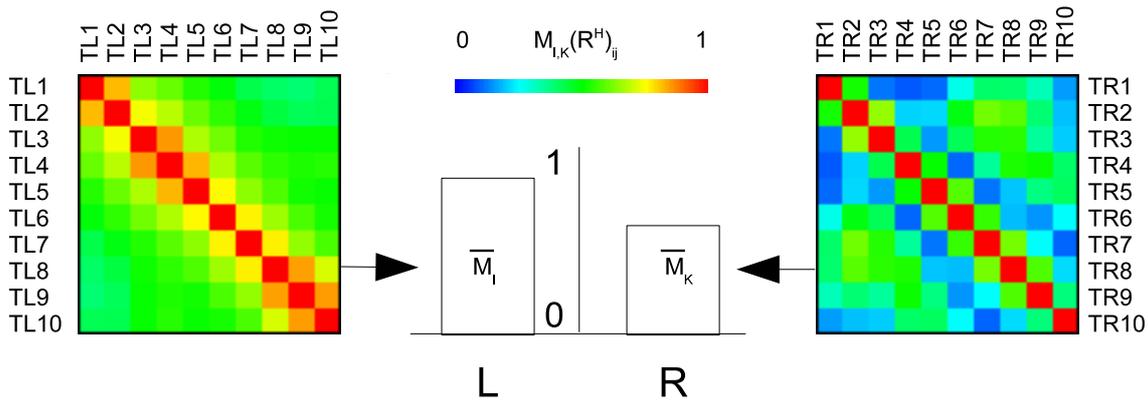


Abb. 5.9: Beispiel für mit $R^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ gewonnene Synchronisationsmatrizen, die die unterschiedlichen Kopplungsstärken innerhalb der ipsi- (links) und kontralateralen (rechts) Hemisphäre zeigen. Das Mittelungsergebnis über die jeweiligen intra-hemisphärischen Kanalkombinationen, das für eine Lateralisierung der fokalen Hemisphäre verwendet werden kann, ist in der Mitte angedeutet.

Entfernung des entsprechenden Gewebes anfallsfrei wurden. Die Aufnahmedauern pro Patient lagen zwischen 21 Minuten und 593 Minuten bei einer durchschnittlichen Dauer von 145 Minuten. Wie im vorigen Abschnitt wurden die EEG-Zeitreihen bandpaßgefiltert (0.5-85 Hz, 12 dB/oct.) mit einer Frequenz von 173.61 Hz aufgezeichnet. Auch für diese Untersuchung wurden ausschließlich SEEG-Aufnahmen verwendet.

5.3.1 Stärke von Interaktionen

Zunächst wurde die Stärke der Synchronisation innerhalb der Gehirnregion, die den Fokus enthielt, verglichen mit der Stärke der Synchronisation innerhalb gegenüberliegender Strukturen. Hierzu wurden die im vorigen Abschnitt verwendeten Phasensynchronisationsmaße zur Hilfe genommen. Zusätzlich zu den Phasensynchronisationsmaßen wurden hier die symmetrischen zustandsraumbasierten Kopplungsstärkemaße $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ verwendet. Hierfür wurden dabei die von Arnhold et al. [AGLE99] für elektroenzephalographische Daten optimierten Parameter verwendet (Einbettungsdimension $m = 10$, Zeitverzögerung $\tau = 5$ Datenpunkte, Theilerkorrektur $\Gamma = 10$ Datenpunkte). Da die Frage nach einer erhöhten Synchronisation in der Nachbarschaft des epileptischen Herdes sich auf die räumlichen Einflüsse bezieht, wurde wie im vorigen Abschnitt für jeden Patienten eine moving-window-Analyse durchgeführt. Dabei wurden für jeden Patienten nur Kombinationen von Kanälen aus der selben Hemisphäre untersucht, da hier die *intrastrukturelle* Kopplungsstärke untersucht werden sollte. Die Zeitreihen wurden wieder in nicht überlappende Segmente aus 4096 Datenpunkten geteilt. Nach der Berechnung der Maße wurden wieder zeitliche Mittelwerte der Profile erstellt. Die zeitlichen Mittelwerte wurden dann in zwei Gruppen unterteilt, die jeweils die Kombinationen aus der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre enthielten. Damit ergaben sich

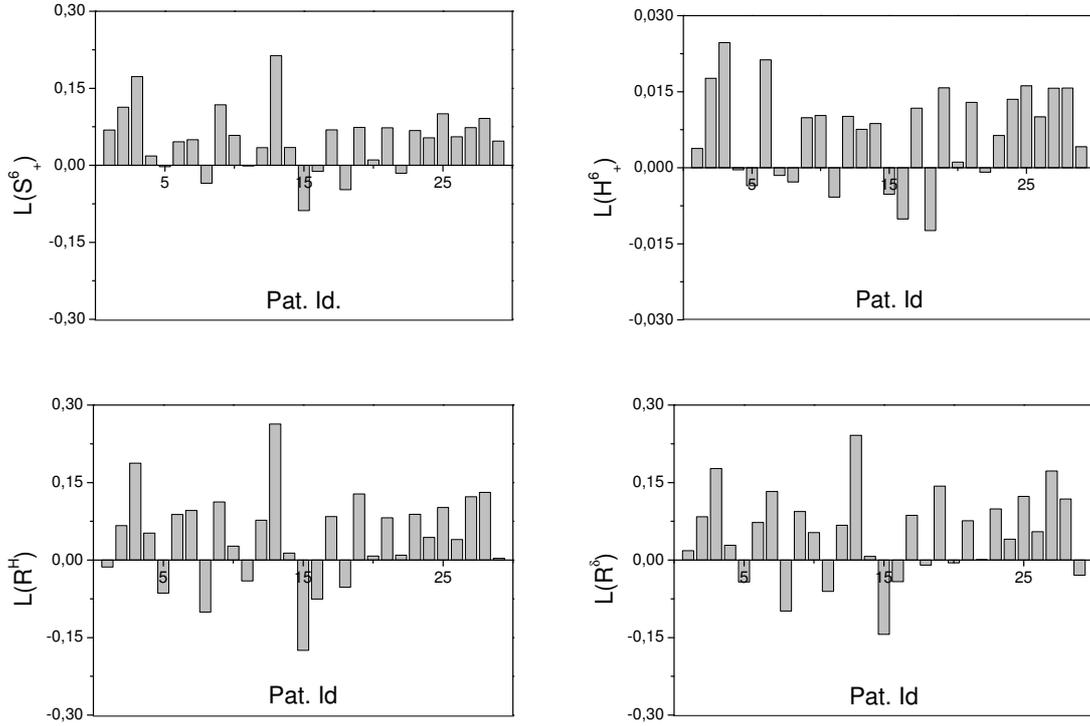


Abb. 5.10: Lateralisierungsindizes der 29 untersuchten Patienten für die symmetrischen zustandsraumbasierten Maße (oben links: $S_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, oben rechts: $H_+^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$) sowie für die mittleren Phasenkohärenzen $R^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $R^\delta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$.

für jeden Patienten und jedes Maß Λ ipsi- und kontralaterale Synchronisationsmatrizen $\mathbf{M}_I(\Lambda)$ und $\mathbf{M}_K(\Lambda)$. Ein Beispiel für solche Matrizen ist in Abbildung 5.9 gezeigt. Die Kombinationen aus der ipsilateralen Hemisphäre zeigen in diesem Beispiel eine höhere durchschnittliche Synchronisation als diejenigen aus der kontralateralen Hemisphäre. Um die Gesamtsynchronisation innerhalb der Hemisphären zu charakterisieren, wurde nun für jeden Patienten und für jedes Maß über alle nichtredundanten interhemisphärischen Kombinationen von N Kanälen gemittelt, woraus sich ipsi- und kontralaterale Synchronisationsniveaus $\bar{\mathbf{M}}_I(\Lambda)$ und $\bar{\mathbf{M}}_K(\Lambda)$ ergeben:

$$\bar{\mathbf{M}}_{I,K}(\Lambda) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} M_{I,K}(\Lambda)_{ij}. \quad (5.1)$$

Falls das Synchronisationsniveau nun aufgrund der Epilepsie in der ipsilateralen Hemisphäre höher wäre als in der kontralateralen, ergäbe sich daraus eine Möglichkeit zur *Fokuslateralisierung*, also zur Identifikation der ipsilateralen Hemisphäre, anhand der Differenz zwischen den Synchronisationsniveaus. Zur Überprüfung dieser Hypothese

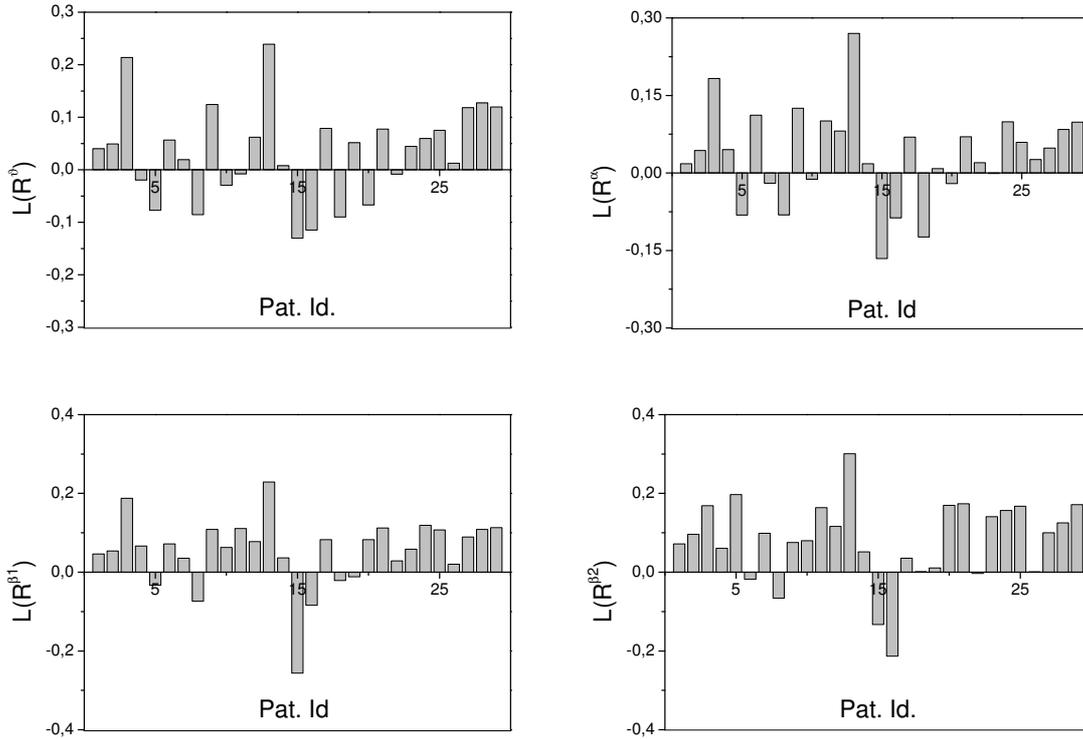


Abb. 5.11: Lateralisierungsindizes der 29 untersuchten Patienten für die mittlere Phasenkohärenzen in verschiedenen Frequenzbändern. Links oben: $R^\theta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$; rechts oben: $R^\alpha(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$; links unten: $R^{\beta^1}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$; rechts unten: $R^{\beta^2}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$.

wurden *Lateralisierungsindizes* $L(\Lambda)$ definiert:

$$L(\Lambda) = \frac{\bar{\mathbf{M}}_I(\Lambda) - \bar{\mathbf{M}}_K(\Lambda)}{\bar{\mathbf{M}}_I(\Lambda) + \bar{\mathbf{M}}_K(\Lambda)}. \quad (5.2)$$

$L(\Lambda)$ nimmt Werte aus dem Intervall $[-1, 1]$ an. Bei einer durchschnittlich höheren Synchronisation in der ipsilateralen Hemisphäre im Vergleich zur kontralateralen nimmt $L(\Lambda)$ positive Werte an (was nach der obigen Hypothese eine korrekte Lateralisierung bedeutet), im umgekehrten Fall negative (nach der obigen Hypothese eine Fehllateralisierung).

Die Lateralisierungsindizes der verschiedenen Patienten sind für alle untersuchten Synchronisationsmaße in den Abbildungen 5.10 und 5.11 gezeigt. Unabhängig vom verwendeten Maß ist klar erkennbar, daß die Synchronisation in der ipsilateralen Hemisphäre in den meisten Fällen höher war als in der kontralateralen. Zusätzlich fällt eine hohe Übereinstimmung der Lateralisierungsindizes der verschiedenen Maße bezüglich ihres Vorzeichens auf, unabhängig davon, ob die Lateralisierungen korrekt waren oder nicht. So wurden beispielsweise die ipsilateralen Hemisphären mit nahezu allen Maßen für die Patienten 23 bis 28 korrekt lateralisiert ($L(\Lambda) > 0$), während bei den Patienten 15 und 16

mit allen Maßen Fehlateralisierungen auftraten ($L(\Lambda) < 0$). Die im vorigen Abschnitt bereits festgestellte Redundanz der verschiedenen Maße bestätigt sich hier somit. In Tabelle 5.3 ist eine Gesamtübersicht der richtigen Lateralisierungen mit den verschiedenen Maßen gegeben. Diese schwankten zwischen 65,5% mit $R^{\theta}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und 82,8% mit $R^{\beta 2}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$. Die angegebenen Signifikanzniveaus bestätigen klar die Hypothese, daß die ipsilaterale Gehirnhemisphäre einen höheren Synchronisationsgrad aufweist als die kontralaterale. Zusätzlich sind noch zur Untersuchung der Redundanz der verschiedenen Maße die Koinzidenzen $\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k)$ bei den Lateralisierungen angegeben. Diese wurden als Mittelwert der Einzelkoinzidenzen $K_l(\Lambda_j, \Lambda_k)$ über alle $P = 29$ Patienten definiert:

$$\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k) = \frac{1}{P} \sum_{l=1}^P K_l(\Lambda_j, \Lambda_k),$$

$$K(\Lambda_j, \Lambda_k) = \begin{cases} 1 & \text{für } L^*(\Lambda_1) = L^*(\Lambda_2) \\ 0 & \text{sonst, mit} \end{cases}, \quad (5.3)$$

$$L^*(\Lambda) = \begin{cases} 1 & \text{für } L(\Lambda) > 0 \\ 0 & \text{für } L(\Lambda) \leq 0. \end{cases}$$

Es gilt $\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k) \in [0, 1]$. Für den Fall, daß mit Maßen Λ_j, Λ_k bei allen Patienten dieselbe Hemisphäre als die höher synchronisierte identifiziert wird, ist $\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k) = 1$, unabhängig davon, um welche der beiden es sich dabei handelt (also auch bei Fehlateralisierungen). Somit sind Λ_j und Λ_k in diesem Fall maximal redundant. In dem Fall, daß mit Λ_j immer die andere Hemisphäre als die höher synchronisierte identifiziert wird als mit Λ_k , ist die Information bezüglich des epileptischen Fokus zwar ebenfalls redundant, jedoch könnte dieses möglicherweise auf Kopplungsmechanismen im Gehirn hinweisen, insbesondere wenn unterschiedliche Frequenzbereiche betroffen sind. Dann gilt $\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k) = 0$. $\hat{K}(\Lambda_j, \Lambda_k) = 0,5$ bedeutet schließlich, daß aus einer Lateralisierung mit Λ_j keinerlei Angaben über die Lateralisierung mit Λ_k gemacht werden können. In diesem Fall sind die Maße als maximal komplementär zu bezeichnen, da aus der Verwendung des Einen keinerlei Informationen über das Andere gewonnen wird.

Erwartungsgemäß wiesen Lateralisierungsindizes mit stark abweichender Performance bei den Lateralisierungen die niedrigsten Koinzidenzen auf, beispielsweise $\Lambda(R^{\alpha})$ und $\Lambda(R^{\beta 2})$. Diese lagen aber immer noch bei $\hat{K}(\Lambda(R^{\alpha}), \Lambda(R^{\beta 2})) = 0,72$. Mit zustandsraum-basierten Maßen ermittelte Lateralisierungsindizes wiesen eine hohe Koinzidenz von 0,93 auf. Dieser Wert trat bemerkenswerterweise zwischen den zustandsraum- und Hilbertphasenbasierten Lateralisierungen ebenfalls auf.

5.3.2 Richtung von Interaktionen

Im vorhergehenden Abschnitt wurde gezeigt, daß sich Epilepsie im anfallsfreien Intervall durch eine erhöhte Synchronisation der hirnelektrischen Aktivität in der ipsilateralen Hemisphäre manifestiert. Auf die wichtige, eingangs dieses Abschnitts erwähnte Frage nach pathologisch verursachten, direktionalen Kopplungen zwischen verschiedenen Gehirnregionen, soll nun näher eingegangen werden. Hierzu wurden hier die SEEG des im

| Maß | Richtige Later. | Signifikanzniveau | Koinzidenzen $\hat{K}(\Lambda_1, \Lambda_2)$ | | | | | | | |
|---------------|-----------------|---------------------|--|---------|-------|------------|---------------|------------|---------------|---------------|
| | | | S_+^6 | H_+^6 | R^H | R^δ | R^ϑ | R^α | $R^{\beta 1}$ | $R^{\beta 2}$ |
| S_+^6 | 22 (75,9%) | $4,1 \cdot 10^{-3}$ | 1,00 | 0,93 | 0,93 | 0,90 | 0,90 | 0,79 | 0,90 | 0,90 |
| H_+^6 | 20 (69,0%) | $3,1 \cdot 10^{-2}$ | 0,93 | 1,00 | 0,86 | 0,83 | 0,90 | 0,79 | 0,83 | 0,79 |
| R^H | 22 (75,9%) | $4,1 \cdot 10^{-3}$ | 0,93 | 0,86 | 1,00 | 0,90 | 0,83 | 0,79 | 0,90 | 0,79 |
| R^δ | 21 (72,4%) | $1,2 \cdot 10^{-2}$ | 0,90 | 0,83 | 0,90 | 1,00 | 0,86 | 0,83 | 0,86 | 0,76 |
| R^ϑ | 19 (65,5%) | $6,8 \cdot 10^{-2}$ | 0,90 | 0,90 | 0,83 | 0,86 | 1,00 | 0,83 | 0,79 | 0,76 |
| R^α | 20 (69,0%) | $3,1 \cdot 10^{-2}$ | 0,79 | 0,79 | 0,79 | 0,83 | 0,83 | 1,00 | 0,83 | 0,72 |
| $R^{\beta 1}$ | 23 (79,3%) | $1,2 \cdot 10^{-3}$ | 0,90 | 0,83 | 0,90 | 0,86 | 0,79 | 0,83 | 1,00 | 0,83 |
| $R^{\beta 2}$ | 24 (82,8%) | $2,7 \cdot 10^{-4}$ | 0,90 | 0,79 | 0,79 | 0,76 | 0,76 | 0,73 | 0,83 | 1,00 |

Tab. 5.3: Übersicht über die korrekten Lateralisierungen mit den verschiedenen verwendeten symmetrischen Synchronisationsmaßen. Die aus den korrekten Lateralisierungen resultierenden Signifikanzniveaus deuten auf einen erhöhten Synchronisationsgrad in der ipsilateralen Gehirnhälfte. Diese wurden anhand einer Binomialverteilung $B(P, a, b)$ mit *a priori* Wahrscheinlichkeiten $a = b = 0,5$ erhalten, die sich aus der Nullhypothese ergibt, daß die intrahemisphärische Kopplungsstärke bei den $P = 29$ Patienten unabhängig vom epileptischen Fokus ist. Aus den Koinzidenzen ist eine deutliche Redundanz der Maße zu erkennen.

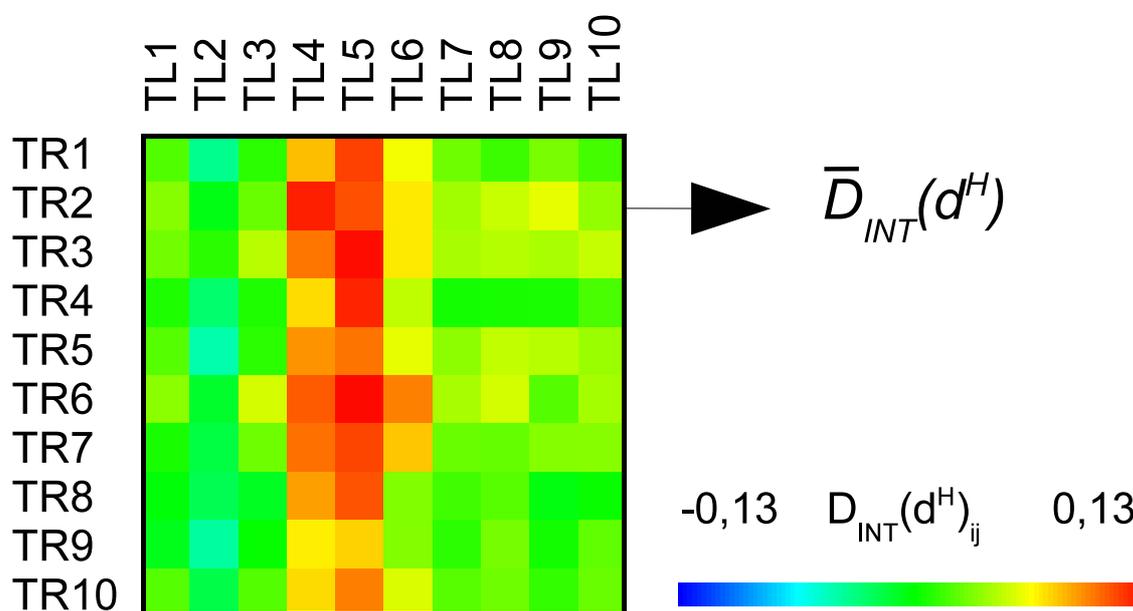


Abb. 5.12: Beispielhafte Direktionalitätsmatrix $\mathbf{D}_{INT}(d^H)$ eines Patienten mit linksseitigem Fokus. Die Einträge $D_{INT}(d^H)_{ij}$ sind positiv, wenn die Gehirnregion, in der sich die Elektrode $\kappa(j)$ befindet, diejenige Gehirnregion treibt, in der sich die Elektrode $\kappa(i)$ befindet.

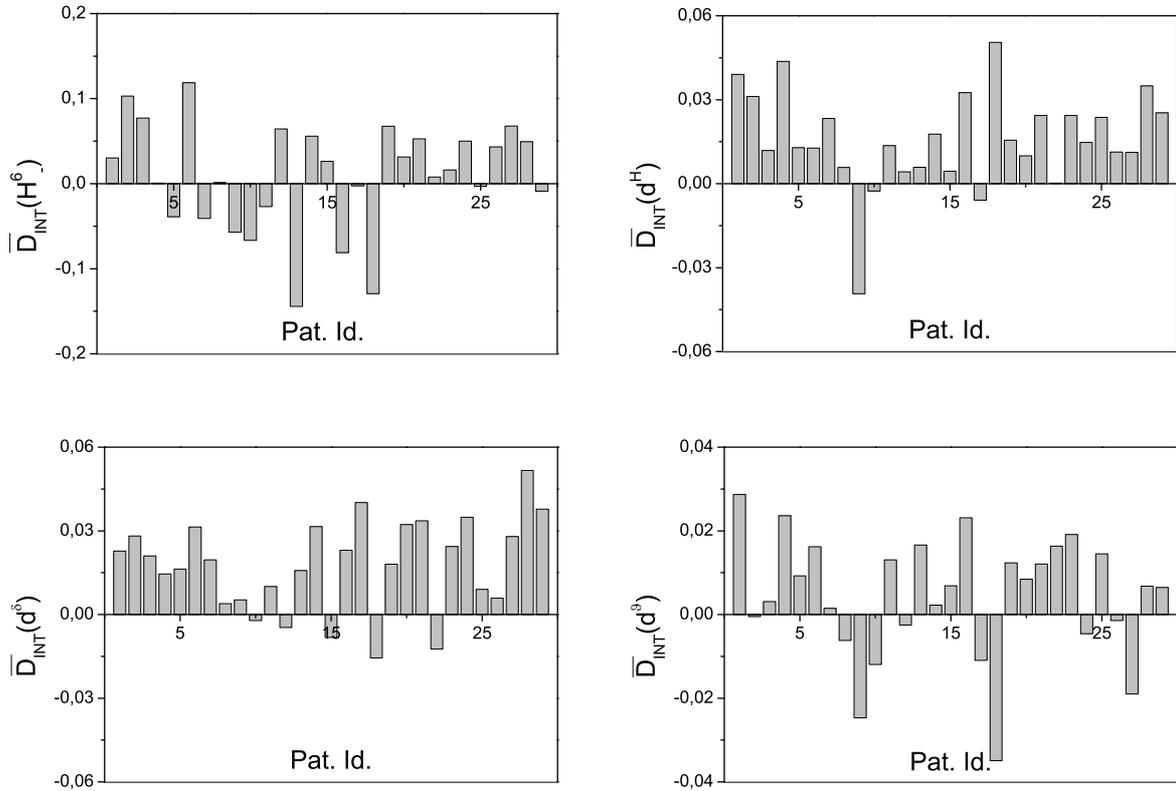


Abb. 5.13: Ipsilaterale Aktivitätsindizes $\bar{D}_{INT}(\Lambda)$ aller Patienten, ermittelt mit $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links oben), $d^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts oben), $d^\delta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links unten), und $d^\theta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts unten).

vorhergehenden Abschnitts beschriebenen Patientenkollektivs mit Richtungsmaßen untersucht. Anders als dort wurden in diesem Abschnitt Wechselwirkungen zwischen den beiden Hemisphären untersucht, indem für die selben interiktalen Aufzeichnungen wie im vorhergehenden Abschnitt die Richtungsmaße auf Zeitreihen *interhemisphärischer* Kanalkombinationen (vgl. Kap. 5.2) angewendet wurden. Ansonsten wurde dabei analog zu den bisherigen Untersuchungen von räumlichen Synchronisationsphänomenen vorgegangen: nach erfolgter moving-window-Analyse wurden zeitliche Mittelwerte der Maßprofile gebildet, woraus sich für die verschiedenen Maße $\Lambda(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \Lambda$ interhemisphärische Richtungsmaßmatrizen $\mathbf{D}_{INT}(\Lambda)$ ergaben. Eine solche Richtungsmaßmatrix eines Patienten mit linksseitigem Fokus ist in Abbildung 5.12 gezeigt. Als Maß wurde hier $\Lambda = d^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ verwendet. Die Einträge $D_{INT}(d^H)_{ij}$ sind positiv, wenn die Gehirnregion, in der sich die Elektrode $\kappa(j)$ befindet, diejenige Gehirnregion treibt, in der sich die Elektrode $\kappa(i)$ befindet. Dabei sind $\kappa(j) = \text{TL}j$, $\kappa(i) = \text{TR}i$ ($i, j = 1, \dots, 10$) bei Patienten mit linksseitigem Fokus und $\kappa(j) = \text{TR}j$, $\kappa(i) = \text{TL}i$ bei Patienten mit rechtsseitigem Fokus. Im gezeigten Beispiel ist zu erkennen, daß die in der ipsilateralen Hemisphäre liegenden Kontakte TL4 und TL5 sämtliche erfaßten Gehirnregionen aus

der kontralateralen Hemisphäre trieben.

