

Aus dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. Hubertus von Voss
in Zusammenarbeit mit dem
Institut für Medizinische Informatik
des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit
in München-Neuherberg
Komm. Leiter: Prof. Dr. Karl-Hans Englmeier

Biomedizinische Relevanz der quantitativen EEG-Analyse

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Tirsch
aus Görkau/Sudetenland

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K.-H. Englmeier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. S. Noachtar

Prof. Dr. U. Mitzdorf

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 2007

Meiner Frau Christina

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Einführung	3
2.1 Neurophysiologische Grundlagen des EEG	3
2.2 Ableitung des EEG	4
2.3 Eichzackenanalyse und Normierung	6
3 Methoden der quantitativen EEG-Analyse	7
3.1 Verfahren zur Gewinnung von maschinellen EEG-Merkmalen	7
3.1.1 Spektralanalyse	7
3.1.1.1 Theoretische Grundlagen	8
3.1.1.2 Segmentale Analyse einer EEG-Epoche	10
3.1.1.3 Frequenzbandspezifische Spektralparameter	12
3.1.1.4 Z-Transformation	15
3.1.1.5 Berechnung der spektralen Peakfrequenz und Amplitude	16
3.1.2 Stufenweise, kontinuierliche Intervall-Amplitudenanalyse	17
3.1.3 Autoregressives Modell	25
3.1.3.1 Theoretische Grundlagen	25
3.1.3.2 Berechnung der autoregressiven Parameter	28
3.1.3.3 Bestimmung der Ordnung des autoregressiven Modells	29
3.1.3.4 Lattice-Formulierung	30

3.1.4	Nichtlineare, dynamische Systemanalyse (Chaosanalyse)	30
3.1.4.1	Theoretische Grundlagen	32
3.1.4.2	Berechnung des mutuellen Informationsgehaltes	37
3.1.4.3	Berechnung der Korrelationsdimension	41
3.2	Klassifikation von EEG-Merkmalen	45
3.2.1	Dimensionsreduktion	46
3.2.2	Klassifikationsstrategien	48
3.2.2.1	Clusteranalyse	48
3.2.2.2	Lineare Diskriminanzanalyse	49
3.2.2.3	Gewichteter Euklid'scher Klassifikator	50
3.2.2.4	Sensitivität und Spezifität	51
3.3	Maschinelle Bestimmung von charakteristischen EEG-Kurven	52
3.4	'Running window' Analyse	54
3.5	Bestimmung des endogenen Rhythmus einer Zeitreihe	56
3.6	Berechnung der Ähnlichkeit von zwei Zeitreihen	58
3.7	Filterung von EEG-Zeitreihen	58
3.7.1	Nichtrekursive Filter	59
3.7.2	Rekursive Filter	61
3.8	Aktueller Stand der quantitativen EEG-Analyse	63
4	Anwendungsbereiche und Ergebnisse	65
4.1	Funktionelle Zusammenhänge zwischen quantitativen EEG-Merkmalen und Außenkriterien	65
4.1.1	Physiologisch-diagnostische Kriterien	65
4.1.1.1	Alter	65
4.1.1.2	Vigilanz und Schlaf	85
4.1.1.3	Menstruationszyklus	104
4.1.1.4	Intelligenz	111
4.1.1.5	Atmosphärische Impulsstrahlung (Sferics)	125
4.1.2	Pathophysiologisch-diagnostische Kriterien	129
4.1.2.1	Entwicklungsneurologische Störungen	129
4.1.2.2	Down-Syndrom	141
4.1.2.3	Phänotypisierung von Mausmutanten	151

4.2	Rhythmische Veränderungen von quantitativen EEG-Merkmalen	157
4.2.1	Spektrale Power	158
4.2.2	Korrelationsdimension	165
4.2.3	Kovariation zwischen spektraler Power und Korrelationsdimension . . .	180
5	Schlussfolgerungen	191
	Zusammenfassung	195
	Literaturverzeichnis	199
	Danksagung	229
	Lebenslauf	231
	Publikationen	233

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Elektrodenpositionen nach dem Ten-Twenty-System	4
Abb. 2	Gewichtsfunktion für Tapering	10
Abb. 3	Umrechnung der absoluten Power in die relative	14
Abb. 4	Intervall-Amplituden (IA) Ganzwellenvermessung	18
Abb. 5	Schema der stufenweisen Extraktion unterlagerter Wellen	19
Abb. 6	Segmentierung einer Analyseepoche bei der IA-Vermessung	20
Abb. 7	Schematische Darstellung des Belegungsindex	22
Abb. 8	Schema der zeitlichen Belegung der Ganzwellen	23
Abb. 9	Prinzip des autoregressiven Modells	26
Abb. 10	Bahnkurven von nichtlinearen, dynamischen Systemen	34
Abb. 11	Phasenportrait einer 10-sec EEG-Epoche	36
Abb. 12	Allgemeines Kommunikationssystem	37
Abb. 13	Kurvenschar des mutuellen Informationsgehaltes	40
Abb. 14	Gleitende Anpassung von Regressionsgeraden	43
Abb. 15	Allgemeines musterverarbeitendes System	45
Abb. 16	Höhenlinien der 10, 50 und 90 %-Perzentile	53
Abb. 17	Schema der "running window" Technik	54
Abb. 18	Übertragungsfunktion eines nichtrekursiven Tiefpassfilters	60
Abb. 19	Impulsfunktion eines nichtrekursiven Tiefpassfilters	60
Abb. 20	Übertragungsfunktion eines autoregressiven Tiefpassfilters	62
Abb. 21	Beteiligungsraten und EEG-Stichprobenumfänge der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie	68
Abb. 22	Powerspektren eines kindlichen EEGs in verschiedenen Altersstufen	70
Abb. 23	Scatterdiagramm der LK-transformierten Spektralmerkmale, abgeleitet von 3 Altersgruppen	71
Abb. 24	Scatterdiagramm der LK-transformierten IA-Merkmale, abgeleitet von 3 Altersgruppen	72
Abb. 25	Scatterdiagramm der LK-transformierten, autoregressiven Merkmale, abgeleitet von 3 Altersgruppen	72

Abb. 26	Scatterdiagramm der LK-transformierten Spektralmerkmale, abgeleitet von 4 Altersgruppen	73
Abb. 27	Dendrogramm einer Clusteranalyse mit LK-transformierten, Spektralmerkmalen, abgeleitet von 3 Altersgruppen	73
Abb. 28	Dendrogramm einer Clusteranalyse mit LK-transformierten, Spektralmerkmalen, abgeleitet von 4 Altersgruppen	74
Abb. 29	Dendrogramm einer Clusteranalyse mit LK-transformierten, Spektralmerkmalen, abgeleitet von 5 Altersgruppen	74
Abb. 30	Altersspezifische Entwicklung der absoluten, spektralen Theta-, Alpha- und Beta1-Power	81
Abb. 31	Altersspezifische Entwicklung der relativen, spektralen Theta-, Alpha- und Beta1-Power	82
Abb. 32	Altersspezifische Entwicklung der dominanten Frequenz	82
Abb. 33	Altersspezifische Entwicklung der interhemisphärischen Kohärenz	83
Abb. 34	10 %-Perzentil EEG eines gesunden Kindes der Altersstufe 11-12 Jahre . . .	84
Abb. 35	90 %-Perzentil EEG eines gesunden Kindes der Altersstufe 11-12 Jahre . . .	85
Abb. 36	Zeitreihen für Belegungsindex, Amplitude und Peakfrequenz im Theta- und Alphanband	89
Abb. 37	Gesamtablauf der maschinellen Bestimmung der Vigilanzstadien	90
Abb. 38	Computer-Plot eines Vigilosomnogrammes	91
Abb. 39	Abhängigkeit des Vigilanzprofiles von der Segmentlänge	92
Abb. 40	Vigilanzprofile der visuellen und maschinellen Auswertung	93
Abb. 41	Univariate Varianzanalyse für den 2. <i>reflection</i> Koeffizienten	97
Abb. 42	Scatterdiagramm der LK-transformierten autoregressiven Koeffizienten eines Nachtschlaf-EEGs	99
Abb. 43	Schema der möglichen Übergänge zwischen zwei Schlafstadien	100
Abb. 44	Automatische Schlafstadienklassifikation eines 6-kanäligen EEGs	101
Abb. 45	Maschinell erstelltes Schlafprofil (Hypnogramm)	103
Abb. 46	Verlauf des mittleren Hormongehaltes an Progesteron und luteinisierendes Hormon (LH) während des Menstruationszyklus	106
Abb. 47	Chronospektrogramm der okzipital-zentralen EEG-Ableitung während eines spontanen Menstruationszyklus	107

Abb. 48	Verläufe der Mittelwerte der gewichteten, mittleren Frequenz und der Power im Alphaband während des Menstruationszyklus	108
Abb. 49	Scatterdiagramm der Reaktionszeit nach Flickerreiz versus gewichteter, mittlerer Frequenz im Alphaband bei Frauen mit Spontanzklus	111
Abb. 50	Verläufe des Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen den Intelligenztestvariablen und der relativen Power im Delta- und Alphaband	121
Abb. 51	Verläufe der Mittelwerte der relativen Power in den klassischen Frequenzbändern für den verbalen IQ	122
Abb. 52	Verläufe der mittleren, relativen Power im Alphaband für die 11 Intelligenz-Subtests	123
Abb. 53	Verläufe der p-Werte von einseitigen t-Tests, die auf den spektralen Einzelparametern des Alphabandes basieren	123
Abb. 54	Zeitlicher Verlauf und Frequenzspektrum einer atmosphärischen Impulsstrahlung	127
Abb. 55	Powerspektren der okzipitalen EEG-Ableitung eines Probanden mit und ohne artifizieller Impulsstrahlung	128
Abb. 56	Z-transformierte relative Power in den klassischen Frequenzbändern, abgeleitet von neurologisch auffälligen Kindern	137
Abb. 57	Vergleich der Mittelwerte der Gesamt-Power, abgeleitet von den Normal- und Down-Syndrom-Gruppen	143
Abb. 58	Vergleich der Mittelwerte der absoluten Alpha-Power, abgeleitet von den Normal- und Down-Syndrom-Gruppen	144
Abb. 59	Vergleich der Mittelwerte der relativen Alpha-Power, abgeleitet von den Normal- und Down-Syndrom-Gruppen	144
Abb. 60	Z-transformierte relative Power in den klassischen Frequenzbändern, abgeleitet von Down-Syndrom Kindern	146
Abb. 61	Vergleich der Mittelwerte des Theta-Alpha-Quotienten, abgeleitet von den Normal- und Down-Syndrom-Gruppen	147
Abb. 62	Mittelwerte der interhemisphärischen Kohärenz in den klassischen Frequenzbändern, abgeleitet von den Normal- und Down-Syndrom-Gruppen	147
Abb. 63	Synoptische Darstellung verschiedener Entwicklungsstörungen mit Hilfe der z-transformierten, relativen Power in den klassischen Frequenzbändern . . .	150

Abb. 64	EEG-Registrierung der Lambda-Ableitung einer <i>Wildtyp</i> Maus	153
Abb. 65	EEG-Registrierung der Lambda-Ableitung einer <i>Knock-out</i> Maus	153
Abb. 66	Chronospektrogramme von 24 sukzessiven Powerspektren	154
Abb. 67	Scatterdiagramm der mittleren spektralen Peakfrequenz und Steilheit des Peaks	155
Abb. 68	4-Minuten EEG-Registrierung der mittel-okzipitalen Ableitung des Probanden NV101	159
Abb. 69	Pseudo-3D Plot der konsekutiven Spektralanalyse, abgeleitet von dem EEG des Probanden NV101	160
Abb. 70	Pseudo-3D Plot der gleitenden Spektralanalyse, abgeleitet von dem EEG des Probanden NV101	161
Abb. 71	Zeitlicher Verlauf der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband, abgeleitet von dem EEG des Probanden NV101	161
Abb. 72	Rechnergestützte Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihe der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband	162
Abb. 73	Verteilung der Periodenlängen von 20 Zeitreihen der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband	164
Abb. 74	30-sec Epoche eines multivariaten, 4-dimensionalen Gauß'schen Rauschprozesses	167
Abb. 75	Zeitreihen der gleitenden Berechnung der Komplexität, abgeleitet von dem EEG des Probanden NV101	169
Abb. 76	Gepoolte Powerspektren (Grand average), abgeleitet von 20 Zeit- reihen der EEG-Komplexität	170
Abb. 77	Rechnergestützte Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihe der EEG-Komplexität mit einer einbettenden Dimension von 17	171
Abb. 78	Verteilung der Periodenlängen von 20 Zeitreihen der EEG-Komplexität . . .	172
Abb. 79	Gepoolte Powerspektren (Grand average), abgeleitet von 20 Zeit- reihen der Komplexität für EEG-Daten und Rauschprozesse	173
Abb. 80	Korrelation zwischen gleitender spektraler Alpha-Power und EEG- Komplexität, abgeleitet von dem EEG des Probanden NV101	181
Abb. 81	Interpretationsmodell der inversen Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension	187

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Charakteristika der Spektralanalyse	12
Tab. 2	Frequenzskala der Intervall-Amplituden Vermessung von EEG-Wellen	21
Tab. 3	Aufbau der Merkmalsvektoren zur maschinellen Klassifikation	69
Tab. 4	Zuordnung der von der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse ausgewählten Spektralmerkmale	75
Tab. 5	Ergebnisse der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für LK- transformierte Spektralparameter, abgeleitet von 3 Altersgruppen	76
Tab. 6	Ergebnisse der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für maschinelle EEG-Parameter, abgeleitet von 3 Altersgruppen	78
Tab. 7	Einteilung der Vigilanzstadien nach Kugler	90
Tab. 8	Relative Häufigkeiten in % der Übergänge zwischen zwei Schlafstadien . . .	95
Tab. 9	Besetzungshäufigkeiten der 7 Schlafstadien für 15 Probanden	98
Tab. 10	Zuordnungsmatrix des gewichteten Euklid'schen Klassifikators bei der Schlafstadienklassifikation der EEG-Ableitung Nr. 6	103
Tab. 11	Subtest-Items H1-H11 des Intelligenztests nach HAWIK-R	113
Tab. 12	Stichprobenumfänge entsprechend den Wertepunkten der Intelligenz- Subtests und den daraus resultierenden IQ-Werten	114
Tab. 13	Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die band- bezogenen Spektralparameter, abgeleitet von 155 10-jährigen Kindern	117
Tab. 14	Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die 25 relativen Einzelwerte der Spektralpower	119
Tab. 15	Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die 11 Sub- testvariablen des Intelligenztests	120
Tab. 16	Stichprobenumfänge entsprechend den entwicklungsneurologischen Items mit den Befunden: <i>normal</i> , <i>zweifelhaft</i> , <i>auffällig</i>	131
Tab. 17	Ergebnisse der t-Tests für unverbundene Stichproben und relative, bandbezogene Spektralparameter bei normalen und auffälligen Kindern . . .	135
Tab. 18	Ergebnisse der t-Tests für relative, spektrale Einzelwerte des Alpha- bandes bei normalen und auffälligen Kindern im Alter von 4 Jahren	135

Tab. 19	Ergebnisse der t-Tests für relative, spektrale Einzelwerte des Alpha-bandes bei normalen und auffälligen Kindern im Alter von 5 Jahren	136
Tab. 20	Mittelwerte der z-transformierten relativen, spektralen Einzelwerte im Alphaband, abgeleitet von 5-jährigen auffälligen Kindern	138
Tab. 21	Ergebnisse der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der mittleren spektralen Alpha-Amplitude von 20 Probanden	163
Tab. 22	Ergebnisse der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der EEG-Komplexität von 20 Probanden	172
Tab. 23	Ergebnisse der Varianzanalyse und t-Tests, abgeleitet von der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der Komplexität . . .	174
Tab. 24	Ähnlichkeitsmaße und Korrelationskoeffizienten, abgeleitet von den Zeitreihen der spektralen Alpha-Amplitude und Korrelationsdimension . . .	183
Tab. 25	Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben. Vergleich der Periodenlängen der Komplexität und Alpha-Amplitude, abgeleitet von der Spektralanalyse und rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen . . .	184

Abkürzungsverzeichnis

AD	Analog/Digital
ANOVA	Analysis of Variance
ANS	Autonomes System
AR	Autoregressiv
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ARMA	Autoregressiv Moving Average
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EP	Evoziertes Potential
FFT	Fast-Fourier Transformation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GMC	German Mouse Clinic
HAWIK-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder, Revision 1983
IA	Intervall-Amplituden
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
LH	Luteinisierendes Hormon
LK	Loève-Karhunen
NREM	Non Rapid Eye Movement
QA	Quantitatives Alphaband
QD	Quantitatives Deltaband
QT	Quantitatives Thetaband
REM	Rapid Eye Movement
SCN	Suprachiasmatischer Nukleus
SD	Standardabweichung
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SP	Spektral
VMG	Vibromyogramm
ZNS	Zentralnervöses System

Kapitel 1

Einleitung und Zielsetzung

Das Elektroenzephalogramm (EEG) hat als etablierte Untersuchungsmethode sowohl in der Klinik und Praxis als auch in der medizinischen Forschung nach wie vor große Bedeutung. Es dient vorwiegend dem Monitoring von spontanen und induzierten Aufmerksamkeits- bzw. Vigilanzzuständen sowie der Beurteilung von physiologischen und pathophysiologischen Zuständen des Gehirns. Dabei wird die diagnostische Aussagekraft des EEGs durch den Einsatz der automatischen EEG-Analyse wesentlich erhöht, die auch die dabei anfallenden großen Datenmengen sinnvoll verarbeitet. Die langjährige Anwendung dieser Analyse, insbesondere zur Beschreibung der hirnelektrischen Altersentwicklung und zur Differenzierung von zerebralen und neuromotorischen Störungen im Kindesalter sowie zur Detektion von rhythmischen Amplituden-, Komplexitäts- und Kopplungsänderungen der kortikaler Aktivität beim Erwachsenen, hat im Rahmen der wissenschaftlichen Tätigkeit des Verfassers am Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung des GSF-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit in München-Neuherberg zu zahlreichen Publikationen geführt.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Zusammenfassung der bisherigen EEG-Publikationen und Ergebnisse des Verfassers in den letzten 30 Jahren dar. Das Ziel der Arbeit besteht darin, die Möglichkeiten und biomedizinische Relevanz der rechnergestützten EEG-Analyse aufzuzeigen. Dies erfolgt mit Hilfe von geeigneten Methoden der Signalverarbeitung, Nachrichtentechnik, Informationstheorie, Mustererkennung, Chaostheorie und Statistik an Hand von EEG-Daten aus verschiedenen Forschungsbereichen. Die Grundlagen und Methodik der einzelnen Verfahren werden so dargestellt, dass auch der medizinisch orientierte Leser die notwendigen Informationen für das Verständnis der zahlreichen Ergebnisse erhält. Die meisten Beiträge stellen Erstbeschreibungen der EEG-Phänomene dar und haben weitere Arbeiten von anderen Autoren angeregt. Die Aussagen der Beiträge haben heute noch Gültigkeit; innovative Analysemethoden wurden vom Verfasser entwickelt und kommen heute noch zur Anwendung. Besonderer Schwerpunkt wird auf die Analyse der zeitlichen Ordnung des EEG-Signals mit Hilfe der Chaos-Analyse gelegt, die eine signaltheoretisch bedeutende Ergänzung zur klassischen Spektralanalyse darstellt.

Kapitel 2

Einführung

2.1 Neurophysiologische Grundlagen des EEG

Die ersten hirnelektrischen Signale wurden von dem deutschen Psychiater Hans Berger [31] im Jahre 1924 als elektrische Potentialschwankungen von der menschlichen Kopfhaut abgeleitet. Er konnte den Beweis liefern, dass die beobachteten Oszillationen von der Hirnrinde stammen. Erst viel später, um 1960, stellten Purpura [229] und Eccles [74] die Theorie auf, dass die EEG-Wellen Ausdruck der Summation exzitatorischer und inhibitorischer, postsynaptischer Potentiale seien. Diese Hypothese konnte von Creutzfeldt et al. [58] bestätigt werden. Sie fanden in Tierexperimenten eine zeitliche Beziehung zwischen EEG-Wellen und langsamen Schwankungen des Membranpotentials kortikaler Nervenzellen. Als Potentialquellen wurden meist exzitatorische, aber auch inhibitorische postsynaptische Signale der vertikal zur Hirnoberfläche angeordneten Pyramidenzellen erkannt. Die Beziehung zwischen postsynaptischen Potentialen einzelner Neurone und dem EEG-Signal wurde von Caspers & Speckmann [52] experimentell nachgewiesen. Als Spannungsquellen für das Oberflächen-EEG kommen neben den kurzzeitigen, eher unbedeutenden Aktionspotentialen der Neuriten und des Zellsomas hauptsächlich die 10-20 ms dauernden Potentiale der axosomatischen und axodendritischen Synapsen in Betracht [305]. Die größte Rolle bei der Entstehung der EEG-Wellen spielen die länger dauernden "Dendritenpotentiale" der Spitzendendriten der oberen Rindenschichten des Kortex, die nach Purpura & Grundfest [230] hauptsächlich axodendritische Synapsenpotentiale darstellen. Die vorliegenden experimentellen Ergebnisse weisen also darauf hin, dass das spontane Oberflächen-EEG im Wesentlichen auf einer Summation dieser synaptischen Potentiale beruht und demnach eine amplitudenmodulierte, mittlere Gleichspannung im Dendritenapparat des Kortex widerspiegelt [51]. Die spontanen EEG-Rhythmen spiegeln vermutlich rhythmische Schwankungen der Exzitabilität und Synchronizität der kortikalen Neuronensysteme wider, die einer Steuerung durch subkortikale Strukturen unterliegen. Insbesondere haben Afferenzen des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) offensichtlich ihren Angriffspunkt im kortikalen Dendritenapparat, über welchen sie diffus-unspezifisch die Erregbarkeit der Neuronensystem der Hirnrinde modulieren. Daraus erklärt sich u.a.,

dass die Vigilanz bzw. der Bewusstseinszustand das morphologische Bild des EEGs deutlich verändern kann. Von besonderer Bedeutung sind EEG-Veränderungen bei epileptischen Anfällen. Als Schrittmacher der Alpha-Grundaktivität (s. Kap. 4.2.3) werden die Thalamuskern angesehen, wobei ein ständiger Wechsel der kortiko-thalamischen Verbindungen, als auch des thalamischen Ursprungsortes angenommen wird. Weiterhin ist bekannt, dass Alpha-Wellen nur dann registriert werden können, wenn Kortexareale von mindestens 6 cm^2 sich in einem synchronen Erregungszustand befinden [301].

