

# Fokus-Erkennung bei Epilepsiepatienten mithilfe moderner Verfahren der Zeitreihenanalyse

---

Manfred Deistler • Andreas Graef

Viele epileptische Anfälle entstehen in einer begrenzten Region im Gehirn, dem sogenannten Anfallsursprung. Eine chirurgische Entfernung dieser Region kann in vielen Fällen zu Anfallsfreiheit führen. Aus diesem Grund ist die Frage nach der Lokalisation des Anfallsursprungs aus EEG-Aufzeichnungen wichtig. Wir beschreiben hier ein Verfahren zur Lokalisation des Anfallsursprungs mittels Zeitreihenanalyse, das auf der Schätzung von Spektren im EEG beruht.

## 1 Medizinischer Hintergrund: Fokale Epilepsie

Epilepsien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und sind durch wiederkehrende, spontan auftretende Anfälle gekennzeichnet. Solche *epileptischen Anfälle* sind durch abnorme, hypersynchrone neuronale Aktivität charakterisiert, die die normale Funktionalität des Hirns erheblich stört. Im Fall der sogenannten *fokalen Epilepsie* startet diese epileptische Aktivität in einem kleinen, klar umrissenen Hirnareal (dieses Areal wird als *Fokus* oder *Anfallsursprungszone* bezeichnet) und breitet sich dann oft aus, indem sich zunehmend mehr Neuronen um den Fokus synchronisieren.

Etwa ein Drittel aller Patienten mit fokaler Epilepsie sind *therapierefraktär* [21], das heißt, sie sprechen nicht auf anti-epileptische Medikamente an. Für diese Patienten ist die Epilepsiechirurgie zu einer wertvollen Behandlungsmöglichkeit geworden: Neurochirurgen entfernen in einer Operation die gesamte Anfallsursprungszone, wobei wichtige Hirnregionen, zum Beispiel für die Sprache, natürlich nicht verletzt werden dürfen. Aus diesem Grund ist eine möglichst genaue Eingrenzung der Anfallsursprungszone notwendig. Durch einen derartigen Eingriff werden bis zu siebzig Prozent der Patienten mit fokaler terapierefraktärer Epilepsie anfallsfrei [5].

Die dafür notwendige Diagnostik stützt sich auf das *Langzeit-Video-EEG-Monitoring* [2]: Eine Woche lang wird der Patient gefilmt, und es wird ununterbrochen ein *Elektroenzephalogramm (EEG)* aufgezeichnet. Das EEG ist eine graphische Darstellung der elektrischen Aktivität des Gehirns, die mit Elektroden auf der Kopfhaut gemessen wird.

Das EEG von Epilepsiepatienten weist charakteristische Muster auf, auf die wir später näher eingehen werden. Das Videomaterial kann wichtige Aufschlüsse über die klinische Symptomatik geben und somit helfen, gemeinsam mit dem EEG die Anfallsursprungszone zu bestimmen. Leider ist das an der Kopfoberfläche gemessene EEG oft durch Muskelbewegungen gestört. Außerdem schränkt der Durchgang des Signals durch den Schädelknochen die räumliche Auflösung ein, der Ursprungsort eines gemessenen Signals lässt sich also nur ungenau ermitteln.

Eine Alternative zum herkömmlichen EEG bieten Streifenelektroden, die in einer Operation direkt auf die Gehirnoberfläche aufgelegt werden und eine genauere Messung der Hirnströme und damit bessere Identifikation der Anfallsursprungszone erlauben [17]. Die mit diesen Elektroden aufgezeichnete Darstellung der Hirnaktivität wird auch *Elektrocorticogramm (ECoG)* genannt.

Da die visuelle Befundung der ECoG-Aufnahmen zeitintensiv und stark subjektiv ist [13, 16], kann ein computerbasierter Ansatz hilfreich sein. Dabei unterstützen mathematische Methoden der *Zeitreihenanalyse*, die wir hier erläutern wollen, die befundenden Spezialisten.