Die Untersuchung der Kopplungsrichtungen zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen wurde sowohl im Zustandsraum (mit $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, wobei wieder $m = 10$ als Einbettungsdimension, $\tau = 5$ Datenpunkte als Zeitverzögerung, und $\Gamma = 10$ Datenpunkte als Teilerkorrektur verwendet wurden) als auch in den verschiedenen Frequenzbändern (vgl. Tab. 5.1) durchgeführt. Analog zum vorherigen Abschnitt wurden hier nicht Kopplungsrichtungen mit den Daten einzelner Kanälen untersucht, stattdessen wurden wieder die Daten von Kanalgruppen untersucht. In diesem Fall wurden die SEEG interhemisphärischer Kanalkombinationen untersucht, also solche von in gegenüberliegenden Strukturen platzierten Elektroden. Zu diesem Zweck wurde für jedes Maß Λ der Mittelwert aller Einträge $D_{INT}(\Lambda)_{ij}$ gebildet:

$$\bar{D}_{INT}(\Lambda) = \frac{1}{N_I N_K} \sum_{i=1}^{N_K} \sum_{j=1}^{N_I} D_{INT}(\Lambda)_{ij}. \quad (5.4)$$

Dabei sind N_I und N_K die jeweilige Anzahl der Kontakte in der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre. $\bar{D}_{INT}(\Lambda) > 0$ (< 0), falls überwiegend ipsilaterale (kontralaterale) Regionen kontralaterale (ipsilaterale) treiben. Im Folgenden wird die überwiegend treibende Hemisphäre die *aktive* genannt und $\bar{D}_{INT}(\Lambda)$ der ipsilaterale Aktivitätsindex. Die ipsilateralen Aktivitätsindizes aller Patienten sind für die verschiedenen Maße in den Abbildungen 5.13 und 5.14 gezeigt. Im Gegensatz zur Untersuchung der Stärke der Kopplung innerhalb der Hemisphären zeigte sich hier kein einheitliches Bild. Zum Einen waren bei Verwendung von $H_-^6(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, $d^\theta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, $d^\alpha(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ und $d^{\beta 2}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ hohe Variabilitäten über die Patienten festzustellen, so daß mit diesen Maßen keiner Hemisphäre im Mittel eine höhere Aktivität als der Anderen zugeordnet werden konnte. Weiter war einerseits im δ -Band eine höhere ipsilaterale Aktivität festzustellen, die sich im Verhalten von $\bar{D}_{INT}(d^H)$ aufgrund der hohen δ -Anteile am Gesamtleistungsspektrum widerspiegelte. Andererseits war der umgekehrte Effekt im $\beta 1$ -Band zu beobachten, hier war in der Mehrzahl der Fälle die kontralaterale Hemisphäre die aktivere. In diesen Fällen war dieses Verhalten jedoch bei 80-90% der Patienten zu beobachten. Die Aktivitätsindizes können dort somit auch als Lateralisierungsindizes verwendet werden.

Eine Gesamtübersicht über die hier mit den verschiedenen Direktionalitätsmaßen erhaltenen Aktivitätsindizes ist in Tabelle 5.4 gegeben. In der zweiten Spalte ist die jeweilige Anzahl Patienten angegeben, bei denen die ipsilaterale Hemisphäre als die aktivere identifiziert wurde. Wie bereits festgestellt, waren nur mit $d^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, $d^\delta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$, und $d^{\beta 1}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ signifikante Unterschiede zu beobachten. Die Aktivitätsindizes aus allen anderen Maßen waren mit der Nullhypothese vereinbar, nach der die aktivere Hemisphäre unabhängig davon ist, ob sie die ipsi- oder kontralaterale ist. Dementsprechend waren die ebenfalls aufgeführten Koinzidenzen zwischen den Maßen größtenteils nahezu zufällig. Die bereits erwähnte hohe Übereinstimmung der Spektralanteile des Gesamtleistungsspektrums und des δ -Bands führten zu einer hohen Koinzidenz $K(d^H, d^\delta) = 0,79$. Bemerkenswert ist jedoch die niedrige Koinzidenz $K(d^\delta, d^{\beta 1}) = 0,17$. Hieraus folgt, daß bei 83% der Patienten in diesen Frequenzbereichen entgegengesetzte Effekte beobachtet wurden: Falls die ipsilaterale Hemisphäre im δ -Band aktiver war, war für diese Patienten die kontralaterale Hemisphäre im $\beta 1$ -Band aktiver, und umgekehrt.

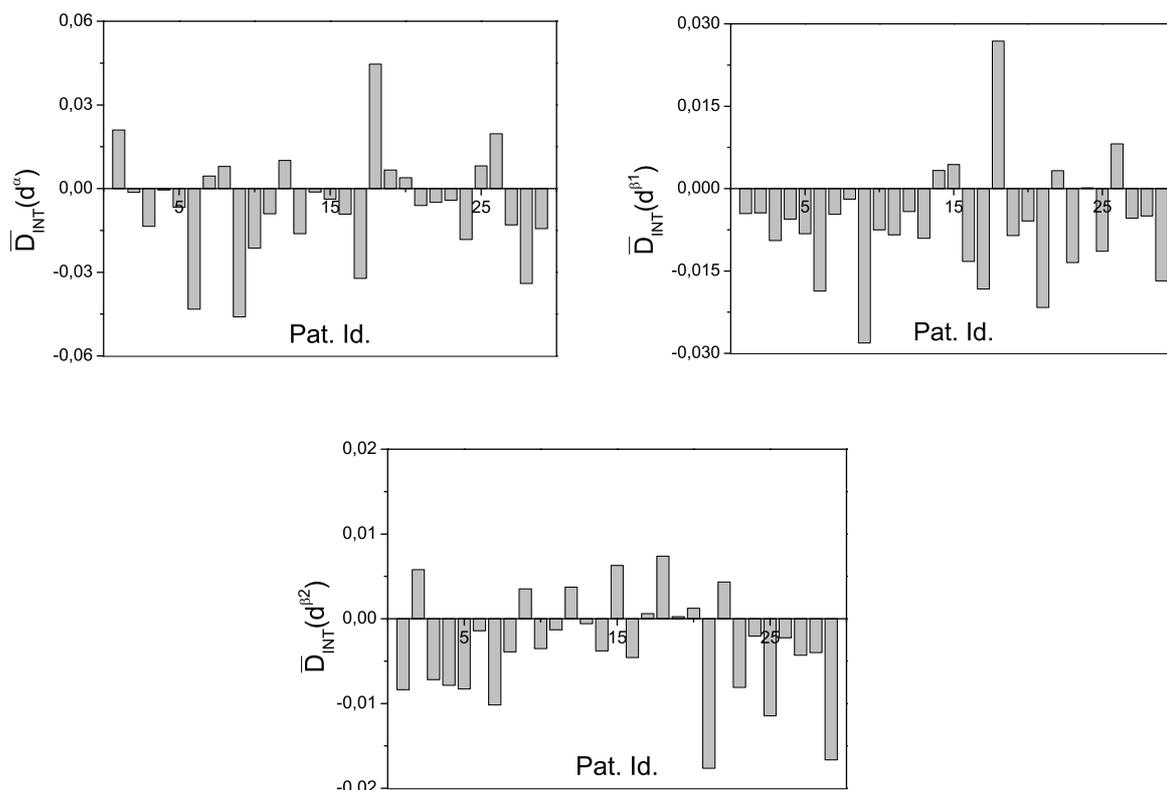


Abb. 5.14: Ipsilaterale Aktivitätsindizes $\bar{D}_{INT}(\Lambda)$ aller Patienten, ermittelt mit $d^\alpha(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links oben), $d^{\beta^1}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts oben), und $d^{\beta^2}(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (unten).

| Maß | Ipsilateral aktiver | Signifikanzniveau | Koinzidenzen $\hat{K}(\Lambda_1, \Lambda_2)$ | | | | | | |
|---------------|---------------------|---------------------|--|-------|------------|---------------|------------|---------------|---------------|
| | | | H_-^6 | d^H | d^δ | d^ϑ | d^α | d^{β^1} | d^{β^2} |
| H_-^6 | 18 (62,1%) | n.s. | 1,00 | 0,72 | 0,59 | 0,55 | 0,48 | 0,52 | 0,48 |
| d^H | 26 (89,7%) | $1,5 \cdot 10^{-5}$ | 0,72 | 1,00 | 0,79 | 0,76 | 0,41 | 0,31 | 0,31 |
| d^δ | 24 (82,3%) | $5,4 \cdot 10^{-4}$ | 0,59 | 0,79 | 1,00 | 0,69 | 0,34 | 0,17 | 0,21 |
| d^ϑ | 19 (65,5%) | n.s. | 0,55 | 0,76 | 0,69 | 1,00 | 0,38 | 0,34 | 0,31 |
| d^α | 9 (31,0%) | n.s. | 0,48 | 0,41 | 0,34 | 0,38 | 1,00 | 0,62 | 0,66 |
| d^{β^1} | 6 (20,1%) | $2,3 \cdot 10^{-3}$ | 0,52 | 0,31 | 0,17 | 0,34 | 0,62 | 1,00 | 0,69 |
| d^{β^2} | 9 (31,0%) | n.s. | 0,48 | 0,31 | 0,21 | 0,31 | 0,66 | 0,69 | 1,00 |

Tab. 5.4: Übersicht über die Untersuchung der directionalen Kopplungen zwischen der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre. Für die verschiedenen Maße ist die Anzahl Patienten angegeben, bei denen die ipsilaterale Hemisphäre als die treibende identifiziert wurde. Die dazugehörigen Signifikanzen wurden anhand einer Binomialverteilung $B(P, a, b)$ mit *a priori* Wahrscheinlichkeiten $a = b = 0,5$ für die $P = 29$ Patienten erhalten, die sich aus der Nullhypothese ergibt, daß keine bevorzugte interhemisphärische Kopplungsrichtung existiert.

5.4 Vorläuferstrukturen epileptischer Anfälle

Das Auftreten epileptischer Anfälle stellt nicht nur einen erheblichen Verlust an Lebensqualität bei Erkrankten dar. Zusätzlich sind solche Anfälle mit einer akuten Gefährdung der Patienten verbunden, da es aufgrund des oft mit den Anfällen einhergehenden Kontrollverlustes zu schweren Verletzungen kommen kann. Eine Vorhersage von epileptischen Anfällen wäre hier von großem Nutzen und würde zudem die Therapiemöglichkeiten erheblich verbessern [Elg01]. Von besonderem Interesse im Hinblick auf eine Automatisierung wäre dabei die Extraktion von Anfallsvorboten aus dem EEG. In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Algorithmen entwickelt, die hierauf abzielen. Ein aktueller Überblick über dieses umfangreiche Gebiet ist in [LMO⁺07, MAEL07] gegeben.

Erste Arbeiten zur Vorhersagbarkeit von epileptischen Anfällen unter Verwendung von EEG-Zeitreihen wurden in den 1970er Jahren veröffentlicht [VW75]. Bei der folgenden Intensivierung der Forschungsbemühungen in den 1980er Jahren wurden zunächst Verfahren aus der linearen Zeitreihenanalyse eingesetzt. Bekannte Beispiele sind Methoden zur autoregressiven Modellierung [RGB81], bei denen Parameteränderungen einige Sekunden vor epileptischen Anfällen beobachtet wurden, oder spektralanalytische Methoden [SGM82], mit denen Veränderungen im Leistungsspektrum des EEG Minuten vor Anfällen beobachtet wurden. In einer weiteren Untersuchung wurde von einer abnehmenden Häufigkeit *epileptischer Spikes* vor Anfällen berichtet [LLEC83], was jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte [KMMS91]. Schließlich wurden ab den frühen 1990er Jahren vermehrt Methoden aus der nichtlinearen Zeitreihenanalyse verwendet. Zu Beginn wurden hierbei ausschließlich univariate Kenngrößen wie etwa der größte Ljapunow-Exponent [ISZW90, IOSS94] verwendet. Hierbei wurde von einem Abfall dieser Größe Minuten vor epileptischen Anfällen berichtet, was als „weniger chaotisches“ Verhalten interpretiert wurde. Erste systematische Studien an größeren Patientengruppen folgten unter Verwendung der Korrelationsdimension [LE95, LE98, EL98] und der *Korrelationsdichte* [MAL⁺98]. Dabei wurde von einem Abfall der Komplexität in der hirnelektrischen Aktivität bis zu Minuten vor Anfällen berichtet. In weiteren Studien fand eine zunehmende Anzahl von univariaten Methoden der nichtlinearen Zeitreihenanalyse Anwendung, etwa die *dynamical similarity* [LMBV99, LAM⁺00, LMN⁺01b, NML⁺02]. Das Absinken dieser Größe, von dem in diesen Studien vor Anfällen berichtet wurde, deutet auf Veränderungen der dem EEG zugrundeliegenden Dynamik hin. Später wurden dann auch bivariate Analyseverfahren verwendet, etwa solche, die auf der Differenz zwischen den größten Ljapunow-Exponenten von zwei Zeitreihen basieren [IPSS01], aber auch und insbesondere Synchronisationsmaße [AGLE99, MLDE00, LMN⁺01a, Mor03]. Dabei wurde in vielen Fällen vor epileptischen Anfällen von einem Absinken der Synchronisation zwischen manchen Gehirnregionen berichtet. Auf den ersten Blick entspricht dieses nicht der intuitiven Erwartung, da die hirnelektrische Aktivität während Anfällen über große Regionen stark synchronisiert ist (vgl. Abb. 5.3). Diese Abschwächung der Wechselwirkung war teilweise bereits mehrere Stunden vor den Anfällen zu beobachten. Dieser Hinweis auf die Existenz eines Voranfallszustandes (im Folgenden auch präiktaler Zustand genannt) konnte allerdings bisher nicht für die Entwicklung eines prospektiv arbeitenden Warnsystems genutzt werden. Viele der vorgeschlagenen Verfah-

| Pat. | Lokalisation / Läsion | Fokale Hemisphäre | Aufnahmedauer [d] | # Anfälle | # Kontakte |
|------|---|----------------------|-------------------|-----------|------------|
| A | Temporo-mesial AHS | links | 4,44 | 10 | 48 |
| B | Temporo-okzipital Hamartom | rechts | 1,31 | 8 | 40 |
| C | Temporal nichtläsionell | links | 4,43 | 3 | 44 |
| D | Temporal Kavernom | links | 8,13 | 6 | 65 |
| E | Temporo-mesial AHS | rechts | 7,82 | 4 | 60 |
| F | Temporal nichtläsionell | links | 5,90 | 4 | 47 |
| G | Frontal Narben glioneuraler Tumor | links | 5,88 | 6 | 64 |
| H | Temporal | links | 2,55 | 4 | 48 |
| I | Temporo-mesial AHS | links | 10,7 | 6 | 76 |

Tab. 5.5: Überblick über die Daten der Patienten, die für die Untersuchung von Vorläuferstrukturen epileptischer Anfälle verwendet wurden. Die mit AHS gekennzeichneten Patienten litten an einer Ammonshornsklerose.

ren hielten einer Überprüfung mit statistischen Methoden nicht stand, falls mit diesen nicht nur die Sensitivität der Verfahren auf Voranfallsereignisse, sondern auch die Spezifität der von ihnen ausgelösten Alarme überprüft wurde. Ein weiteres Problem war die häufige Verwendung von *a posteriori* Informationen, beispielsweise indem die besten Kanalkombinationen ausgewählt wurden oder Parameter im Hinblick auf eine gute Vorhersageperformance optimiert wurden und somit ein erhebliches Potential für eine *in-sample* Optimierung bestand. Aus diesen Gründen hat sich der Schwerpunkt der Forschung in letzter Zeit weg vom Anspruch der Vorhersage von epileptischen Anfällen hin zur Festlegung von statistischen Kriterien für die Validierung von potentiellen Vorhersageverfahren verlagert [AMK⁺03, MKR⁺05, KAM⁺04, SMB⁺06].

Im vorliegenden Abschnitt soll der Frage nachgegangen werden, ob die in früheren Untersuchungen gefundenen Veränderungen in der Stärke der Synchronisation zwischen verschiedenen Gehirnregionen auf bestimmte Frequenzbereiche der hirnelektrischen Aktivität eingegrenzt werden kann. Aus diesem Grund wurden hier keine zustandsraum-basierten Maße verwendet, sondern ausschließlich die verschiedenen Phasenkohärenzmaße. Hierbei wurde hypothesenfrei vorgegangen, es wurden also keine Forderungen nach Anstieg oder Abfall der Kopplungsstärke vor Anfällen gestellt. Zudem wurden hier im

Gegensatz zu früheren Untersuchungen keine Kanäle *a posteriori* ausgewählt, sondern es wurden sämtliche verfügbare Informationen einbezogen. Ein wichtiger Aspekt, der hier zudem untersucht wurde, betrifft die relativen Lagen der Kanäle aus denjenigen Kombinationen, bei denen vor Anfällen signifikante Veränderungen in der Kopplung zwischen den entsprechenden Gehirnregionen auftraten, zueinander und zum epileptischen Fokus. Falls räumliche Korrelationen mit der Lage des Fokus bestehen, könnte dieses möglicherweise für eine Vorauswahl verwendet werden, die insbesondere den Aufwand zur statistischen Validierung von Verfahren zur Vorhersage von epileptischen Anfällen erheblich vermindern könnte. Der entgegengesetzte Fall wäre ein starker Hinweis auf ein epileptisches Netzwerk, das über den Fokus hinaus im Gehirn wirkt. Ebendies könnte auch aus möglichen räumlichen Korrelationen der Kanäle untereinander geschlossen werden.

Weiter wurden im Hinblick auf die Entwicklung von Methoden zur Auswahl relevanter Kanäle Kombinationen mit statistisch signifikanten Veränderungen sowohl hinsichtlich ihrer absoluten wie ihrer relativen Lage analysiert.

Zunächst wird im Folgenden ein Überblick über die verwendeten Daten sowie über die Berechnung der Maße gegeben. Anschließend werden die verschiedenen Evaluierungsschemata, die verwendet wurden, sowie die zur statistischen Validierung verwendete Methode der Anfallszeitensurrogate vorgestellt. Schließlich werden im letzten Teilabschnitt die Ergebnisse der Untersuchungen vorgestellt.

5.4.1 Methoden

5.4.1.1 Berechnung der Maße und Datenbasis

Für die hier durchgeführte Untersuchung wurde die mittlere Phasenkohärenz verwendet. Dabei wurden, wie schon in den vorhergehenden Abschnitten, Phasenzeitreihen basierend auf Hilbert- und Wavelettransformationen verwendet. Die Frequenzbänder entsprachen den in Tabelle 5.1 angegebenen. Auch hier wurden die Zeitreihen in nicht überlappende Segmente mit je 4096 Datenpunkten unterteilt. Da die hier verwendeten EEG mit 200 Hz abgetastet wurden (Bandpaßfilterung zwischen 0,3 und 70 Hz, 12 dB/oct.), entspricht dieses einer Dauer von 20,48 Sekunden. Wie bereits erwähnt, wurden die Maßprofile für alle nichtredundanten Kanalkombinationen berechnet. Die erhaltenen Werte wurden in zwei Gruppen unterteilt: präiktale, bei denen die zugrundeliegenden Zeitreihen zu Zeitpunkten aufgezeichnet wurden, die höchstens im zeitlichen Abstand s vor dem nächsten Anfall lagen. Die übrigen waren dann als interiktal definiert. Für diese Untersuchung wurden präiktale Dauern von $s_1 = 120$ Minuten und $s_2 = 240$ Minuten angenommen [IPSS01, LEE⁺01, MLDE00, MKA⁺03, MAK⁺03]. Oftmals treten Anfälle weniger als eine vollständige präiktale Dauer nach Beginn einer EEG-Aufzeichnung oder auch nach vorhergehenden Anfällen auf, was jedoch nicht relevant für die untersuchte Fragestellung ist. Daten aus präiktalen Phasen, die nicht die volle Dauer s_i , $i = 1, 2$ hatten, wurden somit in die Analysen mit einbezogen. Zusätzlich wurden die Analysen von EEG-Zeitreihen verworfen, die während und weniger als 30 Minuten nach einem Anfall aufgezeichnet wurden. Die Menge der inter- und präiktalen Werte wurde anschließend

mit Hilfe der Receiver-Operating-Charakteristik [Wei01] auf ihre statistische Trennbarkeit hin untersucht.

Insgesamt wurden EEG von 9 Patienten untersucht, bei denen quasikontinuierliche Aufnahmen mit Dauern zwischen einem und zehn Tagen vorlagen. Die Anzahl der Elektroden pro Patient schwankte zwischen 40 und 76. Pro Patient traten während der Aufnahmen zwischen drei und zehn Anfälle auf, die einen zeitlichen Abstand größer als 30 Minuten zum jeweils vorhergehenden hatten und somit verwendet werden konnten. Eine Übersicht über die Daten der einzelnen Patienten ist in Tabelle 5.5 gegeben. Aufgrund der Aufzeichnungsdauern der verwendeten EEG-Zeitreihen war eine visuelle Überprüfung auf Artefakte nicht möglich. Stattdessen wurde eine automatisierte Artefakt detektion verwendet. Hierzu wurden die einzelnen Segmente der Zeitreihen auf Bereiche untersucht, in denen das EEG konstante Werte (sogenannte Plateaus) aufweist. Segmente, die Plateaus von mehr als 40 Datenpunkten Länge oder eine Gesamtzahl Datenpunkte in Plateaus aufwiesen, die größer als 1000 war, wurden vollständig verworfen (auch die nicht-betroffenen Kontakte, vgl. [MKR⁺05]).

5.4.1.2 ROC-Statistik

Die Receiver-Operating-Charakteristik (ROC) [Wei01] ist eine statistische Methode zur Quantifizierung der Trennbarkeit der Verteilungen von zwei Meßgrößen. Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Verfahren wie etwa dem Kolmogorov-Smirnov-Test ist, daß die Trennung der Verteilungen auf der Untersuchung von Sensitivität und Spezifität basiert, die insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Vorhersageverfahren wichtige Kenngrößen darstellen.

Die Trennbarkeit der Verteilungen wird mit Hilfe eines Schwellwerts quantifiziert, der kontinuierlich variiert wird. Für jeden möglichen Schwellwert werden die Sensitivität (im vorliegenden Fall der relative Anteil korrekt als präiktal klassifizierter Maßwerte an den insgesamt als präiktal klassifizierten Werten) gegen 1 minus der Spezifität (im vorliegenden Fall der relative Anteil korrekt als interiktal klassifizierter Maßwerte an den insgesamt interiktal klassifizierten Werten) aufgetragen (vgl. Abb. 5.15). Für die Klassifikationen muß vorher festgelegt werden, ob im Allgemeinen präiktal höhere oder niedrigere Werte erwartet werden. Als Maß für die Trennbarkeit der Verteilungen wird die Fläche unter der sich ergebenden ROC-Kurve, die ROC-Fläche, verwendet. Gleiche Verteilungen ergeben eine ROC-Fläche von 0,5, welche mit zunehmend unterschiedlichen Verteilungen ansteigt oder abfällt. Bei disjunkten Verteilungen hat die zugehörige ROC-Fläche den Wert 0 oder 1 je nachdem, welche Hypothese für die Definitionen von Sensitivität und Spezifität verwendet wurde³. In der folgenden Untersuchung wurden jeweils beide Hypothesen (kleinere oder größere präiktale Maßwerte im Vergleich zu interiktalen, im Folgenden H1 und H2 genannt) untersucht und die mit dem jeweils größeren ROC-Flächenwert ausgewählt, so daß sich immer Flächenwerte $\geq 0,5$ ergaben.