Elektrophysikalisch stellt das Gehirn einen inhomogenen Volumenleiter mit komplexen elektrischen Feldquellen dar, die man sich als räumliche Verteilung vieler Dipole mit sich ständig ändernden Parametern im Dendritenapparat des Kortex vorstellen kann [222]. Diese elektrische Dipolverteilung erzeugt an der Schädeloberfläche ein ständig fluktuierendes elektrisches Feldpotential. Somit stellt das mehrkanalige Skalp-EEG das räumlich gefilterte Signal von unterlagerten kortikalen Potentialen dar und kann als *multivariate* Zeitreihe betrachtet werden.

2.2 Ableitung des EEG

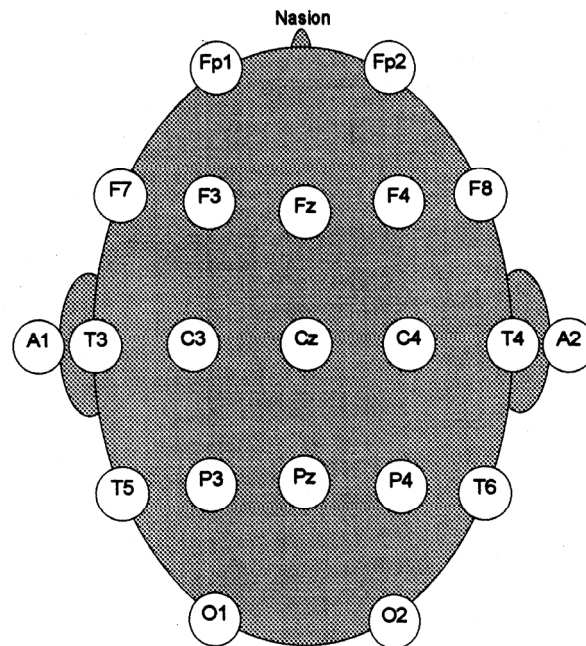


Abb. 1 Elektrodenpositionen nach dem Ten-Twenty-System [130].

Das EEG zeichnet die an der Schädeloberfläche vorhandenen elektrischen Potentialdifferenzen auf. Dabei wird die bioelektrische Aktivität bzw. Spannung als Potentialdifferenz zwischen jeweils zwei verschiedenen Messpunkten an der Kopfhaut erfasst. Die Ableitung erfolgt mit geeigneten Elektroden, die nach einem international standardisierten Schema – in der Regel nach dem Ten-Twenty System [130] (s. Abb. 1) – auf der Kopfhaut befestigt und über Kabel und der sogenannten “Brause“ (Headbox) mit den einzelnen Verstärkerkanälen des EEG-Gerätes verbunden sind. Dabei wird auf der Verbindungslinie zwischen Nasion (Nasenwurzel) und Inion (Protuberantia okzipitalis) sowie zwischen dem rechten und linkem Ohr die in cm gemessene Strecke in Abschnitte von 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Dadurch entstehen konstante und reproduzierbare Elektrodenabstände beim gleichen Probanden. Mit Hilfe dieser Normierung können auch die EEG-Kurven von verschiedenen Probanden besser miteinander verglichen werden. Aus der beschriebenen Elektrodenanordnung ergeben sich zwei verschiedene Schaltschemata. Bei der *unipolaren* Ableitung wird die Potentialdifferenz zwischen einem Ableitpunkt und einer gemeinsamen Referenzelektrode (z.B. Ohrläppchen), bei der *bipolaren* Ableitung zwischen einem Elektrodenpaar gemessen.

Wegen des möglichen Auftretens von Artefakten wird der untere aufgezeichnete Frequenzbereich mit Hilfe eines Hochpassfilters begrenzt, dessen Grenzfrequenz in der Elektroenzephalographie mit der sogenannten Zeitkonstante angegeben wird. Dieser Parameter ist definiert als die Zeit, die vom Beginn der Impulsantwort auf ein Rechtecksignal bis zu einem Abfall auf $1/e$ bzw. 37 % des Anfangsniveaus benötigt wird. Die üblicherweise eingestellte Zeitkonstante von 0.3 Sekunden entspricht einer Grenzfrequenz des Hochpassfilters von 0.5 Hz. Der obere Frequenzbereich, der hochfrequente Störungen beinhalten kann, wird durch ein Tiefpassfilter mit einer bestimmten Grenzfrequenz (meist 70 Hz) eingeschränkt. Dabei ist die Grenzfrequenz als diejenige Frequenz definiert, bei der die Amplitude auf $1/\sqrt{2} = 71\%$ ihres Ausgangswertes gedämpft wird.

Da die gemessenen Signale sich in einem Bereich von 5 bis 200 μV bewegen, wird ein empfindlicher Messverstärker verwendet, der als Differenzverstärker mit hoher Gleichtaktunterdrückung ausgelegt ist und die Signale in den mV-Bereich verstärkt. Neben der analogen Registrierung auf Endlospapier gewinnt die digitale EEG-Aufzeichnung bzw. das papierlose EEG, bei der die Headbox direkt an die Analog-Digital-Einheit des PC angeschlossen ist, immer mehr an Bedeutung. Dabei werden die EEG-Signale digitalisiert (in der Regel mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz) und auf Festplatte oder optische Medien gespeichert. Die Wiedergabe des EEGs während der Ableitung oder später bei der visuellen Befundung erfolgt über den Monitor des PC. Dabei ist die sogenannte Eichung der EEG-Kurve von Bedeutung, die aus der Zeiteichung auf der Abszisse (in der Regel 3 cm = 1 sec) und aus der Amplitudeneichung (in der Regel 7 mm = 50 μV) besteht. Für eine

klinische Diagnose ist eine EEG-Registrierung mit mindestens 12 Kanälen von verschiedenen Elektrodenkombinationen erforderlich. Die Dauer einer Standarduntersuchung beträgt in der Regel 20-30 Minuten.

Die Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (früher EEG-Gesellschaft) hat schon Mitte der 80er Jahre einen Katalog von Mindestanforderungen für die Durchführung von EEG-Ableitungen erstellt, in dem die oben beschriebenen Kriterien wie Elektrodenplatzierung, Filterung, Mindestanzahl von EEG-Kanälen und Mindestableitedauer festgelegt sind. Die in der vorliegenden Arbeit analysierten EEG-Registrierungen wurden zum großen Teil schon vor der Festlegung der Ableitekriterien durchgeführt. Dabei erweisen sich die 6-kanaligen bipolaren Ableitungen nach dem Ten-Twenty System, wie sie im Wesentlichen in Kapitel 4.1 verwendet werden, für die methodischen Fragestellungen als ausreichend und führen zu signifikanten Ergebnissen. Auch die digitale Tiefpassfilterung mit einer Grenzfrequenz von 30 bzw. 40 Hz ist vertretbar, da EEG-Frequenzen oberhalb dieser Grenzen methodisch nicht von Interesse sind [87].

2.3 Eichzackenanalyse und Normierung

Aufgrund der unterschiedlichen Signalhöhen der einzelnen EEG-Kanäle infolge unterschiedlicher Verstärkungen des EEG-Registriergerätes, muss insbesondere für die Analyseverfahren im Zeitbereich eine Normierung der digitalisierten EEG-Signale vorgenommen werden. Dabei erfolgt die Kalibrierung der einzelnen Kanäle mit Hilfe des Eichsignals der EEG-Kurve mit dem Ziel, dass 1 Digit = 0.01 μV bzw. 0.1 μV beträgt. Diese Zuordnung hängt von der Auflösung des verwendeten AD-Wandlers und vom Verstärkungsfaktor ab. Die Dauer des digitalisierten Eichsignals beträgt in den nachfolgenden EEG-Untersuchungen 10 Sekunden; die maximale Eichzackenfrequenz 1 Hz. Zur Berechnung der Eichsignalhöhe werden nach einer einfachen Tiefpassfilterung die Anstiegs- und Abfallflanken jeder einzelnen Eichzacke mittels einer Regressionsgeraden lokalisiert und die Sprunghöhen über 10 Sekunden gemittelt.

Kapitel 3

Methoden der quantitativen EEG-Analyse

Die rechnergestützte, quantitative EEG-Analyse ist ein wichtiges Hilfsmittel in der EEG-Auswertung und klinischen Diagnostik. Dabei stellen die *musterbezogenen* Verfahren, wie z.B. die Intervall-Amplitudenanalyse, eine Simulation der visuellen Analyse dar. Im Gegensatz dazu wird bei den *prozessbezogenen* Verfahren, wie z.B. Spektralanalyse, Autokorrelationsanalyse oder ARMA-Modelle, die EEG-Zeitreihe als stochastischer Prozess modelliert. Dieser Ansatz wird auch als *Box-Jenkins-Methode* [37] bezeichnet, deren Einführung im Jahre 1970 eine neue Epoche der Zeitreihenanalyse einleitete. Dabei geht es um die Schätzung von Zufallsgrößen zur Charakterisierung des EEG-Signals mit der Problematik ihrer Signifikanz.

3.1 Verfahren zur Gewinnung von maschinellen EEG-Merkmalen

3.1.1 Spektralanalyse

Bereits in den Jahren 1932 und 1938 wurden die ersten maschinellen EEG-Analysen von Dietsch [62] und Grass & Gibbs [104] mit Hilfe der Spektral- bzw. Fourieranalyse durchgeführt, die nichtsinusförmige Signale in Frequenzanteile mit sinusförmiger Struktur zerlegt. Seitdem stellt diese Analyseverfahren bei der Quantifizierung von EEG-Signalen ein klassisches Verfahren dar. Dabei liegt eine lineare Modellierung des EEG-Signals zugrunde, die aus einer Superposition von linearen, harmonischen Oszillatoren besteht.

Insbesondere durch die Entwicklung der Fast Fourier Transformation (FFT) durch Cooley & Tukey [55], der statistischen Grundlagen [29,33,87,132] und der numerischen Berechnungsmethoden [69,118] hat die Spektralanalyse eine weite Verbreitung gefunden. In zahlreichen klinischen Anwendungen, insbesondere in der Schlaf- und Pharmaforschung hat sich gezeigt, dass die Spektralanalyse als konsistente Schätzung der spektralen Eigenschaften des EEG-Signals ein zuverlässiges Werkzeug für die Erfassung sowohl der

bioelektrischen Hintergrundaktivität als auch der dominanten Frequenzen bezüglich verschiedener Hirnregionen darstellt [70,157,158,303]. Erste topographische Untersuchungen wurden von Petsche [220] und später von Rappelsberger et al. [233] durchgeführt. Einen Überblick über die Anwendung des EEG-Mappings findet man in [67]. Darüber hinaus können räumliche Interaktionen zwischen zwei Hirnregionen mit Hilfe der kreuzspektralen Analyse aufgezeigt werden, die als wichtigste Komponenten die Kohärenz- und Phasenspektren enthält. So konnte Shaw [272] mit Hilfe der Kohärenzanalyse den Zusammenhang zwischen dem EEG und der zerebralen funktionalen Organisation modellhaft aufzeigen. Petsche [221] wies darauf hin, dass die Größe der Hirnareale mit einer kohärenten Tätigkeit von nahezu 1, also fast Synchronie, ein ausdrucksvolles Maß für höhere kortikale Funktionen ist.

3.1.1.1 Theoretische Grundlagen

Kontinuierliche Fouriertransformation

Sei $x(t)$ eine kontinuierliche Zeitfunktion. Die komplexe Fouriertransformierte ist dann:

$$X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot \exp(-j2\pi ft) dt$$

Diskrete Fouriertransformation

Sei $x(n)$ eine diskontinuierliche Zeitfunktion der endlichen Länge T mit $n = 1, 2, \dots, N$ Abtastwerten und der Abtastrate Δt . Die komplexe Fouriertransformierte ist dann:

$$X(k\Delta f) = \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} x((n+1)\Delta t) \cdot \exp(-2j\pi k\Delta f n\Delta t) = \Delta t \cdot DFT(k\Delta f) \quad [\mu V \cdot \text{sec}]$$

wobei

Zeit	$t = n \cdot \Delta t$
Frequenzindex	$k = 0, 1, 2, \dots, N-1$
Frequenzauflösung	$\Delta f = 1/T$
Frequenz	$f = k \cdot \Delta f$
FR	$Re\{DFT\}$
FI	$Im\{DFT\}$

Da die 2. Hälfte des Spektrums das gespiegelte Komplementärspektrum darstellt ist:

$$DFT(k\Delta f) = DFT((N-k)\Delta f) \quad \text{für } k = 1, 2, \dots, N/2$$

Spektraldichtefunktion (Periodogramm)

$$PSD(k\Delta f) = \frac{|X(k\Delta f)|^2}{T} = \frac{\Delta t \cdot |DFT(k\Delta f)|^2}{N} \quad [\mu V^2/Hz]$$

Gesamtenergie des Spektrums bzw. des Zeitstückes (Theorem von Parseval)

$$E = \sum_{k=0}^{N-1} PSD(k\Delta f) = \Delta t \sum_{n=0}^{N-1} |x((n+1)\Delta t)|^2 \quad [\mu V^2 \cdot \text{sec}]$$

Power- bzw. Leistungsspektrum von Kanal i

$$P_i(k\Delta f) = \left(\frac{|DFT_i(k\Delta f)|}{N} \right)^2 = \frac{FR_i^2(k\Delta f) + FI_i^2(k\Delta f)}{N^2} \quad [\mu V^2]$$

für $k = 0, 1, \dots, N/2$

Komplexes Kreuzspektrum von Kanal i gegen Kanal j

$$C_{ij}(k\Delta f) = DFT_i(k\Delta f) \cdot DFT_j(k\Delta f)^* = (FR_i(k\Delta f) + jFI_i(k\Delta f)) \cdot (FR_j(k\Delta f) - jFI_j(k\Delta f))$$

Kreuz-Powerspektrum von Kanal i gegen Kanal j

$$P_{ij}(k\Delta f) = \frac{|C_{ij}(k\Delta f)|}{N^2} = \frac{\sqrt{\text{Re}\{C_{ij}(k\Delta f)\}^2 + \text{Im}\{C_{ij}(k\Delta f)\}^2}}{N^2} \quad [\mu V^2]$$

für $k = 0, 1, \dots, N/2$

Phasenspektrum von Kanal i gegen Kanal j

$$Pha_{ij}(k\Delta f) = \arctan \frac{\text{Im}\{C_{ij}(k\Delta f)\}}{\text{Re}\{C_{ij}(k\Delta f)\}} \quad \text{für } k = 0, 1, \dots, N/2$$

Kohärenzspektrum von Kanal i gegen Kanal j

$$Koh_{ij}(k\Delta f) = \frac{P_{ij}^2(k\Delta f)}{P_i(k\Delta f) \cdot P_j(k\Delta f)} \quad \text{für } k = 0, 1, \dots, N/2$$

Tapering

Zur Dämpfung von unerwünschten Nebeneffekten im Frequenzspektrum infolge der endlichen Länge des zu analysierenden Zeitstückes wird die Zeitfunktion $x(n)$ mit folgender Funktion gewichtet, die auch in Abbildung 2 dargestellt ist:

$$w(n) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left(1 - \cos\left(\pi \frac{n-1}{0.1 \cdot N}\right)\right) & \text{für } 1 \leq n \leq 0.1 \cdot N \\ 1 & \text{für } 0.1 \cdot N < n \leq 0.9 \cdot N \\ \frac{1}{2} \left(1 - \cos\left(\pi \frac{N-n}{0.1 \cdot N}\right)\right) & \text{für } 0.9 \cdot N < n \leq N \end{cases}$$

Die Gewichtung im Zeitbereich entspricht der Faltung der Fouriertransformierten $\underline{W}(f)$ mit der Fouriertransformierten $\underline{X}(f)$ im Frequenzbereich.

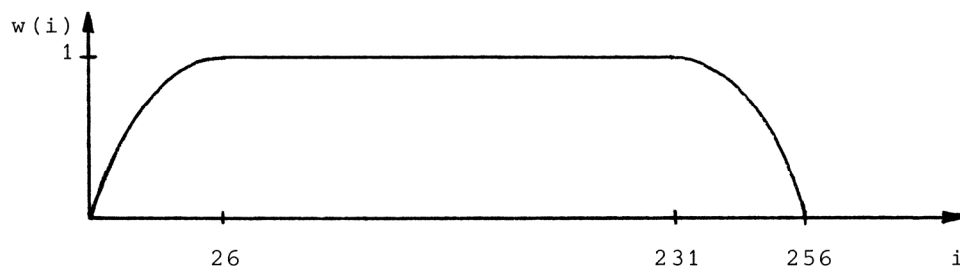


Abb. 2 Gewichtungsfunktion für das Tapering eines Zeitstückes mit $N=256$ Abtastwerten.

3.1.1.2 Segmentale Analyse einer EEG-Epoche

Die zu analysierende EEG-Epoche wird in Segmente von T sec Dauer mit einer gegenseitigen Überlappung von $T/2$ sec zerlegt und auf eine Abtastfrequenz von 100 msec transformiert. Nach digitaler Filterung (s. Kap. 3.7), linearer Trendbeseitigung und Tapering wird für jedes Segment mit Hilfe der Fast Fourier Transformation (FFT) das diskrete Fourier-Spektrum berechnet. Die dadurch erhaltenen Power- bzw. Leistungsspektren werden

nach der Spektralschätzmethode von Welch [306] über alle Segmente gemittelt. Da nun die Varianz dieses Spektralschätzers umgekehrt proportional zur Anzahl der Segmente k ist, wird mit diesem Segmentierungsverfahren und einer näherungsweise Verdopplung der Segmentanzahl bei überlappter Segmentierung die Varianz des Schätzers erheblich reduziert. Da die Spektralwerte χ^2 verteilt sind mit $\frac{18}{11} \cdot k$ Freiheitsgraden, wird auch die Anzahl der Freiheitsgrade wesentlich erhöht. Das Resultat stellt dann eine konsistente Schätzung des Powerspektrums einer EEG-Epoche mit erhöhter statistischer Sicherheit und weniger Rauschen dar. Deshalb kann dieses Segmentierungsverfahren auch als eine Tiefpassfilterung des Originalspektrums, das aus der gesamten Epochenlänge berechnet wurde, aufgefasst werden. Die Charakteristika der Spektralanalyse, wie sie in den Kapiteln 4.1.1.1 und 4.1.2.1 durchgeführt wird, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Für eine EEG-Epoche werden folgende Spektren berechnet:

- *Autospektrum*

Für jeden EEG-Kanal wird die Intensität der einzelnen Schwingungen als spektraler Einzelwert der Power in μV^2 berechnet und in Abhängigkeit von der Frequenz als Frequenzspektrum dargestellt (s. Abb. 22, Kap. 4.1.1.1)

- *Kreuzspektrum*

Für jeweils zwei verschiedene EEG-Kanäle wird ein Spektrum berechnet, in dem die gemeinsamen Frequenzanteile dargestellt werden. Dadurch kann eine Aussage über die Frequenzbeziehungen zwischen verschiedenen Hirnregionen gemacht werden.

- *Phase*

Aus den kreuzspektralen Parametern zwischen zwei EEG-Kanälen wird die Phase als Winkelgröße berechnet. Das Phasenspektrum gibt Aufschluss über die Phasenbeziehung von jeweils zwei Schwingungen.

- *Kohärenz*

Zwischen jeweils zwei EEG-Kanälen wird die Kohärenz als frequenzspezifisches Korrelationsmaß bzw. spektraler Korrelationskoeffizient bestimmt. Mit Hilfe des Kohärenzspektrums ist es möglich, Aussagen über die statistische Korrelation zwischen zwei Frequenzen in verschiedenen Hirnregionen zu machen und Informationen über funktionelle, interregionale Zusammenhänge zu erhalten. Dabei zeigt der Wert 0 das Fehlen von Übereinstimmung und der Wert 1 Synchronie der beiden EEG-Kanäle an.

Charakteristikum	Wert
Länge eines Zeitstückes in sec	60
Anzahl der Kanäle	6
Abtastrate in ms	2
Max. möglicher Wert der Eingabedaten	32767
Analogspannung in mV, die dem max. möglichen Wert entspricht	5000
Analogspannung in mV, die der Eichspannung von 50 μ V entspricht	763
Grenzfrequenz des Tiefpassfilters	50
Tapering	ja
Lineare Trendbeseitigung	ja
Segmentüberlappung	ja
Segmentlänge T in sec	2.56
Überlappung in sec	1.28
Anzahl der Segmente	45
Frequenzauflösung in Hz	0.391
Anzahl der Spektralwerte/Kanal (1. Wert = Gleichspannungsmittelwert)	80
Anzahl der Frequenzschritte/Kanal	79
Frequenzbereich in Hz	0.391-30.86

Tab. 1 Charakteristika der Spektralanalyse, wie sie in Kap. 4.1.1.1 und 4.1.2.1 durchgeführt wird.