## 2 Mathematischer Hintergrund: Zeitreihenanalyse

Eine *Zeitreihe* ist eine zeitlich geordnete Folge von Beobachtungen oder Messungen

$$y(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ \vdots \\ y_m(t) \end{pmatrix}, t = 1, \dots, T. \quad (1)$$

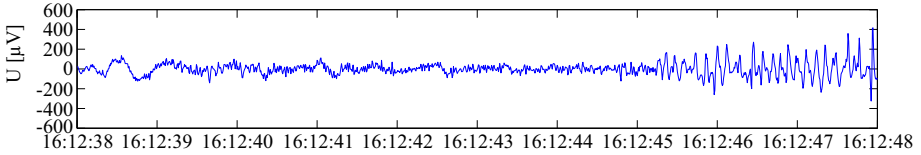


Abbildung 1: Beispielhaftes ECoG eines therapierefraktären Epilepsiepatienten (10 Sekunden, Werte in  $\mu\text{V}$ ). Übergang vom anfallsfreien Zustand in einen epileptischen Anfall um 16:12:45.

Dabei ist  $m$  die Anzahl der zu einem Zeitpunkt  $t$  erfolgten Messungen, die sogenannte *Querschnittsdimension*. In unserem Fall ist  $y_i(t)$  der an der  $i$ -ten Elektrode zum Zeitpunkt  $t$  aufgenommene Messwert. Im Fall  $m = 1$  sprechen wir von einer *eindimensionalen Zeitreihe*, für  $m > 1$  von einer *mehrdimensionalen*.

Abbildung 1 zeigt beispielhaft eine ECoG-Messung an einer Elektrode über die Zeit von 10 Sekunden, wobei die Abtastrate 128 Hz (das heißt 128 Messungen pro Sekunde) beträgt. Diese Zeitreihe zeigt den Übergang vom anfallsfreien Zustand zu einem epileptischen Anfall.

Die Zeitreihenanalyse beschäftigt sich damit, Informationen aus Zeitreihen zu gewinnen, zum Beispiel über Trends, Zyklen und allgemeiner über zeitliche Abhängigkeitsstrukturen.<sup>[1]</sup>

Für die EEG-Analyse sind vor allem zwei Konzepte aus der Zeitreihenanalyse wichtig: Die *Kovarianz* und das *Spektrum*. Diese werden wir jetzt genauer kennenlernen. Ein häufig verwendetes Maß für die (linearen) Abhängigkeiten in Zeitreihen sind die *Stichproben-Kovarianzen*

$$\hat{\gamma}(s) := \begin{cases} \frac{1}{T} \sum_{t=1}^{T-s} (y(t+s) - \bar{y}) \cdot (y(t) - \bar{y})^\top & \text{für } s \geq 0 \\ \hat{\gamma}(-s)^\top & \text{für } s < 0, \end{cases} \quad (2)$$

wobei  $\bar{y} = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T y(t)$  das arithmetische Mittel und  $\cdot^\top$  die Transposition bezeichnen. Für jedes  $s$  erhalten wir so eine  $(m \times m)$ -Matrix, die sogenannte *Kovarianz-Matrix zum Lag  $s$*  („Lag“ heißt Zeitverzögerung). Der Eintrag  $\hat{\gamma}_{ij}(s)$  dieser Matrix ist unter gewissen Voraussetzungen eine sinnvolle Maßzahl für die Abhängigkeit der  $i$ -ten Messung von der um  $s$  zeitverzögerten  $j$ -ten Messung ( $s = 0$  bedeutet Gleichzeitigkeit).

<sup>[1]</sup> Für eine Einführung in die Zeitreihenanalyse siehe beispielsweise [4]. Weitere Schnappschüsse, die sich mit Zeitreihen beschäftigen, sind Schnappschuss 6/2014 *Statistics and dynamical phenomena* von Howell Tong und Schnappschuss 12/2015 *Visual Analysis of Spanish Male Mortality* von J. S. Marron (beide auf Englisch).

Betrachten wir zum Beispiel die folgende eindimensionale Zeitreihe

$$y = (1, 0, -1, 0, 1, 0, -1).$$

Hier ist offenbar  $T = 7$ ,  $m = 1$  und  $\bar{y} = 0$ . Wegen  $m = 1$  ist  $\hat{\gamma}$  eine  $(1 \times 1)$ -Matrix. Wir berechnen  $\hat{\gamma}(1) = 0$  und  $\hat{\gamma}(2) = -\frac{3}{7}$ .