³Bei Umkehrung der Definition wird ein ROC-Flächenwert erhalten, dessen Differenz zu 0,5 im Vergleich zu vorher nur sein Vorzeichen umkehrt

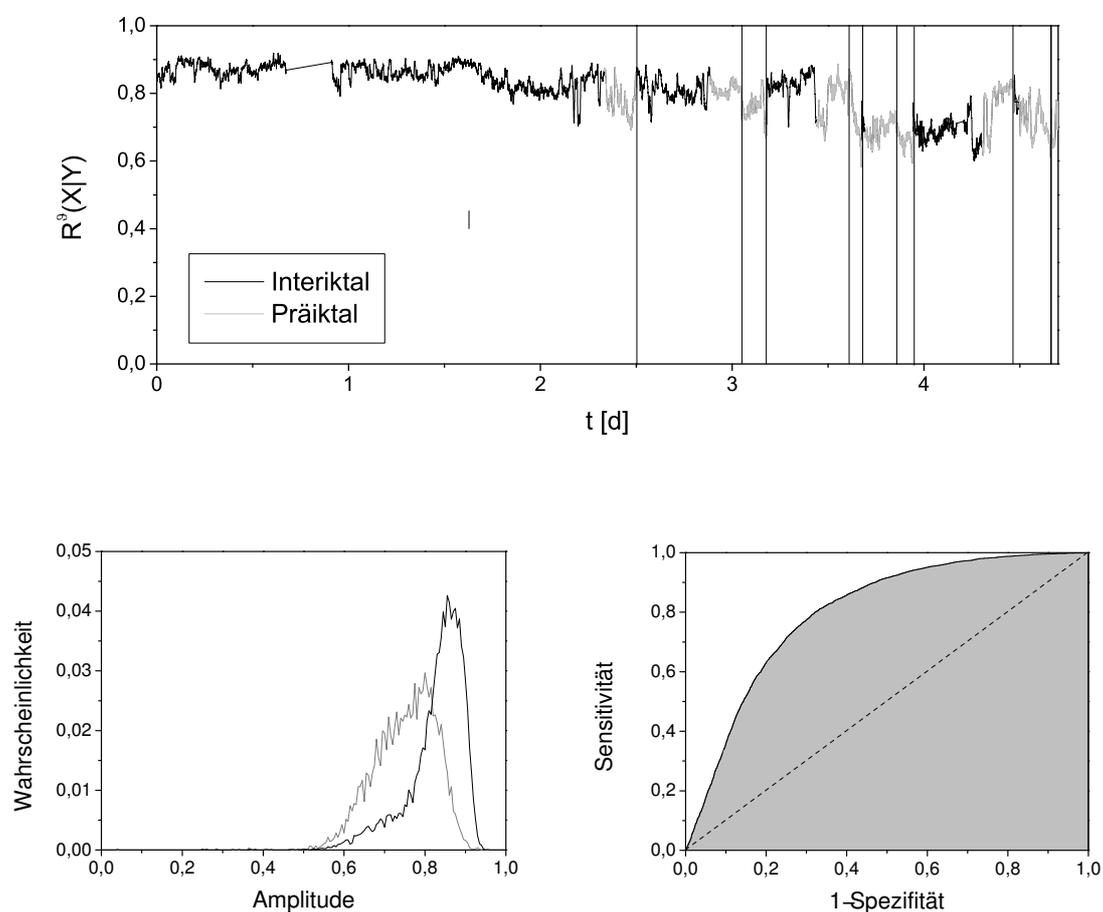


Abb. 5.15: Prinzip der Receiver-Operating-Charakteristik. Oben ist der zeitliche Verlauf des Maßes $R^\theta(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ für eine gewählte Kanalkombination eines Patienten gezeigt. Die interiktalen Werte sind schwarz, die präiktalen Werte grau dargestellt (bei einer angenommenen präiktalen Phase von 240 Minuten). Zusätzlich sind noch die Anfallszeitpunkte mit senkrechten Linien markiert. Zunächst werden die Verteilungen aller interiktalen und präiktalen Werte erstellt (unten links). Diese überlappen teilweise, sind jedoch nicht identisch. Die Quantifizierung der Trennbarkeit erfolgt über die Berechnung der ROC-Fläche (unten rechts). Der hier erhaltene Wert betrug 0,8. Das Verfahren kann zur Trennung beliebiger Verteilungen verwendet werden, beispielsweise auch zwischen den prä- und interiktalen Verteilungen *aller* Kanalkombinationen.

5.4.1.3 Verwendete Evaluierungen

Für die vorliegende Untersuchung wurden Evaluierungsschemata verwendet, die in früheren Untersuchungen definiert wurden [MKR⁺05]. Diese werden im folgenden Abschnitt noch einmal motiviert und beschrieben.

- E1 (Alle Kanalkombinationen, alle Anfälle): Um zu untersuchen, ob Veränderungen in den globalen Kopplungen der verschiedenen Gehirnregionen auftreten, werden zunächst Verteilungen der interiktalen und präiktalen Maßwerte aus den Maßprofilen aller Kanalkombinationen erstellt. In diesem Fall sind hohe ROC-Flächenwerte nur für Fälle zu erwarten, in denen in allen Kanalkombinationen vor allen Anfällen ähnliche Tendenzen hin zu höheren beziehungsweise niedrigeren Werten auftreten.
- E2 (Beste Kanalkombination, alle Anfälle): In der Literatur wurden präiktale Veränderungen in der Synchronisation meistens nur in bestimmten Kanalkombinationen beschrieben. Aus diesem Grund werden in diesem Evaluierungsschema die Verteilungen sämtlicher Kanalkombinationen getrennt untersucht und diejenige mit der besten Trennbarkeit (dem größten ROC-Flächenwert) ausgewählt.
- E3 (Jeder Anfall einzeln, statische interiktale Verteilung): Da allgemein nicht angenommen werden kann, daß die bei einem Patienten auftretenden Anfälle immer identische Ursachen haben, kann eine gleiche Trennbarkeit der Verteilungen mit einer bestimmten Kanalkombination nicht für alle Anfälle angenommen werden. Aus diesem Grund wird noch für jeden einzelnen Anfall eines Patienten die Trennbarkeit zwischen der zugehörigen präiktalen Verteilung und der gesamten interiktalen Verteilung untersucht. Auch hier wird anschließend die beste Kanalkombination ausgewählt.
- E4 (Jeder Anfall einzeln, adaptive interiktale Verteilung): Um zusätzlich noch zeitliche Änderungen in der Dynamik des Gehirns zu berücksichtigen⁴, wird schließlich noch für jeden Anfall die präiktale Verteilung der Maßwerte für jede Kombination mit der Verteilung des direkt vorhergehenden interiktalen Abschnitts verglichen. Letzterer beginnt 30 Minuten nach dem vorhergehenden Anfall und endet in dem vorher als präiktal definierten zeitlichen Abstand vor dem betreffenden Anfall. Wieder wird die beste Kanalkombination ausgewählt. Falls ein interiktaler Abschnitt aufgrund der zeitlichen Nähe mehrerer Anfälle nicht eine Datenpunktzahl von mindestens $0,2s_i$, $i = 1, 2$, aufwies, wurde der betreffende Anfall verworfen.

5.4.1.4 Anfallszeitensurrogate

Da, wie im vorhergehenden Abschnitt bereits erwähnt, die erhaltenen ROC-Flächenwerte per Definition größer oder gleich 0,5 sind, kann aus diesen zunächst keine Aussage über

⁴Diese können vielfältige Ursachen haben, etwa zirkadiane Rhythmen oder Veränderungen in der Medikation des Patienten.

| Schema | Maß | Hypothese | s [min] | Patienten | | | | | |
|--------|---------------|-----------|------------|-----------|---|---|---|---|---|
| | | | | A | B | C | F | G | H |
| E1 | R^H | H1 | 120 240 | | * | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | |
| | R^δ | H1 | 120 240 | | * | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | |
| | R^θ | H1 | 120 240 | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | |
| | R^α | H1 | 120 240 | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | |
| | $R^{\beta 1}$ | H1 | 120 240 | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | |
| | $R^{\beta 2}$ | H1 | 120 240 | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | |

Tab. 5.6: Überblick über die statistisch signifikanten (mit einem Stern markiert) präiktalen Veränderungen für das Schema E1. Diese deuten auf globale (in vielen Kanalkombinationen beobachtbare) Änderungen der Kopplungsstärken zwischen verschiedenen Regionen vor allen Anfällen hin.

ihre statistische Signifikanz gemacht werden. Insbesondere sind alleine durch die verwendeten Optimierungen, etwa der Auswahl der besten Kanalkombination, hohe Flächenwerte zu erwarten. Diese können aber allein aus statistischen Schwankungen in den Maßprofilen resultieren. Um dieses auszuschließen, wird das in [AMK⁺03] vorgestellte Verfahren verwendet, das auf folgender Nullhypothese basiert:

Der Übergang vom interiktalen Zustand in einen epileptischen Anfall ist abrupt. Ein präiktaler Übergang existiert nicht.

Zur Überprüfung der Nullhypothese wird ein Surrogattest durchgeführt. Hierfür werden für jeden Patienten 19 Anfallszeitensurrogate erstellt, indem für jedes Surrogat die Intervalle zwischen den epileptischen Anfällen zufällig permutiert werden (das Intervall zwischen dem Beginn der Aufzeichnung und dem ersten Anfall geht dabei auch in die Permutation ein). Die Evaluierungsschemata E1 bis E4 werden nun mit jedem Surrogat erneut durchgeführt. Die Nullhypothese kann bei 19 Surrogaten mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ verworfen werden [SS00], falls der mit den echten Anfallszeiten für das jeweilige Schema erhaltene ROC-Flächenwert größer ist als alle mit Surrogat-Anfällen erhaltenen ROC-Flächenwerte. Ein Vorteil dieser Methode, etwa im Vergleich mit vollständig randomisierten Surrogat-Anfallszeiten, ist der Erhalt von statistischen Eigenschaften der Verteilungen. So ist etwa beim Schema E4 die Verteilung der Längen der adaptiven interiktalen Abschnitte erhalten.

5.4.2 Ergebnisse

Für das Evaluierungsschema E1 sind die für die analysierte Patientengruppe erhaltenen Ergebnisse in Tabelle 5.6 gezeigt. Für die untersuchten Patienten sind dort diejenigen Kombinationen von Maß, Hypothese, und angenommener präiktaler Dauer, für die die Maßamplituden präiktal signifikant von den interiktalen abweichen, mit einem Stern markiert. Aufgrund der großen Datenmengen, die bei den Patienten D, E und I vorlagen, war eine Berechnung der ROC-Werte mit den für die Untersuchungen verfügbaren Computern für dieses Schema nicht möglich. Nur bei den Patienten B und F waren signifikante präiktale Veränderungen zu beobachten, was darauf schließen läßt, daß solche Veränderungen der Synchronisation nicht auf großen räumlichen Skalen im Gehirn stattfinden. Beim Patienten B war in zwei Fällen, je einmal im δ -Band und einmal breitbandig, verringerte Synchronisation vor Anfällen zu beobachten. Hingegen war die Synchronisation beim Patienten F in beiden Fällen, in denen sie signifikant verändert war (einmal im δ und einmal im ϑ -Band), höher als im interiktalen Intervall. Somit waren drei der insgesamt vier Veränderungen im niederfrequenten Bereich zu beobachten (δ - und ϑ -Band).

Für das Schema E2 sind die Ergebnisse in Tabelle 5.7 gezeigt. Bei vier der Patienten waren insgesamt achtzehn signifikante Veränderungen der Synchronisation zu beobachten. Da mit diesem Schema Veränderungen in einzelnen Kanalkombinationen erfaßt wurden, war diese im Vergleich zum ersten Schema deutlich höhere Zahl zu erwarten. Sieben der beobachteten signifikanten Veränderungen traten in niederfrequenten Bändern (δ , ϑ , α)

| Schema | Maß | Hypothese | s [min] | Patienten | | | | | | | | | |
|---------------|---------------|-----------|-----------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | |
| E2 | R^H | H1 | 120 | | * | | | | | | | | |
| | | | 240 | | * | | | | | | | | |
| | H2 | 120 | | | | | | | | | | | |
| | | 240 | | | | | | | | | | | |
| | R^δ | H1 | 120 | * | * | | | | | | | | |
| | | | 240 | | | | | | | | | | |
| | H2 | 120 | | | | | | | * | | | | |
| | | 240 | | | | | | | | | | | |
| | R^ϑ | H1 | 120 | | | | | | | | | | |
| | | | 240 | * | | | | | | * | | | |
| | H2 | 120 | | | | | | | | | | | |
| | | 240 | * | | | | | | | | | | |
| | R^α | H1 | 120 | | | | | | | | | | |
| | | | 240 | | | | | | | | | | |
| | H2 | 120 | | | | | | | | | * | | |
| | | 240 | | | | | | | | | | | |
| | $R^{\beta 1}$ | H1 | 120 | | | | | | | * | | | |
| | | | 240 | | | | | | | * | | | |
| H2 | 120 | | | | * | | | | * | | | | |
| | 240 | * | | | | | | | | | | | |
| $R^{\beta 2}$ | H1 | 120 | | | | | | | * | | | | |
| | | 240 | | | | | | | | | | | |
| H2 | 120 | | | | * | | | | | | | | |
| | 240 | * | | | | | | | * | | | | |

Tab. 5.7: Überblick über die statistisch signifikanten (mit einem Stern markiert) präiktalen Veränderungen für das Schema E2. Diese deuten auf Änderungen der Kopplungsstärke zwischen spezifischen Gehirnregionen vor allen Anfällen hin.

| Schema | Maß | Hypothese | s [min] | Patienten | | | | | | | | | |
|--------|---------------|-----------|------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | |
| E3 | R^H | H1 | 120 240 | * | | | | | | | | * | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | R^δ | H1 | 120 240 | * | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | * | | | | | | | | | |
| | R^θ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | | | | | |
| | R^α | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | $R^{\beta 1}$ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | * | | | | | | | | | |
| | $R^{\beta 2}$ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | * | |
| | | H2 | 120 240 | * | | | | | | | | | |

Tab. 5.8: Überblick über die statistisch signifikanten (mit einem Stern markiert) präiktalen Veränderungen für das Schema E3. Diese deuten auf Änderungen der Kopplungsstärke zwischen spezifischen Gehirnregionen vor bestimmten Anfällen im Vergleich zu allen interiktalen Intervallen hin.

auf, neun bei höheren Frequenzen (β_1 , β_2). Die übrigen zwei waren über den gesamten Frequenzbereich zu beobachten. Im niederfrequenten Bereich waren vier von sieben signifikanten Veränderungen durch einen Abfall der Synchronisation vor Anfällen gekennzeichnet. Im hochfrequenten Bereich traf dieses nur für drei der neun beobachteten signifikanten Veränderungen zu.

Für das Schema E3 (vgl. Tab. 5.8) waren bei drei der Patienten insgesamt acht statistisch signifikante präiktale Veränderungen zu beobachten. Dabei war wieder kein stärkerer Effekt in niedrigen oder hohen Frequenzbändern festzustellen (niederfrequent: fünf, hochfrequent: drei). Eine Tendenz zu höherer oder niedrigerer Synchronisation konnte weder insgesamt noch in den verschiedenen Bändern beobachtet werden.

Schließlich sind die Ergebnisse für das adaptive Schema E4 in der Tabelle 5.9 gezeigt. Hier waren bei drei Patienten insgesamt neun signifikante präiktale Veränderungen der Synchronisation zu beobachten. Diese waren in sieben Fällen in niederfrequenten Bändern zu beobachten. Zudem war in sieben Fällen eine Tendenz zu erhöhter Synchronisation vor Anfällen zu beobachten.

Insgesamt ergab sich aus der Anwendung der beschriebenen Schemata E1-E4 auf frequenzabhängige Phasensynchronisationsmaße kein einheitliches Bild. Statistisch signifikante Veränderungen waren bei acht der untersuchten neun Patienten (beim Patienten G konnten keine Veränderungen gefunden werden) in mindestens einem der vier Schemata zu finden, jedoch konnten keine Tendenzen hin zu bestimmten Frequenzbereichen festgestellt werden. Von den insgesamt neununddreißig signifikanten Veränderungen waren nur vier mit dem Schema E1 zu beobachten. Veränderungen traten somit in den meisten Fällen nicht global auf. Von den übrigen fünfunddreißig entfallen achtzehn auf das Schema E2, was vor allem auf die anspruchsvollere Validierung für die Schemata E3 und E4 zurückzuführen ist (durch die Selektion des Voranfalls-Zustandes, für den die ROC-Fläche maximal ist, zusätzlich zur besten Kanalkombination, werden auch bei Surrogaten hohe ROC-Flächenwerte erreicht). In siebzehn Fällen war präiktal eine niedrigere Synchronisation zu beobachten als interiktal, in zweiundzwanzig Fällen nahm die Synchronisation vor Anfällen zu. Dieses deutet darauf hin, daß auch hier keine prinzipielle Tendenz zu einem der beiden Fälle existiert.

Die Verteilung der signifikanten Veränderungen auf die verschiedenen Frequenzbereiche waren wie folgt:

- Hilbert: sechs
- δ -Band: neun
- θ -Band: sieben
- α -Band: drei
- β_1 -Band: sechs
- β_2 -Band: acht

| Schema | Maß | Hypothese | s [min] | Patienten | | | | | | | | | |
|--------|---------------|-----------|------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | |
| E4 | R^H | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | | | | | |
| | R^δ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | * |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | * | | | | | |
| | R^θ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | | | | | |
| | R^α | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | * |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | | | | | |
| | $R^{\beta 1}$ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | $R^{\beta 2}$ | H1 | 120 240 | | | | | | | | | | |
| | | H2 | 120 240 | | | | * | | | | | | * |

Tab. 5.9: Überblick über die statistisch signifikanten (mit einem Stern markiert) präiktalen Veränderungen für das Schema E4. Diese deuten auf Änderungen der Kopplungsstärke zwischen spezifischen Gehirnregionen vor bestimmten Anfällen im Vergleich zum vorhergehenden interiktalen Intervall hin.

Eine Tendenz zu Veränderungen in bestimmten Frequenzbändern war somit nicht festzustellen. Dieses galt ebenso für eine hypothetische Tendenz zu Veränderungen in bestimmten Bändern in Abhängigkeit vom Epilepsietyp: dreizehn signifikante Veränderungen waren bei den drei Patienten mit mesialer Temporallapenepilepsie (A, E, I) zu beobachten. Davon waren acht im niederfrequenten Bereich und fünf im höherfrequenten. Bei den übrigen Patienten, die temporale Epilepsien aufwiesen (B, C, D, F, G, H), waren von zwanzig beobachteten signifikanten Veränderungen elf im niederfrequenten und neun im höherfrequenten Bereich. Auffällig ist jedoch, daß nur in drei Fällen Veränderungen im α -Band festzustellen waren.

Eine wichtige und bis jetzt nicht geklärte Frage ist die nach einer möglichen *a priori* Auswahl relevanter Kanalkombinationen. Insbesondere im Hinblick auf die Untersuchung von Synchronisationsphänomenen ergibt sich hieraus auch die Frage nach der Position und dem Abstand von zu relevanten Kombinationen gehörigen Kontakten. Diese sind in Tabelle 5.10 gezeigt. Dort sind zunächst für alle Patienten die Kanalkombinationen aufgelistet, bei denen signifikante präiktale Veränderungen auftraten. Diese wurden anschließend jeweils einer von drei Gruppen zugewiesen. Zur ersten gehörten die Kombinationen, deren beiden Kontakte auf der selben Elektrode lagen. Für diese läßt sich zusätzlich ihr Abstand direkt angeben. Zur zweiten Gruppe gehören Kanalkombinationen, deren Kontakte zwar zu verschiedenen Elektroden gehören, aber räumlich benachbarte Strukturen erfassen (vgl. Abb. 5.1 und 5.2). Der dritten Gruppe wurden schließlich die Kombinationen von in entfernten Gehirnstrukturen befindlichen Elektroden zugewiesen. In Tabelle 5.10 ist außerdem noch angegeben, ob sich die zu den verschiedenen Kombinationen gehörigen Kontakte beide in der ipsi- oder in der kontralateralen Hemisphäre befanden. Aus Tabelle 5.10 ist zu ersehen, daß in vierundzwanzig von fünfunddreißig Fällen signifikanter präiktaler Veränderung beide Kanäle in der selben Struktur lagen. Zudem waren die Kontakte in siebzehn dieser vierundzwanzig Fälle direkt benachbarte, in weiteren sechs Fällen lag nur ein weiterer Kontakt zwischen ihnen. Von den übrigen elf Kombinationen befanden sich die Kanäle in sechs Fällen in benachbarten und in fünf Fällen in entfernten Gehirnstrukturen. Somit war eine klare Tendenz zu präiktalen Veränderungen in der Synchronisation von unmittelbar benachbarten Gehirnregionen festzustellen. In neunzehn Fällen befanden sich beide Kanäle in der ipsilateralen Hemisphäre und in dreizehn Fällen in der kontralateralen. In drei Fällen befand sich je ein Kanal in der ipsi- und einer in der kontralateralen Hemisphäre. Eine räumliche Korrelation signifikanter Kombinationen mit dem epileptischen Fokus kann somit nicht angenommen werden.

5.5 Physiologisch induzierte räumlich-zeitliche Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt werden sowohl räumliche als auch zeitliche Aspekte der Synchronisation im Gehirn von Patienten aufgrund physiologisch induzierter Veränderungen untersucht, die während der Durchführung von verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests [HD90, MSHS⁺97] (VLMT, auch neuropsychologische Tests, im Folgenden NP-

| Patient | Signifik. Komb. | rel. Position | | | Hemisphäre | |
|---------|-----------------|---------------|-------------|-----------|------------|--------|
| | | gleiche | benachbarte | entfernte | ipsi | kontra |
| | | Strukturen | | | | |
| A | TR8-TR9 (2) | 1 | | | | * |
| | TLL2-TLL4 | 2 | | | * | |
| | TBAR2-TR5 | | * | | | * |
| | TBAL1-TBAL2 | 1 | | | * | |
| | TBAL2-TL6 | | * | | * | |
| | TBAL2-TL10 | | * | | * | |
| | TBAR4-TBPR3 | | * | | | * |
| | TBAL2-TBAL3 (2) | 1 | | | * | |
| B | GRD5-GRD6 (3) | 1 | | | * | |
| C | TBPL3-TBPL4 | 1 | | | * | |
| | TBPL4-TLL4 | | * | | * | |
| D | TPBR4-TLR6 | | * | | | * |
| | TL1-IR10 | | | * | | |
| | TL9-TL10 | 1 | | | * | |
| | TR4-TR5 | 1 | | | | * |
| | TBAL3-TBAL4 | 1 | | | * | |
| | TR3-TR5 | 1 | | | | * |
| E | TR4-TL4 | | | * | | |
| F | TBAL1-TBAL2 | 1 | | | * | |
| | TR4-TR6 | 2 | | | | * |
| | TLR3-TLR5 | 2 | | | | * |
| | TR4-TR9 | 5 | | | | * |
| | TLL6-TR5 | | | * | | |
| | TR1-TR2 | 1 | | | | * |
| | TR4-TR6 | 2 | | | | * |
| | TLR3-TLR5 | 2 | | | | * |
| H | GLC3-GLC4 | 1 | | | * | |
| | TBAL2-TBAL3 | 1 | | | * | |
| I | TBPL4-OL6 | | | * | * | |
| | TL1-TL3 | 2 | | | * | |
| | TLL4-TL9 | | | * | * | |

Tab. 5.10: Kanalkombinationen der einzelnen Patienten, für die signifikante präiktale Veränderungen im ECoG beziehungsweise SEEG auftraten. Bei mehrfach vorkommenden Kombinationen ist in Klammern angegeben, wie oft dieses der Fall war. Zusätzlich sind ihre relativen Positionen angegeben: falls sie sich in der gleichen Struktur befanden, ist ihr Abstand in Anzahl Kontakten in der entsprechenden Spalte angegeben. Wenn sich die betreffenden Kontakte in benachbarten oder entfernten Strukturen befanden, ist dieses durch einen Stern in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet. Schließlich ist in der gleichen Weise angegeben, ob sich die Kombinationen in der ipsi- oder kontralateralen Hemisphäre befanden. Bei den in den Abbildungen 5.1 bzw. 5.2 nicht eingezeichneten Elektroden OL (Pat. I) bzw. IR (Pat. D) handelt es sich um Streifenelektroden, die okzipital links bzw. in der Inselregion rechts platziert waren.

Tests genannt), auftreten. Bei einem solchen Test werden verschiedene Aufgaben vom Patienten durchgeführt. Diese Aufgaben stellen eine Möglichkeit innerhalb der prächirurgischen Diagnostik dar, den Ort und das Ausmaß des epileptischen Herdes aufgrund von Einschränkungen bei sogenannten höheren Gehirnfunktionen (wie etwa Wahrnehmung, Kognition, Sprache oder Emotion) einzugrenzen. Desweiteren bietet sich natürlich auch die Möglichkeit, höhere Gehirnfunktionen unabhängig von der Krankheit zu untersuchen, was in der hier vorgestellten Untersuchung durchgeführt wurde. Während der hier verwendeten NP-Tests führten die Patienten Aufgaben blockweise durch, mit deren Hilfe sowohl das verbale Lern- als auch das Erinnerungsvermögen beansprucht wurde. Die Anfangs- und Endzeitpunkte der verschiedenen Aufgaben waren jeweils exakt bekannt. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, Synchronisation zwischen den Gehirnregionen, in denen das SEEG während des NP-Tests abgeleitet wurde, insbesondere im Hinblick auf mögliche Änderungen in Abhängigkeit von den durchgeführten Aufgaben, zu untersuchen. Die stereotaktisch implantierten Elektroden erfassen die Gehirnaktivität des Hippocampus und von Teilen des entorhinalen Kortex (vgl. Abb. 5.4). Diese Strukturen spielen eine wichtige Rolle bei Bildung und Organisation des deklarativen Gedächtnisses [SZM91, ESYB96] sowie des Kurzzeitgedächtnisses [TK00]. Aktuelle Theorien zufolge bildet Ersteres zusammen mit dem prozeduralen Gedächtnis das sogenannte Langzeitgedächtnis. Beim deklarativen Gedächtnis erfolgen die Speicherung und der Abruf von Informationen als aktive, bewußte Handlungen. Im Gegensatz hierzu werden im prozeduralen Gedächtnis bestimmte Verhaltensweisen und Fertigkeiten, wie etwa das Fahrradfahren, abgelegt. Die hippocampale Struktur agiert sowohl beim deklarativen Lernen als auch Erinnern koordinierend bei der Verknüpfung von semantischen Inhalten [HWK⁺99], wobei bei Lernprozessen der Kortex eine größere Rolle spielt als der Hippocampus. Insbesondere für das Kurzzeitgedächtnis spielen der Hippocampus und seine umliegenden Strukturen hingegen eine weit wichtigere Rolle. Die exakten Mechanismen der Informationsverarbeitung innerhalb des Hippocampus sind noch weitgehend unbekannt. Aus verschiedenen Studien geht jedoch hervor, daß während des Abrufens von Inhalten im Hippocampus verstärkte θ -Aktivität auftritt [TK00, WS01]. Zudem existieren Hinweise auf verstärkte Kopplung in hohen Frequenzbändern (ca. 40 Hz) [FKL⁺01] zwischen entorhinalem Kortex und Hippocampus bei der deklarativen Gedächtnisbildung.

In den beiden folgenden Abschnitten werden zunächst die verwendete Datenbasis und der von den Patienten durchgeführte NP-Test vorgestellt. Anschließend werden die Analyseschritte für die Auswertung der bei diesen Tests abgeleiteten EEG erläutert. Insbesondere werden dabei die Größen vorgestellt und motiviert, anhand derer die Änderungen der Richtung beziehungsweise der Stärke der Kopplung zwischen verschiedenen Gehirnregionen während der verschiedenen Testaufgaben quantifiziert werden. Im folgenden Abschnitt werden dann die Ergebnisse der Untersuchung vorgestellt.