3.1.1.3 Frequenzbandspezifische Spektralparameter

Für eine sinnvolle statistische Weiterverarbeitung (z.B. Diskriminanz- oder Varianzanalyse) sind die Spektren aufgrund der relativ hohen Dimension nur wenig geeignet. Zur Datenreduktion werden die spektralen Einzelwerte mit Hilfe der klassischen Frequenzbandeinteilung [198] in klinisch, relevante Frequenzbänder zusammengefasst. Damit können die verdichteten Spektralparameter mit der visuellen Auswertung verglichen und verbesserte diagnostische Aussagen gemacht werden. Die klassischen Frequenzbänder sind folgendermaßen definiert:

Delta	> 1.5 - 3.5 Hz
Theta	> 3.5 - 7.5 Hz
Alpha I	> 7.5 - 9.5 Hz
Alpha II	> 9.5 -12.5 Hz
Beta I	>12.5-17.5 Hz
Beta II	>17.5-25.0 Hz

Gewichtete, mittlere Frequenz pro Frequenzband

Die gewichtete, mittlere Frequenz berechnet sich aus der Abszisse des Schwerpunktes der Fläche unter der Spektralkurve. Die allgemeine Form ist gegeben durch:

$$x_s = \frac{1}{F} \int_F x dF$$

Substituiert man dF mit $y \cdot dx$ ergibt sich für den diskreten Fall:

$$x_s = \frac{\sum_i x_i y_i}{\sum_i y_i}$$

Absolute, bandbezogene Power

Betrachtet man ein bestimmtes Frequenzband im Powerspektrum, so kann die Summe der Spektralwerte innerhalb dieses Bereiches als Integral bzw. Fläche unter der Spektraldichtefunktion aufgefasst werden. Dieses Flächenmaß gibt die Gesamtleistung bzw. Power des EEG in dem jeweiligen Frequenzband an. Werden alle Frequenzbandanteile addiert, so erhält man die absolute Gesamtpower einer EEG-Ableitung.

Relative, bandbezogene Power

Die relative Power wird als der prozentuale Anteil der absoluten Power innerhalb eines Frequenzbandes bezogen auf die Gesamtpower angegeben. Damit kann der visuellen Auswertung insofern Rechnung getragen werden, da der Befunder sehr stark die Beziehung zwischen den Frequenzbandanteilen beurteilt [278]. Die Umrechnung der absoluten Power in die relative erlaubt zwar einen besseren Vergleich mit den Ergebnissen der visuellen Auswertung und ist von der Methodik der Spektralanalyse relativ unabhängig, führt aber zu einigen Konsequenzen, die in Abbildung 3 schematisch dargestellt sind.

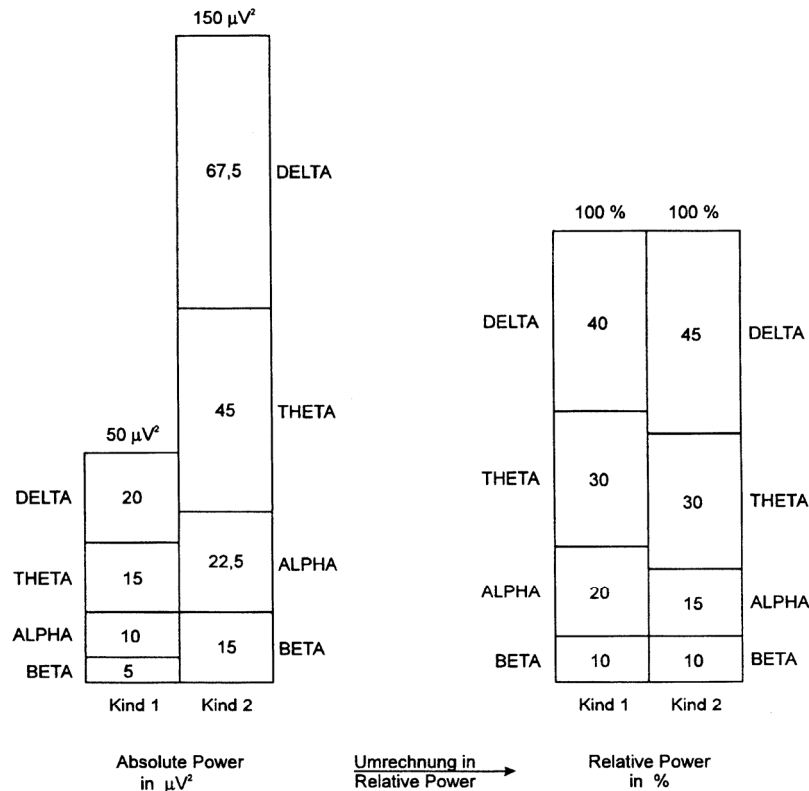


Abb. 3 Beispiel einer frequenzbandspezifischen Umrechnung der absoluten Power in die relative Power (aus [261]).

Eine niedrige absolute Gesamtpower ($50 \mu V^2$) von Kind 1 steht einer hohen absoluten Gesamtpower ($150 \mu V^2$) von Kind 2 gegenüber. Obwohl Kind 2 eine um $12,5 \mu V^2$ höhere absolute Power zeigt, liegt der Prozentsatz nach Umrechnung in die relative Alpha-Power mit 15 % um 5 % Prozent niedriger als bei Kind 1. Eine 3-mal so hohe absolute Beta-Power von Kind 2 ergibt durch den Einfluss der höheren Gesamtpower bei der Umrechnung einen gleichen Anteil von 10 % relativer Beta-Power bei beiden Kindern. Beispielsweise ist die relative Alpha-Power beim Erwachsenen sehr hoch, obwohl die absolute Alpha-Power niedriger ist als bei einem dreijährigen Kind, dessen EEG eine hohe Amplitude aufweist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass beim dreijährigen Kind die absolute Power über alle Frequenzbänder, insbesondere im Delta- und Thetaband, wesentlich höher ist als beim Erwachsenen. Somit kann eine ausschließliche Betrachtung der relativen Power ohne Betrachtung der absoluten Power zu einer verfälschten Aussage führen.

Bandbezogene Kohärenz

Die bandbezogene Kohärenz zwischen jeweils zwei EEG-Kanälen kann als Maß für die Verkopplung von Signalen in einem bestimmten Frequenzband infolge eines Informationsaustausches interpretiert werden [261]. Der kohärente Bandparameter wird aus den auto- und kreuzspektralen Bandparametern wie folgt berechnet:

$$KB_{ij}(k) = \frac{PB_{ij}^2(k)}{PB_i(k) \cdot PB_j(k)}$$

wobei

k	Index des Frequenzbandes
i,j	Index der beiden korrespondierenden EEG-Kanäle
$PB_i(k)$	autospektraler Bandparameter von Kanal i
$PB_j(k)$	autospektraler Bandparameter von Kanal j
$PB_{ij}(k)$	kreuzspektraler Bandparameter von Kanal i gegen Kanal j

Die Berechnung der Kohärenzen erfolgt interhemisphärisch jeweils für die fronto-zentralen und parieto-okzipitalen EEG-Ableitungen und intrahemisphärisch.

3.1.1.4 Z-Transformation

Um einen synoptischen Vergleich sowohl der spektralen Einzelparameter als auch der bandbezogenen Parameter zwischen zwei Patientenkollektiven zu ermöglichen, wurden nach Ahn et al. [10] und John et al. [134] für jeden Fall eine z-Transformation der Parameter in folgender Form durchgeführt:

$$z_k = \frac{y_k - M_k}{s_k}$$

$$z^*_k = \frac{y^*_k - M_k}{s_k}$$

wobei

k	Index des Frequenzbandes
y_k, y^*_k	Spektrale Bandparameter des Kontroll- bzw. Testkollektivs
M_k, s_k	Mittelwert und Standardabweichung der Bandparameter der Kontrollgruppe
z_k, z^*_k	z-transformierte Bandparameter des Kontroll- bzw. Testkollektivs

Zur Anpassung der Verteilungen der z-transformierten Werte an eine Normalverteilung wurden die Originalwerte logarithmisch transformiert; bei den relativen, bandbezogenen Powerwerten wurde folgende Transformation durchgeführt:

$$y = \log \frac{x}{100 - x}$$

Der wesentliche Vorteil der z-Transformation besteht darin, dass Abweichungen der spektralen Bandparameter der zu untersuchenden Gruppe vom Mittelwert der Kontrollgruppe unmittelbar in Einheiten der Standardabweichung der Kontrollgruppe ($\pm 1s$, $\pm 2s$, ...) ablesbar sind, d.h. die Bandparameter der Teststichprobe werden mit Hilfe der beiden statistischen Kenngrößen der Kontrollgruppe normiert. Somit kann aufgrund des berechneten z-Wertes z^*_k für jeden Fall aus der Teststichprobe die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Ablehnung der Nullhypothese angegeben werden, dass der jeweilige Bandparameter der näherungsweise Normalverteilung der Kontrollkollektivs entstammt (z-Test).

3.1.1.5 Berechnung der spektralen Peakfrequenz und Amplitude

Für die maschinelle Bestimmung der dominanten Frequenz und Amplitude in einer EEG-Kurve wird üblicherweise die Peakfrequenz und Peakamplitude des entsprechenden Powerspektrums herangezogen. Im Allgemeinen stellt der Kurvenverlauf der logarithmisch skalierten Spektren mit zunehmender Frequenz einen linear abfallenden Trend dar, auf dessen Gerade die Maxima und Minima der Spektralkurve aufgesetzt sind. Insbesondere bei Spektren von Kinder-EEGs kann dieses Phänomen verstärkt beobachtet werden. Deshalb ist es in Hinblick auf eine visuell nachvollziehbare Peakfrequenzanalyse sinnvoll, diesen Trend zu eliminieren. Die Lokalisation der Peakfrequenz im Spektrum erfolgt in der vorliegenden Arbeit im Wesentlichen mit einer von der Intervall-Amplituden (IA)-Analyse (s. Kap. 3.1.2) abgeleiteten Methode. Folgende Rechenschritte werden durchgeführt:

- Lineare Trendbeseitigung im logarithmischen Spektrum
- Normierung der Spektren im Bereich 0 – 1
- Lokalisation der Extrema unter Verwendung einer Hysterese von 10 % im Frequenzbereich 3.5-13.68 Hz
- Bestimmung der größten und zweitgrößten (relativen) Peakamplitude mit zugehöriger Frequenz durch IA-Ganzwellenvermessung im Originalspektrum

3.1.2 Stufenweise, kontinuierliche Intervall-Amplitudenanalyse

Eine problemspezifische Quantifizierung des EEG, das als eine Zeitreihe elektrischer Potentiale vorliegt, wird durch das Fehlen schlüssiger, neurophysiologischer Modelle über das zugrunde liegende Prozessgeschehen erschwert. Trotz der Ansätze von Caspers [51], Andersen & Andersson [15], Creutzfeldt & Houchin [56], Lux [188] und Lopes da Silva [179] konnte bisher keine vollständige systemtheoretische Prozessanalyse des EEG entwickelt werden. Eine ausreichende Kenntnis des zugrunde liegenden Prozesses würde theoretisch eine weitgehende Datenreduktion des EEG bei minimaler Redundanz erlauben. Eine Möglichkeit besteht darin, den gegebenen Messvektor in den Frequenzbereich abzubilden und die Spektraldichte jeder Schwingung zu berechnen, wie im letzten Kapitel beschrieben. Dieses Verfahren beinhaltet jedoch bestimmte Voraussetzungen wie Normalität, Stationarität und Ergodizität [70,71]. Darüber hinaus ist die Konsistenz der Schätzung des Leistungsspektrums von der Länge des analysierenden Zeitstückes abhängig. Durch Mittelung der Fourierkoeffizienten aller Zeitsegmente können Einzelereignisse, wie z.B. charakteristische EEG-Muster oder auch Artefakte, im Powerspektrum nicht erkannt werden. Eine wesentliche Alternative, diese Schwierigkeiten teilweise zu überwinden, besteht darin, das EEG-Signal in den Zeitbereich abzubilden und durch Wahl geeigneter Kurvenmesspunkte eine Sequenz von Intervallen und Amplituden zu erhalten. Dies leisten die sogenannten *Point-processing* bzw. *Intervall-Amplituden (IA)* Verfahren.

Erste Ansätze eines Nulldurchgangsverfahren („zero-crossing Verfahren“) wurde von Burch [42] realisiert und von Legewie & Probst [168] sowie Bente & Ferner [30] weitgehend verbessert. Demgegenüber wurden bezugslinienunabhängige Verfahren erstmals von Fujimori et al. [93] vorgeschlagen und von Leader et al. [166] sowie Smith et al. [275] erweitert. Diese Verfahren waren aber wegen der fehlenden Analyse von Überlagerungsstrukturen im EEG nur beschränkt anwendbar. Deshalb wurden zuerst von Schenk [253] und später von Tirsch & Müllner [292] weitgehend voraussetzungsfreie, bezugslinienunabhängige Verfahren entwickelt, die, basierend auf Iterationstechniken, die visuelle Analyse weitgehend nachvollziehen und stufenweise sowohl über- als auch unterlagerte Wellenanteile aus dem EEG-Signal extrahieren. Der Vorteil des letzteren Verfahrens, das im Folgenden beschrieben wird, besteht darin, dass unter Verzicht auf Phasenkorrekturen ein einfacher Mittelungsprozess mit rechentechnisch einfachen Operationen durchgeführt wird. Erste Ansätze dazu wurden von Homma et al. [124] beschrieben.

Vermessung der Basiskomponente des EEG-Signals

Wie Abbildung 4 veranschaulicht, werden die Maxima E_r sowie die Minima E_{r-1} und E_{r+1} in dem digitalisierten EEG-Signal zu den Zeitpunkten t_{r-1} , t_r und t_{r+1} bestimmt. Lokale Minima bzw. Maxima werden durch einstellbare Hysteresen (Schwellwerte), wie die Frequenzhysterese F und Amplitudenhysterese H , unterdrückt. Zur Wellenvermessung werden die absoluten Extrema mit Geraden verbunden und der Funktionsverlauf approximativ in eine Sequenz von Analysedreiecken abgebildet, die durch die Eckpunkte E_{r-1} , E_r , E_{r+1} bestimmt sind. Als Amplitude der Ganzwelle zum Zeitpunkt t_r wird die Strecke A_r , als Intervall die Abszissendifferenz $|t_{r+1} - t_{r-1}|$ von 2 Minima berechnet. In dieser Analysestufe werden als Basiskomponente die schnellsten Wellenanteile des Signals erfasst.

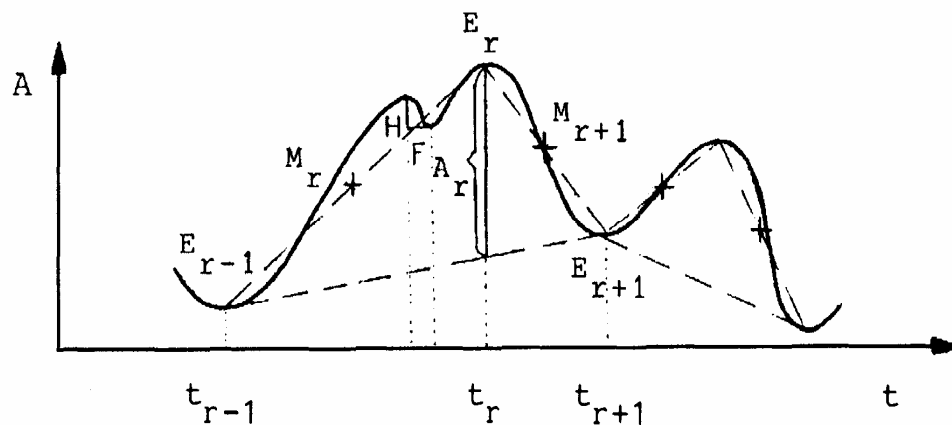


Abb. 4 Geometrische Darstellung der Intervall-Amplituden Ganzwellenvermessung in Anlehnung an Fujimori et al. [93]. Bestimmung der Extrema E_{r-1} , E_r , E_{r+1} zu den Zeitpunkten t_{r-1} , t_r , t_{r+1} . Unterdrückung lokaler Minima und Maxima durch die einstellbare Hysteresen (Schwellwerte) F und H . A_r ist die Amplitude der Ganzwelle zum Zeitpunkt t_r , $|t_{r+1} - t_{r-1}|$ das dazugehörige Intervall. M_r und M_{r+1} stellen die Mittelpunkte der beiden Seiten der Dreiecke dar, die die Welle aufspannen.

Stufenweise Analyse der unterlagerten Komponenten

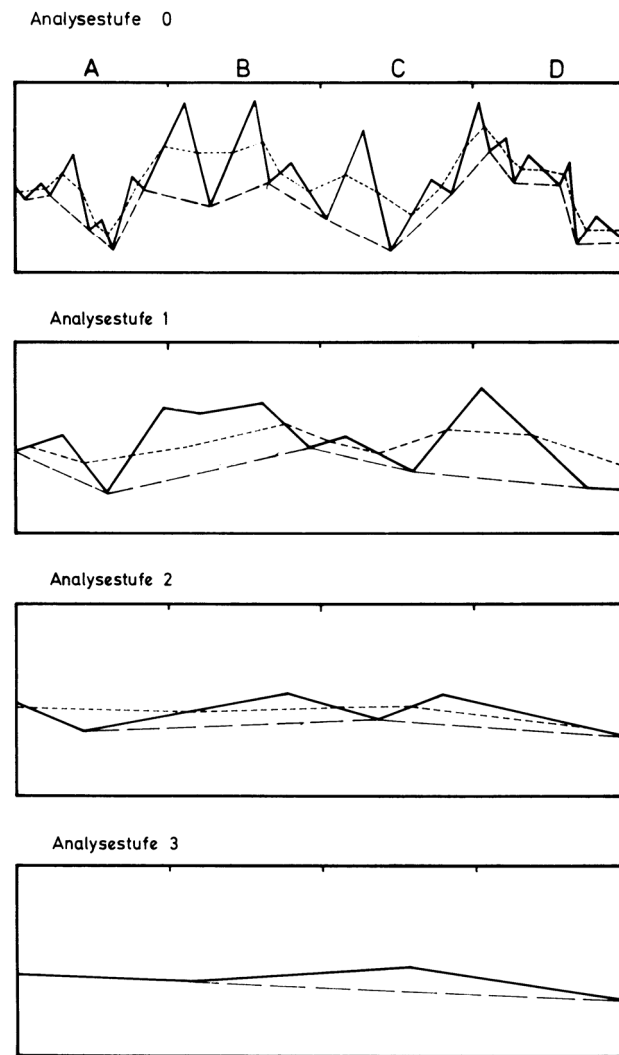


Abb. 5 Schematische Darstellung der stufenweisen Extraktion unterlagerter Wellen, angewandt auf die Analysesegmente A, B, C, D, ... Das oberste Teilbild stellt die zeitliche Sequenz der Analysedreiecke der Basiskomponente dar, darunter die weiteren Extraktionsstufen. Die Verbindungslinie der Mittelpunkte der Dreiecksseiten ist fein gestrichelt dargestellt (aus [292]).

Abbildung 5 zeigt in einer schematischen Darstellung die stufenweise Extraktion unterlagerter Wellen. Das prinzipielle Vorgehen beruht darauf, dass zunächst in der Analysestufe 0 die unterlagerte Welle punktweise aus den Mittelpunkten M_r und M_{r+1} der beiden Seiten der Analysedreiecke (s. Abb. 4) rekonstruiert wird. Diese Vorgehensweise wurde aus der visuellen EEG-Analyse übernommen, da auch das visuelle, kognitive Erkennungssystem

bei der Erfassung von unterlagerten Wellen einen Mittelungsprozess ausführt. Durch diese Rechenvorschrift erhält man eine neue Funktion, von der in der Analysestufe 1 unter Berücksichtigung der Hysteresebedingungen die Maxima und Minima bestimmt werden. Auch hierbei wird der Funktionsverlauf approximativ in eine Sequenz von Analysedreiecken abgebildet und die dazugehörige Amplitude und Frequenz berechnet. Es ist leicht ersichtlich, dass dieser Vorgang in identischer Weise sukzessiv auf jede unterlagerte Welle angewendet werden kann, bis eine Null-Linie innerhalb der Amplitudenhysterese erreicht ist (Analysestufe 2-3).

Kontinuierliche Analyse

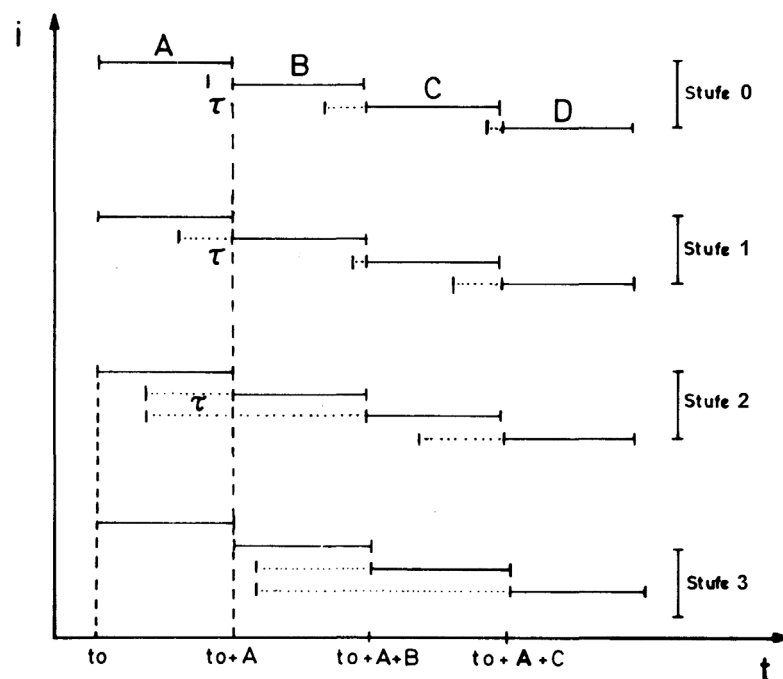


Abb. 6 Segmentierung einer Analyseperiode durch die Segmente A, B, C, D. Die gestrichelten Abschnitte stellen die Überlappungsbereiche der Segmente in den Analysestufen 0 bis 3 entsprechend dem Kurvenverlauf in Abbildung 5 dar (aus [292]).