In diesem Beispiel zeigt  $\hat{\gamma}$  an, dass Kenntnis von  $y(t)$  keine Aussage über  $y(t+1)$  erlaubt, über  $y(t+2)$  aber sehr wohl: Im Mittel haben  $y(t)$  und  $y(t+2)$  entgegengesetzte Vorzeichen.

Unter gewissen Voraussetzungen<sup>[2]</sup> konvergiert die Summe auf der rechten Seite von (2) gegen die sogenannte *Grundgesamtheits-Kovarianz*  $\gamma(s)$ . Statistiker sagen, dass die Stichproben-Kovarianz  $\hat{\gamma}$  ein *Schätzer* der Grundgesamtheits-Kovarianz  $\gamma$  ist.

Die Stichproben-Kovarianz  $\hat{\gamma}$  ist also ein Werkzeug, um Abhängigkeiten der Messwerte untereinander festzustellen. Besonders wichtig für die EEG-Analyse ist jedoch, zyklisches Verhalten der Messwerte aufzuspüren. Dazu dient das sogenannte *Periodogramm*, definiert als

$$I(\lambda) := \sum_{s=-T+1}^{T-1} \hat{\gamma}(s) e^{-i\lambda s} = \frac{1}{T} \left( \sum_{t=1}^T y(t) e^{-i\lambda t} \right) \left( \sum_{t=1}^T y(t) e^{i\lambda t} \right)^{\top}, \quad (3)$$

wobei  $i$  die imaginäre Einheit bezeichnet. Die Variable  $\lambda$  wird dabei als *Winkelfrequenz* bezeichnet. Für die übliche, in Hertz gemessene Frequenz  $f$  einer Schwingung gilt  $\lambda = 2\pi f$ . Ein kleines Intervall von Frequenzen  $[\lambda_1, \lambda_2]$  bezeichnen wir als *Frequenzband*.

Im eindimensionalen Fall ist das Periodogramm (3) von der Form

$$I(\lambda) = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T y(t) e^{-i\lambda t} \right|^2, \quad (4)$$

und es zeigt, welche Schwingungen in der zugrunde liegenden Zeitreihe dominieren.

Das Periodogramm ist für endliche Stichproben definiert. Ihm entspricht die über die Grundgesamtheits-Kovarianz definierte *Grundgesamtheits-Spektraldichte*

$$p(\lambda) := \frac{1}{2\pi} \sum_{s=-\infty}^{\infty} \gamma(s) e^{-i\lambda s}.$$

Anders als die Stichproben-Kovarianz hat das Periodogramm jedoch einen schwerwiegenden Nachteil: Es ist kein *konsistenter Schätzer*, das heißt, dass die

---

[2] Diese Voraussetzungen sind Stationarität und Ergodizität des zugrundeliegenden Prozesses, siehe [14].

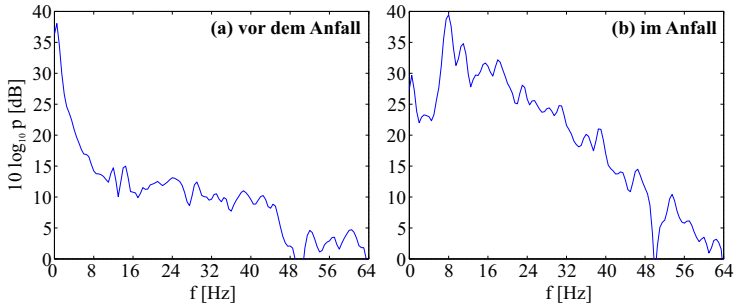


Abbildung 2: Spektren des beispielhaften ECoGs aus Abbildung 1. Abbildung (a) zeigt das Spektrum vor dem Anfall (vor 16:12:45), Abbildung (b) zeigt das Spektrum der gleichen Elektrode während eines Anfalls (nach 16:12:45). Die Berechnung erfolgte in einem Fenster von 10 Sekunden, die Darstellung in der logarithmischen Skala Dezibel (dB).