5.5.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Untersuchung wurden die SEEG-Daten von 19 Patienten verwendet. Bei vier der Patienten lag ein beidseitiger Fokus vor. Die restlichen hatten in acht Fällen

| Block | | Dauer |
|-----------|--------------------------|--------|
| Pause 1 | Pause (P1) | 10 Min |
| Verbal 1 | Wortflüssigkeit (W) | 3 Min |
| Figural 1 | Figurale Flüssigkeit (5) | 1 Min |
| Pause 2 | Pause (P2) | 5 Min |
| Verbal 2 | Zuhören (Z) | 3 Min |
| Figural 2 | Figurale Flüssigkeit (4) | 1 Min |
| Pause 3 | Pause (P3) | 5 Min |
| Verbal 3 | Lernen (L) | 3 Min |
| Figural 3 | Figurale Flüssigkeit (3) | 1 Min |
| Pause 4 | Pause (P4) | 5 Min |
| Verbal 4 | Abrufen (A) | 3 Min |
| Figural 4 | Figurale Flüssigkeit (2) | 1 Min |
| Pause 5 | Pause (P5) | 10 Min |

Tab. 5.11: Blöcke des neuropsychologischen Tests. In der linken Spalte steht jeweils der Aufgabentyp. Bei den figuralen Aufgaben steht in Klammern jeweils die Anzahl verwendeter Stäbchen (s. Aufgabenbeschreibung).

einen rechtsseitigen und in sieben Fällen einen linksseitigen Fokus.

Während der Durchführung der NP-Tests wurde die SEEG mit einer Frequenz von 173,61 Hz abgetastet, wobei wieder eine Bandpaßfilterung vorgenommen wurde (0.5-85 Hz, 12 dB/oct.).

5.5.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Die bei den NP-Tests durchgeführten Aufgaben sind in Tabelle 5.11 aufgelistet. Außerhalb der Pausen lassen sich die jeweiligen Blöcke figuralen und verbalen Gedächtnisaufgaben zuordnen [Leh99, Arn00]. Die Patienten erhielten für jede Aufgabe Instruktionen, die im Folgenden schematisch wiedergegeben werden:

- **Verbale Aufgaben:**

- *Wortflüssigkeit (W)*: Es sollten so viele verschiedene Worte wie möglich genannt werden, die mit einem bestimmten Buchstaben begannen. Die Anzahl Worte ohne Perseverationen (im Folgenden *W-Score* genannt) wurde protokolliert.
- *Zuhören (Z)*: Es wurden 90 verschiedene Wörter vorgelesen, die der Patient sich nur anhören sollte, *ohne* sie sich zu merken.
- *Lernen (L)*: Es wurde aus einer Menge von 15 Worten jedes in zufälliger Reihenfolge fünfmal wiederholt vorgelesen. Die Wörter sollten sich die Patienten möglichst gut einprägen.

- *Abrufen (A)*: Der Patient sollte versuchen, möglichst viele der vorher gelernten Wörter wiederzugeben. Wie bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe wurde die Anzahl richtig erinnerter Worte ohne Perseverationen (im Folgenden *A-Score* genannt) protokolliert.

- **Figurale Aufgaben:**

- *Figurale Flüssigkeit (F)*: Der Patient sollte versuchen, aus n Stäbchen so viele Figuren wie möglich zu legen. Weiterhin dienten die figuralen Aufgaben der Unterbrechung von in die Pausen möglicherweise andauernden und in den vorhergehenden Aufgaben induzierten Gedächtnis- beziehungsweise Lernprozessen.

- **Pausen (P)**: Die Pausen dienten dazu, das Grundniveau der Aktivität in den untersuchten Gehirnstrukturen zu charakterisieren.

Da im vorliegenden Abschnitt insbesondere die Rolle des Hippocampus und des entorhinalen Kortex beim Lernen beziehungsweise bei der Gedächtnisbildung untersucht werden sollten, wurden von den durchgeführten Aufgaben nur die verbalen untersucht. Als Grundniveau wurde dabei die Kopplung während der initialen Pause angenommen, da diese unabhängig von den durchgeführten Aufgaben war. Bei drei der vier verbalen Aufgaben werden das deklarative oder das Kurzzeitgedächtnis beansprucht: Bei der Wortflüssigkeits-Aufgabe werden bereits vorhandene Gedächtnisinhalte abgerufen (deklarativ); Bei der L-Aufgabe müssen Worte gelernt werden, die bereits nach kurzer Zeit wiedergegeben werden, sie dient zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte (Kurzzeit); Schließlich werden diese bei der A-Aufgabe wiederum abgerufen (Kurzzeit). Die Z-Aufgabe ist als einzige nicht relevant für die Gedächtnisbildung.

5.5.3 Vorgehensweise

Wie in den vorhergehenden Abschnitten wurde auch hier eine Moving-Window-Analyse nicht überlappender SEEG-Segmente mit 4096 Datenpunkten Länge durchgeführt. Für alle Kombinationen aus den für die Ableitung des SEEG verwendeten Tiefenelektroden (vgl. Abb. 5.1) wurden zu jedem Zeitreihenpaar in den verschiedenen, in Tabelle 5.1 definierten, Frequenzbereichen die phasenbasierten Maße zur Messung der Kopplungsstärke beziehungsweise -richtung berechnet. Auf eine Untersuchung der γ -Frequenzbereiche wurde aus den oben genannten Gründen auch hier verzichtet.

Zur Untersuchung von räumlichen und zeitlichen Kopplungen, die während der verschiedenen Aufgaben auftraten, wurden zunächst die berechneten Maße für alle Patienten und Kanalkombinationen getrennt über die Dauer der einzelnen Aufgaben zeitlich gemittelt. Hieraus ergaben sich für jedes Maß $\Lambda(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \Lambda$ jeweils fünf Matrizen $\mathbf{M}(\Lambda, A)$, mit $A \in \{\text{Pause1, Wortflüssigkeit, Figural1, Pause2, Zuhören, Figural2, Pause3, Lernen, Figural3, Pause4, Abrufen, Figural4, Pause5}\}$, deren Einträge $M(\Lambda, A)_{ij}$ die zeitlichen Mittel einer Kanalkombination $(\kappa(i), \kappa(j))$ sind, mit $\kappa(1) = \text{TL1}, \dots, \kappa(10) = \text{TL10}, \kappa(11) = \text{TR1}, \dots, \kappa(20) = \text{TR10}$. Aus den Matrizen wurden Kenngrößen zur Quantifizierung von inter- und intrahemisphärischen Interaktionen eingeführt:

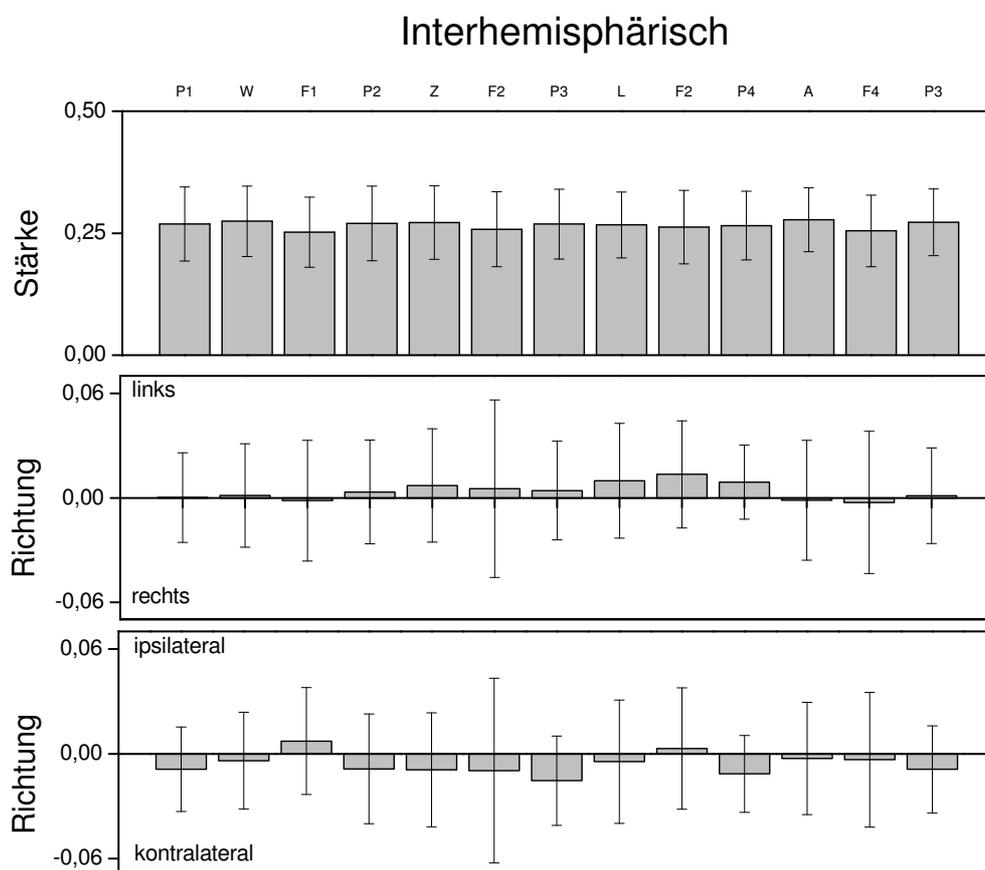


Abb. 5.16: Oben: $InterLR(R^H, A)$; Mitte: $InterLR(d^H, A)$; Unten: $InterIC(d^H, A)$; jeweils über die verschiedenen Aufgaben. Die Größen sind für die einzelnen Aufgaben jeweils über alle Patienten gemittelt. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über die Patienten. Über die Aufgaben ist die Kopplungsstärke nahezu konstant, wobei ein leichter Abfall während der figuralen Aufgaben auffällt. Die Veränderungen in der Kopplungsrichtung zwischen den Hemisphären lassen keine Abhängigkeit von den Aufgaben erkennen.

- intrahemisphärisch links:

$$IntraL(\Lambda, A) = \frac{1}{N_{Intra}} \sum_{i=1}^{10} \sum_{i < j < 11} M(\Lambda, A)_{ij}, \quad (5.5)$$

wobei $N_{Intra} = 45$ die Anzahl nicht-redundanter intrahemisphärischer Kanalkombinationen ist.

- intrahemisphärisch rechts:

$$IntraR(\Lambda, A) = \frac{1}{N_{Intra}} \sum_{i=11}^{20} \sum_{i < j} M(\Lambda, A)_{ij}, \quad (5.6)$$

- intrahemisphärisch ipsilateral:

$$IntraI(\Lambda, A) = \begin{cases} IntraL(\Lambda, A), & \text{Fokus links,} \\ IntraR(\Lambda, A), & \text{Fokus rechts,} \end{cases} \quad (5.7)$$

- intrahemisphärisch kontralateral:

$$IntraC(\Lambda, A) = \begin{cases} IntraR(\Lambda, A), & \text{Fokus links,} \\ IntraL(\Lambda, A), & \text{Fokus rechts,} \end{cases} \quad (5.8)$$

- interhemisphärisch links-rechts:

$$InterLR(\Lambda, A) = \frac{1}{N_{inter}} \sum_{j=1}^{10} \sum_{i=11}^{20} M(\Lambda, A)_{ij}, \quad (5.9)$$

wobei $N_{inter} = 100$ die Anzahl nicht-redundanter interhemisphärischer Kanalkombinationen ist.

- interhemisphärisch ipsilateral-kontralateral:

$$InterIC(\Lambda, A) = \begin{cases} InterLR(\Lambda, A), & \text{Fokus links,} \\ InterLR(\Lambda, A), & \text{Fokus rechts, } \Lambda \text{ symmetrisch,} \\ -InterLR(\Lambda, A), & \text{Fokus rechts, } \Lambda \text{ antisymmetrisch.} \end{cases} \quad (5.10)$$

Angewendet auf die symmetrischen Maße ergaben die so eingeführten Größen die mittleren Kopplungsstärken in SEEG-Zeitreihen Kombinationen von Kanälen, die innerhalb einer Hemisphäre ($IntraL$, $IntraR$, $IntraI$, $IntraC$) beziehungsweise in verschiedenen Hemisphären liegen ($InterLR$, $InterIC$). Bei Patienten mit beidseitigem Fokus

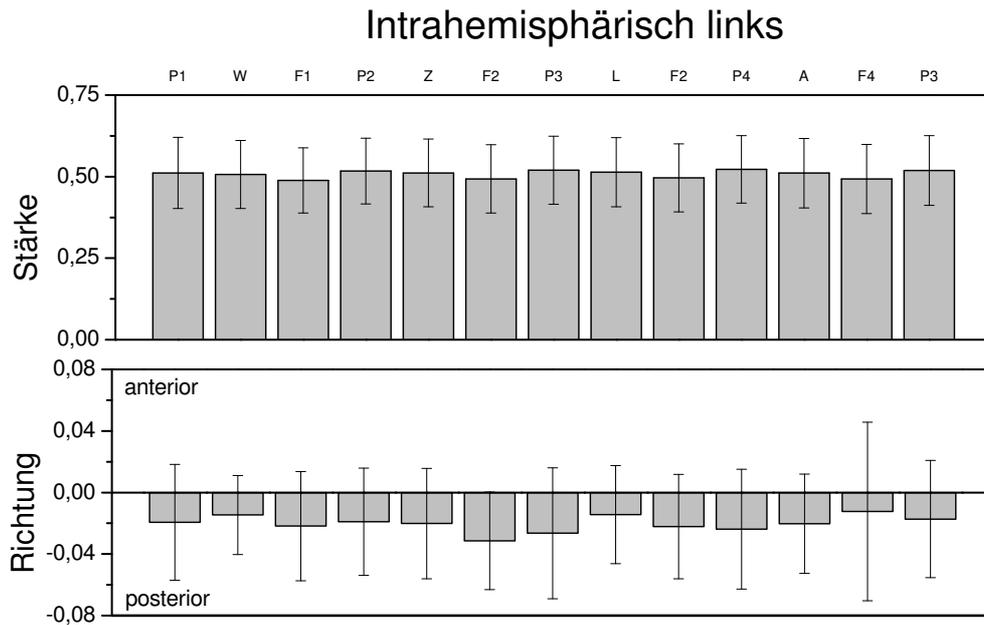


Abb. 5.17: Oben: $IntraL(R^H, A)$; Unten: $IntraL(d^H, A)$; jeweils über die verschiedenen Aufgaben. Die Größen sind für die einzelnen Aufgaben jeweils gemittelt über alle Patienten. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über die Patienten. Über die verschiedenen Aufgaben bleibt die Kopplungsstärke nahezu konstant, wobei auch hier (vgl. Abb. 5.16) ein leichter Abfall während der figuralen Aufgaben zu beobachten ist. Eine Abhängigkeit vom Aufgabentyp ist für die Kopplungsrichtung nicht zu erkennen, wobei jedoch durchgehend ein Treiben vorderer Strukturen durch die hinteren, also des entorhinalen Kortex durch den Hippocampus, zu beobachten ist.

ist $InterIC$ nicht definiert, bei den anderen identisch mit $InterLR$. Für die antisymmetrischen Maße gilt dieses nicht. Die intrahemisphärischen Größen nehmen hier positive Werte an, falls eine bevorzugte Kopplungsrichtung von vorne (anterior) nach hinten (posterior) entlang der Hippocampusachse besteht. Bei den interhemisphärischen Größen werden positive Werte angenommen, wenn im Mittel eine Kopplung von links nach rechts ($InterLR$) beziehungsweise von ipsilateral nach kontralateral ($InterIC$) auftritt.

Zunächst wurden die eingeführten Kenngrößen für alle betrachteten Maße berechnet. Um nach globalen Effekten zu suchen, wurden diese über alle Patienten gemittelt. Aufgrund der hohen Variabilität der Kenngrößen über die Patienten konnten für keinen der untersuchten Frequenzbereiche eindeutige Effekte gefunden werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieser Untersuchung beispielhaft gezeigt, wobei sich auf die Maße R^H und d^H beschränkt wird.

Für eine systematische Untersuchung der zeitlichen Dynamik der während der NP-Tests auftretenden Kopplungen wurden die Kenngrößen auf relative Veränderungen während der verschiedenen verbalen Aufgabentypen untersucht. Hierzu wurde ein Wilcoxon-

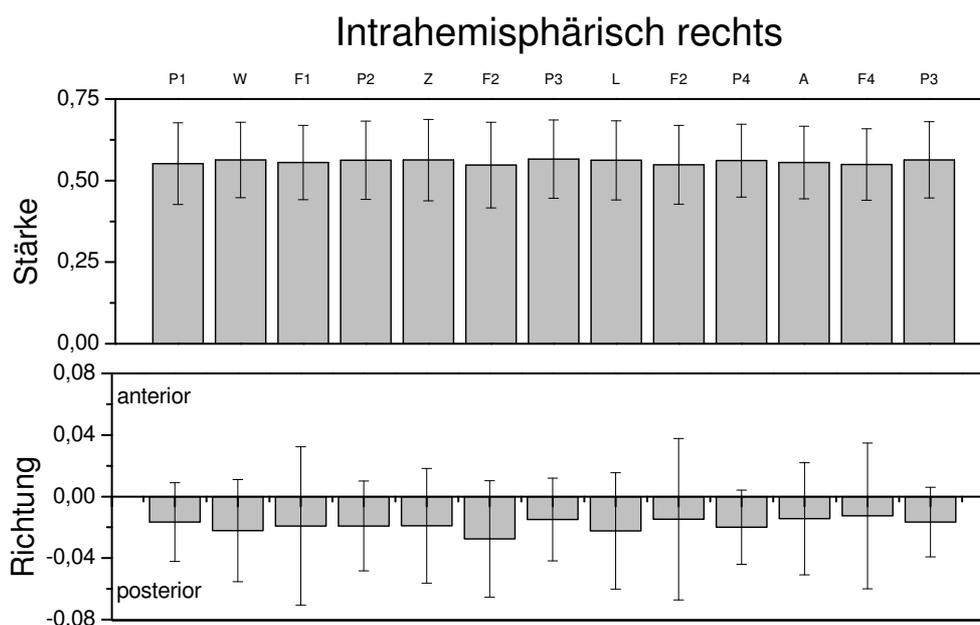


Abb. 5.18: Oben: $IntraR(R^H, A)$; Unten: $IntraR(d^H, A)$; jeweils über die verschiedenen Aufgaben. Die Größen sind für die einzelnen Aufgaben jeweils gemittelt über alle Patienten. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über die Patienten. Über die verschiedenen Aufgaben bleibt die Kopplungsstärke nahezu konstant, wobei auch hier (vgl. Abb. 5.16 und Abb. 5.17) ein schwacher Abfall während der figuralen Aufgaben zu beobachten ist. Eine Abhängigkeit vom Aufgabentyp ist für die Kopplungsrichtung nicht zu erkennen, wobei wie in der linken Hemisphäre durchgehend ein Treiben vorderer Strukturen durch die hinteren, also des entorhinalen Kortex durch den Hippocampus, zu beobachten ist.

Vorzeichen-Rang-Test verwendet, wobei die bei den verschiedenen Aufgaben auftretenden Kenngrößen patientenweise als gepaarte Stichproben verwendet wurden. Für die Berechnung der p -Werte wurde, da keine *a priori*-Informationen über höhere oder niedrigere Kopplungen bei den verschiedenen Aufgaben vorlag, der Test hypothesenfrei durchgeführt. Zum Vergleich mit den Grundniveaus wurde die erste Pause mit in die Untersuchung einbezogen. Weiter wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den definierten Kenngrößen und dem W- beziehungsweise dem A-Score Korrelationen bestanden. Die Signifikanzen solcher möglichen Korrelationen wurden mit Hilfe von Kendalls Konkordanzkoeffizienten ermittelt, wobei die p -Werte auch hier hypothesenfrei ermittelt wurden.

5.5.4 Ergebnisse

Die interhemisphärischen Kenngrößen $InterLR(R^H, A)$, $InterLR(d^H, A)$ und $InterIC(d^H, A)$ bei den einzelnen Aufgaben sind, jeweils gemittelt über alle Patienten, in Ab-

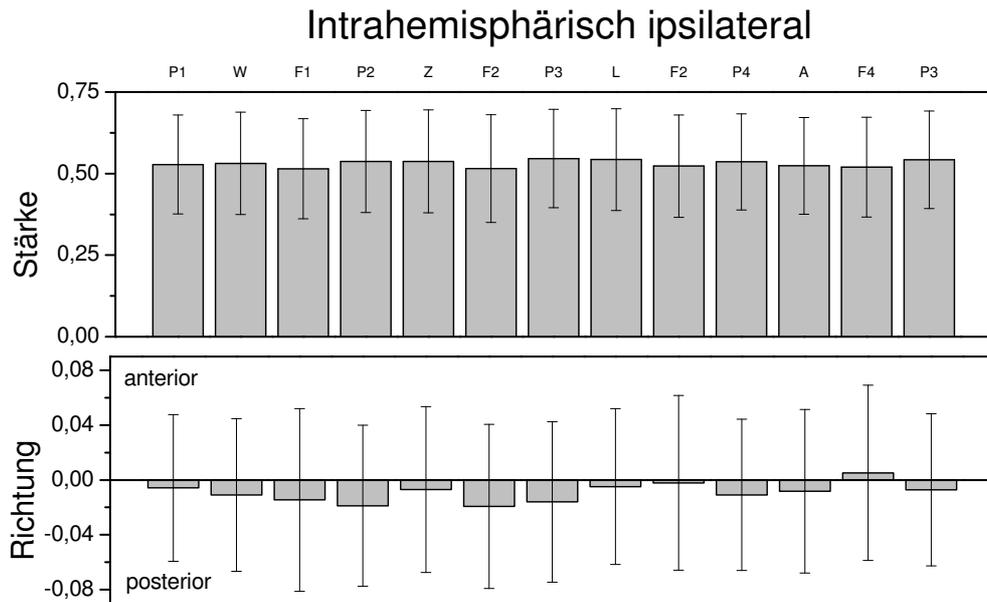


Abb. 5.19: Oben: $IntraI(R^H, A)$; Unten: $IntraI(d^H, A)$; jeweils über die verschiedenen Aufgaben. Die Größen sind für die einzelnen Aufgaben jeweils gemittelt über alle Patienten. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über die Patienten. Über die verschiedenen Aufgaben bleibt die Kopplungsstärke nahezu konstant, wobei auch hier (vgl. z.B. Abb. 5.16) ein leichter Abfall während der figuralen Aufgaben zu beobachten ist. Eine Abhängigkeit vom Aufgabentyp ist für die Kopplungsrichtung nicht zu erkennen, wobei durchgehend ein Treiben vorderer Strukturen durch die hinteren, also des entorhinalen Kortex durch den Hippocampus, zu beobachten ist.

bildung 5.16 gezeigt. Aufgrund der hohen Übereinstimmung mit $InterLR(R^H, A)$ wurde auf eine Darstellung von $InterIC(R^H, A)$ verzichtet. Aus den Mittelungen lassen sich nur wenige Rückschlüsse ziehen, da innerhalb der Fehlergrenzen keine Unterschiede in der Synchronisation während der verschiedenen Aufgaben festgestellt werden konnten. Es war jedoch ein leichter Abfall der Kopplungsstärke zwischen den Hemisphären während der figuralen Aufgaben zu erkennen. Bezüglich der Richtung von Kopplungen zwischen den Hemisphären ließen sich aus den Mittelwerten über alle Patienten keine Rückschlüsse ziehen.

Die Werte der intrahemisphärischen Kenngrößen $IntraL(R^H, A)$, $IntraR(R^H, A)$, $IntraI(R^H, A)$ und $IntraC(R^H, A)$ sind, wieder für jede Aufgabe über alle Patienten gemittelt, in den Abbildungen 5.17-5.20 gezeigt. Erwartungsgemäß war die mittlere intrahemisphärische Kopplungsstärke höher als die interhemisphärische. Zudem war auch hier ein leichter Abfall während der figuralen Aufgaben zu erkennen, der sowohl links und rechts als auch ipsi- und kontralateral auftrat. Bei den Direktionalitätsmaßen waren hingegen keine aufgabenspezifischen Veränderungen zu beobachten. Auffällig war jedoch, daß eine bevorzugte Kopplung von hinten nach vorne zu beobachten war, unabhängig

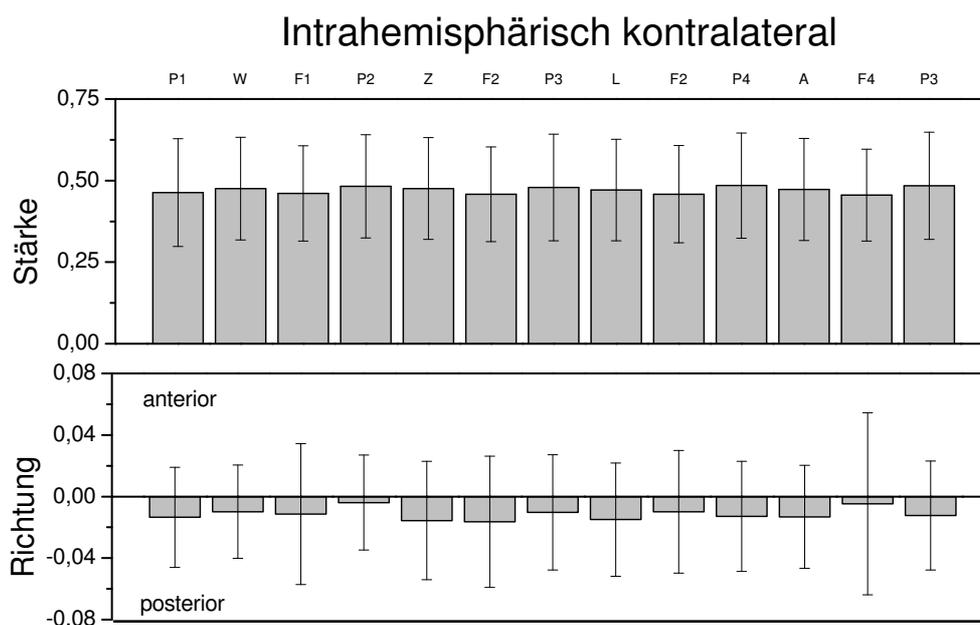


Abb. 5.20: Oben: $IntraC(R^H, A)$; Unten: $IntraC(d^H, A)$; jeweils über die verschiedenen Aufgaben. Die Größen sind für die einzelnen Aufgaben jeweils gemittelt über alle Patienten. Die Fehlerbalken resultieren aus den Standardabweichungen über die Patienten. Über die verschiedenen Aufgaben bleibt die Kopplungsstärke nahezu konstant, wobei auch hier (vgl. z.B. Abb. 5.16) ein leichter Abfall während der figuralen Aufgaben zu beobachten ist. Eine Abhängigkeit vom Aufgabentyp ist für die Kopplungsrichtung nicht zu erkennen, wobei jedoch durchgehend ein Treiben vorderer Strukturen durch die hinteren, also des entorhinalen Kortex durch den Hippocampus, zu beobachten ist.

von der Hemisphäre.