In Hinblick auf die Analyse von Langzeit EEG-Ableitungen auf einem PC ist eine Segmentierung des Zeitstückes erforderlich. Dabei hängt die Segmentlänge von dem verfügbaren Kernspeicher des verwendeten Rechners ab; bei der auf einem Großrechner realisierten Programmversion mit einer Segmentlänge von 4 Minuten bei 4 EEG-Kanälen konnte auf Segmentierung verzichtet werden. Zur Vermeidung von Abbrucheffekten an der Schnitt-

stelle zweier Segmente ist es zweckmäßig mit einer bestimmten Überlappung zu arbeiten – und zwar für jede Analysestufe. Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, richtet sich die zeitliche Überlappung nach der jeweiligen Lage der Extrema in den vorangegangenen Segmenten (max. 5). Hierdurch können nicht nur raschere Wellen an den Segmentgrenzen übergreifend analysiert, sondern auch langsamere Wellen, die mehr als ein Segment belegen, erkannt werden.

Berechnung von statistischen Verteilungen

Für den Aufbau der Histogramme wird jedes Wertepaar der IA-Vermessung einer Frequenzskala zugeordnet, deren Frequenzauflösung von der Abtastrate abhängig ist. Bei einer Abtastrate von 2 ms ergibt sich näherungsweise eine Skala mit 63 Frequenzschritten, die in Tabelle 2 dargestellt ist. Mit Hilfe dieser Frequenzskala werden für jedes Zeitstück und jeden EEG-Kanal folgende Verteilungen berechnet, die bei der segmentalen Analyse aufsummiert werden.

- Absolute Wellenhäufigkeit
- Arithmetischer Mittelwert der Amplituden
- Summe der Amplituden
- Standardabweichung der Amplituden
- Range als Differenz der maximalen und minimalen Amplitude

Frequenzbereich (Hz)	Auflösung (Hz)	Schrittnummer
$0 < f \leq 10$	0.25	1 - 40
$10 < f \leq 15$	0.5	41 - 50
$15 < f \leq 25$	1.0	51 - 60
$25 < f \leq 29.5$	1.5	61 - 63

Tab. 2 Frequenzskala der Intervall-Amplituden Vermessung von EEG-Wellen.

Segmentale, zeitbezogene Analyse

Bei dem hier beschriebenen Verfahren der Intervall-Amplituden Vermessung erfolgt eine kontinuierliche Bestimmung der Anzahl und Amplituden sowohl der dominanten Tätigkeit, als auch der eingelagerten, unter- und überlagerten Wellen. Jede Einzelwelle wird nicht nur in ihrer Amplitude und Frequenz vermessen, sondern es wird auch der Zeitpunkt ihres Auftretens innerhalb einer EEG-Epoche festgehalten. Um die zeitliche Struktur der EEG-Registrierung zu quantifizieren, werden die im EEG interessierenden Frequenzen bestimmten Frequenzbändern zugeordnet und die zu untersuchende EEG-Epoche in Analysesegmente unterteilt, wobei das Zeitraster in der Regel 1 Sekunde beträgt. Für jeden Zeitschritt und für jedes Frequenzband wird der Belegungsindex, d.h. die zeitliche Belegung der ermittelten Wellen innerhalb eines Segmentes berechnet (s. Abb. 7). Darüber hinaus werden die mittlere Amplitude und die Gesamtamplitude in Abhängigkeit vom Belegungsindex ermittelt.

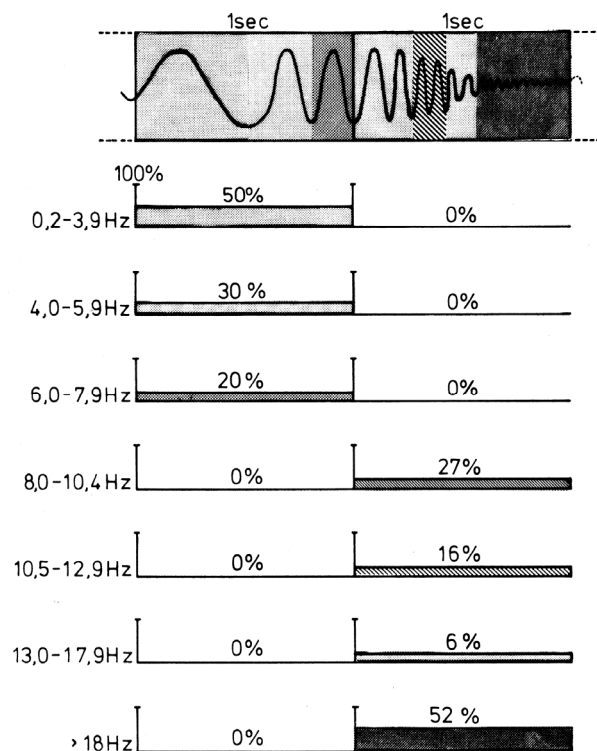


Abb. 7 Schematische Darstellung des Belegungsindex pro Frequenzband. In der obersten Zeile sind zwei Zeitsegmente mit einer Länge von 1 sec mit verschiedenen Frequenzen abgebildet. Darunter die 7 Frequenzbänder und als Balken die prozentuale Belegung in dem jeweiligen Zeitabschnitt. Beispielsweise ist das Deltaband in der 1. Sekunde mit 50 %, in der 2. Sekunde mit 0 % an der Belegung beteiligt (aus [210]).

In der Regel greifen Wellen von einem Zeitabschnitt in den nächsten über. Langsame Wellen können in Abhängigkeit von der gewählten Segmentlänge sogar mehrere Segmente belegen. Wie Abbildung 8 veranschaulicht, werden Fehler an diesen Schnittstellen dadurch verringert, dass die zeitliche Belegung einer Ganzwelle jeweils allen von ihr berührten Segmenten (max. 5) zugeordnet wird. Dabei beeinflusst die Länge der Segmente nicht die untere Grenzfrequenz des Analysesystems. Die Amplitude jeder Ganzwelle wird entsprechend ihrer zeitlichen Belegung pro Segment gewichtet.

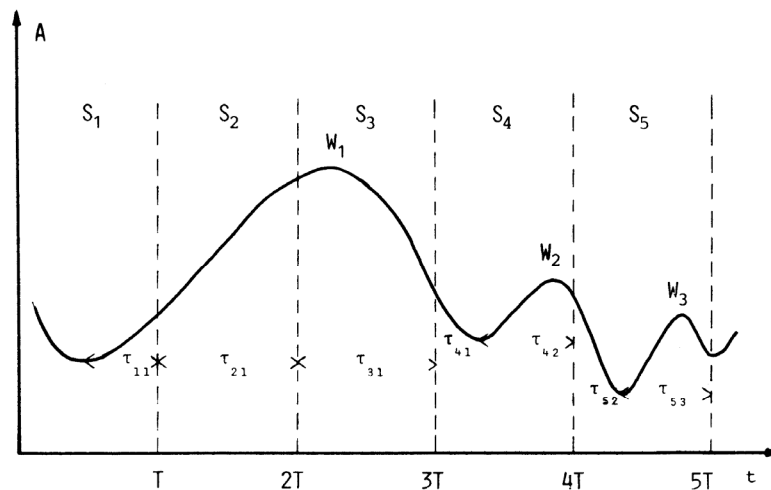


Abb. 8 Schema der zeitlichen Belegung der Ganzwellen W_1 , W_2 , W_3 , in den Segmenten $S_1 - S_5$, dargestellt für eine Analysestufe. Auf der Ordinate ist die Amplitude in μV , auf der Abszisse die Anzahl der Segmente der Länge T aufgetragen. Die zeitliche Belegung einer Ganzwelle W über mehrere Segmente ist mit τ_{tn} bezeichnet, wobei t der Laufindex eines Segmentes und n der Index einer Ganzwelle bedeutet.

Die Zeitreihen der EEG-Parameter werden pro Frequenzband wie folgt berechnet:

Es sei $z_{ti} = \frac{\tau_{ti}}{T}$ der diskret anfallende Belegungsindex einer Einzelwelle innerhalb eines Zeitsegmentes. Der gesamte Belegungsindex aller Ganzwellen aus sämtlichen Analysestufen innerhalb eines Segments berechnet sich als Summe der Einzelbelegungen als:

$$w_t = \sum_{i=1}^n z_{ti} \cdot 100 [\%]$$

Der gewichtete, arithmetische Mittelwert aller anfallenden Ganzwellenamplituden innerhalb eines Segmentes wird folgendermaßen abgeleitet:

$$\overline{M}_t = \frac{\sum_i g_{it} A_i}{\sum_i g_{it}}$$

wobei

- $g_{it} = 1$ wenn sich Anfangs- und Endpunkt einer Welle innerhalb eines Segments befindet
- $g_{it} = z_{it}$ im anderen Fall, wobei die Gewichte die einzelnen Belegungsindizes darstellen.

Die Gesamtamplitude pro Zeitintervall berechnet sich als:

$$A_t = \sum_i g_{it} A_i$$

Dabei bedeuten:

- τ zeitliche Belegung einer Welle pro Segment
- i Laufindex der zeitlichen Belegung einer Welle pro Segment
- n Anzahl der zeitlichen Belegungen pro Segment
- A Amplitude einer Ganzwelle
- t Laufindex eines Zeitsegmentes
- T Segmentlänge

Die Frequenzbänder sind in Anlehnung an die klassischen Bänder (s. Kap. 3.1.1.3) wie folgt definiert:

- Delta > 0.2 - 4.0 Hz
- Theta I > 4.0 - 5.9 Hz
- Theta II > 5.9 - 7.9 Hz
- Alpha I > 7.9 - 10.4 Hz
- Alpha I > 10.4 - 12.8 Hz
- Beta I > 12.8 - 17.8 Hz
- Beta II > 17.8 - 29.4 Hz

Die berechneten Zeitreihen der EEG-Parameter werden als sogenannte Seriellogramme dargestellt und ermöglichen einen Einblick in die Prozessdynamik von Langzeit EEG-Registrierungen.

3.1.3 Autoregressives Modell

Eine der wichtigsten Klasse der parametrischen Modelle in der Zeitreihenanalyse, die die Struktur von stochastischen Prozessen wie das EEG beschreiben, *stellen die Autoregressiven Moving Average (ARMA) Modelle* dar [37]. Dabei werden die wesentlichen Eigenschaften eines stochastischen Prozesses, insbesondere die Frequenzinformation auf relativ wenige Parameter abgebildet, deren Anzahl äquivalent mit der Zahl der Freiheitsgrade des zugrunde liegenden Systems ist (s. a. Kap. 3.1.4). Dies bedeutet eine beträchtliche Reduktion der Dimension des Originalraumes, ohne einen wesentlichen Informationsverlust in Kauf nehmen zu müssen. Mit Hilfe dieser Parameter kann die beobachtete Zeitreihe durch ihre eigene Vergangenheit ausgedrückt werden. Seit Einführung des *Autoregressiven (AR) Modells*, ein Spezialfall des ARMA Modells, für die Analyse von EEG-Zeitreihen durch Zetterberg [315,316], Gersch [99] und Fenwick et al. [84], wurden zahlreiche Arbeiten über die Anwendung dieses Verfahren publiziert [59,100,129,194,197,224,232]. Dabei hat sich gezeigt, dass die Modellparameter sehr gut für eine äquivalente Beschreibung der EEG-Generatoren geeignet sind.

3.1.3.1 Theoretische Grundlagen

Bei der Modellierung des EEG mit dem autoregressiven Modell wird ein linearer, stochastischer Prozess zugrunde gelegt. Dieser ist dann gegeben, wenn die Ausgangsgröße eines Systems eine Linearkombination von k stochastischen Eingangsvariablen darstellt, d.h. es liegt ein linearer Prädiktor k -ter Ordnung vor. In der Praxis, bei der Modellierung eines gegebenen Systems, muss noch eine Zufallsvariable bzw. Fehlergröße z einbezogen werden, die störende Systemeinflüsse und die statistische Unsicherheit des gewählten Modells beinhaltet. Die endgültige Form des linearen, stochastischen Modells lautet dann:

$$y = \sum_{i=1}^k a_i x_i + z$$

Gegeben sei nun eine diskrete Zeitreihe s_n mit $n = 1, 2, \dots, N$ Abtastwerten und der Abtastrate Δt . Für die Darstellung eines autoregressiven Prozesses ist der Wert s_n zum Zeitpunkt n die Ausgangsgröße y des linearen Systems; die Eingangswerte sind die p vorhergehenden Zeitreihenwerte. Es gilt dann folgende Beziehung:

$$s_n = \sum_{i=1}^p a_i s_{n-i} + \varepsilon_n \quad \text{für } n = p+1, p+2, \dots, N \quad (1)$$

wobei ε_n einen Zufallsprozess mit $E[\varepsilon_n]=0$ und Varianz σ^2 und p die Ordnung des Modells darstellen. Aufgrund dieses Modellansatzes kann ein Zeitreihenwert s_n zum Zeitpunkt n aus den vorhergehenden Werten mit einer gewissen Unsicherheit bzw. Fehler bestimmt werden oder anders ausgedrückt kann mit Hilfe von p Zeitreihenwerten und Prädiktorkoeffizienten a_i der Wert s_n zu einem späteren Zeitpunkt vorhergesagt werden (lineares Prädiktionsmodell). Wie Rappelsberger & Petsche [232] zeigen konnten, gelangt man zu der gleichen Formulierung auch mit Hilfe der Systemtheorie für lineare Systeme. Das entsprechende Modell ist in Abbildung 9 veranschaulicht.

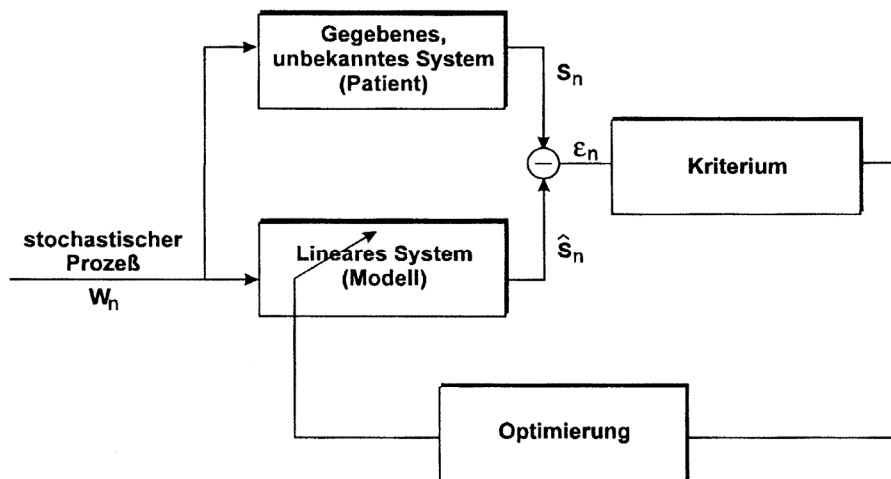


Abb. 9 Prinzip des autoregressiven Modells bei Anwendung auf das EEG-Signal (aus [261]).

Zunächst wird als Eingangssignal des Gesamtsystems ein stochastischer Prozess w_n angenommen, der die Realisierung einer normal verteilten Zufallsvariablen mit $N(0; \sigma^2)$ zum Zeitpunkt n darstellt. Gegeben ist nun ein unbekanntes System, das durch das kortikale Netzwerk des Patienten repräsentiert wird, dessen Ausgangssignal, nämlich der stochastische Prozess s_n , bekannt ist. Es ist das über die Ableitelektroden gemessene EEG. Das Prinzip des autoregressiven Modells besteht darin, das unbekannte System durch ein lineares System möglichst genau zu approximieren. Dieses System stellt ein lineares Filter mit p Parametern dar, das anhand von Kriterien optimiert werden kann und dessen Ausgangssignal \hat{s}_n eine Simulation des Original-EEGs für jeden Zeitpunkt bedeutet. Dabei ergibt sich das Ausgangssignal \hat{s}_n als Faltungsprodukt des Eingangssignals w_n mit der Impulsantwort

a_n des linearen Filters, die die Fourier-Transformierte der Übertragungsfunktion $H(z)$ des Filters in den Zeitbereich ist (s.a. Kap. 3.7):

$$\hat{s}_n = w_n * a_n = a_1 w_n + a_2 w_{n-1} + \dots + a_p w_{n-p+1} \quad (2)$$

wobei a_n für $n = 1, 2, \dots, p$ definiert ist.

Ein Sonderfall der linearen Filterung ist die Autoregression, bei der das Eingangssignal das um einen Zeitschritt verschobenem Ausgangssignal darstellt, d.h.

$$w_n = s_{n-1}$$

Damit wird (2) zu:

$$\hat{s}_n = a_1 s_{n-1} + a_2 s_{n-2} + \dots + a_p s_{n-p} \quad (3)$$

Beim autoregressiven Modell wird jeder Signalwert s_n des Original-EEGs mit dem Signalwert \hat{s}_n des simulierten EEGs verglichen. Von Interesse ist also die Differenz der beiden Ausgangssignale s_n und \hat{s}_n bzw. die Fehlerkomponente:

$$\varepsilon_n = |s_n - \hat{s}_n| \quad (4)$$

In der Theorie der linearen Filter wird das optimale Filter als dasjenige definiert, bei dem die Varianz des Fehlersignals ε_n minimiert wird. Das Problem besteht also darin, die Übertragungscharakteristik bzw. die Modellparameter des linearen Filters unter Verwendung von Optimierungstechniken so zu bestimmen, dass diese Bedingung erfüllt wird. Damit kann für jeden Signalwert zum Zeitpunkt n mit Hilfe der Signalwerte zu früheren Zeitpunkten eine optimale Schätzung erzielt werden. Beim Kalman Filter [138] wird nach jedem Signalwert s_n das Modell erneut adaptiert, bei dem hier verwendeten Modell des Wiener Filters [309] erfolgt dies erst nach einem Zeitintervall von N Punkten. Setzt man (3) in (4) ein, so erhält man folgende Beziehung die nach Umformung mit Gleichung (1) übereinstimmt:

$$\varepsilon_n = s_n - a_1 s_{n-1} - a_2 s_{n-2} - \dots - a_p s_{n-p}$$

Diese Gleichung kann auch folgendermaßen formuliert werden, wobei die Koeffizienten a_i nur ihr Vorzeichen wechseln:

$$\sum_{i=0}^p a_i s_{n-i} = \varepsilon_n \quad \text{mit } a_0 = 1$$

3.1.3.2 Berechnung der autoregressiven Parameter

Gegeben ist die Summe der Quadrate des Fehlersignals ε_n :

$$Q = \sum_{n=p+1}^N \varepsilon_n^2$$

Diese soll als Funktion des Parametervektors $\underline{a} = (a_1, a_2, \dots, a_p)$ minimiert werden.

Es gilt dann:

$$\frac{\partial Q}{\partial a_j} = 0 \quad \text{bzw.} \quad \sum_{n=p+1}^N \varepsilon_n \frac{\partial \varepsilon_n}{\partial a_j} = 0 \quad \text{für } j = 1, 2, \dots, p$$

wobei
$$\frac{\partial \varepsilon_n}{\partial a_j} = s_{n-j}$$

Nach partieller Differentiation ergibt sich folgendes Gleichungssystem, dessen Lösung zu den Parametern a_i des autoregressiven Filters führt:

$$c_{0j} + \sum_{i=1}^p a_i c_{ij} = 0 \quad \text{für } j = 1, 2, \dots, p \quad (1)$$

wobei
$$c_{ij} = \sum_{n=p+1}^N s_{n-i} s_{n-j} \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, p$$

die Autokovarianzmatrix der Zeitreihe s_n darstellt.

Für große N kann der Ausdruck c_{ij} durch die Autokorrelationsfunktion der Zeitreihe s_n mit dem Lag $|i-j|$ ersetzt werden:

$$r_{|i-j|} = \sum_{n=p+1}^N s_n s_{n-|i-j|}$$

Damit geht das Gleichungssystem (1) in die *Yule-Walker* Gleichungen über:

$$\sum_{i=0}^p a_i r_{|i-j|} = 0 \quad \text{mit } a_0 = 1$$

Unter Einbeziehung eines weiteren Parameters des autoregressiven Filters, der Residualsumme σ_p^2 , die bis auf den Faktor $1/N-p$ der Restvarianz entspricht, erhält man ein erweitertes Yule-Walker Gleichungssystem für die Berechnung der $p+1$ Parameter in Matrix-Schreibweise als:

$$\underline{\underline{R}}_p \underline{\underline{A}} = \underline{\underline{B}}$$

mit

$$\underline{\underline{R}}_p = \begin{pmatrix} r_0 & r_1 & r_2 & \dots & r_p \\ r_1 & r_0 & r_1 & \dots & r_{p-1} \\ r_2 & r_1 & r_0 & \dots & r_{p-2} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \dots & \cdot \\ r_p & r_{p-1} & r_{p-2} & \dots & r_0 \end{pmatrix} \quad \underline{A} = \begin{pmatrix} 1 \\ a_1 \\ a_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ a_p \end{pmatrix} \quad \underline{B} = \begin{pmatrix} \sigma_p^2 \\ 0 \\ 0 \\ \cdot \\ \cdot \\ 0 \end{pmatrix}$$

wobei $\underline{\underline{R}}_p$ die Autokorrelationsmatrix der Zeitreihe s_n ist.

Dieses Gleichungssystem kann entweder direkt durch die Inverse der Autokorrelationsmatrix oder, da diese eine Toeplitzstruktur aufweist, mit Hilfe eines einfachen Verfahrens, des schnellen, iterativen und rekursiven Algorithmus von Robinson [237] gelöst werden, den Markel in [194] beschrieben hat. Dabei dienen als Stabilitätskriterium des linearen Filters die sogenannten *reflection* Koeffizienten k_i mit $i = 1, 2, \dots, p$ und $|k_i| < 1$, die auch als partiellen Korrelationskoeffizienten bezeichnet werden. Daraus werden in rekursiver Weise die Prädiktor- bzw. autoregressiven Koeffizienten berechnet.