Schätzung für  $T \rightarrow \infty$  nicht gegen den entsprechenden Grundgesamtheits-Wert konvergiert.<sup>[3]</sup> Glücklicherweise ist es gelungen, konsistente Schätzer für die Grundgesamtheits-Spektraldichte zu konstruieren.<sup>[4]</sup>

Für unsere Zwecke verwenden wir einen konsistenten Schätzer, und wir bezeichnen sowohl diesen Schätzer als auch die entsprechende Grundgesamtheits-Spektraldichte als *Spektrum*. Das Spektrum ist ebenfalls eine Funktion der Winkelfrequenz, und wir betrachten es ohne Einschränkung der Allgemeinheit im Intervall  $[0, \pi]$ , beziehungsweise für physikalische Frequenzen im Intervall  $[0 \text{ Hz}, 64 \text{ Hz}]$ .

Für eindimensionale Zeitreihen ( $m = 1$ ) ist das Spektrum einfach zu interpretieren, und im Folgenden werden wir uns auf diesen Fall beschränken: Hier ist  $p(\lambda)$  eine nicht-negative Funktion, und die Fläche  $P_{\text{Band}}$  unter dem Spektrum innerhalb eines Frequenzbands  $[\lambda_1, \lambda_2]$  bezogen auf die Gesamtfläche  $P$  im Intervall  $[0, \pi]$  ist ein Maß für den Anteil der Schwingungen im jeweiligen Frequenzband an der Gesamtvarianz der Zeitreihe:

$$\frac{P_{\text{Band}}}{P} = \frac{\int_{\lambda_1}^{\lambda_2} p(\lambda) d\lambda}{\int_0^{\pi} p(\lambda) d\lambda}.$$

<sup>[3]</sup> Für eine genauere Erklärung der Konsistenz siehe beispielsweise Wikipedia: [http://de.wikipedia.org/wiki/Konsistenz\\_\(Statistik\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Konsistenz_(Statistik))

<sup>[4]</sup> Siehe zum Beispiel [14].

Name	Griechischer Buchstabe	Frequenzband
Delta	$\delta$	< 4 Hz
Theta	$\theta$	4–8 Hz
Alpha	$\alpha$	8–13 Hz
Beta	$\beta$	13–30 Hz

**Tabelle 1:** Diese Frequenzbänder sind in der Elektroenzephalographie üblich.

An Spitzen im Spektrum lassen sich die dominanten Frequenzbänder erkennen. Die Berechnung des Spektrums ist ein Standardinstrument der Elektroenzephalographie. Üblicherweise werden die in Tabelle 1 aufgelisteten Frequenzbänder betrachtet, wobei die Bezeichnungen der Bänder mit griechischen Buchstaben historische Gründe haben.<sup>[5]</sup> Aus dem Vergleich der beiden Abbildungen 2 (a) und 2 (b) ist deutlich zu sehen, dass die Gesamtvarianz der Zeitreihe, also die Fläche  $P$  unter dem Spektrum, im anfallsfreien Abschnitt geringer ist als während des Anfalls. Außerdem lässt sich im Anfall deutlich eine ausgeprägte Tätigkeit im Theta-Band erkennen (die markante Spitze im Spektrum knapp unter 8 Hz), was typisch für fokale Anfälle ist.

### 3 Methoden zur Fokus-Erkennung

Wir beschreiben hier ein Verfahren, das auf der Auswertung der einzelnen Kanäle beruht, und das Abhängigkeitsbeziehungen zwischen den Kanälen außer Acht lässt. Dadurch lässt sich die Analyse auf die Auswertung der jeweiligen eindimensionalen Spektren reduzieren, wie in Abschnitt 2 beschrieben. Die Grundidee dieses Verfahrens ist relativ einfach: Wir betrachten in jedem Kanal Änderungen des Spektrums über die Zeit, um den Beginn der epileptischen Aktivität im jeweiligen Kanal zu lokalisieren. Der Kanal, in dem sich der Anfall zuerst zeigt, markiert den Fokus. Zudem lässt sich über den Zeitversatz in den einzelnen Kanälen das Ausbreitungsmuster erkennen.

Wir gehen folgendermaßen vor: Der Beginn des Anfalls wird durch eine deutliche Änderung im Spektrum markiert, insbesondere durch Änderungen der Anteile der in Tabelle 1 beschriebenen physiologischen Frequenzbänder über die Zeit. Um diese Änderungen zu detektieren, wird das Spektrum in jedem Band lokal geschätzt, also in einem relativ kurzen Zeitfenster, zum Beispiel zwei

---

<sup>[5]</sup> Als Hans Berger 1924 das erste EEG des Menschen ableitete [3], fielen ihm rhythmische Schwingungen im Bereich von 8–13 Hz auf, die er Alpha-Schwingungen nannte. Andere Frequenzbereiche wurden später gefunden und mit den darauffolgenden griechischen Buchstaben bezeichnet.