Der beobachtete Abfall der Kopplungsstärke während der figuralen Aufgaben wird deutlich in Abbildung 5.21. Dort sind die Mittelwerte der verschiedenen Kenngrößen über die Aufgaben eines Typs (also Pausen, verbale und figurale Aufgaben) gezeigt. Dargestellt sind sie als Abweichungen vom jeweiligen Mittelwert über alle Aufgaben. Aufgrund der großen Variabilität über Patienten sind die Werte je einmal mit (oben) und ohne (unten) Standardabweichungen gezeigt. Der bereits beobachtete Abfall der Kopplungsstärke sowohl inter- als auch intrahemisphärisch während der figuralen Aufgaben wird hier noch einmal deutlich. Weiter ist ein Anstieg der interhemisphärischen Kopplungsstärke während der verbalen Aufgaben im Vergleich zu den Pausen zu beobachten. Dieser ging mit einem Abfall der intrahemisphärischen Kopplungsstärken einher. Bezüglich der Kopplungsrichtung lassen sich keine eindeutigen Aussagen treffen.

Die über alle Patienten gemittelten Werte der verschiedenen Kenngrößen für die verbalen Aufgaben sind exemplarisch für die Maße R^H und d^H in Abbildung 5.22 gezeigt. Aufgrund der großen Variabilität über die Patienten wurde hier auf Fehlerbalken verzichtet. Die Kopplungsstärke scheint während der L-Aufgabe intrahemisphärisch erhöht

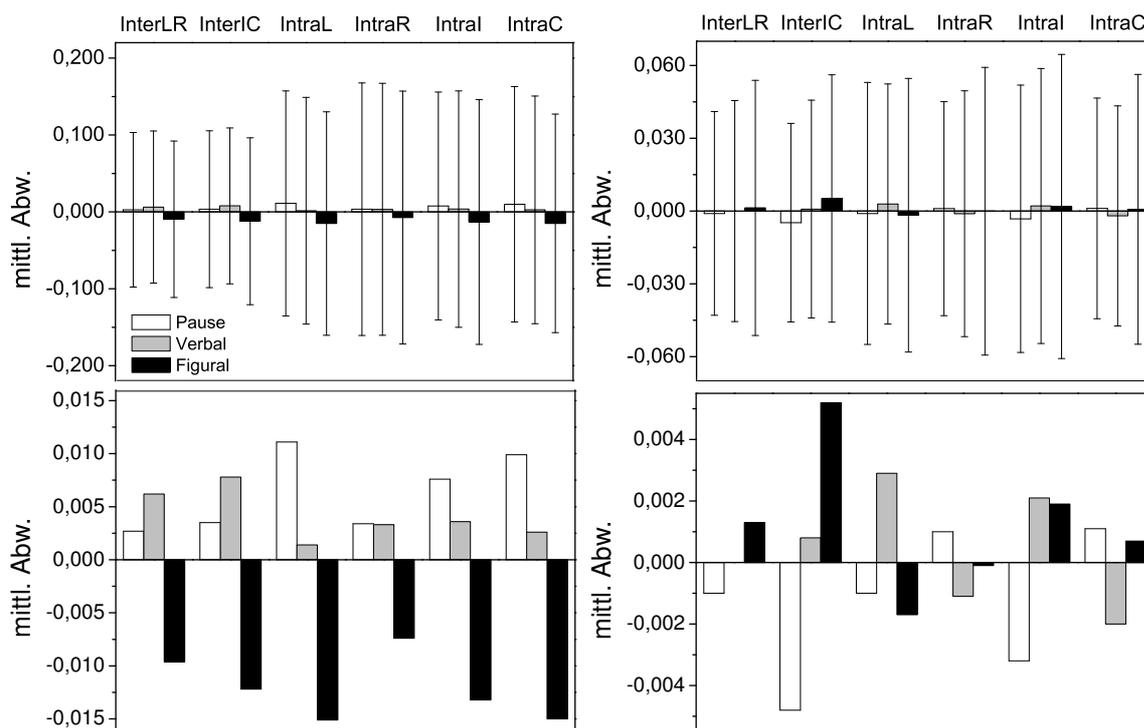


Abb. 5.21: Mittelwerte der verschiedenen inter- und intrahemisphärischen Kenngrößen über die drei Aufgabentypen für die Maße R^H (links) und d^H (rechts). Dargestellt ist die jeweilige Abweichung vom Gesamtmittel über alle Aufgaben, gemittelt über alle Patienten. Oben sind diese mit ihren Standardabweichungen über die Patienten gezeigt, unten ohne. Die bereits beobachtete Abschwächung der Kopplung während der figuralen Aufgaben ist hier noch deutlicher zu erkennen.

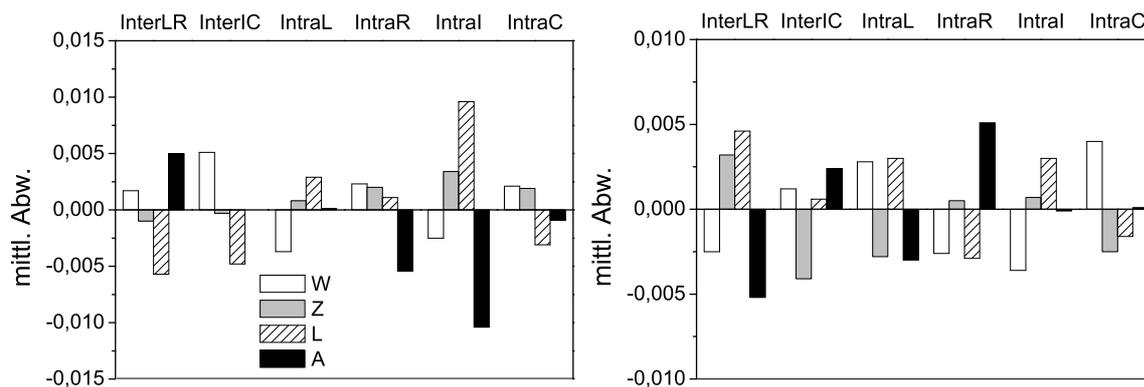


Abb. 5.22: Mittelwerte der verschiedenen Kenngrößen für die Maße $R^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (links) und $d^H(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ (rechts) während der verbalen Aufgaben. Dargestellt sind die über alle Patienten gemittelten Abweichungen vom Gesamtmittel der Kenngrößen über die verbalen Aufgaben. Aufgrund der hohen Variabilität über die Patienten sind keine Fehlerbalken gezeigt.

| | P1 | W | Z | L | A |
|--|--|--------------------------------------|------------------------------------|---|--|
| Stärke interhemisphärisch (<i>InterLR</i>) | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | δ (0,026) ϑ (0,016) |
| W | n.s. | – | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | α (0,012) | – | n.s. | α (0,026) |
| L | n.s. | α (0,02) $\beta 1$ (0,045) | ϑ (0,036) | – | ϑ (0,0033) α (0,02) $\beta 1$ (0,04) $\beta 2$ (0,029) |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| Richtung links-rechts | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | – | ϑ (0,020) | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | n.s. | – | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | – | n.s. |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| A-Score | n.s. | n.s. | n.s. | δ (0,017) | n.s. |
| Richtung ipsi-kontra | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | – | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | n.s. | – | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | – | ϑ ($6,1 \cdot 10^{-4}$) |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| A-Score | H (0,027) ϑ (0,0099) $\beta 1$ (0,013) | ϑ (0,0013) | H (0,017) ϑ (0,013) | ϑ (0,017) α (0,017) | ϑ (0,0033) |

Tab. 5.12: Überblick über die in den verschiedenen Frequenzbändern gefundenen, statistisch signifikanten Veränderungen der interhemisphärischen Kenngrößen. Die Zahlenwerte weisen auf eine signifikant ($p \leq 0,05$) größere (kleinere) Kenngröße während der Durchführung der in der entsprechenden Spalte (Zeile) bezeichneten Aufgabe hin. Zusätzlich sind die p -Werte bei den Aufgaben eingetragen, für die die entsprechenden Kenngrößen mit den A-Scores statistisch signifikant korreliert waren (Korrelationen mit den W-Scores waren hier nicht zu beobachten).

zu sein (mit Ausnahme der kontralateralen Hemisphäre), während sie gleichzeitig interhemisphärisch niedriger ist als im Durchschnitt. Dieses gilt ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, für die Z-Aufgaben. Hingegen ist es bei der A-Aufgabe genau umgekehrt. Bei der W-Aufgabe ist schließlich kein eindeutiger Trend festzustellen, obwohl es dort eine erhöhte interhemisphärische Kopplung zu geben scheint. Bei der Kopplungsrichtung sind die Beobachtungen wieder nicht eindeutig. Auffällig ist die Umkehrung der intrahemisphärischen Veränderungen bei allen Aufgaben, unabhängig davon, ob die linken und rechten oder die ipsi- und kontralateralen Hemisphären betrachtet wurden. In den Fällen, in denen in einer Hemisphäre ein Absinken der anterior-posterior Kopplung zu beobachten war (was gleichbedeutend ist mit einer Verstärkung des beobachteten Trends zu posterior-anterior-Kopplungen, vgl. Abb. 5.17-5.20), war in der anderen Hemisphäre eine Erhöhung zu beobachten (was wiederum gleichbedeutend mit einer Abschwächung der beobachteten posterior-anterior-Kopplung ist), und umgekehrt.

Die Veränderungen der Kenngrößen während der verschiedenen Aufgaben sowie im Vergleich zur ersten Pause wurden statistisch auf ihre Signifikanz hin untersucht. Zusätzlich wurde nach signifikanten Korrelationen der Kenngrößen mit den W- und A-Scores der Patienten gesucht. Aufgrund der großen Anzahl durchgeführter Tests können p -Werte, die kleiner als 0,05 sind, durch zufällige Korrelationen nicht ausgeschlossen werden, da hier keine Bonferroni-Korrektur vorgenommen wurde. Die Ergebnisse sind für die interhemisphärischen Maße in Tabelle 5.12 gezeigt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse für *InterIC* (Λ, A) wird hier aufgrund der hohen Übereinstimmung mit *InterLR* (Λ, A) verzichtet. Während der A-Aufgabe war die interhemisphärische Synchronisation im Vergleich zum Grundniveau in den niedrigen Frequenzbändern erhöht. Zudem war sie im Vergleich zur Z-Aufgabe im α -Band und im Vergleich zur L-Aufgabe in fast allen Bändern erhöht. Auffällig waren weiter die niedrige Synchronisation während der L-Aufgabe im Vergleich zu allen anderen Aufgaben, wobei diese hier je nach Aufgabe bei unterschiedlichen Frequenzen auftrat. Bei den Richtungsmaßen waren zwischen linker und rechter Hemisphäre nur wenige Veränderungen zu beobachten. Schließlich fiel noch die Korrelation des A-Scores, also der Anzahl richtig erinnelter Wörter, mit der Kopplungsrichtung zwischen der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre in den breitbandigen Signalen und im niederfrequenten Bereich (δ - und ϑ -Band) auf. Zur Verdeutlichung sind die Abhängigkeiten von *InterIC*(d^ϑ, L) und *InterIC*(d^α, L) von den A-Scores für die einzelnen Patienten in Abbildung 5.23 links gezeigt. Dort wird deutlich, daß Patienten, bei denen die kontralaterale Hemisphäre die ipsilaterale während der Lernaufgabe trieb (*InterIC* (Λ, A) < 0), im Mittel weniger zuvor gelernte Worte wiedergeben konnten als solche, bei denen die ipsilaterale Hemisphäre die kontralaterale trieb (*InterIC* (Λ, A) > 0).

Signifikante Veränderungen der intrahemisphärischen Kopplungsstärke während der verschiedenen Aufgaben sind in Tabelle 5.13 gezeigt. Während der W- und der A-Aufgabe war die Kopplungsstärke innerhalb der linken Hemisphäre gegenüber allen anderen Abschnitten erhöht. Die Erhöhung der Kopplung beschränkte sich dabei auf die Frequenzbereiche oberhalb von 8 Hz. Die Erhöhung trat während der W-Aufgaben in den anderen Hemisphären außerdem im Vergleich zur Z-Aufgabe auf, entweder im α - oder im β_1 -Band, sowie ipsilateral im Vergleich zur L-Aufgabe im β_1 -Band. Die Erhöhung der

| | P1 | W | Z | L | A |
|---|---|---|---|--|--|
| Stärke intrahemisphärisch links | | | | | |
| P1 | – | $\beta 2 (0, 045)$ | n.s. | n.s. | $\beta 2 (0, 026)$ |
| Z | n.s. | $\alpha (5, 2 \cdot 10^{-4})$ | – | n.s. | $\beta 1 (0, 0082)$ $\beta 2 (0, 014)$ |
| L | n.s. | $\alpha (0, 023)$ | n.s. | – | $\beta 2 (0, 026)$ |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| W-Score | $H (0, 0036)^*$ $\delta (0, 0015)^*$ $\vartheta (0, 014)^*$ | $H (0, 0023)^*$ $\delta (0, 0015)^*$ | $H (0, 0066)^*$ $\delta (0, 0019)^*$ $\vartheta (0, 017)^*$ | $H (0, 0029)^*$ $\delta (9, 0 \cdot 10^{-4})^*$ | $H (0, 0036)^*$ $\delta (9, 0 \cdot 10^{-4})^*$ |
| Stärke intrahemisphärisch rechts | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | – | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | $\alpha (0, 045)$ | – | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | – | n.s. |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| Stärke intrahemisphärisch ipsilateral | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | – | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | $\beta 1 (0, 026)$ | – | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | $\beta 1 (0, 035)$ | n.s. | – | n.s. |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| Stärke intrahemisphärisch kontralateral | | | | | |
| P1 | – | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | – | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | $\alpha (0, 0054)$ | – | n.s. | $\alpha (0, 0084)$ $\beta 1 (6, 1 \cdot 10^{-4})$ |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | – | $\beta 2 (0, 041)$ |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | – |
| W-Score | n.s. | $\delta (0, 013)^*$ | $\delta (0, 022)^*$ | n.s. | $\delta (0, 013)^*$ |

Tab. 5.13: Überblick über die in den verschiedenen Frequenzbändern gefundenen, statistisch signifikanten Veränderungen der intrahemisphärischen Kenngrößen für symmetrische Maße. Die Zahlenwerte weisen auf eine signifikant ($p \leq 0, 05$) größere (kleinere) Kenngröße während der Durchführung der in der entsprechenden Spalte (Zeile) bezeichneten Aufgabe hin. Zusätzlich sind die p -Werte bei den Aufgaben eingetragen, für die die entsprechenden Kenngrößen mit den W-Scores statistisch signifikant korreliert bzw. antikorreliert (mit einem Stern markiert) waren (Korrelationen mit den A-Scores waren hier nicht zu beobachten).

| | P1 | W | Z | L | A |
|----------------------------------|-----------------------|--|------|-------------------------------|--|
| anterior-posterior links | | | | | |
| P1 | - | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | $\delta (0, 020)$ | - | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | n.s. | - | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | - | n.s. |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | - |
| A-Score | n.s. | $\delta (0, 012)$ $\beta_1 (0, 0044)$ | n.s. | n.s. | n.s. |
| anterior-posterior rechts | | | | | |
| P1 | - | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | $\delta (0, 036)$ | - | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | n.s. | - | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | - | n.s. |
| A | n.s. | $\vartheta (0, 040)$ | n.s. | n.s. | - |
| anterior-posterior ipsilateral | | | | | |
| P1 | - | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | $\delta (0, 0084)$ | - | n.s. | $\alpha (4, 3 \cdot 10^{-4})$ | $\delta (0, 022)$ $\alpha (0, 018)$ |
| Z | n.s. | n.s. | - | $\alpha (0, 026)$ | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | - | n.s. |
| A | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | - |
| W-Score | $\beta_2 (0, 0044)^*$ | $\beta_2 (0, 0059)^*$ | n.s. | n.s. | n.s. |
| A-Score | n.s. | $\beta_1 (0, 0033)$ | n.s. | n.s. | n.s. |
| anterior-posterior kontralateral | | | | | |
| P1 | - | $\alpha (0, 026)$ | n.s. | n.s. | n.s. |
| W | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| Z | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| L | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| A | $\delta (0, 012)$ | $\delta (0, 010)$ | n.s. | n.s. | n.s. |
| W-Score | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |
| A-Score | $H (0, 017)^*$ | n.s. | n.s. | n.s. | n.s. |

Tab. 5.14: Überblick über die in den verschiedenen Frequenzbändern gefundenen, statistisch signifikanten Veränderungen der intrahemisphärischen Kenngrößen für antisymmetrische Maße. Die Zahlenwerte weisen auf eine signifikant ($p \leq 0,05$) größere (kleinere) Kenngröße während der Durchführung der in der entsprechenden Spalte (Zeile) bezeichneten Aufgabe. Zusätzlich sind die p -Werte bei den Aufgaben eingetragen, für die die entsprechenden Kenngrößen mit den W- und A-Scores korreliert beziehungsweise antikorreliert (mit einem Stern markiert) waren.

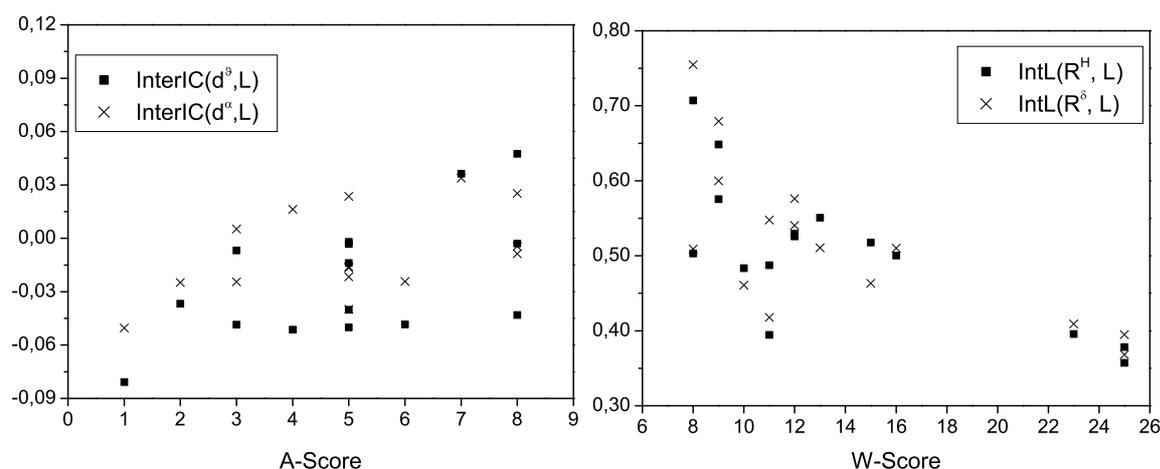


Abb. 5.23: Links: Abhängigkeiten von $InterIC(d^\vartheta, L)$ und $InterIC(d^\alpha, L)$ von den A-Scores bei den 15 Patienten mit fokaler Epilepsie. Rechts: Abhängigkeiten von $IntraL(R^H, L)$ und $IntraL(R^\delta, L)$ von den W-Scores bei allen Patienten.

Kopplung während der A-Aufgaben war hingegen auf die kontralaterale Hemisphäre beschränkt. Hier war in den Frequenzbereichen oberhalb von 8 Hz eine höhere Kopplung im Vergleich zur Z- und zur L-Aufgabe zu beobachten.

Zusätzlich zu den Veränderungen in den Frequenzbändern oberhalb von 8 Hz konnte in den niedrigen Frequenzbereichen (δ - und ϑ -Band) sowie im breitbandigen Bereich während aller Aufgaben inklusive der Pause Antikorrelation zwischen dem W-Score und der intrahemisphärischen Kopplungsstärke links beobachtet werden. Zur Verdeutlichung dieser Beobachtung sind die Abhängigkeiten von $IntraL(R^H, L)$ und von $IntraL(R^\delta, L)$ für die 15 Patienten mit einseitigem Fokus in der Abbildung 5.23 rechts gezeigt. Aus dem Umstand, daß dieser Zusammenhang während aller Aufgaben besteht, läßt sich darauf schließen, daß eine schwache interhemisphärische Kopplung in der linken Gehirnhälfte einen guten W-Score begünstigt. Dieses ist für Patienten mit linksseitiger Epilepsie von Bedeutung, da, wie im Abschnitt 5.3 gezeigt wurde, eine ipsilateral erhöhte Kopplung auftritt, die somit entweder das Lernen oder das Abrufen von Gedächtnisinhalten beeinträchtigt. Interessant ist zudem der Aspekt, daß durch eine Erhöhung der Kopplung die Dimension des Systems kleiner wird (vgl. Kap. 2.4). Hieraus läßt sich schließen, daß eine möglichst hohe Anzahl Freiheitsgrade der hippocampalen Struktur als dynamisches System für eine performante Gedächtnisfunktion benötigt wird (vgl. [LAA⁺00]), wobei im vorliegenden Fall nicht klar ist, ob dieses für Lernen, Abrufen oder beides benötigt wird.

Die zeitlichen Veränderungen der intrahemisphärischen Kopplungsrichtung sind in Tabelle 5.14 gezeigt. In der linken, rechten und ipsilateralen Hemisphäre war eine Verringerung der Kopplung von vorne nach hinten während der W-Aufgaben im δ -Band im Vergleich mit dem Grundniveau zu beobachten. Kontralateral trat hingegen eine Erhöhung im α -Band auf. Die Verringerung während der W-Aufgabe trat zudem ipsilateral auch im Vergleich zu den L- und A-Aufgaben auf (im α und δ -Band). Ähnlich wie vorher war kontralateral im δ -Band im Vergleich zur A-Aufgabe der umgekehrte Effekt einer

erhöhten Kopplung von vorne nach hinten während der W-Aufgabe zu beobachten. Ein Zusammenhang zwischen der Stärke der anterior-posterior-Kopplungen und den Scores konnte hier in einigen Fällen auch beobachtet werden, wenn auch nicht so klar ausgeprägt wie in den vorherigen Untersuchungen. So korrelierten die anterior-posterior-Kopplungen in der linken und in der ipsilateralen Hemisphäre während der W-Aufgabe positiv mit dem A-Score (δ -, β_1 - und β_2 -Band). Die Patienten konnten also hier umso mehr Worte memorisieren, je stärker der entorhinale Kortex der untersuchten Hemisphäre den Hippocampus trieb (beziehungsweise je weniger der entorhinale Kortex vom Hippocampus getrieben wurde). Weiter war eine negative Korrelation zwischen dem W-Score und der anterior-posterior-Kopplung während der Pause und während der W-Aufgabe zu beobachten (im β_2 -Band). Somit war die Anzahl abgerufener Wörter umso höher, je stärker der Hippocampus der untersuchten Hemisphäre den entorhinalen Kortex trieb (beziehungsweise je weniger der Hippocampus getrieben wurde). Dieses war für das breitbandige Signal während der Pause ebenfalls zu beobachten.

5.6 Diskussion

Aus den in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen ist klar ersichtlich, daß räumlich-zeitliche Synchronisationsphänomene eine zentrale Rolle bei den Vorgängen im epileptischen Gehirn des Menschen einnehmen. Es konnte gezeigt werden, daß anatomisch abgeschlossene Gehirnstrukturen sich durch eine hohe interne Kopplungsstärke auszeichnen, die in allen Frequenzen der zugehörigen hirnelektrischen Aktivitäten widergespiegelt ist (vgl. Abschnitt 5.2). Hieraus ergeben sich, wie gezeigt wurde, Möglichkeiten zur Abgrenzung von anatomisch abgeschlossenen Gehirnregionen gegeneinander oder, hierauf aufbauend, die Möglichkeit einer die MR-Tomographie ergänzenden funktionellen Überprüfung der Elektrodenlage.

Während die intrastrukturelle Kopplungsstärke verhältnismäßig hoch war, waren noch weitere, überlagerte Synchronisationsphänomene im epileptischen Gehirn zu beobachten. Zunächst ist die in der ipsilateralen Hemisphäre von Patienten mit mesialer Temporalappenepilepsie im Mittel erhöhte Kopplungsstärke zu erwähnen. Bemerkenswert ist der Umstand, daß diese im anfallsfreien Intervall zu beobachten war, was auf fortwährende pathologische Aktivität deutet. Die bei der Lateralisierung der fokalen Hemisphäre beobachtete hohe Koinzidenz der verschiedenen Maße – unabhängig von Bandbreite oder Frequenz – zeigt, daß die pathologisch bedingte Synchronisation, ähnlich wie die strukturell bedingte, in allen untersuchten Frequenzbereichen der hirnelektrischen Aktivität in ähnlicher Weise auftritt. Die der pathologisch bedingten Synchronisation zugrundeliegende Kopplung war sowohl innerhalb als auch außerhalb der epileptischen Hemisphäre gerichtet. Insbesondere konnte dieses für die Kopplungsrichtung zwischen den Hemisphären gezeigt werden, bei der eine exakte Kenntnis der Lage des epileptischen Fokus nicht notwendig ist. Die bevorzugte Richtung der Kopplung zwischen den Hemisphären ist dabei frequenzabhängig. Während in der niederfrequenten elektrophysiologischen Aktivität die fokale Hemisphäre in den meisten Fällen als Treiber zu identifizieren war, war in höherfrequenten Bereichen das Gegenteil zu beobachten.