3.1.3.3 Bestimmung der Ordnung des autoregressiven Modells

Bei der Berechnung der autoregressiven Koeffizienten geht es um die Frage, wie groß die Ordnung des Modells gewählt werden muss, um eine genügend genaue Approximation zu erreichen. Als Kriterium gilt nach Gersch [99] folgende Abbruchbedingung:

$$\frac{\sigma_{p-1}^2 - \sigma_p^2}{\sigma_p^2} \leq k$$

Nach jedem Regressionsschritt p , d.h. nach jeder sukzessiven Erhöhung der Modellordnung erfolgt ein Test, ob die Varianz σ_p^2 bzw. die Restenergie des Zufallsprozesses ε_n um einen bestimmten, vorgegebenen Prozentsatz von der Restenergie, die in einem Regressionsschritt vorher errechnet wurde, abweicht. Bei Nichterfüllung dieser Bedingung wird die Modellordnung nicht mehr erhöht und abgebrochen. In der Praxis hat sich gezeigt, dass eine Grenze von $k = 3\%$ eine ausreichende Approximation liefert. Dieses Limit führt in der Regel zu einer Ordnung des Modells von 9.

3.1.3.4 Lattice-Formulierung

Ein Nachteil der Autokorrelationsmethode besteht darin, dass aufgrund der endlichen Wortlänge des Rechners die Stabilität des Prädiktorsystems nicht immer gewährleistet ist. Eine Alternative stellt die sogenannte *lattice* Formulierung dar, die insbesondere für die Sprachanalyse entwickelt wurde. Dabei führte Makhoul [191] die *Kovarianz-Lattice* Methode ein, bei der die Modellparameter, d.h. die *reflection* Koeffizienten in einer iterativen Rekursion direkt aus der Kovarianzmatrix der Zeitreihe abgeleitet werden. Ähnlich wie bei der Autokorrelationsmethode werden die Prädiktor- bzw. autoregressiven Koeffizienten in rekursiver Weise aus den *reflection* Koeffizienten berechnet. Allgemein wird bei der *lattice* Formulierung die Inverse der Übertragungsfunktion $H(z)$ des linearen, autoregressiven Filters als ein *lattice* Filter mit Gitter- und Kaskadenstruktur implementiert. Die wesentlichen Vorteile dieser Vorgehensweise bestehen darin, dass (1) die Stabilität des linearen Prädiktionsfilters unabhängig von den stationären Eigenschaften des Signals und der Signallänge garantiert wird und (2) die Stabilität weniger empfindlich gegenüber der endlichen Wortlänge des Rechners ist. Für die Anwendung auf das EEG-Signal konnten die notwendigen FORTRAN Programme direkt aus [63] übernommen werden.

3.1.4 Nichtlineare, dynamische Systemanalyse

Methoden der nichtlinearen, dynamischen Systemanalyse und der "Chaos-Theorie" [268] liefern Informationen über das zugrunde liegende dynamische System einer experimentell erfassten Zeitreihe wie das EEG-Signal. Diese Modellvorstellung basiert auf der Annahme, dass die untersuchte Zeitreihe von synergetischen, selbst-organisierten, neuronalen Systemen generiert wurde, die ein deterministisches, chaotisches Verhalten aufweisen. Übereinstimmend wies Lopes da Silva [179] darauf hin, dass kortikale Netzwerke, die EEG-Signale generieren, komplexe Systeme mit nichtlinearer Dynamik darstellen. Daher können EEG-Signale ähnliche irreguläre Oszillationen beinhalten wie komplexe, physikalische oder chemische Systeme mit chaotischen Verhalten. Mathematisch wird der Begriff 'Chaos' allgemein definiert als sensitive, exponentielle Abhängigkeit von bestimmten Anfangsbedingungen. Ein System als 'chaotisch' anzusehen, schließt die Tatsache ein, dass es eine fundamentale Grenze bezüglich der Vorhersagbarkeit eines solchen Systems gibt, d.h. sehr kleine Änderungen der Input- oder Kontrollparameter führen zu einer extensiven Veränderung des gesamten Systems. Die Hauptinformation, die die nichtlineare,

dynamische Systemtheorie liefert, besteht in dem sogenannten Komplexitätsparameter, der eine Maßzahl für die Dimensionalität des zugrunde liegenden Systems ist. Dieser Dimensionsparameter wird in der nichtlinearen, dynamischen Systemtheorie sehr oft verwendet, um die minimale Anzahl der essentiellen Variablen für die Modellierung der Systemdynamik abzuschätzen [81] und zwischen einer deterministischen und zufälligen Aktivität zu unterscheiden. Die Dimension bezieht sich auch auf die Anzahl der unabhängigen Oszillatoren oder aktive Modi, die einen Prozess modulieren [75]. Bei linearen Systemen entspricht dieser Parameter der Anzahl der unabhängigen, relevanten Frequenz- bzw. Fourierkomponenten im Powerspektrum. Insbesondere für ein dynamisches System wie das Gehirn konnten Mayer-Kress & Layne [202] und Mayer-Kress et al. [203] diese Zusammenhänge aufzeigen. Der Dimensionsparameter stellt auch eine Schätzung der effektiven Anzahl von Freiheitsgraden des Systems dar, die sich in der Entropie des Systems widerspiegelt [287]. Entsprechend dem Entropiekonzept von Basar [22] ist die Entropie auch ein Maß für die Ordnung des Systems, d.h. je größer die Ordnung oder Unordnung, desto kleiner bzw. größer ist die Entropie. Daraus kann geschlossen werden, dass eine enge Beziehung zwischen der Ordnung des Systems und der Dimensionalität bzw. Komplexität besteht.

Die Dimensionalität einer EEG-Zeitreihe wird üblicherweise mit Hilfe der sogenannten Korrelationsdimension berechnet. Erste Arbeiten über dieses Thema wurden von Babloyantz & Destexhe [18], Mayer-Kress & Holzfuss [201], Mayer-Kress & Layne [202] sowie Röschke & Basar [240] publiziert. Die Analyse der hirnelektrischen Signale mit dem nichtlinearen Verfahren der Komplexitätsanalyse machte augenscheinlich, dass die zugrunde liegenden neuronalen Systeme mehrere Typen von Attraktoren, d.h. Bahnkurven besitzen können [92]. Diese spiegeln die chaotischen Eigenschaften von deterministischen Systemen wider. Es hat sich also gezeigt, dass die nichtlineare, dynamische Analyse eine wichtige Rolle bei der Quantifizierung der hirnelektrischen Aktivität spielt, die auf den ersten Blick einen stochastischen Prozess darstellt. Dies gab Anlass zu Statements wie "das EEG ist nicht nur einfaches Rauschen" und "das EEG spiegelt deterministische Chaos wider" [24] und zu Spekulationen wie "Chaos befähigt das Gehirn, flexibel auf äußere Reize zu antworten und neue Aktivitätsmuster zu generieren" [90]. Umfassende Übersichten über die Anwendungen der nichtlinearen, dynamischen EEG-Analyse findet man in [21,24, 169,227].

3.1.4.1 Theoretische Grundlagen

Charakteristika dynamischer Systeme

Ein allgemeines dynamisches System wird im kontinuierlichen Fall durch folgendes Differentialgleichungssystem erster Ordnung beschrieben:

$$\dot{\underline{X}}(t) = \underline{F}(\underline{X}(t))$$

wobei $\underline{X}(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))^T$

$\underline{F} = \text{Vektorfunktion}$

Somit kann ein dynamisches System durch (1) Zustand und (2) zeitliche Änderung des Zustandes charakterisiert werden. Ist die Vektorfunktion \underline{F} linear, d.h. die Komponenten des Ergebnisvektors sind eine Linearkombination aus den Komponenten x_1, x_2, \dots, x_n in der Form $\underline{A} \cdot \underline{X}(t)$ so handelt es sich um ein lineares dynamisches System. Dabei ist \underline{A} eine $n \times n$ Matrix mit konstanten Koeffizienten. Bei einer nichtlinearen Vektorfunktion liegt ein nichtlineares dynamisches System mit einem nichtlinearen Differentialgleichungssystem vor, was Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Hierbei werden nur autonome Systeme betrachtet, bei denen die Vektorfunktion \underline{F} nicht explizit von der Zeit abhängt. Im diskreten Fall wird ein dynamisches System folgendermaßen formuliert:

$$\underline{X}_{n+1} = \underline{F}(\underline{X}_n)$$

Die zeitliche Entwicklung eines dynamischen Systems kann im Zustandsraum bzw. Phasenraum verfolgt werden. Es handelt sich dabei um einen abstrakten Raum, wobei die Koordinaten die Freiheitsgrade des Systems darstellen. Dabei versteht man unter der Trajektorie des Systems die mathematische Beschreibung einer Sequenz von Ortskoordinaten, woraus die Bahnkurve bzw. der Orbit des Systems als 2- oder 3-dimensionale Phasenportraits und bei dissipativen Systemen der *Attraktor* des Systems resultiert. Dieser stellt eine geometrische Struktur in einem Unterraum dar, die das Langzeitverhalten im Zustandsraum charakterisiert und in die die Trajektorien des Systems konvergieren. Falls sich das System langfristig auf einen Gleichgewichtszustand einpendelt, ist der Attraktor ein Fixpunkt. Falls die Trajektorien auf eine periodische Bahn zulaufen, d.h. einen Grenzyklus oder auch *limit cycle*, so erhält man als Attraktor im Zustandsraum eine geschlossene Kurve oder einen Torus. In der Praxis lässt sich die Bahnkurve des Systems aus den Bewegungsgleichungen schrittweise bestimmen oder in besonderen Fällen in geschlossener

Form analytisch lösen, wobei jeder künftige Zustand des Systems als Funktion der Anfangsbedingungen und der Zeit angegeben werden kann.

Nicht-chaotische Attraktoren

Die wesentlichen Merkmale von nicht-chaotischen Attraktoren bestehen darin, dass ab dem Startpunkt benachbarte Orbits im Laufe der Zeit immer benachbart bleiben. In diesem Sinne bezeichnet man solche Systeme unabhängig vom Anfangszustand als vorhersagbar. Die Dimensionen der Attraktoren sind ganzzahlig, z.B. 0 bei Fixpunkt, 1 bei einer geschlossenen Linie und 2 bei einer Fläche. Beispiele einfacher mechanischer dynamischer Systeme sind:

- Bewegung eines ungedämpften Pendels

Anfangsbedingungen	$x(0)$ und $v_x(0)$	
Phasenraumvektor	$(x, v_x)^T$	
Bewegungsgleichungen	$x = A \sin(\omega t)$	$v_x = \dot{x} = A \omega \cos(\omega t)$
Phasenportrait	konzentrische Ellipsen	
	$\frac{x^2}{A^2} + \frac{v_x^2}{A^2 \omega^2} = 1$ (Bahnkurven)	

- Quasi-periodische Bewegung eines ungedämpften Pendels mit 2 inkommensurablen Frequenzen f_1 und f_2 , d.h. f_1/f_2 irrational

Phasenraumvektor	$(x, v_x, y, v_y)^T$
Phasenportrait	3-dimensionaler Torus (Abbildung 10a)

- Bewegung eines gedämpften Pendels

Phasenportrait	Spiralen (Abbildung 10b)
----------------	--------------------------

Chaotische Attraktoren

Bei den chaotischen bzw. *seltsamen* Attraktoren weisen anfangs benachbarte Orbits im Laufe der Zeit ein exponentielles, divergentes Verhalten auf. Somit ist das Verhalten eines chaotischen Systems nicht mehr vorhersagbar; es besteht eine prinzipielle, hochkritische Abhängigkeit von einer minimalen Änderung des Anfangszustandes. Die Nichtvorhersagbarkeit eines Systems kann auch durch seine *Entropie* beschrieben werden. Die Entropie ist Ausdruck der Unsicherheit über den aktuellen Zustand bzw. der Rate, wie viel an

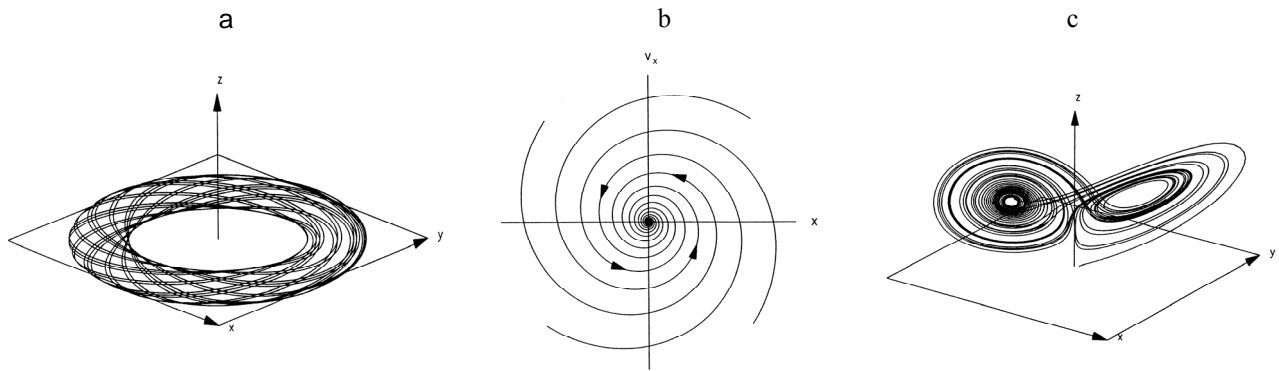


Abb. 10 Verlauf der Bahnkurven von drei nichtlinearen, dynamischen Systemen. (a) Quasi-periodische Bewegung eines ungedämpften Pendels mit zwei inkommensurablen Frequenzen f_1 und f_2 . Die Trajektorie des Systems, die keine geschlossene Kurve ist, bedeckt die Fläche eines 3-dimensionalen Torus, der den Attraktor eines Grenzzyklus darstellt. Der große Radius des Torus entspricht f_1 , der kleine Radius f_2 . (b) Bewegung eines gedämpften Pendels bei verschiedenen Anfangsbedingungen. Die Bahnkurven sind ebenfalls keine geschlossenen Kurven und laufen als Spiralen auf einen Fixpunkt (Attraktor) zu. (c) Lorenz Differentialgleichungssystem für $s=16.0$, $r=45.92$, $b=4.0$. Die Trajektorie des Systems resultiert in einem sogenannten *seltamen* Attraktor, der chaotisches Verhalten aufweist. Aus [252].

Information über die Anfangsbedingungen verloren ist. Sie ist mathematisch gleich der Summe aller positiven Lyapunov-Exponenten. Ein positiver Wert des ersten (größten) Lyapunov-Exponenten λ_1 bedeutet, dass die Trajektorien des Systems im Zustandsraum exponentiell voneinander divergieren. Folglich beweist ein positiver Wert von λ_1 , dass sich das System chaotisch verhält.

Dieses chaotische Verhalten tritt bei nichtlinearen Systemen mit mehr als zwei Differentialgleichungen auf. Chaotische Attraktoren zeigen komplizierte geometrische Strukturen; sie stellen Fraktale dar, die in sich mehrfach gefaltet sind, mit Dimensionen, die nicht ganzzahlig sind, sondern fraktale, gebrochenen Zahlen darstellen. Das Powerspektrum des zugrunde liegenden Prozesses ist breitbandig. Ein typisches Beispiel eines chaotischen Attraktor, nämlich den *Lorenz* Attraktor, zeigt Abbildung 10c. Dabei liegt das *Lorenz* Differentialgleichungssystem zugrunde, das für die Unvorhersagbarkeit des Wettergeschehens entwickelt wurde und bei bestimmten Kontrollparametern ein chaotisches Verhalten aufzeigt. Die Bewegungsgleichungen der Fluide mit den Kontrollparametern σ , r , b lautet:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sigma(y - x) \\ \dot{y} &= x(r - z) - y \\ \dot{z} &= xy - bz\end{aligned}$$

Geometrische Rekonstruktion unbekannter Attraktoren aus gegebenen Zeitreihen

Gegeben ist eine eindimensionale, diskrete Zeitreihe $y(t_i)$ mit $i = 1, 2, \dots, n$ Abtastwerten und der Abtastrate Δt , wobei $t_i = i \Delta t$.

Der nichtlineare, dynamische Modellansatz besteht darin, die gegebene Zeitreihe als eindimensionale Projektion einer multidimensionalen Phasenraum-Trajektorie eines zugrunde liegenden, unbekanntem dynamischen Systems zu interpretieren, für das keine Zustandsgleichungen existieren. Basierend auf einer geometrischen Betrachtung des unterlagerten dynamischen Prozesses [202], des Delay-Schemas von Packard et al. [217] und der Theoreme von Witney [308] und Takens [283], kann man aus den Abtastwerten der eindimensionalen Zeitreihe mit Hilfe eines Zeit-Lags eine Trajektorie in einem höher-dimensionalen Phasenraum rekonstruieren. Diese Vorgehensweise lässt sich sehr anschaulich am Beispiel des harmonischen Oszillators mit bekannter, zweidimensionaler Phasenraum-Trajektorie demonstrieren:

$$\begin{pmatrix} y \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A \sin \omega t \\ \omega A \cos(\omega t) \end{pmatrix}$$

Eine einfache trigonometrische Umformung ergibt:

$$\begin{pmatrix} y \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A \sin \omega t \\ \omega A \sin(\omega t + \tau) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y(t) \\ \omega y(t + \tau) \end{pmatrix}$$

Es ist leicht ersichtlich, dass sich der Phasenraum-Vektor mit $\tau = \pi/2$ bis auf einen Faktor vollständig aus der Zeitreihe $y(t)$ rekonstruieren lässt. Die Verallgemeinerung dieses Beispiels führt zu der generalisierten Form des rekonstruierten Phasenraum-Vektors mit der einbettenden Dimension d zum Zeitpunkt t_i :

$$\underline{Y}_i = (y(t_i), y(t_i + \tau), y(t_i + 2\tau), \dots, y(t_i + (d-1)\tau))^T$$

für $i = 1, 2, \dots, N$ und $m = \tau/\Delta t$ (ganzzahlig),

wobei $N = n - (d-1)m = \text{Anzahl der Phasenraum-Vektoren}$

Mit Hilfe dieser Prozedur kann eine gemessene eindimensionale, skalare Zeitreihe in einen höher-dimensionalen Zustandsraum mit der Dimension d "eingebettet" werden, der einen Pseudo-Unterraum des originalen Zustandsraumes darstellt. Dabei kann der augenblickliche Zustand des Systems näherungsweise durch den Vektor \underline{Y}_i im Phasenraum beschrieben werden. Die daraus resultierende Trajektorie, die sich aus der Verbindung konsekutiver Vektorkoordinaten mit laufendem Zeitindex i ergibt, stellt ein multidimensionales geometrisches Objekt im Phasenraum dar, das dem Attraktor des rekonstruierten dynamischen

Systems entspricht und als Phasenportrait in verschiedene Projektionen geplottet werden kann. Abbildung 11 zeigt das Phasenportrait einer rekonstruierten Trajektorie für ein EEG-Zeitstück mit Alpha-Aktivität. Dabei entspricht die Gestalt dieses geometrischen Objekts der Dynamik des Systems. Die Gestalt ist aber auch in der Regel stark abhängig von dem Zeit-Lag τ . Den optimalen Wert erhält man üblicherweise mit Hilfe des *mutuellen* Informationsgehaltes der Zeitreihe, die im nächsten Abschnitt beschrieben wird.

Die Rekonstruktion der Phasenraum-Trajektorie bzw. des Attraktors der Zeitreihe erfolgt unter der Annahme, dass der Pseudo-Unterraum eine ausreichende Rekonstruktion des originalen Zustandsraumes darstellt. Dies ist gewährleistet solange die Bedingung $d > 2D+1$ erfüllt ist, wobei D die reale Dimension des Attraktors des zugrunde liegenden Systems ist (Einbettungs-Theoreme von Takens [283] und Mané [192]). In diesem Falle ist der rekonstruierte Attraktor *diffeomorph* zum Original-Attraktor, d.h. beide Attraktoren weisen die gleichen metrischen Eigenschaften auf - Dimension, Entropie und die Lyapunov-Exponenten sind nahezu gleich. Beim Lorenz-Attraktor, bei dem das Differentialgleichungssystem numerisch gelöst werden kann und der Original-Attraktor bekannt ist, trifft dies zu.

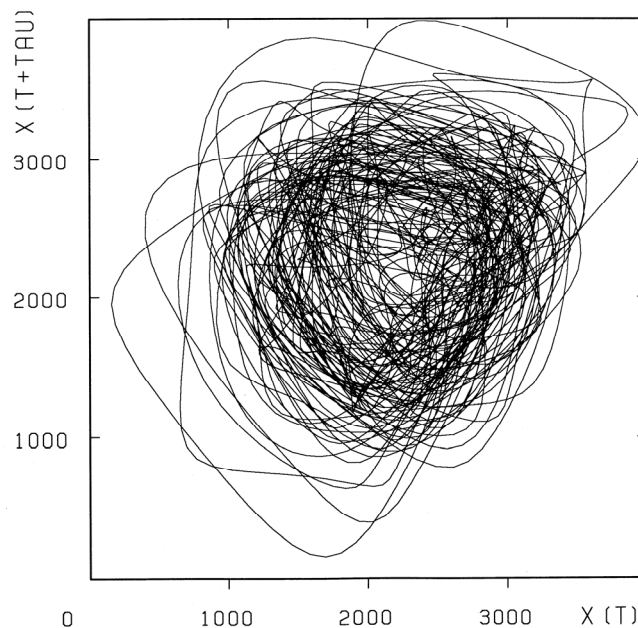


Abb. 11 Phasenportrait bzw. Attraktor eines 10-sec Abschnittes der EEG-Epoche in Abbildung 68 (s. Kap. 4.2.1) mit einem Zeit-Lag τ von 24 ms. Die Länge der Zeitreihe beträgt 5000 Punkte bei einer Abtastrate von $\Delta t=2$ ms. Aufgrund der sinusförmigen Alpha-Aktivität des EEG-Signals ist eine ringförmige Struktur erkennbar.