Sekunden. Das Delta-Band wird dabei in ein unteres ( $\delta_{\text{low}}$ ) und ein oberes ( $\delta_{\text{up}}$ ) geteilt. Aus den jeweiligen zeitvariablen Spektren errechnen wir die folgende Maßzahl für die Änderung, in der über die Bänder  $\delta_{\text{low}}$ ,  $\delta_{\text{up}}$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  und  $\beta$  summiert wird:

$$\text{BPM}(t) = \left( \frac{P_{\delta_{\text{low}}}(t)}{P(t)} - \frac{P_{\delta_{\text{low}}}(t^*)}{P(t^*)} \right)^2 + \dots + \left( \frac{P_{\beta}(t)}{P(t)} - \frac{P_{\beta}(t^*)}{P(t^*)} \right)^2. \quad (5)$$

BPM steht dabei für *Band Power Measure*. Am Anfang ist der Referenzwert  $t^*$  auf den Beginn der Zeitreihe gesetzt. Übersteigt BPM( $t$ ) beim Durchlaufen der Zeit  $t$  einen empirisch gefundenen Schwellwert, so setzen wir eine Intervallgrenze und erhalten dadurch eine Segmentierung der Zeitreihe, wobei diese Stelle als neuer Referenzwert  $t^*$  dient. Abbildung 3 verdeutlicht diesen Algorithmus: Verändern sich die ECoG-Muster und damit das Spektrum hinreichend stark, so führt das Steigen der Maßzahl über den Schwellwert zum Setzen einer Intervallgrenze.

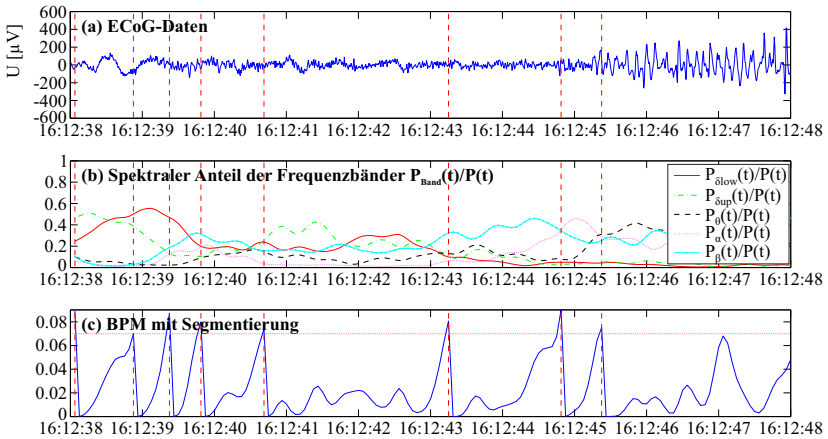
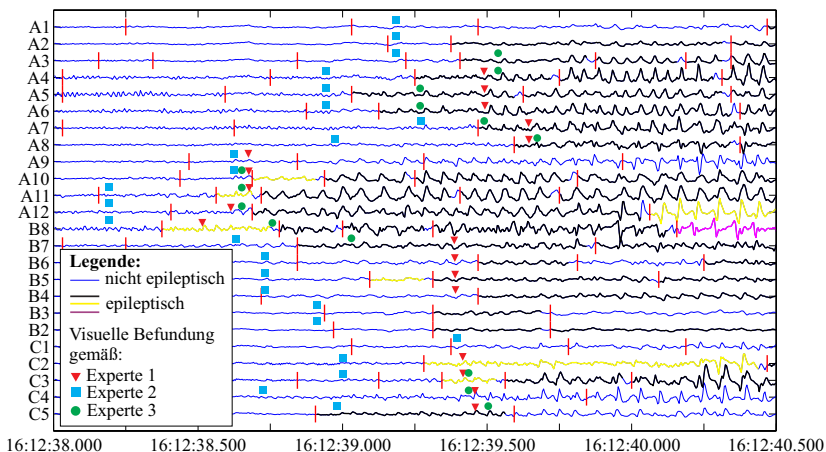


Abbildung 3: Segmentierung einer 10-Sekunden-Messung. (a) ECoG-Daten, (b) spektrale Anteile der Frequenzbänder  $\frac{P_{\text{Band}}(t)}{P(t)}$ , (c) BPM und gesetzter Schwellwert (gepunktet). Intervallgrenzen sind durch vertikale Striche gekennzeichnet.