Bei der Suche nach Anfallsvorboten in elektrophysiologischen Zeitreihen konnte kein bevorzugter Frequenzbereich gefunden werden. Der Umstand, daß nur selten signifikante Veränderungen im α -Band zu beobachten waren, könnte jedoch darauf hindeuten, daß es durch die Messung der Kopplungsstärke in diesem Frequenzbereich nicht möglich ist, epileptische Anfälle vorherzusagen. Auch eine bevorzugt verminderte Kopplung in bestimmten Kanalkombinationen konnte nicht festgestellt werden: signifikant erhöhte beziehungsweise erniedrigte Kopplungen traten in etwa mit gleicher Häufigkeit auf. Somit konnten die Ergebnisse früherer Studien [LSN⁺05], in denen Anfallsvorboten bevorzugt im Frequenzbereich zwischen 4 und 15 Hz in Kombinationen, die in der Nachbarschaft des epileptischen Fokus lagen, gefunden wurden, hier nicht bestätigt werden.

Die verschiedenen angewendeten Schemata zur Untersuchung der potenziellen Fähigkeit der Maße, epileptische Anfälle vorherzusagen sind jedoch klar unterschiedlich zu bewerten. Zunächst ist aus der nur in wenigen Fällen möglichen Trennung zwischen inter- und präiktalen Maßwerten im Schema E1 festzustellen, daß Anfallsvorboten im Allgemeinen nicht global, sondern auf wenige Kombinationen von Kanälen beschränkt auftreten. Bei der Untersuchung einzelner Kanalkombinationen wurden statistisch signifikante Veränderungen der Synchronisation vor Anfällen insbesondere mit dem Schema E2 festgestellt. Bei den Schemata E3 und E4 erwies sich insbesondere die Validierung mit Surrogaten als schwierig. Während die Berücksichtigung von Veränderungen der Dynamik, die bei der Verwendung dieser Schemata auftraten, sinnvoll ist, ist hierbei ein Hauptproblem die Quantifizierung der Vorhersage-Performance mit den zu einem Anfall gehörigen präiktalen Daten, die am besten von interiktalen Daten trennbar sind. Die hierdurch erreichten hohen Werte auch bei den Surrogaten erschweren eine statistische Validierung. Eine Verbesserung dieser Verfahren ist daher wünschenswert.

Bei den mit dem Schema E2 erhaltenen Ergebnissen war eine auffällige Häufung von präiktal signifikanten Veränderungen in Kombinationen von Kanälen zu beobachten, die in benachbarten Gehirnregionen lagen. In den meisten Fällen lagen die Kanäle sogar auf derselben Elektrode und waren direkt benachbart. Diese Beobachtung läßt sich im Rahmen der Vorstellung einer für das Auftreten eines epileptischen Anfalls benötigten „kritischen Masse“ an Neuronen innerhalb eines epileptischen Netzwerks interpretieren [EP97]: Strukturen, die zunächst nicht oder nur schwach an das epileptische Netzwerk gekoppelt sind, wechselwirken stärker mit diesem, und entsprechend schwächt sich ihre Wechselwirkung mit anderen Strukturen ab. Hiermit ließe sich auch erklären, weswegen sowohl Anstiege als auch Abfälle (mit etwa gleicher Häufigkeit) in der Kopplungsstärke zwischen den Strukturen vor Anfällen zu beobachten sind. Der Einfluß dieses Netzwerks auf das ganze Gehirn – zusätzlich zum Fokus – folgt auch aus dem Umstand, daß die Kanalkombinationen, bei denen statistisch signifikante präiktale Veränderungen auftraten, in keiner der Hemisphären bevorzugt auftraten.

Die beobachtete Nachbarschaft von Kanalkombinationen, bei denen statistisch signifikante präiktale Veränderungen der Kopplungsstärke auftreten, könnte ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Lösung des Problems der Kanalauswahl für die Vorhersage epileptischer Anfälle sein. Zudem stimmt sie mit neueren Ergebnissen an Modellen überein, mit denen unter zeitlicher Veränderung der Dynamik von Neuronennetzwerken im EEG beobachtete präiktale Veränderungen reproduziert werden konnten [FOM⁺07]. Die Ein-

beziehung aller Kanalkombinationen erschwert eine statistische Validierung aufgrund der großen Anzahl von Parametern, insbesondere wenn diese optimiert werden. Dieser Schwierigkeit wird oft durch eine *a priori*-Auswahl von Kanälen begegnet. In den meisten bisher veröffentlichten Studien wurden dabei Kanäle ausgewählt, die räumlich mit dem epileptischen Fokus benachbart sind. Diese Vorgehensweise ist mit den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen bezüglich der räumlichen Verteilung von Kanalkombinationen, bei denen präiktale Veränderungen zu beobachten waren, grundsätzlich in Frage zu stellen, da keinerlei räumliche Korrelationen dieser Kombinationen mit dem epileptischen Fokus festgestellt werden konnten.

Bei der Analyse von räumlich-zeitlichen, physiologisch induzierten Wechselwirkungen im Gehirn ist zunächst festzustellen, daß diese während der verschiedenen Aufgaben relativ schwachen Veränderungen unterworfen sind, so daß diese Veränderungen im Mittel kleiner waren als die Varianzen über die Patienten. Dennoch konnten eine Reihe von statistisch signifikanten Veränderungen gefunden werden. Diese traten insbesondere während des Abrufens von Gedächtnisinhalten auf. Dieses bestätigt die wichtige Rolle der hippocampalen Struktur während solcher Tätigkeiten. Der Umstand, daß während der anderen Aufgaben nur in wenigen Fällen Veränderungen der Kopplungsstärken oder -richtungen gefunden wurden (die auch auf Zufallskorrelationen beruhen könnten), ist damit zu erklären, daß die wesentlichen Prozesse bei diesen Aufgaben im Kortex stattfinden und hier nicht untersucht werden konnten. Weitere Untersuchungen unter Einbeziehung von kortikal aufgezeichneter Gehirnaktivität könnten für eine Vertiefung des Verständnisses von Gedächtnisprozessen hilfreich sein.

Die bereits erwähnte Erhöhung der θ -Aktivität während des Abrufens von Gedächtnisinhalten geht hier mit einer erhöhten interhemisphärischen Kopplung einher, was auf einen Austausch von Informationen zwischen beiden hippocampalen Strukturen während dieses Abrufens hindeutet. Hingegen war während der L-Aufgabe eine niedrigere Kopplung zwischen den Strukturen zu beobachten. Während des aktiven Lernens war also eine größere Unabhängigkeit der hippocampalen Strukturen voneinander zu beobachten. Während die Kopplungsrichtung zwischen linker und rechter Hemisphäre in beiden Fällen keine Rolle spielte, war ein starker Einfluß der Kopplungsrichtung von der ipsi- zur kontralateralen Hemisphäre in den niedrigen Frequenzbereichen zu beobachten. Unabhängig von der durchgeführten Aufgabe waren die A-Scores der verschiedenen Patienten mit der Stärke der Kopplung von der ipsi- zur kontralateralen Hemisphäre korreliert. Mit anderen Worten: Je mehr die ipsilaterale, also erkrankte, Hemisphäre die kontralaterale treibt, umso besser konnten Patienten Worte ins Kurzzeitgedächtnis speichern. Dieses ist umso bemerkenswerter, weil in diesen Frequenzbereichen genau diese Kopplungsrichtung verstärkt auftritt. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist als schwierig zu bezeichnen. Es ist bekannt, daß Gehirnfunktionen, die aufgrund von Schädigungen der betreffenden Struktur beeinträchtigt sind, mit der Zeit in andere Regionen verlagert werden können. Möglicherweise handelt es sich bei dem beobachteten Treiben der hippocampalen Struktur in der gesunden Hemisphäre durch die kranke um eine solche Verlagerung der Funktionalität in die gesunde, anatomisch identische Struktur, mit der die bei Epilepsiepatienten beobachtete Verringerung der Gedächtnisleistung [HSSD97] abgebremst wird.

Innerhalb der linken Hemisphäre, in der bei den meisten Menschen die wichtigsten Funktionen für Sprache lokalisiert sind, konnte in den Frequenzbereichen oberhalb von 8 Hz während der Wortflüssigkeits- (Langzeitgedächtnis) und während der Abruf-Aufgabe (Kurzzeit-Gedächtnis) eine im Vergleich zu allen anderen Aufgaben (inklusive der Pause) erhöhte Kopplungsstärke festgestellt werden. Beim Abrufen von Sprachinhalten wird die Synchronisation innerhalb der sprachdominanten Hemisphäre also erhöht. Falls die sprachdominante Hemisphäre ohnehin, zum Beispiel aufgrund der Pathologie, stark synchronisiert ist, könnte die notwendige weitere Erhöhung der Kopplung möglicherweise nicht erfolgen, weil in der betroffenen Struktur nicht genügend Freiheitsgrade verfügbar sind. Die negative Korrelation des W-Scores mit der Kopplungsstärke innerhalb der linken Hemisphäre während *aller* Aufgaben im niedrigen Frequenzbereich könnte ein Hinweis hierauf sein. Sie bedeutet, daß Patienten mit hoher Kopplung innerhalb der linken Hemisphäre einen im Mittel schlechteren W-Score erzielen als solche mit niedriger Kopplung ebendort. Die in der erkrankten Hemisphäre erhöhte Synchronisation führt somit für Epilepsiepatienten mit einem linksseitigen Fokus zu einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit beim *Abrufen* von sprachlichen Gedächtnisinhalten, da eine Erhöhung der Kopplungsstärke in der sprachdominanten Hemisphäre hierfür notwendig ist. Die Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen früherer neuropsychologischer und elektrophysiologischer Studien überein, in denen Beeinträchtigungen des Langzeitgedächtnisses als Hinweis auf mesiale Epilepsien [HLG⁺97] beziehungsweise auf Schädigungen des Temporallappens [EGL⁺97, GLH⁺98, GLP⁺99, Hel01] (der die hippocampale Struktur enthält) interpretiert wurden.

Die bevorzugte Kopplungsrichtung entlang der Hippocampusachsen war, unabhängig von der Hemisphäre, vom Hippocampus zum entorhinalen Kortex. Auch hier wurden Veränderungen während der verschiedenen Aufgaben festgestellt, die jedoch nur sehr wenige allgemeine Schlußfolgerungen erlauben. Interessant erscheint nur der Umstand, daß die posterior-anterior-Kopplung während der W-Aufgabe im δ -Frequenzbereich in der fokalen, aber auch in der linken sowie in der rechten Hemisphäre abgeschwächt war. Dieses war in der kontralateralen Hemisphäre nicht zu beobachten, unabhängig davon, auf welcher Seite diese sich befand.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden Methoden der bivariaten nichtlinearen Zeitreihenanalyse zur Messung der Kopplungsstärke und -richtung zwischen dynamischen Systemen, die mit den mathematischen Konzepten der Phasensynchronisation und der generalisierten Synchronisation abgeleitet wurden, zunächst auf ihre Eignung überprüft und dann beispielhaft auf Observablen eines komplexen natürlichen Systems – dem epileptischen Gehirn des Menschen – angewendet. Die Untersuchung der Eignung der verschiedenen Maße sowie ihrer Eigenschaften wurde unter Verwendung von synthetischen Zeitreihen, die aus den Bewegungsgleichungen von bekannten nichtlinearen dynamischen Systemen gewonnen wurden, durchgeführt. Dabei erwiesen sich die meisten der untersuchten Maße als grundsätzlich geeignet, die Stärke beziehungsweise Richtung der Kopplung zwischen zwei dynamischen Systemen zu erfassen. Bei Systemen mit identischen zugrundeliegenden Dynamiken waren die Maße zur Messung generalisierter Synchronisation zuverlässiger als das untersuchte Phasensynchronisationsmaß. Dieses konnte auf die ausschließliche Verwendung der Phaseninformation bei diesem Maß zurückgeführt werden. Aufgrund der identischen Dynamiken führte eine Vernachlässigung der Amplitudeninformation zu einer Überschätzung der Kopplungsstärke zwischen den Systemen, insbesondere wenn diese nicht ausreichend lange beobachtet werden. Die dynamische Gleichheit der Systeme hatte außerdem zur Folge, daß die Kopplungsrichtung zwischen ihnen mit keinem der untersuchten Maße zuverlässig bestimmt werden konnte. Möglicherweise ist dieses darauf zurückzuführen, daß das getriebene System sich in diesem Fall verhältnismäßig leicht an das treibende anpaßt und somit der meßbare Informationsfluß zwischen ihnen klein ist. Als nächstes wurden Systeme mit nur schwach unterschiedlichen Dynamiken untersucht. Dieses wurde durch die Verwendung unterschiedlicher Eigenfrequenzen in den ansonsten identischen Bewegungsgleichungen der Systeme erreicht. Die oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Messung der Kopplungsstärke anhand der Phasen traten hier nicht mehr auf. Auch die Messung der Kopplungsrichtung erwies sich mit beiden Ansätzen als möglich, jedoch nicht uneingeschränkt. Eines der beiden hierfür verwendeten Maße war bei keinem der untersuchten Systeme für die Messung der Kopplungsrichtung verwendbar und wurde für die nachfolgenden Untersuchungen verworfen. Aus dem anderen Maß konnte die Kopplungsrichtung zwischen den Systemen bestimmt werden, falls die hierfür notwendige Rekonstruktion des Zustandsraumes mit optimierten Parametern, insbesondere für die Zeitverzögerung, durchgeführt wurde. Im Gegensatz hierzu konnte die Kopplungsrichtung anhand der Wechselwirkungen der Phasen robust bestimmt werden, wenngleich hier ein Einfluß durch die Eigenfrequenzen der untersuchten Systeme gefunden wurde: Das schnellere System erschien im ungekoppelten Fall als Treiber (vgl. [OMWL07b]). Bei der Anwendung der Maße auf Systeme mit verschiedenen zugrundeliegenden Dynamiken ließ sich die Kopplungsstärke sowohl mit

Phasensynchronisationsmaßen als auch mit Maßen zur Messung von generalisierter Synchronisation zuverlässig bestimmen. Die Kopplungsrichtung hingegen konnte mit dem verwendeten phasenbasierten Maß für diesen Fall nicht zuverlässig ermittelt werden. Mit einem der verwendeten Richtungsmaße, die auf generalisierter Synchronisation beruhen, ließ sich die Kopplungsrichtung bestimmen, wobei dieses nur bei niedrigen Kopplungen zuverlässig gelang. Schließlich wurde noch die Robustheit der verschiedenen Maße gegenüber Meßrauschen untersucht. Hierbei waren die Kopplungsstärkemaße erheblich robuster als die Maße zur Bestimmung der Kopplungsrichtung, die bereits bei nur sehr schwach durch Rauschen kontaminierten Zeitreihen nicht mehr zuverlässig bestimmt werden konnte. Weiter erwies sich das phasenbasierte Maß zur Messung der Kopplungsstärke als robuster gegen Meßrauschen als die zustandsraumbasierten Maße. Insgesamt ergaben die Untersuchungen an Modellsystemen, daß eine Verbesserung der Messung der Kopplungsrichtung zwischen dynamischen Systemen wünschenswert ist, unabhängig davon, ob dabei bestehende Verfahren weiterentwickelt oder ob neuartige Ansätze verfolgt werden. Die Frage nach prinzipiellen Grenzen bei der Messung von Kopplungsrichtungen, insbesondere wenn mehr als zwei Systeme miteinander wechselwirken, ist Gegenstand aktueller Forschung [OMWL07a, RTKG07].

Bei der Untersuchung von Synchronisationsphänomenen im epileptischen Gehirn konnten räumlich-zeitliche Wechselwirkungen auf struktureller, funktioneller und pathologischer Ebene gemessen werden. Funktionell abgeschlossene Regionen im Gehirn wiesen erhöhte Kopplungsstärken auf, die in den hirnelektrischen Aktivitäten ihrer verschiedenen Teile wiedergespiegelt war. In diesem Sinne kann auch die pathologisch erhöhte Synchronisation, die ebenfalls aus elektroenzephalographischen Zeitreihen zu messen war, als Gehirnfunktion interpretiert werden, die sich mit den hier verwendeten Methoden möglicherweise auf der Ebene der Organisation von Neuronennetzwerken nicht von „gesunden“ Funktionen unterscheiden läßt. Wechselwirkungen von erkrankten mit gesunden Regionen des Gehirns konnten sowohl räumlich als auch zeitlich gefunden werden: in den gerichteten Kopplungen von erkrankten Regionen zu gesunden beziehungsweise umgekehrt, und in der zeitlich variierenden Kopplung verschiedener Gehirnregionen vor epileptischen Anfällen. Letztere waren auch oft zwischen nicht erkrankten Regionen zu beobachten. Auch diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, daß Epilepsien auf der Ebene von Neuronennetzwerken nicht-funktionelle Einheiten des Gehirns darstellen, die sich auf makroskopischer Ebene als Krankheiten manifestieren. Hierzu passen auch die bei der Untersuchung von physiologisch induzierten, räumlich-zeitlichen Synchronisationsphänomenen gefundenen Zusammenhänge. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsien sind aufgrund des Umstandes, daß die Funktionalitäten von Gedächtnisfunktionen und die Krankheit in (teilweise) denselben Gehirnstrukturen lokalisiert sind, Wechselwirkungen oder Vermischungen zwischen ihnen zu erwarten. Hinweise hierauf konnten in den hier durchgeführten Untersuchungen gefunden werden: Zum Einen konnten erhöhte Kopplungen in *beiden* Hemisphären beim Abrufen von Gedächtnisinhalten gefunden werden. Zum Anderen wurde, wie bereits erwähnt, eine erhöhte Kopplung auch innerhalb der fokalen Hemisphäre von Epilepsiepatienten gefunden. Bei denjenigen Patienten, die eine hohe pathologisch bedingte Kopplung aufwiesen, war die Leistung beim Abrufen von Gedächtnisinhalten schlechter als bei denjenigen mit verhältnismäßig nied-

riger Kopplung. Dieses ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß eine Erhöhung der Kopplungsstärke in der ohnehin schon stark synchronisierten fokalen Hemisphäre sich nur noch schwach auf die Dynamik der hippocampalen Struktur auswirkt. Ein starker Hinweis auf die Wechselwirkungen der Funktionalitäten war der gefundene Zusammenhang zwischen der Kopplungsrichtung zwischen den Hemisphären und der Leistung beim Abrufen von Gedächtnisinhalten: Die vergleichsweise gute Gedächtnisleistung bei Patienten mit hoher direktonaler Kopplung von der ipsi- in die kontralaterale Hemisphäre deutet auf eine Verlagerung der Funktionalität der fokalen hippocampalen Struktur in die nicht-fokale.

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf, die in zukünftigen Untersuchungen beantwortet werden müssen. Die beobachtete räumliche Korrelation zwischen Regionen, deren Kopplungsstärke vor epileptischen Anfällen signifikant verändert war, könnte sich in Zukunft für die Lösung des Problems der Kanalauswahl als wertvoll erweisen. Ein erster Schritt hierzu wäre die Überprüfung der bereits erwähnten Hypothese, daß epileptische Anfälle ausgelöst werden, wenn eine kritische Masse an synchronisierten Neuronen überschritten wird [EP97]. Falls Neuronen somit vom epileptischen Netzwerk rekrutiert werden, hätte dieses zum Einen eine Erhöhung der Kopplung zwischen bestimmten Regionen zur Folge. Zum Anderen hätte dieses jedoch einen Abfall der Kopplung zwischen diesen Regionen und solchen zur Folge, die nicht für einen Anfall rekrutiert werden.

Ein weiterer wichtiger Schritt auf dem Gebiet der Anfallsvorhersage wäre eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit der verwendeten Algorithmen. Hierzu erscheint die Anwendung neuerer bivariater Maße sinnvoll, mit denen Wechselwirkungen zwischen dynamischen Systemen mit Ansätzen entwickelt wurden, die, wenn überhaupt, nur indirekt mit Synchronisationsansätzen zusammenhängen. Oftmals handelt es sich hierbei um Erweiterungen von univariaten Maßen. Bekannte Beispiele hierfür sind die aus informationstheoretischen Ansätzen abgeleiteten Maße [Sch00, HPMB07]. Bei den hierfür verwendeten Ansätzen lassen sich oft Ähnlichkeiten zu Synchronisationsansätzen erkennen. Dieses ist auch für bivariate Rekurrenzmaße der Fall [MRTK07]. Die hierbei oft verwendeten koinzidierenden Rekurrenzen in synchronisierten Systemen ähneln stark dem Konzept der Interdependenz. Es wurden jedoch auch Maße zur Messung bivariater Interaktionen entwickelt, deren Nähe zu Konzepten der Synchronisation nicht unmittelbar ersichtlich ist, beispielsweise unter Verwendung der Fokker-Planck-Gleichung [PLck]. Eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Algorithmen könnte zudem möglicherweise durch die Verwendung von durch biologische Systeme inspirierten Zeitreihenanalysemethoden erreicht werden. Die grundsätzliche Anwendbarkeit solcher Verfahren auf elektrophysiologische Daten wurde bereits in mehreren Studien gezeigt [CMM⁺05, SCML05, KOEL07]. Schließlich könnten Modellierungsansätze für Neuronenverbände für ein tiefgehendes Verständnis der Gehirndynamik, insbesondere bei der Anfallsentstehung, hilfreich sein [FOM⁺07].

Bei komplexen Systemen wie dem menschlichen Gehirn erscheint es zudem vielversprechend, einen globalen Standpunkt bei der Untersuchung von Wechselwirkungen anzunehmen. Dieses läßt sich durch die gleichzeitige Betrachtung von mehr als zwei Kanälen erreichen. Hierfür stehen kürzlich entwickelte Analyseverfahren zur Verfügung. Diese *multivariaten* Methoden wurden aus der Theorie der Zufallsmatrizen [GMGW98, BFF⁺81]

und aus der Netzwerktheorie [AB02] entwickelt. Erweiterungen von Konzepten aus der Informationstheorie sind ebenfalls beschrieben worden [FP07]. Sie könnten zusätzlich bei der Reduktion der zu verarbeitenden Datenmengen von Nutzen sein, die aufgrund der weiter ansteigenden räumlich-zeitlichen Auflösung bei der Aufzeichnung von hirnelektrischer Aktivität in Zukunft in den Vordergrund rücken dürfte. Multivariate Verfahren wurden bisher noch nicht systematisch für die Vorhersage von epileptischen Anfällen eingesetzt. Zudem existieren noch keine solchen Maße für die Messung von Kopplungsrichtungen, von denen die bivariaten bisher ebenfalls nicht systematisch zur Untersuchung von Anfallsvorboten verwendet wurden.

Aus den Untersuchungen physiologisch induzierter Synchronisation konnten deutliche Wechselwirkungen zwischen der Pathologie und den Gedächtnisfunktionen von Epilepsiepatienten abgeleitet werden, was Ergebnisse aus früheren Studien bestätigt. So konnte beispielsweise eine Tendenz zu schlechterer Gedächtnisleistung bei Patienten mit lang andauernden Temporallappen-Epilepsien festgestellt werden [HSB02]. Dieses wirft die Frage auf, ob die hier gefundene direktionale Kopplung von der fokalen zur gegenüberliegenden Hemisphäre ebenfalls mit der Dauer der Epilepsie zusammenhängt und sich möglicherweise mit fortschreitender Zeit deutlicher ausprägt. Interessant ist auch die Frage, ob die Übertragung der Gedächtnisfunktionalität von der kranken auf die gesunde Hemisphäre auch zu einer Übertragung der epileptischen Funktionalität führen kann und somit ursächlich für *sekundäre Epileptogenese* [Mor85] sein könnte. Hierauf wurde bereits bei der Beobachtung von neuronalem Komplexitätsverlust in der gesunden Hemisphäre mit fortschreitender Dauer der Epilepsie hingewiesen [LAA⁺01]. Möglicherweise könnte auch hier die Verwendung der bereits erwähnten multivariaten Ansätze hilfreich sein. Hinweise auf Wechselwirkungstypen, die hier nicht untersucht wurden und beispielsweise an der Phasensynchronisation von Signalen aus unterschiedlichen Frequenzbereichen des EEG erkennbar sind, wurden bereits gefunden [MFA⁺05]. Eine breit angelegte Untersuchung dieser Kopplungstypen könnte sich auf dem Weg zu einem tiefgehenden Verständnis des menschlichen Gehirn als wichtiger Schritt erweisen.

A Phasenextraktion

Die Phase als Systemvariable war in der Physik ursprünglich auf Signale $s(t)$ beschränkt, die sich mit Hilfe einer periodischen Funktion darstellen lassen:

$$s(t) = A(t) \cos(\phi(t)), \quad (\text{A.1})$$

wobei das Argument der periodischen Funktion als Phase definiert ist. In komplexer Darstellung gilt

$$z(t) = A(t) \exp(i\phi(t)) \quad (\text{A.2})$$

mit $s(t) = \text{Re}(z(t))$. Für die Amplitude $A(t)$ und die Phase $\phi(t)$ gilt dann

$$A(t) = \sqrt{(\text{Re}(\phi(t)))^2 + (\text{Im}(\phi(t)))^2}, \quad \phi(t) = \arctan\left(\frac{\text{Im}(z(t))}{\text{Re}(z(t))}\right). \quad (\text{A.3})$$

Der Real- und Imaginärteil sind dabei um $\frac{\pi}{2}$ gegeneinander verschoben.

Für die Erweiterung des Phasenbegriffs auf beliebige Signale existieren unterschiedliche Ansätze [Bru04]. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Verfahren verwendet, die auf der Hilbert- beziehungsweise der Wavelettransformation beruhen. Beide Verfahren werden im Folgenden erläutert.

A.1 Hilbert-Transformation

Sei $s(t)$ ein beliebiges reelles Signal. Die Hilbert-Transformation eines solchen Signals ist definiert als Faltung mit der Funktion $\frac{1}{\pi t}$:

$$\tilde{s}(t) = s(t) \otimes \frac{1}{\pi t} = \frac{1}{\pi} \wp \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau. \quad (\text{A.4})$$

\wp bezeichnet hier den Cauchyschen Hauptwert des Integrals [BS69]. Für die Fouriertransformation \mathcal{F} von $\frac{1}{\pi t}$ gilt

$$\mathcal{F}\left[\frac{1}{\pi t}\right] = -i \text{sign}(\omega) = \begin{cases} i & \text{für } \omega < 0, \\ 0 & \text{für } \omega = 0, \\ -i & \text{für } \omega > 0. \end{cases} \quad (\text{A.5})$$

Unter Berücksichtigung des Faltungssatzes

$$f(t) \otimes g(t) = \mathcal{F}^{-1}[\mathcal{F}[f(t)] \mathcal{F}[g(t)]], \quad (\text{A.6})$$

wobei \mathcal{F}^{-1} die inverse Fouriertransformation ist, folgt hieraus, daß jeder Frequenzanteil des Ausgangssignals bei der Hilbert-Transformation um $\frac{\pi}{2}$ phasenverschoben wird. Somit ist das sogenannte *analytische Signal* [Gab46, Pan65]

$$z(t) = s(t) + i\tilde{s}(t) \quad (\text{A.7})$$

als Verallgemeinerung von Gleichung A.2 anzusehen. Hieraus folgen dann für beliebige reelle Signale in Analogie die *instantane Amplitude* als

$$A(t) = \sqrt{(s(t))^2 + (\tilde{s}(t))^2} \quad (\text{A.8})$$

sowie die *instantane Phase* als

$$\phi(t) = \arctan \frac{\tilde{s}(t)}{s(t)}. \quad (\text{A.9})$$

Die wichtigste Eigenschaft der aus der Hilbert-Transformation gewonnenen Phase ist ihre *Adaptivität* [Boa92]. Die aus ihr resultierende mittlere Frequenz stimmt mit der Schwerpunktfrequenz des Signals überein.