3.1.4.2 Berechnung des mutuellen Informationsgehaltes

Das am meisten verwendete Verfahren zur Bestimmung von Zeit-Lags in nichtlinearen Systemen ist neben der Autokorrelationsfunktion die Berechnung des mittleren, mutuellen Informationsgehaltes einer Zeitreihe. Dieses Maß beschreibt den statistischen Zusammenhang zwischen Eingang und Ausgang von nichtlinearen Systemen bzw. den Transinformationsgehalt zwischen zwei Zufallsvektoren. Der Grundgedanke besteht darin, die gemessene Zeitreihe zum Zeitpunkt t als Eingangsvektor \underline{X} , die um den Zeit-Lag τ verschobene Zeitreihe als Ausgangsvektor \underline{Y} eines *fiktiven* Kommunikationssystems aufzufassen. Dabei geht es darum, unter den experimentellen Bedingungen wie Rauschen und endliche Auflösung den Zeitreihenvektor zum Zeitpunkt $t + \tau$ vorherzusagen [273]. Der mutuelle Informationsgehalt ist deshalb ein Prädiktionsmaß und auch ein Maß für die Redundanz des Zeitreihenvektors zu einem späteren Zeitpunkt. Während die Autokorrelationsfunktion die lineare Abhängigkeit zwischen den beiden Zufallsvektoren beschreibt, wird bei der Bestimmung des mutuellen Informationsgehaltes die allgemeine Abhängigkeit betrachtet. Bei der Berechnung des mittleren Transinformationsgehaltes [89,196] wird das allgemeine Kommunikationssystem der Shannon'schen Informationstheorie [271] zugrunde gelegt, das in Abbildung 12 veranschaulicht ist.

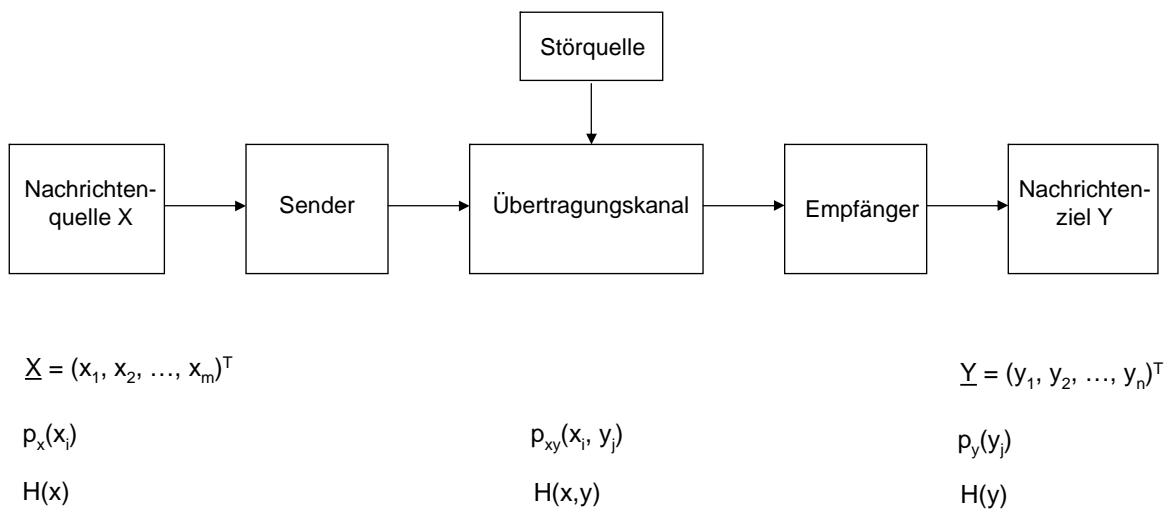


Abb. 12 Allgemeines Kommunikationssystem nach Shannon [271]. Links: Nachrichtenquelle und Sender mit der stochastischen Variable \underline{X} und den Ausprägungen x_i , darunter das Wahrscheinlichkeitsfeld $p_x(x_i)$ und die Entropie $H(x)$ der Quelle. Mitte: Verbundwahrscheinlichkeit $p_{xy}(x_i, y_j)$ für das gemeinsame Auftreten eines Ereignisses x_i und y_j sowie die Gesamtentropie $H(x,y)$. Rechts: Empfänger und Nachrichtenziel mit der stochastischen Variable \underline{Y} und den Ausprägungen y_j , darunter das Wahrscheinlichkeitsfeld $p_y(y_j)$ und die Entropie $H(y)$ des Empfangssignals.

Gegeben ist eine Nachrichtenquelle mit einer Zeichenkette, die durch die stochastische Variable \underline{X} mit den Ausprägungen $(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ und den Wahrscheinlichkeiten $p_x(x_i)$ mit $i = 1, 2, \dots, m$ repräsentiert ist. Die Entropie der Nachrichtenquelle, die die gesendete Informationsmenge darstellt, ist definiert als:

$$H(x) = -\sum_{i=1}^m p_x(x_i) \log p_x(x_i)$$

Diese Nachricht wird von einem Sender in ein Signal umgesetzt, das über einen Übertragungskanal mit einer Störquelle zu einem Empfänger gesendet wird. Dort wird die Nachricht wieder aus dem Signal dekodiert und an das Ziel weitergeleitet. Das Empfängersystem wird durch die stochastische Variable \underline{Y} mit den Ausprägungen $(y_1, y_2, \dots, y_n)^T$ und den Wahrscheinlichkeiten $p_y(y_j)$ mit $j = 1, 2, \dots, n$ repräsentiert. Die Entropie bzw. Informationsmenge der empfangenen Nachricht ist definiert als:

$$H(y) = -\sum_{j=1}^n p_y(y_j) \log p_y(y_j)$$

Im störungsfreien Fall ist die Entropie $H(y)$ der empfangenen Nachricht mit der Entropie $H(x)$ der Nachrichtenquelle identisch. Die Gesamtentropie des Systems bzw. die Unsicherheit für ein Verbundereignis wird berechnet als:

$$H(x, y) = -\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n p_{xy}(x_i, y_j) \log p_{xy}(x_i, y_j)$$

Von Interesse ist nun die tatsächliche Übertragungsrate des Systems oder der mittlere, mutuelle bzw. wechselseitige Informationsgehalt, der folgendermaßen abgeleitet wird:

$$I(x, y) = H(x) + H(y) - H(x, y)$$

Da $p_x(x_i) = \sum_{j=1}^n p_{xy}(x_i, y_j)$ und $p_y(y_j) = \sum_{i=1}^m p_{xy}(x_i, y_j)$,

ergibt sich durch Einsetzen und Zusammenfassen:

$$I(x, y) = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n p_{xy}(x_i, y_j) \log \frac{p_{xy}(x_i, y_j)}{p_x(x_i)p_y(y_j)}$$

Der mutuelle Informationsgehalt bzw. die Transinformation wird in [bit] angegeben, falls der Logarithmus zur Basis 2 verwendet wird. Sie stellt ein Informationsmaß dar, wie sicher bzw. genau sich im Mittel die Nachricht Y aufgrund der Kenntnis der Nachricht X vorher-

sagen lässt. Falls die beiden Systeme X und Y vollständig gekoppelt sind, verschwindet die Unsicherheit und eine Zufallsgröße lässt sich vollkommen aus der anderen berechnen. In diesem Fall nimmt die Transinformation ihren maximalen Wert an. Verschwindet der mutuelle Informationsgehalt, so besteht eine statistische Unabhängigkeit der beiden Zufallsgrößen, wobei die eine durch die andere nicht mehr vorhergesagt werden kann.

In Hinblick auf die in Kapitel 3.1.4.1 beschriebene Rekonstruktion von Phasenraumvektoren wird der optimale Zeit-Lag mit Hilfe des mutuellen Informationsgehaltes der Zeitreihe bestimmt. Er stellt denjenigen Wert von τ dar, bei dem der Informationsgehalt das erste lokale Minimum erreicht. In diesem Fall sind die Phasenraum-Koordinaten nahezu unabhängig und unkorreliert. Die bisherige Formulierung des mutuellen Informationsgehaltes kann auch für mehrere Dimensionen verallgemeinert werden. Dies ist von Bedeutung für die Rekonstruktion von höher-dimensionalen Attraktoren unter Verwendung von multi-dimensionalen Phasenraumvektoren. Somit lautet die Formulierung im r-dimensionalen Fall:

$$I_r(x_1, x_2, \dots, x_r) = \sum_{k=1}^r [H(x_k)] - H(x_1, x_2, \dots, x_r)$$

Dabei ist r die Dimension eines Unterraumes des Einbettungsraumes für die Phasenraumvektoren der Zeitreihe.

Eigene Untersuchungen mit EEG-Daten haben ergeben, dass eine Dimension von r=4 ausreichend für die Bestimmung des optimalen Zeit-Lags ist. Dabei wird im Vergleich zum 2-dimensionalen Fall eine signifikant höhere Informationsauflösung in Hinblick auf die statistischen Abhängigkeiten innerhalb einer EEG-Zeitreihe erzielt. Im 4-dimensionalen diskreten Fall werden die stochastischen Variablen \underline{X} , \underline{Y} , \underline{Z} , \underline{V} mit den Ausprägungen $\{x_i\}$, $\{y_j\}$, $\{z_k\}$ und $\{v_l\}$ mit $i, j, k, l = 1, 2, \dots, m$ betrachtet. Die Elemente x_i , y_j , z_k und v_l sind von den Zeitreihen $y(t)$, $y(t+\tau)$, $y(t+2\tau)$, $y(t+3\tau)$ abgeleitet. Dann wird der mutuelle Informationsgehalt berechnet als:

$$I(x, y, z, v) = \sum_{i,j,k,l=1}^m p_{xyzv}(x_i, y_j, z_k, v_l) \log \frac{p_{xyzv}(x_i, y_j, z_k, v_l)}{p_x(x_i)p_y(y_j)p_z(z_k)p_v(v_l)}$$

wobei

- $p_x(x_i), p_y(y_j), p_z(z_k), p_v(v_l)$ Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der Ausprägungen $\{x_i\}, \{y_j\}, \{z_k\}, \{v_l\}$
- $p_{xyzv}(x_i, y_j, z_k, v_l)$ Verbundwahrscheinlichkeiten für $\{x_i\}, \{y_j\}, \{z_k\}, \{v_l\}$
- m Anzahl der Zellen der Wahrscheinlichkeitsfelder

Abbildung 13 zeigt die Kurvenschar des 4-dimensionalen mutuellen Informationsgehaltes, berechnet für die 4-min EEG-Epoche wie in Abbildung 68 (s. Kap. 4.2.1), wobei ein Analysefenster von 20 Sekunden mit einem Shift von 1 sec durch die Zeitreihe verschoben wurde. Aufgrund der sinusförmigen Alpha-Aktivität des EEG-Signals häufen sich Werte für die optimalen Zeit-Lags bei ca. 28 msec, was ungefähr $\pi/2$, also einem Viertel der durchschnittlichen Periodendauer des Alpha-EEGs von 9-10 Hz entspricht. Somit entspricht die Dynamik dieser EEG-Epoche in etwa derjenigen eines harmonischen Oszillators (s. Kap. 3.1.4.1).

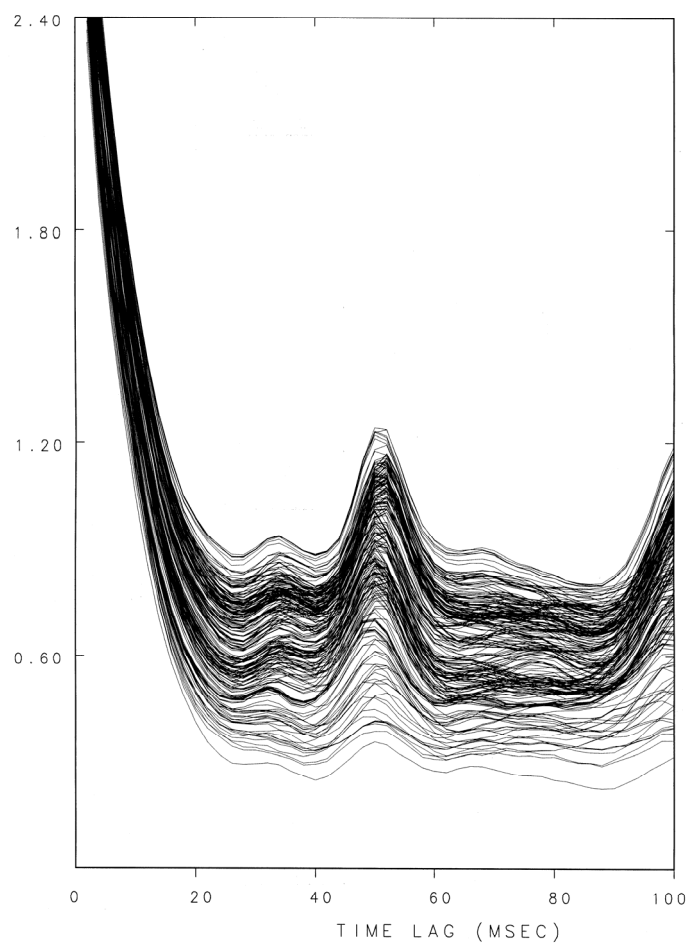


Abb. 13 Kurvenschar des 4-dimensionalen mutuellen Informationsgehaltes für 220 Analysefenster, abgeleitet von der 4-min EEG-Epoche wie in Abbildung 68 (s. Kap. 4.2.1). Länge des Analysefensters $L = 20$ sec. Shiftlänge $\Delta t = 1$ sec. Auf der Abszisse ist der Zeit-Lag τ aufgetragen. Das 1. Minimum der Kurven liegt im Mittel bei $\tau = 28$ msec.

3.1.4.3 Berechnung der Korrelationsdimension

Skalierungsverhalten des Korrelationsintegrals

Der Grundgedanke bei der Charakterisierung von chaotischen, dynamischen Systemen besteht in der Schätzung der Dimension der zugehörigen Attraktoren, die ein Maß für die Topologie und die selbstähnliche Struktur dieser Objekte darstellt. Erste Arbeiten über die Quantifizierung der Attraktorstruktur wurden von Farmer et al. [81] publiziert. Die Berechnung der Dimensionalität von experimentellen Zeitreihen ist nur näherungsweise möglich. Neben der *Hausdorff-Dimension* und *Informationsdimension* kommt die *Korrelationsdimension*, die von Grassberger und Procaccia [105] eingeführt wurde und auf dem Skalierungsverhalten des Attraktors basiert, am meisten zur Anwendung. Diese absolute Maßzahl erhält man durch Ausmessen der räumlichen Korrelation zwischen paarweisen, zufällig ausgewählten Phasenraum-Vektoren, die mit dem sogenannten *Korrelationsintegral* beschrieben wird. Diese Funktion stellt eine Wahrscheinlichkeitsverteilungsfunktion für Paare von Phasenraum-Vektoren mit einem räumlichen Abstand kleiner oder gleich als einem vorgegebenen Wert dar. Die diskrete Form eines solchen Integrals ist nach einer Formulierung von Theiler [286] für große N gegeben durch:

$$C(r) = \frac{2}{N^2} \sum_{i=1}^{N-w} \sum_{j=i+w}^N \Theta(r - |\underline{Y}_i - \underline{Y}_j|)$$

wobei

N Anzahl der Phasenraumvektoren

Θ Heaviside Funktion = 0 (Arg ≤ 0)
= 1 (Arg > 0)

r definierter Radius

\underline{Y}_i Phasenraum-Vektor

w Korrekturparameter ≥ 1
=1, Standardberechnung des Korrelationsintegrals

Für $N \rightarrow \infty$ und hinreichend kleine Radien r weist das Korrelationsintegral als Funktion von r folgendes Skalierungsverhalten auf, das auf dem exponentiellen Divergenzverhalten der Trajektorien beruht:

$$C(r) \sim r^{D_2} \quad \text{bzw.} \quad \log C(r) = D_2 \log(r) + c$$

Der Exponent D_2 in der Funktion des Korrelationsintegrals wird als die Korrelationsdimension bezeichnet, die mit der Steilheit des Hauptgipfels im Powerspektrum und mit dem Signal-Rausch-Abstand der entsprechenden Zeitreihe in einer engen Beziehung steht. Den Exponenten D_2 erhält man als Steigung der Regressionsgeraden, die durch den linearen Bereich der logarithmierten Funktion des Korrelationsintegrals gelegt bzw. gefittet wird. Bei der Analyse von physiologischen Daten, wie z.B. das EEG, ist diese Funktion jedoch nicht idealerweise linear, sondern weist einen gekrümmten Verlauf mit mehreren Bereichen auf, in denen der Kurvenverlauf linear erscheint. Dementsprechend findet man in der Literatur zahlreiche Hinweise über das Auftreten von Verzerrungen in der Funktion des Korrelationsintegrals, die als Folge von Autokorrelationseffekten und Rauschen innerhalb des Signals interpretiert werden [75,106,227,286]. In eigenen Untersuchungen mit EEG-Daten konnten diese unerwünschten Phänomene mit Hilfe des Korrekturparameters von Theiler [286] für $w=2$ nahezu beseitigt werden; es musste aber eine unnötige Überschätzung der Korrelationsdimension in Kauf genommen werden.

Lokalisation des optimalen Fitzentrums

Das Problem besteht darin, denjenigen Bereich der logarithmierten Funktion des Korrelationsintegrals zu bestimmen, in dem der Kurvenverlauf möglichst linear ist. Eine ausgeprägte Linearität des Korrelationsintegrals weist darauf hin, dass der rekonstruierte Attraktor selbstähnlich und fraktal ist. Für diesen Zweck wurde vom Verfasser ein Verfahren entwickelt, bei dem schrittweise mehrere Regressionsgeraden mit variabler Länge durch den diskreten Kurvenverlauf des Korrelationsintegrals gelegt werden und das Zentrum des linearen Bereiches automatisch bestimmt wird. In Abbildung 14 ist dieses Verfahren näher erläutert. Der Grundgedanke besteht darin, konsekutive Kurvenabschnitte bzw. Wegstrecken mit gleicher Länge (in unserem Fall 12 % der gesamten Kurvenlänge) zu betrachten und durch die entsprechenden Kurvenpunkte die Regressionsgeraden zu legen. Auf diese Weise wird durch Entlangwandern auf der Kurve der Startpunkt jeder Wegstrecke um ein Inkrement auf der Abszisse verschoben. Jeder Abschnitt entspricht einem Fenster mit unterschiedlicher Inkrementlänge, in dem eine Regressionsgerade, basierend auf lotrechten Abständen, angepasst wird. Aus der resultierenden Funktion der Restvarianzen wird das erste, zweite und dritte Minimum bestimmt. Die entsprechenden Abszissenwerte repräsentieren das erst-, zweit- und drittbeste Fitzentrum.

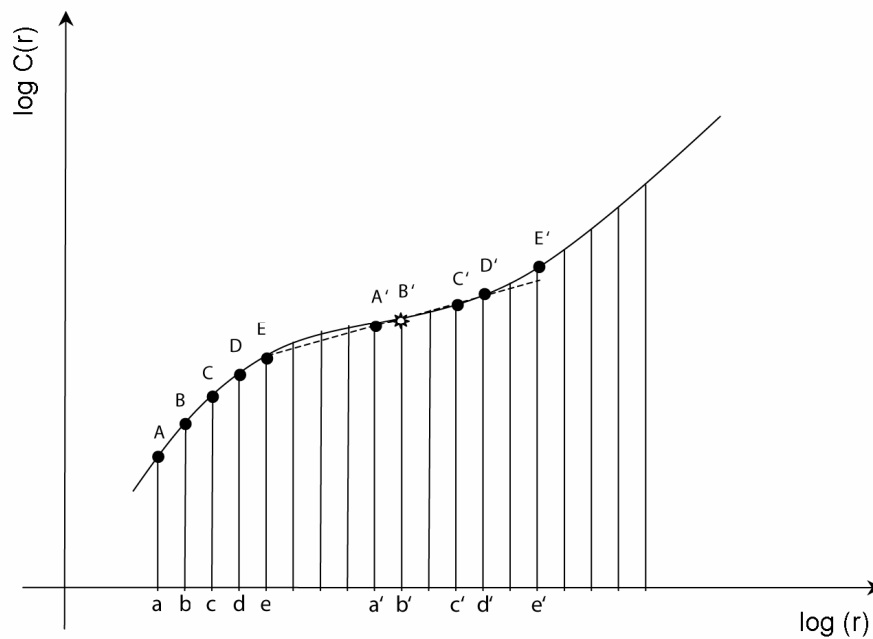


Abb. 14 Gleitende Anpassung von Regressionsgeraden verschiedener Längen innerhalb des Kurvenverlaufs des logarithmierten Korrelationsintegrals. Die Funktionswerte mit den äquidistanten Abszissenwerten a, b, c, \dots sind mit A, B, C, \dots bezeichnet. Die Strecken $A-A', B-B', \dots$ entsprechen gleichen Kurvenabschnitten bzw. Wegstrecken mit definierter Länge, die durch Längenmessung bestimmt wurden. Dies führt zu einer Sequenz von Regressionsfenstern aa', bb', \dots mit den Fitzentren $(a'-a)/2, (b'-b)/2, \dots$ und variabler Länge, die von der Krümmung der Kurve abhängt. Der Punkt (*) bezeichnet das optimale Fitzentrum im Fenster ee' , bei dem die Restvarianz der Regressionsgeraden minimal ist.