Bei dieser Segmentierung entspricht allerdings nicht jeder Schnitt dem Beginn des Anfalls. Um Segmente mit epileptischer Aktivität auszuwählen, wird in einem zweiten Schritt ein physiologisch motivierter Regelsatz auf die Segmente angewandt. Dieser macht sich zunutze, dass der Anteil des Theta-Frequenzbandes während des Anfalls deutlich höher ist als im anfallsfreien Bereich. Der An-

fallsbeginn wird durch das erste durch dieses Regelwerk markierte Segment gekennzeichnet, wie in Abbildung 4 erkennbar.



**Abbildung 4:** Anfallsursprungszone und Ausbreitung des Anfalls während fünf Sekunden. Segmentgrenzen sind durch vertikale rote Striche gekennzeichnet, Segmente mit epileptischer Aktivität sind farblich fett markiert. Anfallsaktivität beginnt beim Übergang von einem unmarkierten zu einem fett markierten Segment. Zum Vergleich ist der Beginn der epileptischen Aktivität pro Kanal gemäß der visuellen Befundung dreier klinischer Experten eingezeichnet.

Neben der gerade beschriebenen Methode wurden verschiedene andere Verfahren vorgeschlagen, um die Anfallsursprungszone zu detektieren. Die Grundideen zweier dieser Alternativen, die wir entwickelt und getestet haben [10], möchten wir kurz umreißen. Es sind dies die Bestimmung des Anfallsfokus durch die sogenannten *High Frequency Oscillations (HFOs)* sowie eine *Kausalitätsanalyse*, bei der die Beziehungen zwischen den Zeitreihen betrachtet werden.

Die Analyse von HFOs beruht auf der Beobachtung, dass wenige Sekunden vor einem Anfall hochfrequente Schwingungen in einem Frequenzband zwischen 80 und 250 Hz auftreten, und zwar in hoher örtlicher Übereinstimmung mit der Anfallsursprungszone. Ein statistisches Problem hierbei ist, dass die Schwingungen im HFO-Frequenzband sehr geringe Varianz besitzen und durch spezielle Filtermethoden aus dem Gesamtsignal extrahiert werden müssen [11].

Unsere Kausalitätsanalyse misst die gegenseitige gerichtete Beeinflussung zwischen den Kanälen in der Phase des Übergangs zum epileptischen Anfall. Ein Kanal im Anfallsfokus beeinflusst – statistisch gesprochen – viele andere Kanäle,



wird aber von anderen Kanälen kaum beeinflusst. In einem solchen Kanal beobachtet man Aktivität, die das Synchronisierungsverhalten auslöst, das für einen fokalen epileptischen Anfall typisch ist [12, 9]. Hier wird die Information aus den Nebendiagonal-Elementen des Spektralschätzers berücksichtigt.

## 4 Diskussion

Zuerst ist anzumerken, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die vorgestellten „automatisierten“ Verfahren noch im Versuchsstadium sind und den geschulten klinischen Experten nicht ersetzen können.

ECoG und EEG messen nicht die Aktionspotentiale einzelner Neuronen, sondern nur Summenpotentiale, also Mittelungen über relativ große Hirnareale. Dementsprechend ist die räumliche Auflösung gering; allerdings ist die zeitliche Auflösung gut. ECoG und EEG geben also nur „macro-scale“-Einblicke, und es gibt im Gegensatz zur Modellierung von Aktionspotentialen einzelner Neuronen (siehe zum Beispiel das Modell von Hodgkin und Huxley [15]) kein aussagekräftiges zugrundeliegendes theoretisches Modell.