A.2 Wavelet-Transformation

Analog zum vorhergehenden Abschnitt sei zunächst das reelle Signal $s(t)$ gegeben. Die instantane Phase ist hier definiert als

$$\phi(t) = \frac{\text{Im}(W(t))}{\text{Re}(W(t))}, \quad (\text{A.10})$$

wobei $W(t)$ aus der Faltung des Signals mit einem Wavelet μ resultiert:

$$W(t) = C \int_{-\infty}^{\infty} \mu(t - \tau) s(\tau) d\tau. \quad (\text{A.11})$$

Die Normierung C ist für die vorliegende Untersuchung irrelevant, da sie sich nur auf die Amplituden auswirkt. In dieser Arbeit wurden Morlet-Wavelets verwendet:

$$\mu(t) = \left(\exp(i\omega_0 t) - \exp\left(\frac{-\omega_0^2 \sigma^2}{2}\right) \right) \exp\left(\frac{-t^2}{2\sigma^2}\right). \quad (\text{A.12})$$

Im Gegensatz zur frequenzadaptiven Phase, die mit der Hilbert-Transformation erhalten wird, können mit Hilfe von Wavelet-Transformationen Synchronisationsphänomene frequenzselektiv untersucht werden, da die Hauptfrequenz ω_0 beliebig gewählt werden kann. Die Steilheit des Bandpasses um ω_0 wird durch die Wahl von σ festgelegt:

$$\sigma = \frac{2\pi\sqrt{\ln 2}}{\delta\omega}, \quad (\text{A.13})$$

wobei $\delta\omega$ die Halbwertsbreite im Leistungsspektrum ist.

B *Cross dependency* in zwei ausgewählten Fällen

B.1 Ungekoppelte Systeme

Bei der *cross dependency* $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$ werden die gegenseitigen Einflüsse von dynamischen Systemen X und Y quantifiziert durch:

$$d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) = \frac{c_Y - c_X}{c_Y + c_X}. \quad (\text{B.1})$$

Dabei sind die Koeffizienten $c_{X,Y}$ definiert als (vgl. Abschnitt 3.1.2):

$$c_{X,Y}^2 = \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial G^{(X,Y)}}{\partial \phi^{(Y,X)}} \right)^2 d\phi^{(X)} d\phi^{(Y)}. \quad (\text{B.2})$$

Bei ungekoppelten Systemen gilt für die Erwartungswerte von $c_{X,Y}$: $\langle c_X^2 \rangle \approx \langle c_Y^2 \rangle \approx 0$. Die jeweiligen Varianzen von $c_{X,Y}$ seien $\sigma_{X,Y}$. Näherungsweise gilt dann für die Varianz σ_d der *cross dependency*:

$$\begin{aligned} \sigma_d^2 &= \left(\frac{\partial d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})}{\partial c_X} \sigma_X \right)^2 + \left(\frac{\partial d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})}{\partial c_Y} \sigma_Y \right)^2 \\ &= \frac{4}{(c_X + c_Y)^4} (c_Y^2 \sigma_X^2 + c_X^2 \sigma_Y^2) \\ &= \frac{4\sigma_X^2 c_Y^2}{c_Y^4 (1 + \frac{c_X}{c_Y})^4} + \frac{4\sigma_Y^2 c_X^2}{c_X^4 (1 + \frac{c_Y}{c_X})^4} \\ &= \frac{4\sigma_X^2}{c_Y^2 (1 + \frac{c_X}{c_Y})^4} + \frac{4\sigma_Y^2}{c_X^2 (1 + \frac{c_Y}{c_X})^4} \gg 0. \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Somit ist bei ungekoppelten Systemen eine Varianz zu erwarten, die groß ist im Vergleich zum Definitionsbereich von $d(\mathbf{X}|\mathbf{Y})$.

B.2 Synchronisierte Systeme

Bei der von Rosenblum et al. [RP01] eingeführten *cross dependency* zur Bestimmung der Kopplungsasymmetrie zwischen Phasenzeitreihen $\left(\phi_j^{(X,Y)} = \phi^{(X,Y)}(j\delta t) \right)_{j=1,\dots,N}$, wobei

δt das Abtastintervall ist, werden die Phaseninkremente $\left(\Delta_j^{(X,Y)} = \phi_{j+\tau}^{(X,Y)} - \phi_j^{(X,Y)}\right)_{j=1,\dots,N-\tau}$ über ein festes Zeitintervall τ als Fourierreihen modelliert:

$$\Delta_j^{(X,Y)} \approx G_j^{(X,Y)} = \sum_{k=-K}^K a_k^{(X,Y)} \exp i \left\{ l_k \phi_j^{(X,Y)} + m_k \phi_j^{(Y,X)} \right\}, \quad l_k, m_k \in \mathbb{Z}. \quad (\text{B.4})$$

Die Bedingung $G_j^{(X,Y)} \in \mathbb{R}$ ist erfüllt, falls $l_0 = m_0 = 0$, $l_{-k} = -l_k$, $m_{-k} = -m_k$ und $a_k^{(X,Y)} = \bar{a}_{-k}^{(X,Y)}$ für alle k gelten.

Mit $\exp i \left\{ l_k \phi_j^{(X,Y)} + m_k \phi_j^{(Y,X)} \right\} = A_{jk}^{(X,Y)}$ werden die Parameter $a_k^{(X,Y)}$ durch Minimierung der Fehlerfunktionen

$$\left(\chi^{(X,Y)}\right)^2 = \sum_{j=1}^N \left(\Delta_j^{(X,Y)} - \sum_{k=-K}^K a_k^{(X,Y)} A_{jk}^{(X,Y)} \right)^2 \quad (\text{B.5})$$

bestimmt. Hieraus folgen die Minimierungsbedingungen

$$\frac{\partial \left(\chi^{(X,Y)}\right)^2}{\partial a_p^{(X,Y)}} = -2 \sum_{j=1}^N \left(\Delta_j^{(X,Y)} - \sum_{k=-K}^K a_k^{(X,Y)} A_{jk}^{(X,Y)} \right) A_{jp}^{(X,Y)} = 0, \quad p = -K, \dots, K. \quad (\text{B.6})$$

Mit $\vec{\Delta}^{(X,Y)} = \left(\Delta_1^{(X,Y)}, \dots, \Delta_N^{(X,Y)}\right)^T$ und $\vec{a}^{(X,Y)} = \left(a_{-K}^{(X,Y)}, \dots, a_K^{(X,Y)}\right)^T$ lassen sich die Gleichungen in Matrixform schreiben und umformen:

$$\left(\mathbf{A}^{(X,Y)}\right)^T \mathbf{A}^{(X,Y)} \cdot \vec{a}^{(X,Y)} = \left(\mathbf{A}^{(X,Y)}\right)^T \vec{\Delta}^{(X,Y)}. \quad (\text{B.7})$$

Die Lösungen der Gleichungssysteme

$$\vec{a}^{(X,Y)} = \left(\left(\mathbf{A}^{(X,Y)}\right)^T \mathbf{A}^{(X,Y)} \right)^{-1} \left(\mathbf{A}^{(X,Y)}\right)^T \vec{\Delta}^{(X,Y)} \quad (\text{B.8})$$

sind eindeutig, falls $\mathbf{A}^{(X,Y)}$ vollen Spaltenrang haben, also $\text{rang} \left(\mathbf{A}^{(X,Y)}\right) = 2M + 1$ gilt. Sei nun die phase-locking Bedingung 2.8 mit $\alpha = \beta = 1$ erfüllt:

$$\alpha \phi^{(X)} - \beta \phi^{(Y)} = \text{const} \Leftrightarrow \phi_j^{(Y)} = \phi_j^{(X)} + \delta, \quad j = 1, \dots, N, \quad \delta = \text{const}. \quad (\text{B.9})$$

Sei $\mathcal{P} = \{(g, h) \in \mathbb{Z}^2 \mid (l_g = m_h) \wedge (m_g = l_h)\}$. Dann gilt für Paare $(g, h) \in \mathcal{P}$:

$$\begin{aligned} A_{jg}^{(X)} &= \exp i \left\{ l_g \phi_j^{(X)} + m_g \phi_j^{(Y)} \right\} \\ &= \exp i \left\{ m_h \phi_j^{(X)} + l_h \phi_j^{(Y)} \right\} \\ &= \exp i \left\{ m_h \left(\phi_j^{(Y)} - \delta \right) + l_h \left(\phi_j^{(X)} + \delta \right) \right\} \\ &= \exp i \left\{ l_h \phi_j^{(X)} + m_h \phi_j^{(Y)} \right\} \exp i \delta \{ l_h - m_h \} \\ &= A_{jh}^{(X)} \exp i \delta \{ l_h - m_h \}. \end{aligned} \quad (\text{B.10})$$

Analog folgt $A_{jg}^{(Y)} = A_{jh}^{(Y)} \exp i\delta \{m_h - l_h\}$. Somit sind zu solchen Paaren (g, h) gehörige Spalten von $\mathbf{A}^{(X,Y)}$ linear abhängig, die Matrizen haben in solchen Fällen also nicht vollen Spaltenrang. Die Lösungsvektoren $\vec{a}^{(X,Y)}$ sind mithin nicht eindeutig. Weiter gilt dann

$$\begin{aligned} \left((\mathbf{A}^{(X,Y)})^T \mathbf{A}^{(X,Y)} \right)_{jg} &= \sum_k A_{kj}^{(X,Y)} A_{kg}^{(X,Y)} \\ &= \sum_k A_{kj}^{(X,Y)} A_{kh}^{(X,Y)} \gamma^{(X,Y)} \\ &= \left((\mathbf{A}^{(X,Y)})^T \mathbf{A}^{(X,Y)} \right)_{jh} \gamma^{(X,Y)}, \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

mit $\gamma^{(X)} = \exp i\delta \{l_h - m_h\}$, $\gamma^{(Y)} = \exp i\delta \{m_h - l_h\}$. Somit gilt auch für die Produktmatrizen, daß die Spalten, die zu Paaren $(g, h) \in \mathcal{P}$ gehören, bis auf einen Faktor gleich sind. Seien nun $\vec{a}^{(X,Y)}$ Lösungsvektoren für Gleichung B.8 und $\mathbf{B}^{(X,Y)} = (\mathbf{A}^{(X,Y)})^T \mathbf{A}^{(X,Y)}$, so gilt für beliebige j :

$$\begin{aligned} (\mathbf{B}^{(X,Y)} \vec{a}^{(X,Y)})_j &= \sum_k \mathbf{B}_{jk}^{(X,Y)} a_k^{(X,Y)} \\ &= \mathbf{B}_{jg}^{(X,Y)} a_g^{(X,Y)} + \mathbf{B}_{jh}^{(X,Y)} a_h^{(X,Y)} + \sum_{k \neq h, k \neq g} \mathbf{B}_{jk}^{(X,Y)} a_k^{(X,Y)} \\ &= \mathbf{B}_{jh}^{(X,Y)} \left(a_g^{(X,Y)} \gamma^{(X,Y)} + a_h^{(X,Y)} \right) + \sum_{k \neq h, g} \mathbf{B}_{jk}^{(X,Y)} a_k^{(X,Y)}. \end{aligned} \quad (\text{B.12})$$

Hieraus folgt unmittelbar für alle $\vec{a}^{(X,Y)}$, für die

$$\left(a_g^{(X,Y)} \gamma^{(X,Y)} + a_h^{(X,Y)} \right) = \left(a_g^{(X,Y)} \gamma^{(X,Y)} + a_h^{(X,Y)} \right) = \alpha_{g,h}^{(X,Y)} = \text{const} \quad (\text{B.13})$$

gilt, daß sie ebenfalls Lösungen von Gleichung B.8 sind.

Aus den Definitionen von $c_{X,Y}$ (siehe B.2) folgt nach analytischer Integration

$$c_X^2 = 4\pi^2 \sum_{k=0}^K m_{-k} m_k a_k^{(X)} a_{-k}^{(X)}, \quad c_Y^2 = 4\pi^2 \sum_{k=0}^K l_{-k} l_k a_k^{(Y)} a_{-k}^{(Y)}. \quad (\text{B.14})$$

Mit $a_k = \bar{a}_{-k}$ und $m_k = -m_{-k}$ folgt

$$c_X^2 = 4\pi^2 \sum_{k=0}^K \left| l_k a_k^{(X)} \right|^2, \quad c_Y^2 = 4\pi^2 \sum_{k=0}^K \left| m_k a_k^{(Y)} \right|^2. \quad (\text{B.15})$$

Für ein beliebiges Paar $(g, h) \in \mathcal{P}$ folgt mit B.13

$$\begin{aligned}
c_X^2 &= 4\pi^2 |l_g a_g^{(X)}|^2 + 4\pi^2 |l_h a_h^{(X)}|^2 + 4\pi^2 \sum_{k=0, k \neq l, m}^K |l_k a_k^{(X)}|^2 \\
&= 4\pi^2 |l_g a_g^{(X)}|^2 + 4\pi^2 \left| l_h \left(\alpha_{g,h}^{(X)} - a_g^{(X)} \gamma^{(X)} \right) \right|^2 + 4\pi^2 \sum_{k=0, k \neq l, m}^K |l_k a_k^{(X)}|^2, \\
c_Y^2 &= 4\pi^2 |m_g a_g^{(Y)}|^2 + 4\pi^2 |m_h a_h^{(Y)}|^2 + 4\pi^2 \sum_{k=0, k \neq l, m}^K |m_k a_k^{(Y)}|^2 \\
&= 4\pi^2 |m_g a_g^{(Y)}|^2 + 4\pi^2 \left| m_h \left(\alpha_{g,h}^{(Y)} - a_g^{(Y)} \gamma^{(Y)} \right) \right|^2 + 4\pi^2 \sum_{k=0, k \neq l, m}^K |m_k a_k^{(Y)}|^2.
\end{aligned} \tag{B.16}$$

Wegen B.13 können $a_g^{(X,Y)}$ dabei beliebige Werte annehmen. Nun gilt:

$$\begin{aligned}
d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) &= -1, & \text{falls } c_Y = 0 \Rightarrow c_Y^2 = 0, \\
d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) &= 0, & \text{falls } c_Y = c_Y \Rightarrow c_Y^2 = c_X^2, \\
d(\mathbf{X}|\mathbf{Y}) &= 1, & \text{falls } c_X = 0 \Rightarrow c_X^2 = 0.
\end{aligned} \tag{B.17}$$

Aus der Existenz einer Lösung für Gleichung B.8 und der Komplexität der Koeffizienten $a_g^{(X,Y)}$ folgt die Existenz von Lösungen für alle drei Fälle, falls Paare $(g, h) \in \mathcal{P}$ in den Fourierreihen existieren. In diesem Fall können also bei Erfüllung der Phase-Locking-Bedingung 2.8 aufgrund der Unterbestimmtheit des Optimierungsproblems B.4 verschiedene Lösungen gefunden werden, die zu verschiedenen Werten der *cross dependency* führen. Je nach Lösung können dabei sowohl das erste als auch das zweite System als Treiber identifiziert werden. Somit sind im phasensynchronisierten Fall mit diesem Maß keine zuverlässigen Aussagen über die Kopplungsrichtung möglich. Der Fall $\mathcal{P} = \emptyset$ ist denkbar, jedoch im Allgemeinen nicht gegeben.

C Verwendete Modellsysteme

Die Modellsysteme, die für bivariate Untersuchungen verwendet wurden, waren dreidimensional und wurden ausschließlich unidirektional diffusiv gekoppelt. Dabei wurde die Kopplung über die jeweils ersten Koordinaten realisiert (vgl. Gl. 2.18):

$$\mathbf{A}_X = 0, \quad \mathbf{A}_Y = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}. \quad (\text{C.1})$$

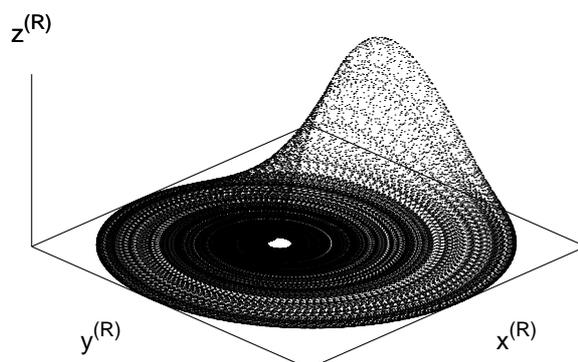


Abb. C.1: Zustandsraum des Rössler-Oszillators mit der Eigenfrequenz $\omega = 0,89$, bestehend aus 10^5 Vektoren, die in Abständen $\delta t = 0,05$ abgetastet wurden.

C.1 Rössler-Oszillator

Bei diesem von Rössler [Rös76] eingeführten Oszillator handelt es sich um ein schwach chaotisches nichtlineares dynamisches System. Besonders zu erwähnen ist der Umstand, daß die Hauptfrequenz dieses Systems als Parameter ω in den Bewegungsgleichungen

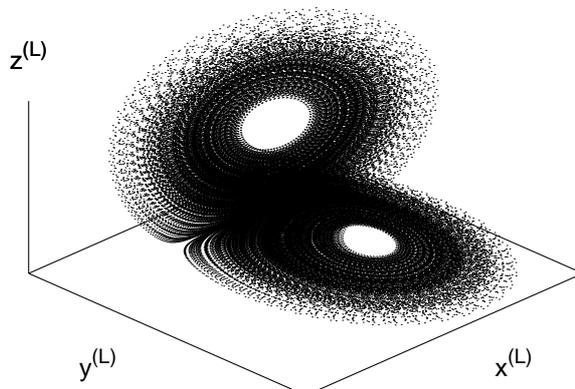


Abb. C.2: Zustandsraum des Lorenz-Systems mit $R = 28$, bestehend aus 10^6 Vektoren, die in Abständen $\delta t = 0,01$ abgetastet wurden.

vorkommt:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1^{(R)} &= -\omega x_2 - x_3, \\ \dot{x}_2^{(R)} &= \omega x_1 + 0,165x_2, \\ \dot{x}_3^{(R)} &= 0,2 + x_3(x_1 - 10).\end{aligned}\tag{C.2}$$

Für jede Systemrealisation wurden zufällig variierende Anfangsbedingungen $\vec{x}^R(0)$ aus der Nähe des Attraktors gewählt:

$$\vec{x}^R(0) \in \mathcal{W}^R, \quad \mathcal{W}^R = [0, 5; 1, 5] \times [0, 5; 1, 5] \times [0, 5; 1, 5].\tag{C.3}$$

C.2 Lorenz-System

Das Lorenz-System [Lor63] wurde ursprünglich als Modell zur Wettervorhersage eingeführt, mit den Bewegungsgleichungen:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1^{(L)} &= -\frac{8}{3}x_1 - x_2x_3, \\ \dot{x}_2^{(L)} &= \rho x_3 - x_2 + x_1x_3, \\ \dot{x}_3^{(L)} &= 10(x_2 - x_3).\end{aligned}\tag{C.4}$$

Der Kontrollparameter ρ bestimmt das Verhalten des Systems. In der vorliegenden Arbeit wurde durchgehend $\rho = 28$ verwendet, bei dem dieses System eine chaotische Dynamik besitzt. Für jede Systemrealisation wurden zufällig variierende Anfangsbedingungen

aus der Nähe des Attraktors gewählt:

$$\vec{x}^L(0) \in \mathcal{W}^R, \quad \mathcal{W}^R = [41, 08; 41, 09] \times [7, 414; 7, 424] \times [14, 53; 14, 54]. \quad (\text{C.5})$$

Für die Integration der beiden hier vorgestellten Systeme wurde das Runge-Kutta-Verfahren vierter Ordnung [FB95] verwendet.

Literaturverzeichnis

- [AB02] R. Albert and A. L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 74:47, 2002.
- [AGLE99] J. Arnhold, P. Grassberger, K. Lehnertz, and C. E. Elger. A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG. *Physica D*, 134:419, 1999.
- [ALM⁺01] R. G. Andrzejak, K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David, and C.E. Elger. Indications of nonlinear deterministic and finite dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state. *Phys. Rev. E*, 64:61907, 2001.
- [AMK⁺03] R. G. Andrzejak, F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, A. Kraskov, C. E. Elger, and K. Lehnertz. Testing the null hypothesis of the nonexistence of a pre seizure state. *Phys. Rev. E*, 67:010901(R), 2003.
- [AMW⁺06] R. G. Andrzejak, F. Mormann, G. Widman, T. Kreuz, C. E. Elger, and K. Lehnertz. Improved spatial characterization of the epileptic brain by focussing on nonlinearity. *Epilepsy Res.*, 69:30, 2006.
- [Arn00] J. Arnhold. *Nichtlineare Analyse raum-zeitlicher Aspekte der hirnelektrischen Aktivität von Epilepsiepatienten*. Doktorarbeit in Physik, Universität Wuppertal. 2000.
- [ARS96] H. D. I. Abarbanel, N. F. Rulkov, and M. M. Sushchik. Generalized synchronization of chaos: the auxiliary system approach. *Phys. Rev. E*, 53:4528, 1996.
- [AVR86] V. S. Afraimovich, N. N. Verichev, and M. I. Rabinovich. General synchronization. *Radiophys. Quantum Electron.*, 29:795, 1986.
- [BB68] J. Buck and E. Buck. Mechanism of rhythmic synchronous flashing of fireflies. *Science*, 159:1319, 1968.
- [Ber29] H. Berger. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie*, 87:35, 1929.

- [BFF⁺81] T. A. Brody, J. Flores, J. B. French, P. A. Mello, A. Pandey, and S. S. M. Wong. Random-matrix physics: spectrum and strength fluctuations. *Rev. Mod. Phys.*, 53:385, 1981.
- [BGQ⁺95] S. Blanco, H. Garcia, R. Quian Quiroga, L. Romanelli, and O. A. Rosso. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng. Med. Biol.*, 4:395, 1995.
- [Boa92] B. Boashash. *Time-frequency signal analysis: methods and applications*. Longman Cheshire, Melbourne, 1992.
- [BP02] C. Bandt and B. Pompe. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys. Rev. Lett.*, 88:174102, 2002.
- [BPP01] S. Boccaletti, L. M. Pecora, and A. Pelaez. Unifying framework for synchronization of coupled dynamical systems. *Phys. Rev. E*, 63:066219, 2001.
- [Bru04] A. Bruns. Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches? *J. Neurosci. Meth.*, 137:321, 2004.
- [BS69] I. N. Bronstein and K. A. Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Zürich, Frankfurt am Main, 9th edition, 1969.
- [Cat75] R. Caton. The electric currents of the brain. *Br. Med. J.*, 2:278, 1875.
- [CMM⁺05] A. Chernihovskiy, F. Mormann, M. Müller, C.E. Elger, G. Baier, and K. Lehnertz. EEG analysis with nonlinear excitable media. *J. Clin. Neurophysiol.*, 22:314, 2005.
- [CP93] T. L. Carroll and L. M. Pecora. Cascading synchronized chaotic systems. *Physica D*, 67:126, 1993.
- [DFF⁺01] P. Dallard, T. Fitzpatrick, A. Flint, A. Low, R. Ridsdill Smith, M. Willford, and M. Roche. London Millennium Bridge: pedestrian-induced lateral vibration. *J. Bridge Engrg.*, 6:412, 2001.
- [DSSW06] J. S. Duncan, J. W. Sander, S. M. Sisodiya, and M. C. Walker. Adult epilepsy. *Lancet*, 367:1087, 2006.
- [EGL⁺97] C. E. Elger, T. Grunwald, K. Lehnertz, M. Kutas, C. Helmstaedter, A. Brockhaus, D. Van Roost, and H. J. Heinze. Human temporal lobe potentials in verbal learning and memory processes. *Neuropsychologia*, 35:657, 1997.
- [EL98] C. E. Elger and K. Lehnertz. Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity. *Eur. J. Neurosci.*, 10:786, 1998.
- [Elg01] C. E. Elger. Future trends in epileptology. *Curr. Opin. Neurol.*, 14:185, 2001.

- [EP97] J. Engel and T. A. Pedley. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- [ESYB96] H. Eichenbaum, G. Schoenbaum, B. Young, and M. Bunsey. Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:13500, 1996.
- [FB95] J. D. Faires and R. L. Burden. *Numerische Methoden - Näherungsverfahren und ihre praktische Anwendung*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1995.
- [FCRL93] L. Fabiny, P. Colet, R. Roy, and D. Lenstra. Coherence and phase dynamics of spatially coupled solid-state lasers. *Phys. Rev. A*, 47:4287, 1993.
- [FKL⁺01] J. Fell, P. Klaver, K. Lehnertz, T. Grunwald, C. Schaller, C. E. Elger, and G. Fernández. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat. Neurosci.*, 4:1259, 2001.
- [FOM⁺07] S. Feldt, H. Osterhage, F. Mormann, K. Lehnertz, and M. Żochowski. Internetwork and intranetwork communications during bursting dynamics: applications to seizure prediction. *Phys. Rev. E*, 76:021920, 2007.
- [FP07] S. Frenzel and B. Pompe. Partial mutual information for coupling analysis of multivariate time series. *Phys. Rev. Lett.*, 99:204101, 2007.
- [FY83] H. Fujisaka and T. Yamada. Stability theory of synchronized motion in coupled oscillator systems. *Prog. Theor. Phys.*, 69:32, 1983.
- [Gab46] D. Gabor. Theory of communication. *Proc. IEEE London*, 93:429, 1946.
- [GLH⁺98] T. Grunwald, K. Lehnertz, C. Helmstaedter, M. Kutas, N. Pezer, M. Kurthen, D. Van Roost, and C. E. Elger. Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. *Neuroreport*, 9:3375, 1998.
- [GLP⁺99] T. Grunwald, K. Lehnertz, N. Pezer, M. Kurthen, D. Van Roost, J. Schramm, and C. E. Elger. Prediction of postoperative seizure control by hippocampal event-related potentials. *Epilepsia*, 40:303, 1999.
- [GMGW98] T. Guhr, A. Müller-Groeling, and H. A. Weidenmüller. Random-matrix theories in quantum physics: common concepts. *Phys. Rep.*, 29:190, 1998.
- [Gue06] R. Guerini. Epilepsy in children. *Lancet*, 367:499, 2006.
- [HCP94] J. F. Heagy, T. L. Carroll, and L. M. Pecora. Synchronous chaos in coupled oscillator systems. *Phys. Rev. E*, 50:1874, 1994.
- [HD90] C. Helmstaedter and H. F. Durwen. The verbal learning and retention test. a useful and differentiated tool in evaluating verbal memory performance. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.*, 141:21, 1990.