Im nächsten Schritt werden durch jedes der drei Fitzentren mehrere Regressionsgeraden mit variabler Länge gelegt, wobei die Steigung der Regressionsgeraden mit der kleinsten Restvarianz eine gute Schätzung der Korrelationsdimension D_2 ist. Eigene Untersuchungen mit EEG-Daten haben ergeben, dass nach Plausibilitätsprüfung selten auf die Werte des zweiten und äußerst selten auf die des dritten Fits zurückgegriffen werden musste und dass dieser Algorithmus ziemlich robust gegenüber Verzerrungen in der Funktion des Korrelationsintegrals ist. Im Vergleich zu herkömmlichen Fit-Algorithmen stellt dieser Algorithmus eine wesentliche Verbesserung dar, da die Anzahl der falsch lokalisierten Fitzentren und fehlerhaft geschätzten Korrelationsdimensionen fast auf Null reduziert werden kann. Dieses Verfahren wird schrittweise für immer höhere Werte der einbettenden Dimension durchgeführt, bis die Korrelationsdimension D_2 einen Sättigungswert erreicht, der die Dimension des Attraktors der untersuchten Zeitreihe darstellt.

Kritische Betrachtungen

Die Schätzung der Korrelationsdimension D_2 einer EEG-Zeitreihe ist nicht einfach und beinhaltet einige ernstzunehmende Beschränkungen. Zahlreiche Faktoren haben einen großen Einfluss auf die Berechnung dieser Maßzahl, wie z.B. die endliche Länge der Zeitreihe, Rauschen und die Wahl der Rekonstruktionsparameter. Besonders von Bedeutung ist die Nichtstationarität des EEG-Signals, wohingegen das Attraktorkonzept auf einem autonomen (stationären) System beruht [83]. Damit liegt das Dilemma der nichtlinearen Analyse von EEG-Daten auf der Hand: auf der einen Seite sollte das Signal möglichst stationär sein, auf der anderen Seite sollte die zu untersuchende Zeitreihe in Hinblick auf eine konsistente Schätzung der Korrelationsdimension möglichst lang sein [83,274]. Die letztere Bedingung steht aber offensichtlich in Konflikt mit der ausgeprägten, nichtstationären Struktur des EEG-Signals [85,139,180,209,274], womit ein Kompromiss gefunden werden muss (s. Kap. 3.4).

Was das Sättigungsverhalten der Korrelationsdimension betrifft, kann dieses nur für Modell-Attraktoren, wie z.B. der *Lorenz* Attraktor, garantiert werden. Bei physiologischen Zeitreihen, wie das EEG-Signal, sättigen die Steigungswerte der Korrelationsdimension aufgrund der endlichen Länge und Rauschen nicht in allen Fällen [19]. Auf dieses Problem wurde insbesondere von Mayer-Kress & Layne [202], Pritchard & Duke [227] und Ding et al. [64] hingewiesen. Wie aus den theoretischen Überlegungen von Eckmann & Ruelle [76] hervorgeht, gibt es bezüglich des Zahlenwertes der Korrelationsdimension eine obere Grenze:

$$D_{2\max} = \frac{2 \log_{10} N}{\log_{10}(1/p)} \quad \text{mit} \quad p = \frac{r_{\min}}{D}$$

wobei

- N Anzahl der Abtastwerte der Zeitreihe
- r_{\min} minimaler Abstand zweier Phasenraumvektoren
- D Durchmesser des Attraktors

Daraus folgt bei der Verwendung von $N=10000$ Abtastwerten, wie in der folgenden Untersuchung (s. Kap. 4.2.2) und einem üblichen Wert von $p = 0.1$, dass Korrelationsdimensionen nur bis zu einem Zahlenwert von ca. 8 sinnvoll sind. Damit ergibt sich aufgrund des Theorems von Takens [283] eine minimale einbettende Dimension von $d = 17$.

3.2 Klassifikation von EEG-Merkmalen

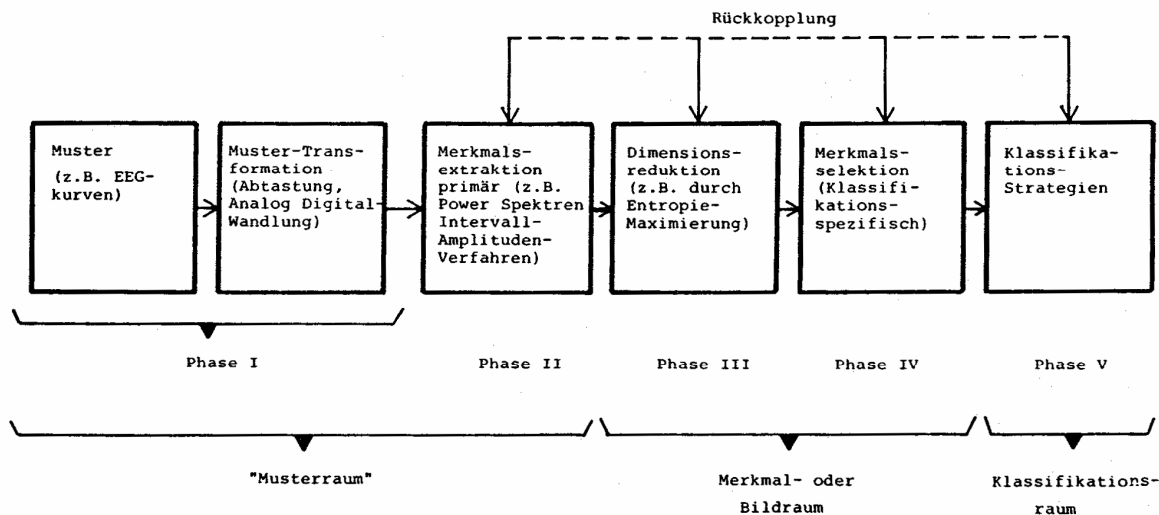


Abb. 15 Ein allgemeines musterverarbeitendes System zur maschinellen Klassifikation von Biosignalen (aus [223]), bestehend Musterraum (Phase I), Merkmal- oder Bildraum (Phase II und III), Klassifikationsraum (Phase IV und V).

Abbildung 15 zeigt ein von Pöpl [223] angegebenes Gesamtsystem zur maschinellen Klassifikation von Biosignalen. Dabei besteht der erste Schritt in der Aufzeichnung des EEG-Signals. Nach einer Signaltransformation (Phase I) durch die A/D-Umsetzung werden aus dem Mustervektor Merkmale mit den vorgestellten Verfahren extrahiert und ein hochdimensionaler Merkmals- bzw. Messvektor aufgebaut (Phase II). Danach erfolgt eine Dimensionsreduktion entweder durch eine optimierte Merkmalsauswahl oder durch eine lineare, nichtorthogonale Abbildung bei gleichzeitiger Minimierung der Redundanz und Maximierung der Entropie (Phase III). Im nachfolgenden Klassifikationsraum (Phase IV) können bestimmte Merkmale auch durch entsprechende klassifikationspezifische statistische Verfahren, wie z.B. die F-Statistik bei der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse, selektiert werden. Der durch verschiedene Methoden erhaltene niedrigdimensionale Merkmalsvektor wird schließlich einer Klassifikation zugeführt.

3.2.1 Dimensionsreduktion

Um bei Klassifikationsverfahren, insbesondere bei der Diskriminanzanalyse die Fehlklassifikationswahrscheinlichkeiten zu verringern, sollte nach Foley [88] das Verhältnis von Stichprobenumfang zur Dimensionalität der Stichprobe größer als 4 sein. Dementsprechend muss bei Nichterfüllung dieser Bedingung die Dimensionalität der Merkmalsvektoren reduziert werden. Dies erfolgt in der vorliegenden Arbeit durch eine lineare, nicht-orthogonale Abbildung (generalisierte *Loève-Karhunen* (LK) Transformation [41,223]) bzw. eine klassenspezifische Dimensionsreduktion der Merkmalsvektoren, die im Wesentlichen auf einer Hauptkomponentenanalyse beruht. Dazu wird anstelle des kartesischen Koordinatensystems, in dem die n-dimensionale Punktwolke der Daten liegt, ein neues, schiefwinkeliges Koordinatensystem verwendet. Es wird durch die Punktwolke der Daten so gelegt, dass die erste Achse in die Richtung der größten Varianz der Daten und die zweite Achse in Richtung der zweitgrößten usw. zeigt. Im Folgenden wird das Verfahren zur Berechnung des neuen Koordinatensystems beschrieben.

Sei $\underline{X} = (X_1, X_2, \dots, X_n)^T$ ein n-dimensionaler Zufallsvektor.

Der Mittelwertsvektor für eine Stichprobe der Klasse k mit N_k Fällen ergibt sich als:

$$\underline{\mu}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^{N_k} \underline{X}_{nk} \quad \text{mit } k = 1, 2, \dots, K$$

Der gepoolte Mittelwertsvektor über alle Klassen K lautet:

$$\underline{\mu} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \underline{X}_t \quad \text{wobei } N = \sum_{k=1}^K N_k$$

Die Kovarianzmatrix für die Stichprobe der Klasse k ist definiert als symmetrische n x n Matrix:

$$\underline{\Sigma}_k = E\{(\underline{X}_k - \underline{\mu}_k)(\underline{X}_k - \underline{\mu}_k)^T\} \quad \text{bzw.}$$

$$\underline{\Sigma}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^{N_k} (\underline{X}_{nk} - \underline{\mu}_k)(\underline{X}_{nk} - \underline{\mu}_k)^T$$

mit den Elementen:

$$c_{ijk} = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^{N_k} (X_{ink} - \mu_{ik})(X_{jnk} - \mu_{jk})$$

Die gepoolte Kovarianzmatrix über alle Klassen ergibt sich als:

$$\underline{\underline{\Sigma}} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{N_k} (\underline{X}_{nk} - \underline{\mu}_k)(\underline{X}_{nk} - \underline{\mu}_k)^T$$

mit den Elementen:

$$c_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{N_k} (X_{ink} - \mu_{ik})(X_{jnk} - \mu_{jk})$$

Die Gruppenstreuungsmatrix ist definiert als symmetrische $n \times n$ Matrix:

$$\underline{\underline{B}} = \sum_{k=1}^K N_k (\underline{\mu}_k - \underline{\mu})(\underline{\mu}_k - \underline{\mu})^T$$

Betrachtet wird nun die Matrix der Produktsummen über alle Klassen. Sie ergibt sich aus der gepoolten Kovarianzmatrix als:

$$\underline{\underline{S}} = N \cdot \underline{\underline{\Sigma}}$$

Das Koordinatensystem zur Transformation der Merkmalsvektoren erhält man durch Lösung des allgemeinen Eigenwertproblems:

$$\underline{\underline{B}} \cdot \underline{Y} = \lambda \cdot \underline{\underline{S}} \cdot \underline{Y} \quad \text{bzw.} \quad (\underline{\underline{B}} - \lambda \cdot \underline{\underline{S}}) \cdot \underline{Y} = 0$$

wobei λ_i die n Eigenwerte und \underline{Y}_i die dazugehörigen Eigenvektoren darstellen. Das allgemeine Eigenwertproblem wird zunächst auf das Standard-Eigenwertproblem $\underline{\underline{P}} \cdot \underline{Z} = \lambda \cdot \underline{Z}$ reduziert, wobei $\underline{\underline{P}}$ aus den Matrizen $\underline{\underline{B}}$ und $\underline{\underline{S}}$ berechnet wird. Die daraus resultierenden Eigenvektoren \underline{Z}_i werden anschließend in die Eigenvektoren \underline{Y}_i des ursprünglichen Problems rücktransformiert. Das Computerprogramm der Statistiksoftware NAG [285], das in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, liefert die Eigenwerte und Eigenvektoren zunächst in aufsteigender Reihenfolge, die dann in absteigender Reihenfolge umgeordnet werden. Dabei repräsentiert der erste Eigenwert bzw. Eigenvektor den größten Anteil an der Gesamtvarianz der Daten. Er beinhaltet die meiste Information, da die Varianz eines Datensatzes ein Maß für ihren Informationsgehalt darstellt. Der Anteil eines Eigenwertes an der Gesamtvarianz wird berechnet als:

$$Var_i = \frac{\lambda_i}{\sum_{i=1}^n \lambda_i} \cdot 100 \%$$

Die eigentliche Transformation des Merkmalsvektors \underline{X} erfolgt mit Hilfe der Matrix \underline{L} der Eigenvektoren (Ladungsmatrix):

$$\underline{X}^* = \underline{L}^T \cdot \underline{X} \quad \text{mit } \underline{L} = (\underline{Y}_1, \underline{Y}_2, \dots, \underline{Y}_k)$$

wobei $k < n$ die Dimension des transformierten Merkmalsvektors ist, der aus den sogenannten *Hauptkomponenten* besteht. Diese sind untereinander statistisch unabhängig. Die Dimension hängt davon ab, bis zu welchem k der Eigenvektoren der größte Prozentsatz der Gesamtvarianz abgedeckt ist. Da der Informationsgehalt der höheren Hauptkomponenten rapide abnimmt, können sie daher ohne wesentlichen Informationsverlust weggelassen werden. Im Vergleich zu der üblichen Hauptkomponentenanalyse, die eine orthogonale Transformation darstellt, bedeutet dieses Verfahren eine Optimierung, da es den Abstand zwischen den Klassen maximiert und die Varianz innerhalb der Klassen minimiert. Dies kann man auch als eine Optimierung des Signal-Rausch Verhältnisses der Daten interpretieren, was in einer erhöhten Trefferrate bei nachfolgenden Klassifikationsverfahren zum Ausdruck kommt.

3.2.2 Klassifikationsstrategien

3.2.2.1 Clusteranalyse

Zur automatischen Erkennung von Gruppenstrukturen in dem Kollektiv von Merkmalsvektoren wurden *Clusteranalysen* angewandt. In diesem Verfahren [311] werden bei jedem Analyseschritt die ähnlichsten Merkmalsvektoren zu einem Cluster zusammengefasst. Als Ähnlichkeitskriterium dienen dabei verschiedene Abstandsmasse zwischen jeweils zwei Vektoren, wie z.B. der *Euklid'sche* oder 'nearest-neighbor' Abstand im Merkmalsraum. Das somit erhaltene Cluster wird im nächsten Schritt als neuer Fall behandelt. In dieser Weise wird sukzessiv ein hierarchischer Clusterbaum (Dendrogramm) aufgebaut, in dem Strukturen erkennbar sein können.

3.2.2.2 Lineare Diskriminanzanalyse

Für eine quantitative Analyse der Gruppenstrukturen, wurden lineare, schrittweise Diskriminanzanalysen [66,249] durchgeführt. Dabei geht die Diskriminanzanalyse im Gegensatz zur Clusteranalyse nicht von ungruppierten Merkmalsvektoren, sondern von gruppierten Vektoren mit einer Dimension $n > 1$ aus. Das Ziel der Diskriminanzanalyse besteht nun darin, einen Merkmalsvektor \underline{X} mit unbekannter Klassenzugehörigkeit in eine der vorliegenden Gruppen bzw. Klassen zuzuordnen. Die Klassifizierung eines Merkmalsvektors erfolgt mit geeigneten Entscheidungsregeln, wie z.B. der Bayes'sche Strategie, wobei in der vorliegenden Arbeit entweder fallabhängige oder gleiche *a-priori* Wahrscheinlichkeiten verwendet werden. Diese Entscheidungsregel basiert auf der Bestimmung der optimalen Trennfunktion (*lineare Diskriminanzfunktion*) bzw. des *Mahalanobis*-Abstandes, mit dem die *bedingte* Wahrscheinlichkeit berechnet wird, dass ein Merkmalsvektor in eine bestimmte Klasse gehört.

Der quadrierte Mahalanobis-Abstand zwischen einem Merkmalsvektor \underline{X} mit der Dimension d und dem Mittelpunktvektor bzw. Mustervektor $\underline{\mu}_k$ der Klasse k ist definiert als:

$$D^2(\underline{X}, \underline{\mu}_k) = (\underline{X} - \underline{\mu}_k)^T \underline{\underline{\Sigma}}^{-1} (\underline{X} - \underline{\mu}_k)$$

wobei $\underline{\underline{\Sigma}}$ in der vorliegenden Arbeit die über alle Gruppen gepoolte Kovarianzmatrix darstellt. Aus diesem Abstand folgt eine gruppenspezifische Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, d.h. unter Annahme einer Normalverteilung kann die *bedingte* Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass bei gegebenem Abstand D ein Fall in die Klasse k gehört.

Die *a-posteriori* Wahrscheinlichkeit für diesen Fall berechnet sich nach dem Baye'schem Theorem als:

$$P(G_k | D) = \frac{P(D | G_k) \cdot P(G_k)}{\sum_{i=1}^K P(D | G_i) \cdot P(G_i)}$$

wobei $P(D | G_k)$ die *bedingte* Wahrscheinlichkeit für die Klassenzugehörigkeit dieses Falles, $P(G_k)$ die *a-priori* Wahrscheinlichkeit der Klasse k und K die Anzahl der Klassen darstellen. Die endgültige Zuteilung eines Merkmalsvektors \underline{X} in die zugehörige Klasse erfolgt durch Maximierung der *a-posteriori* Wahrscheinlichkeiten (Maximum Likelihood). Zur Erstellung einer Klassifikationsmatrix werden die Anzahl der in jede Klasse zugeordneten Fälle berechnet und in eine Matrix eingetragen. Dabei gibt die klassenspezifische Trefferquote bzw. Erkennungsrate den Anteil der richtig zugeordneten Fälle im Verhältnis zu der Gesamtanzahl der Fälle aus einer bestimmten Klasse an. Die mittlere Trefferquote

des Klassifikators berechnet sich aus dem Anteil der richtig klassifizierten Fälle zu dem gesamten Stichprobenumfang. Bei der *Reklassifizierung* stammen die zu untersuchenden Merkmalsvektoren aus dem gleichen Datenmaterial aus dem die Basisparameter für die Diskriminanzanalyse, wie die gruppenspezifische Mittelpunktsvektoren und Kovarianzmatrizen sowie die Diskriminanzfunktion, bestimmt wurden. Bei der *Fremdklassifizierung* stammen die Merkmalsvektoren aus einer unbekanntem Stichprobe, wobei ein Lernkollektiv mit den Parametern für die Diskriminanzanalyse vorliegt. Bei der *Kreuzvalidierung* (*Hold-one-out-Strategie* bzw. *Jackknifed-Klassifikation* [159]) stammen ebenso wie bei der Reklassifizierung die Merkmalsvektoren aus dem bekannten Datenmaterial, wobei aber die Parameter ohne die zu untersuchende Beobachtung, d.h. aus N-1 Merkmalsätzen berechnet werden. Dieser Klassifikationsfall stellt eine grobe Schätzung der Fremdklassifikation bzw. eine Bewertung der Generalisierungsfähigkeit des Klassifikators dar und resultiert in einer Klassifikationsrate bzw. Trefferquote, die kleiner ist als bei der Reklassifizierung.

Aus dem quadrierten Mahalanobis-Abstand kann auch die sogenannte F-Matrix berechnet werden, die einen groben Überblick über die Gruppenunterschiede ermöglicht. Dabei wird in o.g. Formel der Merkmalsvektor \underline{X} durch den Mittelpunktsvektor $\underline{\mu}_j$ ersetzt. Die somit erhaltene Testgröße, die auch als *normierter* Mahalanobis-Abstand zwischen zwei Gruppen mit dem Mittelpunktsvektoren $\underline{\mu}_j$ und $\underline{\mu}_k$ bezeichnet wird, folgt einer F-Verteilung mit den beiden Freiheitsgraden ν_1, ν_2 mit $\nu_1 = n$ und $\nu_2 = N - K - n + 1$, wobei N die Gesamtzahl der Fälle, K die Anzahl der Gruppen und n die Dimension des Merkmalsvektors ist. Die einzelnen F-Werte können unmittelbar zum Test auf Gleichheit von je 2 Mittelpunktsvektoren der Gruppen j und k unter der Annahme gleicher Varianzen verwendet werden.

3.2.2.3 Gewichteter Euklid'scher Klassifikator

Einen Sonderfall der linearen Diskriminanzanalyse stellt der gewichtete Euklid'sche Klassifikator [270] dar, wobei bei der Abstandsberechnung die Kovarianzmatrix durch eine Diagonalmatrix mit Gewichtskoeffizienten ersetzt ist. Der gewichtete (quadrierte) Euklid'sche Abstand eines n-dimensionalen Merkmalsvektors \underline{X} zu einem Mustervektor der Klasse k lautet dann:

$$D_k^2 = (\underline{X} - \underline{\mu}_k)^T \underline{G}_k (\underline{X} - \underline{\mu}_k)$$

Wegen der Diagonalform von $\underline{\underline{G}}$ mit den Gewichtskoeffizienten g_{jk} kann der gewichtete Euklid'sche Abstand auch geschrieben werden als:

$$D_k^2 = \sum_{j=1}^n g_{jk}^2 (x_j - \mu_{jk})^2$$

Die Bestimmung der Gewichtsmatrix $\underline{\underline{G}}$ erfolgt unter der Bedingung, dass der Erwartungswert der Abstände innerhalb einer Klasse möglichst klein wird. Dann berechnen sich die Gewichtskoeffizienten als:

$$g_{jk}^2 = \frac{1}{\sigma_{jk}^2} \cdot \left(\prod_{i=1}^n \sigma_{ik} \right)^{2/n}$$

wobei σ_{jk}^2 die Varianz des j-ten Merkmals in der k-ten Klasse ist.

Bei der Abstandsberechnung werden durch die Einführung einer klassenabhängigen Gewichtsmatrix die Varianzen der Komponenten der Merkmalsvektoren berücksichtigt, d.h. je kleiner die Varianz einer Merkmalskomponente, desto größer ist der Beitrag zum Abstand. Die Entscheidung, ob ein Merkmalsvektor \underline{X} in Klasse k gehört, unterliegt der Bedingung:

$$E: (\underline{X} | k) \quad \text{wenn } D_k^2 = \text{Min}\{D_m^2\}; \quad m = 1, \dots, K$$

Diese Klassifizierung, die mit dem minimalen Abstand erfolgt, wird auch als "Matched Filter" bezeichnet.