In dem hier vorgestellten Gebiet gibt es gegenwärtig eine Reihe interessanter Entwicklungen; zu nennen sind hier insbesondere:

- Hochfrequenz-EEG-Aufzeichnungen (zum Beispiel bis 1024 Hz) für den klinischen Bereich, um HFOs zu messen [1],
- die Lokalisation von „Quellen“ im Inneren des Gehirns aus Messungen an der Oberfläche mit dem sogenannten „high-density EEG“, bei dem zum Beispiel 128 Elektroden verwendet werden [18, 19],
- die Erfassung und Modellierung von Netzwerken (und der Interaktionen innerhalb derartiger Netzwerke) im Gehirn, um den „nicht-lokalen“ Charakter der Epilepsie zu berücksichtigen [22]; in diesem Zusammenhang sind auf multivariater Spektralschätzung basierende Graphen von besonderer Bedeutung [8, 20],
- „multi-scale modeling“ [6]; hier will man z.B. den Effekt von 2,5 Millionen Neuronen für den „macro-scale“-Bereich durch Simulation beschreiben [7].

Die Analyse von EEGs mit Spektralmethoden geht weit über den hier dargestellten Anwendungsbereich hinaus und ist sehr weit verbreitet. Gründe hierfür sind im nicht-invasiven Fall die kostengünstige Diagnose mittels EEG, der geringe medizinische Aufwand (durch digitales EEG) und die leichte Verfügbarkeit von Rechenkapazität.

## Bildquellen

Alle Abbildungen wurden von den Autoren erstellt.

## Literatur

- [1] L. Andrade-Valenca, F. Dubeau, F. Mari, R. Zelmann und J. Gotman, *Interictal scalp fast oscillations as markers of the seizure onset zone*, *Neurology* **77** (2011), 524–531.
- [2] C. Baumgartner und S. Pirker, *Presurgical evaluation in adults: noninvasive*, *Handbook of Clinical Neurology* (H. Stefan und W. Theodore, Hrsg.), Bd. 108, Elsevier, 2012, S. 841–866.
- [3] H. Berger, *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*, *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* **87** (1929), 527–550.
- [4] P. Brockwell und R. Davis, *Introduction to Time Series and Forecasting*, 2. Aufl., Springer, 2002.
- [5] H. Clusmann, J. Schramm, T. Kral, C. Helmstaedter, B. Ostertun, R. Fimmers, D. Haun und C.E. Elger, *Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy*, *Journal of Neurosurgery* **97** (2002), Nr. 5, 1131–1141.
- [6] J. Demongeot, J. Bézy-Wendling, J. Mattes, P. Haigron, N. Glade und J. Coatrieux, *Multiscale Modeling and Imaging: The Challenges of Biocomplexity*, *Proceedings of the IEEE* **91** (2003), Nr. 10, 1723 – 1737.
- [7] C. Eliasmith, T. Stewart, X. Choo, T. Bekolay, T. DeWolf, C. Tang und D. Rasmussen, *A Large-Scale Model of the Functioning Brain*, *Science* **338** (2012), 1202–1205.
- [8] L. Elshoff, M. Muthuraman, A. Anwar, G. Deuschl, U. Stephani, J. Raethjen und M. Siniatchkin, *Dynamic Imaging of Coherent Sources Reveals Different Network Connectivity Underlying the Generation and Perpetuation of Epileptic Seizures*, *PLOS ONE* **8** (2013), Nr. 10, e78422.
- [9] C. Flamm, A. Graef, S. Pirker, C. Baumgartner und M. Deistler, *Influence analysis for high-dimensional time series with an application to epileptic seizure onset zone detection*, *Journal of Neuroscience Methods* **214** (2013), Nr. 1, 80–90.
- [10] A. Graef, *Statistical Analysis of Brain Signals for Epileptology. Automated Procedures for Focus Detection and Seizure Propagation Analysis from Ictal Electroencephalography*, Südwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften, 2014.