- [Hel01] C. Helmstaedter. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog. Brain Res.*, 135:439, 2001.
- [HLG⁺97] C. Helmstaedter, K. Lehnertz, T. Grunwald, U. Gleissner, J. Schramm, and C. E. Elger. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn.*, 35:110, 1997.
- [HLPL88] M. Hoke, K. Lehnertz, C. Pantev, and B. Lütkenhöner. Spatiotemporal aspects of synergetic processes in the auditory cortex as revealed by the magnetoencephalogram. In E. Başar and T. Bullock, editors, *Dynamics of cognitive and sensory processing in the brain*, page 84. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1988.
- [HPMB07] K. Hlaváčková-Schindler, M. Paluš, M. Vejmelka M., and J. Bhattacharya. Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. *Phys. Rep.*, 44:1, 2007.
- [HSB02] B. P. Hermann, M. Seidenberg, and B. Bell. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Prog. Brain Res.*, 135:429, 2002.
- [HSSD97] B. P. Hermann, M. Seidenberg, J. Schoenfeld, and K. Davies. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.*, 54:369, 1997.
- [Huy73] C. Huygens. *Horoloquium oscillatorium*. Apud F. Muguet, Paris, Frankreich, 1673.
- [HWK⁺99] K. Henke, B. Weber, S. Kneifel, H. G. Wieser, and A. Buck. Human hippocampus associates information in memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:5884, 1999.
- [IOSS94] L. D. Iasemidis, L. D. Olson, R. S. Savit, and J. C. Sackellares. Time dependencies in the occurrence of epileptic seizures: a nonlinear approach. *Epilepsy Res.*, 17:81, 1994.
- [IPSS01] L. D. Iasemidis, P. Pardalos, J. C. Sackellares, and D. S. Shiau. Quadratic binary programming and dynamical system approach to determine the predictability of epileptic seizures. *J. Comb. Optimization*, 5:9, 2001.
- [ISZW90] L. D. Iasemidis, J. C. Sackellares, H. P. Zaveri, and W. J. Williams. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr.*, 2:187, 1990.

- [KAM⁺04] T. Kreuz, R. G. Andrzejak, F. Mormann, A. Kraskov, H. Stögbauer, C. E. Elger, K. Lehnertz, and P. Grassberger. Measure profile surrogates: a method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithms. *Phys. Rev. E*, 69:061915, 2004.
- [KHM⁺07] T. Kreuz, J. S. Haas, A. Morelli, H. D. I. Abarbanel, and A. Politi. Measuring spike train synchrony. *J. Neurosci. Meth.*, 165:151, 2007.
- [KMMS91] A. Katz, D. A. Marks, G. McCarthy, and S. S. Spencer. Does interictal spiking rate change prior to seizures? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 79:153, 1991.
- [KOEL07] D. Krug, H. Osterhage, C. E. Elger, and K. Lehnertz. Estimating nonlinear interdependences in dynamical systems using cellular nonlinear networks. *Phys. Rev. E*, 76:041916, 2007.
- [KP95] L. Kocarev and U. Parlitz. General approach for chaotic synchronization with applications to communication. *Phys. Rev. Lett.*, 74:5028, 1995.
- [KS97] H. Kantz and T. Schreiber. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- [LAA⁺00] K. Lehnertz, R. G. Andrzejak, J. Arnhold, G. Widman, W. Burr, P. David, and C.E. Elger. Possible clinical and research applications of nonlinear EEG analysis in humans. In K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger, and C.E. Elger, editors, *Chaos in brain?*, page 134. World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong, 2000.
- [LAA⁺01] K. Lehnertz, R. G. Andrzejak, J. Arnhold, T. Kreuz, F. Mormann, C. Rieke, G. Widmann, and C. E. Elger. Nonlinear EEG analysis in epilepsy: its possible use for interictal focus localization, seizure anticipation, and prevention. *J. Clin. Neurophysiol.*, 18:209, 2001.
- [LAM⁺00] M. Le Van Quyen, C. Adam, J. Martinerie, M. Baulac, S. Clémenceau, and F. Varela. Spatio-temporal characterization of non-linear changes in intracranial activities prior to human temporal lobe seizures. *Eur. J. Neurosci.*, 12:2124, 2000.
- [LE95] K. Lehnertz and C. E. Elger. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 95:108, 1995.
- [LE98] K. Lehnertz and C. E. Elger. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis. *Phys. Rev. Lett.*, 80:5019, 1998.
- [LEE⁺01] B. Litt, R. Esteller, J. Echauz, M. D'Alessandro, R. Shor, T. Henry, P. Pennell, C. Epstein, R. Bakay, M. Dichter, and G. Vachtsevanos. Epileptic

- seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron*, 30:51, 2001.
- [Leh99] K. Lehnertz. Non-linear time series analysis of intracranial EEG recordings in patients with epilepsy – an overview. *Int. J. Psychophysiol.*, 34:45, 1999.
- [Liu04] Z. Liu. Measuring the degree of synchronization from time series data. *Europhys. Lett.*, 68:19, 2004.
- [LLEC83] H. H. Lange, J. P. Lieb, J. Engel Jr, and P. H. Crandall. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 56:543, 1983.
- [LMAV99] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, C. Adam, and F. J. Varela. Nonlinear analyses of interictal EEG map the brain interdependences in human focal epilepsy. *Physica D*, 127:250, 1999.
- [LMBV99] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, M. Baulac, and F. J. Varela. Anticipating epileptic seizures in real time by a non-linear analysis of similarity between EEG recordings. *Neuroreport*, 10:2149, 1999.
- [LMN⁺01a] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, V. Navarro, M. Baulac, and F. J. Varela. Characterizing neurodynamic changes before seizures. *J. Clin. Neurophysiol.*, 18:191, 2001.
- [LMN⁺01b] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, V. Navarro, P. Boon, M. D’Havé, C. Adam, B. Renault, F. Varela, and M. Baulac. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet*, 357:183, 2001.
- [LMO⁺07] K. Lehnertz, F. Mormann, H. Osterhage, A. Müller, A. Chernihovskiy, M. Staniek, J. Prusseit, D. Krug, S. Bialonski, and C. E. Elger. State-of-the-art of seizure prediction. *J. Clin. Neurophysiol.*, 24:147, 2007.
- [Lop87] F. H. Lopes da Silva. EEG analysis: theory and practice. In E. Niedermayer and F. H. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography, basic principles, clinical applications and related fields*, page 871. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 1987.
- [Lop99] F. H. Lopes da Silva. Dynamics of EEGs as signals of neuronal populations: models and theoretical considerations. In E. Niedermayer and F. H. Lopes da Silva, editors, *Electroencephalography*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.
- [Lor63] E. N. Lorenz. Deterministic non-periodic flow. *J. Atmos. Sci.*, 20:130, 1963.
- [LSN⁺05] M. Le Van Quyen, J. Soss, V. Navarro, R. Robertson, M. Chavez, M. Baulac, and J. Martinerie. Preictal state identification by synchronization changes in long-term EEG recordings. *Clin. Neurophysiol.*, 116:559, 2005.

- [MAEL07] F. Mormann, R. G. Andrzejak, C. E. Elger, and K. Lehnertz. Seizure prediction: the long and winding road. *Brain*, 130:314, 2007.
- [MAK⁺03] F. Mormann, R. G. Andrzejak, T. Kreuz, C. Rieke, P. David, C. E. Elger, and K. Lehnertz. Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial EEG recordings from epilepsy patients. *Phys. Rev. E*, 67:021912, 2003.
- [MAL⁺98] J. Martinerie, C. Adam, M. Le Van Quyen, M. Baulac, S. Clémenceau, B. Renault, and F. J. Varela. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nature Medicine*, 4:1173, 1998.
- [MFA⁺05] F. Mormann, J. Fell, N. Axmacher, B. Weber, K. Lehnertz, C. E. Elger, and G. Fernández. Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus*, 15:890, 2005.
- [MHSH⁺97] H. Müller, I. Hasse-Sander, R. Horn, C. Helmstaedter, and C. E. Elger. Rey auditory-verbal learning test: structure of a modified german version. *J. Clin. Psychol.*, 53:663, 1997.
- [MKA⁺03] F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, P. David, K. Lehnertz, and C. E. Elger. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res.*, 53:173, 2003.
- [MKR⁺05] F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, R. G. Andrzejak, A. Kraskov, P. David, C. E. Elger, and K. Lehnertz. On the predictability of epileptic seizures. *Clin. Neurophysiol.*, 116:569, 2005.
- [MLDE00] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and 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, 2000.
- [Mor85] F. Morrell. Secondary epileptogenesis in man. *Arch. Neurol.*, 42:318, 1985.
- [Mor98] F. Mormann. *Synchronisationsphänomene in synthetischen Zeitreihen und Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität*. Diplomarbeit in Physik. Universität Bonn, 1998.
- [Mor03] F. Mormann. *Synchronization phenomena in the human epileptic brain*. Dissertation. Universität Bonn, 2003.
- [MRTK07] N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys. Rep.*, 438:237, 2007.
- [NML⁺02] V. Navarro, J. Martinerie, M. Le Van Quyen, S. Clémenceau, C. Adam, M. Baulac, and F. Varela. Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. *Brain*, 125:640, 2002.

- [NRB⁺00] Z. Nédá, E. Ravasz, Y. Brechet, T. Vicsek, and A. L. Barabási. Tumultuous applause can transform itself into waves of synchronized clapping. *Nature*, 403:849, 2000.
- [OMWL07a] H. Osterhage, F. Mormann, T. Wagner, and K. Lehnertz. Detecting directional coupling in the human epileptic brain: Limitations and potential pitfalls. *Phys. Rev. E*, im Druck, 2007.
- [OMWL07b] H. Osterhage, F. Mormann, T. Wagner, and K. Lehnertz. Measuring the directionality of coupling: phase versus state space dynamics and application to EEG time series. *Int. J. Neur. Sys.*, 17:139, 2007.
- [OS94] E. Ott and J. C. Sommerer. Blowout bifurcations: the occurrence of riddled basins and on-off intermittency. *Phys. Lett. A*, 188:39, 1994.
- [Ost03] H. Osterhage. *Synchronisation und Interdependenz: Eine vergleichende Untersuchung an Modellsystemen und Zeitreihen hirnelektrischer Aktivität*. Diplomarbeit in Physik. Universität Bonn, 2003.
- [Ott93] E. A. Ott. *Chaos in dynamical systems*. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- [Pan65] P. Panter. *Modulation, Noise and Spectral Analysis*. McGraw-Hill, New York, 1965.
- [PC90] L. M. Pecora and T. L. Carroll. Synchronization in chaotic systems. *Phys. Rev. Lett.*, 64:821, 1990.
- [PCJ⁺97] L. M. Pecora, T. L. Carroll, T. M. Johnson, G. A. Mar, and J. F. Heagy. Fundamentals of synchronization in chaotic systems, concepts and applications. *Chaos*, 7:520, 1997.
- [PCJH95] L. M. Pecora, T. L. Carroll, T. M. Johnson, and J. F. Heagy. Statistics for mathematical properties of maps between time series embeddings. *Phys. Rev. E*, 52:3420, 1995.
- [Pik84] A. Pikovsky. On the interaction of strange attractors. *Z. Phys. B*, 55:149, 1984.
- [Pik85] A. S. Pikovsky. Phase synchronization of chaotic oscillators by a periodic external field. *Sov. J. Commun. Technol. Electron.*, 30:85, 1985.
- [PJLK96] U. Parlitz, L. Junge, W. Lauterborn, and L. Kocarev. Experimental observation of phase synchronization. *Phys. Rev. E*, 54:2115, 1996.
- [PK97] M. G. Rosenblum A. S. Pikovsky and J. Kurths. From phase to lag synchronization in coupled chaotic oscillators. *Phys. Rev. Lett.*, 78:4193, 1997.

- [PLck] J. Prusseit and K. Lehnertz. Fokker-planck based approach to measure interdependences in dissipative dynamical systems. *Phys. Rev. E*, im Druck.
- [PRK01] A. S. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths. *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge Nonlinear Science Series 12. Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- [PST93] N. Platt, E. A. Spiegel, and C. Tresser. On-off intermittency: a mechanism for bursting. *Phys. Rev. Lett.*, 70:279, 1993.
- [PSWT05] M. Peifer, B. Schelter, M. Winterhalder, and J. Timmer. Mixing properties of the Rössler system and consequences for coherence and synchronization analysis. *Phys. Rev. E*, 72:026213, 2005.
- [Pyr92] K. Pyragas. Continuous control of chaos by self-controlling feedback. *Phys. Lett. A*, 170:421, 1992.
- [PYW95] D. W. Peterman, M. Ye, and P. E. Wigen. High frequency synchronization of chaos. *Phys. Rev. Lett.*, 74:1740, 1995.
- [QAG00] R. Quian Quiroga, J. Arnhold, and P. Grassberger. Learning driver-response relationships from synchronization patterns. *Phys. Rev. E*, 61:5142, 2000.
- [QKG02] R. Quian Quiroga, T. Kreuz, and P. Grassberger. Event synchronization: a simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns. *Phys. Rev. E*, 77:041904, 2002.
- [QKKG02] R. Quian Quiroga, A. Kraskov, T. Kreuz, and P. Grassberger. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys. Rev. E*, 65:41903, 2002.
- [RAML04] C. Rieke, R. G. Andrzejak, F. Mormann, and K. Lehnertz. Improved statistical test for nonstationarity using recurrence time statistics. *Phys. Rev. E*, 69:046111, 2004.
- [RCB⁺02] M. G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, and R. Mrowka. Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Phys. Rev. E*, 65:41909, 2002.
- [RGB81] Z. Rogowski, I. Gath, and E. Bental. On the prediction of epileptic seizures. *Biol. Cybern.*, 42:9, 1981.
- [Rös76] O. E. Rössler. An equation for continuous chaos. *Phys. Lett.*, 57:397, 1976.
- [RP01] M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky. Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys. Rev. E*, 64:45202, 2001.

- [RPK96] M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, and J. Kurths. Phase synchronization of chaotic oscillators. *Phys. Rev. Lett.*, 76:1804, 1996.
- [RPT⁺00] E. Rosa Jr, W. B. Pardo, C. M. Ticos, J. A. Walkenstein, and M. Monti. Phase synchronization of chaos in a plasma discharge tube. *Int. J. Bifurcat. Chaos*, 10:2551, 2000.
- [RSA⁺02] C. Rieke, K. Sternickel, R. G. Andrzejak, C. E. Elger, P. David, and K. Lehnertz. Measuring nonstationarity by analyzing the loss of recurrence in dynamical systems. *Phys. Rev. Lett.*, 88:244102, 2002.
- [RST95] N. F. Rulkov, M. M. Sushchik, and L. S. Tsimring. Generalized synchronization of chaos in directionally coupled chaotic systems. *Phys. Rev. E*, 51:980, 1995.
- [RT95] R. Roy and K. S. Thornburg. Experimental synchronization on chaotic lasers. *Phys. Rev. Lett.*, 51:980, 1995.
- [RTA94] N. F. Rulkov, L. S. Tsimring, and H. D. I. Abarbanel. Tracking unstable orbits in chaos using dissipative feedback control. *Phys. Rev. E*, 50:314, 1994.
- [RTKG07] M. C. Romano, M. Thiel, J. Kurths, and C. Grebogi. Estimation of the direction of the coupling by conditional probabilities of recurrence. *Phys. Rev. E*, 76:03621, 2007.
- [SAM⁺05] S. H. Strogatz, D. M. Abrams, A. McRobie, B. Eckhardt, and E. Ott. Crowd synchrony on the Millennium Bridge. *Nature*, 438:43, 2005.
- [Sch00] T. Schreiber. Measuring information transfer. *Phys. Rev. Lett.*, 85:461, 2000.
- [SCML05] R. Sowa, A. Chernihovskyi, F. Mormann, and K. Lehnertz. Estimating phase synchronization in dynamical systems with cellular nonlinear networks. *Phys. Rev. E*, 71:061926, 2005.
- [SGM82] A. Siegel, C. L. Grady, and A. F. Mirsky. Prediction of spike-wave bursts in absence epilepsy by EEG power-spectrum signals. *Epilepsia*, 23:47, 1982.
- [SMB⁺06] B. Schelter, T. Maiwald, A. Brandt, A. Schad, A. Schulze-Bonhage, and J. Timmer. Testing statistical significance of multivariate time series analysis techniques for epileptic seizure prediction. *Chaos*, 16:013108, 2006.
- [SRKA98] C. Schäfer, M. G. Rosenblum, J. Kurths, and H. H. Abel. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature*, 392:239, 1998.
- [SS00] T. Schreiber and A. Schmitz. Surrogate time series. *Physica D*, 142:346, 2000.

- [SSC⁺96] S. J. Schiff, P. So, T. Chang, R. E. Burke, and T. Sauer. Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Phys. Rev. E*, 54:6708, 1996.
- [Sta06] M. Staniek. *Untersuchung des Komplexitäts- und Synchronisationsgrades nichtlinearer dynamischer Systeme mit Konzepten der Permutationsentropie*. Diplomarbeit in Physik, Universität Bonn. 2006.
- [Str00] S. H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos*. Westview Press, Cambridge (USA), 2000.
- [SYC91] T. Sauer, J. A. Yorke, and M. Casdagli. Embedology. *J. Stat. Phys.*, 65:569, 1991.
- [SZM91] L. R. Squire and S. Zola-Morgan. The medial temporal lobe memory system. *Nature*, 253:1380, 1991.
- [Tak81] F. Takens. Detecting strange attractors in turbulence. In D. A. Rand and L. S. Young, editors, *Dynamical Systems and Turbulence (Warwick 1980)*, volume 898 of *Lecture Notes in Mathematics*, page 366. Springer-Verlag, Berlin, 1981.
- [TDHH98] D. Y. Tang, R. Dykstra, M. W. Hamilton, and N. R. Heckenberg. Experimental evidence of frequency entrainment between coupled chaotic oscillations. *Phys. Rev E*, 57:3649, 1998.
- [The86] J. Theiler. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Phys. Rev. A*, 34:2427, 1986.
- [TK00] C. D. Tesche and J. Karhu. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:919, 2000.
- [TRW⁺98] P. Tass, M. G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. S. Pikovsky, J. Volkmann, A. Schnitzler, and H. J. Freund. Detection of $n : m$ phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.*, 81:3291, 1998.
- [VSS⁺98] D. Van Roost, L. Solymosi, J. Schramm, B. Van Osterwyck, and C. E. Elger. Depth electrode implantation in the length axis of the hippocampus for the presurgical evaluation of medial temporal lobe epilepsy: a computed tomography-based stereotactic insertion technique and its accuracy. *Neurosurgery*, 43:819, 1998.
- [VW75] S. Viglione and G. Walsh. Epileptic seizure prediction. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 39:435, 1975.

-
- [Wag06] T. Wagner. *Messung von Kopplungseigenschaften von dynamischen Systemen mit Methoden der nichtlinearen Zeitreihenanalyse*. Diplomarbeit in Physik. Universität Bonn, 2006.
- [Wei01] C. Weiß. *Basiswissen medizinische Statistik*. Springer, Berlin, 2001.
- [Whi36] H. Whitney. Differentiable manifolds. *Ann. Math.*, 37:645, 1936.
- [WS01] S. P. Wiebe and U. V. Stäubli. Recognition memory correlates of hippocampal theta cells. *J. Neurosci.*, 21:3955, 2001.
- [ZH00] Z. Zheng and G. Hu. Generalized synchronization versus phase synchronization. *Phys. Rev. E*, 62:7882, 2000.

Eigene Veröffentlichungen

Journalartikel

- [OMWL07] H. Osterhage, F. Mormann, T. Wagner, and K. Lehnertz. Detecting directional coupling in the human epileptic brain: limitations and potential pitfalls. *Phys. Rev. E*, im Druck.
- [OMWL] H. Osterhage, F. Mormann, T. Wagner, and K. Lehnertz. Measuring the directionality of coupling: phase versus state space dynamics and application to EEG time series. *Int. J. Neur. Sys.*, 17:139, 2007.
- [OL] H. Osterhage and K. Lehnertz. Nonlinear time series analysis in epilepsy. *Int. J. Bifurcat. Chaos*, im Druck.
- [OMSL] H. Osterhage, F. Mormann, M. Staniek, and K. Lehnertz. Measuring synchronization in the epileptic brain: a comparison of different approaches. *Int. J. Bifurcat. Chaos*, im Druck.
- [MOA⁺] F. Mormann, H. Osterhage, R.G. Andrzejak, B. Weber, G. Fernández, J. Fell, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Independent theta rhythms in the hippocampus and entorhinal cortex. *Cereb. Cortex*, eingereicht.
- [KOEL07a] D. Krug, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Estimating nonlinear interdependences in dynamical systems using cellular nonlinear networks. *Phys. Rev. E*, 76:041916, 2007.
- [FOM⁺07a] S. Feldt, H. Osterhage, F. Mormann, K. Lehnertz, and M. Żochowski. Internetwork and intranetwork communications during bursting dynamics: applications to seizure prediction. *Phys. Rev. E*, 76:021920, 2007.
- [LMO⁺07] K. Lehnertz, F. Mormann, H. Osterhage, A. Müller, A. Chernihovskiy, M. Staniek, J. Prusseit, D. Krug, S. Bialonski, and C.E. Elger. State-of-the-art of seizure prediction. *J. Clin. Neurophysiol.*, 24:147, 2007.
- [MOS⁺06] A. Müller, H. Osterhage, R. Sowa, R.G. Andrzejak, F. Mormann, and K. Lehnertz. A distributed computing system for multivariate analyses of multichannel neurophysiological data. *J. Neurosci. Methods*, 152:190, 2006.

Buchartikel

- [OBS⁺08] H. Osterhage, S. Bialonski, M. Staniek, K. Schindler, T. Wagner, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Bivariate and multivariate time series analysis techniques and their potential impact for seizure prediction. In A. Schulze-Bonhage, J. Timmer, and B. Schelter, editors, *Seizure prediction in epilepsy. From basic mechanisms to clinical applications*. Wiley VCH, 2008 (im Druck).
- [KCO⁺06] D. Krug, A. Chernihovskyi, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Estimating generalized synchronization in brain electrical activity from epilepsy patients with cellular neural networks. In V. Tavsanoğlu and S. Arik, editors, *Proceedings of the 10th IEEE International Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications*, pages 68–72. IEEE-Press, 2006.

Konferenzbeiträge

- [FOM⁺07] S. Feldt, H. Osterhage, F. Mormann, K. Lehnertz, and M. Zochowski. Measurements of synchronization between interacting networks in a model of focal epilepsy. In *Book of Abstracts, American Physical Society March Meeting, Denver, Colorado*, 2007.
- [KOEL07] D. Krug, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Seizure prediction: measuring generalized synchronisation and directionality with cellular nonlinear networks. In *Proceedings of the 3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, 2007.
- [SCO⁺07] M. Staniek, A. Chernihovskyi, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Information flow in intracranial eeg recording of epilepsy patients. In *Proceedings of the 3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, 2007.
- [WOEL07] T. Wagner, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Spatial and temporal identification of seizure precursor dynamics: a phase modelling approach. In *Proceedings of the 3rd International Workshop on Seizure Prediction in Epilepsy*, 2007.
- [KOEL06] D. Krug, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Seizure prediction: measuring the degree of generalized synchronization in the EEG with cellular neural networks. *Epilepsia*, 47:43, 2006.
- [OMA⁺06] H. Osterhage, F. Mormann, R.G. Andrzejak, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Identifying the focal hemisphere in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study. In *Proceedings of the International Neuroscience Symposium of the DFG Transregional Research Consortium SFB/TR3*, 2006.

- [OMSL05] H. Osterhage, F. Mormann, M. Staniek, and K. Lehnertz. Measuring synchronization in the epileptic brain: a comparison of different approaches. In *Proceedings of the 13th IEEE International Workshop on Nonlinear Dynamics of Electronic Systems*, 2005.
- [OMAL05] H. Osterhage, F. Mormann, R.G. Andrzejak, and K. Lehnertz. Focus lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison of different approaches. *Epilepsia*, 46:320, 2005.
- [MOA⁺05] F. Mormann, H. Osterhage, R.G. Andrzejak, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Focus lateralization in temporal lobe epilepsy: measuring focal driving in the EEG. *Epilepsia*, 46:268, 2005.
- [OMA⁺04] H. Osterhage, F. Mormann, R.G. Andrzejak, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Spatial synchronization maps from intracranial EEG recordings allow differentiation of anatomically and functionally distinct brain structures. *Epilepsia*, 45:245, 2004.
- [MKK⁺04] F. Mormann, A. Kraskov, T. Kreuz, R.G. Andrzejak, H. Osterhage, C.E. Elger, and K. Lehnertz. Seizure prediction: influence of EEG band-pass filtering on the predictive performance of synchronization measures. *Epilepsia*, 45:62, 2004.
- [OMK⁺03] H. Osterhage, F. Mormann, T. Kreuz, K. Lehnertz, and C.E. Elger. Synchronization and interdependence in intracranial EEG recordings: a comparative study. *Epilepsia*, 44:232, 2003.