- [11] A. Graef, C. Flamm, S. Pirker, C. Baumgartner, M. Deistler und G. Matz, *Automatic ictal HFO detection for determination of initial seizure spread*, Proceedings of the IEEE EMBC (2013), 2096–2099.
- [12] A. Graef, M. Hartmann, C. Flamm, C. Baumgartner, M. Deistler und T. Kluge, *A novel method for the identification of synchronization effects in multichannel ECoG with an application to epilepsy*, Biological Cybernetics **107** (2013), Nr. 3, 321–335.
- [13] K. Götz-Trabert, C. Hauck, K. Wagner, S. Fauser und A. Schulze-Bonhage, *Spread of ictal activity in focal epilepsy*, Epilepsia **49** (2008), Nr. 9, 1594–1601.
- [14] E. J. Hannan, *Multiple Time Series*, Wiley, 1970.
- [15] A. L. Hodgkin und A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, Journal of Physiology **117** (1952), 500–544.
- [16] S. Jenssen, C. Roberts, E. Gracely, D. Dlugos und M. Sperling, *Focal seizure propagation in the intracranial EEG*, Epilepsy Research **93** (2011), 25–32.
- [17] P. Kahane und S. Spencer, *Invasive evaluation*, Handbook of Clinical Neurology (H. Stefan und W. Theodore, Hrsg.), Bd. 108, Elsevier, 2012, S. 868–879.
- [18] G. Lantz, R. Grave de Peralta, L. Spinelli, M. Seeck und C. M. Michel, *Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed?*, Clinical Neurophysiology **114** (2003), 63–69.
- [19] C. Michel, G. Lantz, L. Spinelli, R. Grave de Peralta, T. Landis und M. Seeck, *128-Channel EEG Source Imaging in Epilepsy: Clinical Yield and Localization Precision*, Journal of Clinical Neurophysiology **21** (2004), Nr. 2, 71–83.
- [20] M. A. Quraan, C. McCormick, M. Cohn, T. A. Valiante und M. P. McAndrews, *Altered Resting State Brain Dynamics in Temporal Lobe Epilepsy Can Be Observed in Spectral Power, Functional Connectivity and Graph Theory Metrics*, PLOS ONE **8** (2013), Nr. 7, e68609.
- [21] S. Schuele und H. Lüders, *Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives*, Lancet Neurology **7** (2008), 514–524.
- [22] H. Stefan und F. Lopes da Silva, *Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance*, Frontiers in Neurology **4** (2013), Nr. 8.

Manfred Deistler ist emeritierter  
Professor für Ökonometrie und  
Systemtheorie an der Technischen  
Universität Wien.

Andreas Graef war Mitarbeiter der  
Forschungsgruppe Ökonometrie und  
Systemtheorie an der Technischen  
Universität Wien, wo er sein Doktorat  
erhielt.

*Mathematische Gebiete*  
Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik

*Verbindungen zu anderen Gebieten*  
Informatik, Lebenswissenschaften

*Lizenz*  
Creative Commons BY-SA 4.0

*DOI*  
10.14760/SNAP-2016-008-DE

---

*Schnappschüsse moderner Mathematik aus Oberwolfach* werden von Teilnehmerinnen und Teilnehmern des wissenschaftlichen Programms des Mathematischen Forschungsinstituts Oberwolfach (MFO) geschrieben. Das Schnappschuss-Projekt hat zum Ziel, Verständnis und Wertschätzung für moderne Mathematik und mathematische Forschung in der allgemeinen Bevölkerung weltweit zu fördern. Es begann als Teil des Projekts „Oberwolfach trifft IMAGINARY“, welches von der Klaus Tschira Stiftung gefördert wird. Das Projekt wurde auch von der Oberwolfach Stiftung sowie vom MFO unterstützt. Alle Schnappschüsse können unter [www.imaginary.org/snapshots](http://www.imaginary.org/snapshots) sowie unter [www.mfo.de/snapshots](http://www.mfo.de/snapshots) abgerufen werden.

---

*Editor*  
Johannes Niediek  
[junior-editors@mfo.de](mailto:junior-editors@mfo.de)

*Chefeditorin*  
Carla Cederbaum  
[senior-editor@mfo.de](mailto:senior-editor@mfo.de)

Mathematisches Forschungsinstitut  
Oberwolfach gGmbH  
Schwarzwaldstr. 9–11  
77709 Oberwolfach  
Deutschland

*Direktor*  
Gerhard Huisken



Mathematisches  
Forschungsinstitut  
Oberwolfach



Klaus Tschira Stiftung  
gemeinnützige GmbH



oberwolfach  
FOUNDATION

IMAGINARY  
open mathematics