3.2.2.4 Sensitivität und Spezifität

In diesem Zusammenhang sei noch kurz auf diese beiden Begriffe eingegangen, die sich bei einem Klassifikator nur im 2-Klassenfall ableiten lassen. Dabei gibt die *Sensitivität* bezüglich der Gruppe A (z.B. "pathologisch"), die durch ein Außenkriterium festgelegt ist, die bedingte Wahrscheinlichkeit an, dass ein Fall aus dieser Gruppe von dem Klassifikator richtig zugeordnet wird. Die Sensitivität wird aus der Anzahl der richtig erkannten Fälle und der Gesamtzahl der Gruppe A berechnet und ist mit der Klassifikationsrate bzw. Trefferquote dieser Gruppe identisch. Die *Spezifität* bezüglich der Gruppe B (z.B. "gesund") gibt die bedingte Wahrscheinlichkeit an, dass ein Fall aus der konträren Gruppe B richtig zugeordnet wird und entspricht der Trefferquote dieser Gruppe.

3.3 Maschinelle Bestimmung von charakteristischen EEG-Kurven

Häufig wird die Aufgabe gestellt, aus einer Stichprobe von EEG-Registrierungen charakteristische EEG-Kurven zu bestimmen. Im Allgemeinen stellt diese Aufgabe ein Mustererkennungsproblem dar. In der vorliegenden Arbeit tritt das Problem auf, aus einem Normalkollektiv von EEG-Kurven die 10 %-, 50 %- und 90 %-Perzentil Kurven zu extrahieren (s. Kap. 4.1.1.1). Dabei besteht der Merkmals- bzw. Mustervektor aus den über die beiden frontalen sowie okzipitalen Ableitungen gemittelten Peakamplituden x_1 und x_2 des Powerspektrums (s. Kap. 3.1.1.5). Basierend auf den beiden abgeleiteten Variablen wurde für die Stichprobe der EEG-Kurven durch Auszählen eine zweidimensionale relative Summenhäufigkeit bzw. empirische Verteilungsfunktion erstellt. Im zweidimensionalen Fall stellen die 10, 50, 90 %-Perzentile dieser Funktion Höhenlinien mit konstanter Häufigkeit dar.

Zur Feststellung des optimalen Perzentilpunktes $P(x_1, x_2)$ auf einer Perzentilhöhenlinie wird ausgehend vom Koordinatenursprung eine Gerade durch die Koordinate mit den Medianwerten der beiden univariaten Verteilungen gelegt. Die Schnittpunktskoordinaten dieser Geraden mit der Höhenlinie stellen dann die entsprechenden Perzentilwerte im Merkmalsraum dar. Zur Ermittlung der für diese Koordinate repräsentativen EEG-Kurve wird durch "matching" der minimale Abstand aller Euklid'schen Abstände zwischen jedem Fall der Stichprobe und dem Perzentilenpunkt bestimmt. Dieses einfache Verfahren der Mustererkennung ist in Abbildung 16 dargestellt.

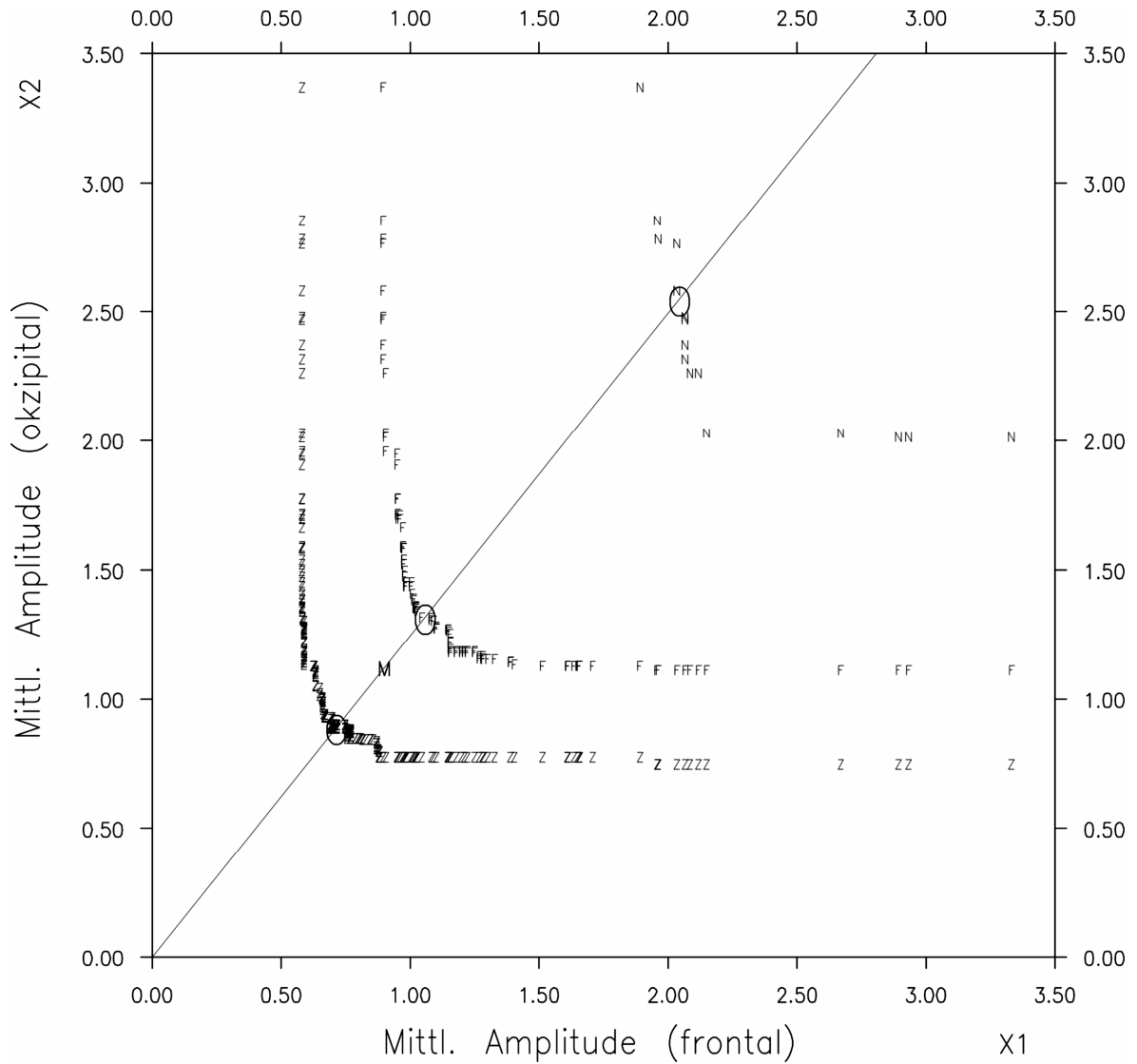


Abb. 16 Höhenlinien der 10, 50 und 90 %-Perzentile, berechnet aus der zweidimensionalen diskreten Verteilungsfunktion der mittleren, frontalen (Abszisse) und okzipitalen (Ordinate) Peakamplitude, abgeleitet aus den Powerspektren der 5-jährigen Kinder (n=120). Die Punktfolge mit den definierten Perzentilwerten sind durch die Symbole 'Z' (10%), 'F' (50%) und 'N' (90%) gekennzeichnet, die Koordinate mit den Medianwerten der beiden Verteilungen durch das Symbol 'M'. Die optimalen Perzentilpunkte im Merkmalsraum sind durch das Symbol 'O' markiert (aus [261]).

3.4 'Running window' Analyse

Die "running window" Technik für die Berechnung der Powerspektren, der Korrelationsdimension und des mutuellen Informationsgehaltes ist eine vom Verfasser durchgeführte Weiterentwicklung von früher beschriebenen "running" Berechnungen, wie z.B. des Korrelationskoeffizienten [149]. Im Gegensatz zur konsekutiven Analyse werden hierbei überlappende, zeitlich um Δt versetzte und über die gesamte EEG-Ableitung gleitende Fenster mit definierter Länge verwendet, die als "running windows" fungieren. Dabei ergibt sich die Überlappungsdauer aus der Differenz der Fensterlänge L und der Verschiebekonstante Δt , die in der Regel 1 Sekunde beträgt. Kleinere bzw. größere Werte führen zu unruhigen bzw. groben Darstellungen. In Abbildung 17 ist die "running window" Technik schematisch dargestellt.

Was die Stationarität der Daten innerhalb eines Analysefensters betrifft, wird auf die Arbeiten von Bodenstern & Praetorius [35], Barlow [20], Dahlhaus [60], Adak [6], Renshaw [235] Brodsky & Darkhovsky [40] und Fingelkurts & Fingelkurts [85] verwiesen. Dementsprechend werden die EEG-Daten von jedem Analysefensters als stückweise lokal stationär oder quasi-stationär betrachtet.

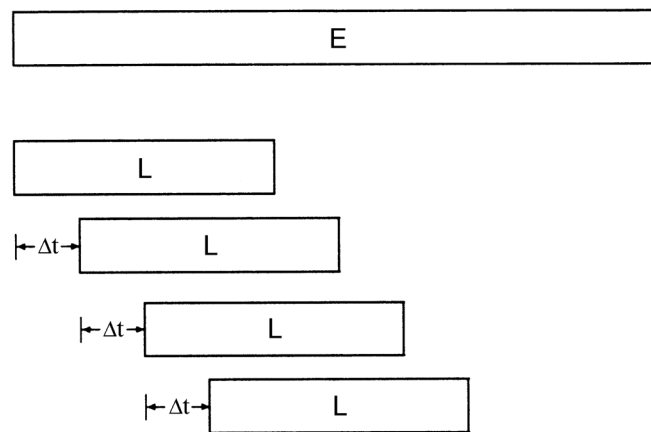


Abb. 17 Schematische Darstellung der "running window" Technik. Ein Analysefenster der Länge L wird schrittweise mit einem Zeitversatz Δt durch die gesamte Analyseperiode E geschoben.

Spektralanalyse

Wie Fingelkurts et al. [86] aufgezeigt haben, weist das EEG-Signal eine funktionale spektrale Variabilität auf. Zur Erfassung der zeitlich-dynamischen Struktur dieser Fluktuationen wurde die zeitbezogene Spektralanalyse eingeführt [20,35,128], die kurze, sukzessive Segmente verwendet. Eine Alternative stellt die gleitende Spektralanalyse dar [142,144, 145,289], die eine ähnlich hohe Auflösung im Sekundenbereich beinhaltet, aber längere Analysefenster mit einer höheren Konsistenz der Spektralschätzung verwendet. Innerhalb eines Analysefensters werden hintereinander folgende Auswerteschritte durchgeführt:

- (1) Segmentierung in k überlappende Segmente
- (2) Zentrierung der Daten auf die Null-Linie
- (3) Bandpassfilterung (1-40 Hz) der Daten (s. Kap. 3.7.2)
- (4) Lineare Trendbeseitigung
- (5) Tapering
- (6) Fast Fourier Transformation (FFT)
- (7) Berechnung des Powerspektrums durch Mittelung der Powerwerte der k spektralen Segmente
- (8) Berechnung der absoluten Power im Alphaband

Korrelationsdimension

In Kapitel 3.1.4.3 wurde auf das Problem der Nichtstationarität von EEG-Zeitreihen bei der Berechnung der Korrelationsdimension hingewiesen, wobei das verwendete Konzept zugleich Stationarität der Zeitreihe und eine große Anzahl von Abtastwerten voraussetzt [231,274]. Als Kompromiss bietet sich an, bei physiologischen Daten mit unbestimmter Stationarität konsekutive, möglichst lange Analysefenster, in denen Stationarität angenommen werden kann [83] oder dementsprechend die "running window" Technik mit einer weitaus höheren zeitlichen Auflösung zu verwenden, wie das in der vorliegenden Arbeit erfolgt (s. Kap. 4.2.2). Das Konzept der gleitenden Berechnung der Korrelationsdimension wird durch die Arbeit von Havstad & Ehlers [114] unterstützt. Aufgrund der Überlegungen von Keidel et al. [143] schlugen sie vor, bei nichtstationären, dynamischen Systemen kurze, sukzessive, aber überlappende Analysefenster, in denen sich das System näherungsweise stationär verhält, zu verwenden. Sie demonstrierten, dass es mit dieser Vorgehensweise möglich ist, Fluktuationen der Dimension von Modell-Zeitreihen mit ausreichender Genauigkeit zu detektieren und somit zeitliche Änderungen der Dimension in nichtstationären dynamischen Systemen zu quantifizieren.

Innerhalb eines Analysefensters werden hintereinander folgende Auswerteschritte durchgeführt:

- (1) Lineare Trendbeseitigung und Zentrierung der Daten auf die Null-Linie
- (2) Bandpassfilterung (1-40 Hz) der Daten (s. Kap. 3.7.2)
- (3) Skalierung der Daten zwischen 0 und 1
- (4) Berechnung des optimalen Zeit-Lags mittels des mutuellen Informationsgehaltes
- (5) Berechnung der Korrelationsdimension

3.5 Bestimmung des endogenen Rhythmus einer Zeitreihe

Das hier verwendete Verfahren stellt eine Verallgemeinerung der Fourieranalyse dar und wurde in Anlehnung an die sogenannte Cosinor-Prozedur [112] entwickelt. Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, die beobachtete Zeitreihe durch eine angepasste Sinusschwingung mit definierter Periodenlänge parametrisch zu beschreiben. Die Amplitude und Phase werden mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate (*least square fitting*) bestimmt. Der theoretische Hintergrund dieser Fitting-Prozedur wird im Folgenden beschrieben.

Gegeben ist eine Zeitreihe $z(t)$ der Länge L . Die Zeitreihe soll angenähert werden durch ein Funktion $y(t; \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m)$, wobei das Funktionsmodell festliegt. Die Modellparameter $\{\alpha_k, k = 1, 2, \dots, m\}$ sind so zu wählen dass der Ausdruck:

$$S(\alpha) = \int_0^L [z(t) - y(t; \alpha)]^2 dt$$

bzw. die Varianz der Fehlerfunktion zum Minimum wird. Wenn die Modellfunktion linear von den Parametern in der Form:

$$y = \sum_{k=1}^m \alpha_k f_k(t)$$

abhängt, so wird

$$S = \int_t (z(t) - \sum_k \alpha_k f_k(t))^2 dt$$

Für die Minimierung der Varianz des Fehlers gilt die Bedingung:

$$\frac{\partial S}{\partial \alpha_i} = 0 \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, m$$

Die partielle Differentiation nach α_i führt zu einem linearen Gleichungssystem mit m Gleichungen:

$$\int_0^L z(t) f_i(t) dt - \sum_{k=1}^m \alpha_k \int_0^L f_k(t) f_i(t) dt = 0 \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, m$$

Falls die Zeitreihe eine Periodik vermuten lässt, wird man als Modellfunktion eine harmonische Schwingung der Grundperiode T mit n Oberwellen in der folgenden Form wählen:

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \cos \frac{2\pi i t}{T} + \sum_{i=1}^n b_i \sin \frac{2\pi i t}{T} = a_0 + \sum_{i=1}^n c_i \left(\sin \frac{2\pi i t}{T} + \varphi_i \right)$$

wobei $c_i = \sqrt{a_i^2 + b_i^2}$ und $\varphi_i = \arctg \frac{b_i}{a_i}$

Die ersten Parameter der Modellfunktion sind dann $\alpha_1 = a_0$ und $f_1(t) = 1$. Die partielle Differentiation nach α_i ergibt ein Gleichungssystem mit $2n+1$ Gleichungen für die $2n+1$ Unbekannten: $a_0; \{a_i, b_i, i=1, 2, \dots, n\}$. Es kann mit bekannten Methoden gelöst werden. In der vorliegenden Arbeit wird nur die Grundwelle mit $n = 1$ betrachtet.

Zur Feststellung des eingepprägten Rhythmus der Zeitreihe werden mehrere Sinusfunktionen mit schrittweise ansteigender Periodenlänge T in Inkrementen von 1 Sekunde an die Zeitreihe angepasst. Dabei werden jeweils die Restvarianz der Fits, d.h. die mittlere quadratische Abweichung zwischen der Zeitreihe und der Sinusfunktion berechnet und die Minima der resultierenden Funktion der Restvarianzen bestimmt. Aufgrund der Rangfolge der Minima ergeben sich mehrere optimale Fits. Im Vergleich zu der üblich verwendeten Spektralanalyse, bei der die Periodenlängen als Harmonische der Länge L der Zeitreihe festgelegt sind, können bei dem hier beschriebenen Verfahren die Periodenlängen beliebig fein gerastert werden. Damit können mit diesem Verfahren die Periodik des eingepprägten Rhythmus einer Zeitreihe mit einer weitaus höheren zeitlichen Auflösung erfasst werden als dies mit der Spektralanalyse möglich ist.

3.6 Berechnung der Ähnlichkeit von zwei Zeitreihen

In der Biosignalverarbeitung erhebt sich in vielen Fällen die Frage, ob und in welchem Ausmaß die Profile von zwei Zeitreihen ähnlich sind. Eine Möglichkeit, um dieses Problem zu lösen besteht darin, den Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Zeitreihen zu berechnen. Diese Methode ist aber statistisch nicht ganz sauber, da die einzelnen Messwerte miteinander korreliert sind und nicht unabhängige Werte aus einer Stichprobe darstellen. Daher wurde ein empirisches bzw. deskriptives Verfahren entwickelt, das die Ähnlichkeit zwischen den Fluktuationen der beiden Zeitreihen aufgrund von lokalen Ähnlichkeitskoeffizienten berechnet, die im zeitlichen Verlauf schrittweise bestimmt werden. Dabei wird der Ähnlichkeitskoeffizient als Quotient der Steigungen der beiden Regressionsgeraden berechnet, die mit einer Schrittweite von 1 durch die beiden Zeitreihen geschoben werden. Der zwischen -1 und +1 normierte Koeffizient ist dann folgendermaßen definiert:

$$q = \frac{\text{Min}\{|b_1|, |b_2|\}}{\text{Max}\{|b_1|, |b_2|\}} \cdot \text{sign}(b_1) \cdot \text{sign}(b_2)$$

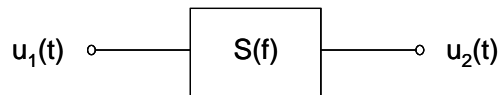
wobei die Steigungen der beiden Regressionsgeraden mit b_1 und b_2 bezeichnet sind. Der globale Ähnlichkeitskoeffizient zwischen den beiden Zeitreihen ist definiert als:

$$\eta = \frac{n_+ - n_-}{n_+ + n_-}$$

wobei n_+ bzw. n_- die Anzahl der positiven bzw. negativen lokalen Koeffizienten sind, deren Absolutwerte über einem Schwellwert zwischen 0 und 1 liegen müssen.

3.7 Filterung von EEG-Zeitreihen

Bei der digitalen Filterung wird die Systemtheorie der linearen Systeme zugrunde gelegt, die eine Domäne der klassischen Nachrichtentechnik darstellt. Sie beschreibt den Zusammenhang zwischen Input und Output sowie zwischen Zeit- und Frequenzbereich bei linearen Übertragungssystemen. Für die Ableitung der grundlegenden Zusammenhänge wird zunächst ein linearer Vierpol betrachtet:



Der Zusammenhang zwischen der Eingangszeitfunktion und der dazugehörigen Spektralfunktion ist durch die Fouriertransformation bzw. durch die Inverse (s. Kap. 3.1.1.1) gegeben. Die entsprechende symbolische Notation lautet:

$$u_1(t) \circ \text{---} \bullet U_1(f)$$

In gleicher Weise gilt das für die Ausgangszeitfunktion:

$$u_2(t) \circ \text{---} \bullet U_2(f) \tag{1}$$

Das Spektrum der Ausgangszeitfunktion wird mit Hilfe der Übertragungsfunktion $S(f)$ aus dem Spektrum der Eingangszeitfunktion berechnet:

$$U_2(f) = S(f) \cdot U_1(f) \tag{2}$$

Ein Vierpol ist auch durch seine Impulsfunktion $s(t)$, d.h. die Antwort des Systems auf einen eingangsseitigen Dirac-Stoß charakterisiert. Da dieser die Spektralfunktion $U_1(f) = 1$ besitzt, ist das Ausgangsspektrum $U_2(f)$ identisch mit der Übertragungsfunktion $S(f)$. Nach (1) ergibt sich dann die Ausgangszeitfunktion $u_2(t)$ bzw. Impulsfunktion $s(t)$ als inverse Fouriertransformierte der Übertragungsfunktion $S(f)$ in der Form:

$$s(t) \circ \text{---} \bullet S(f)$$

Das Ausgangszeitsignal eines beliebigen Eingangszeitsignals lässt sich in einfacher Weise mit Hilfe des Faltungssatzes berechnen. Dieser besagt, dass das Produkt zweier Spektralfunktionen der Faltung der dazugehörigen Zeitfunktionen entspricht. Angewendet auf (2) ergibt sich das Ausgangszeitsignal $u_2(t)$ als:

$$u_2(t) = s(t) * u_1(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(\tau) u_1(t - \tau) d\tau$$

3.7.1 Nichtrekursive Filter

Bei den nichtrekursiven Filtern, die auch als FIR-Filter (Finite Impuls Response) bezeichnet werden, wird der gefilterte Wert ausschließlich anhand der Originalwerte der Zeitreihe berechnet. Aufgrund des Fehlens von Rückkopplungen sind diese Filter immer stabil.

Sie weisen einen linearen Phasengang auf, womit das Phasenspektrum am Ausgang des Filters unverändert bleibt.

50 Hz Tiefpassfilter

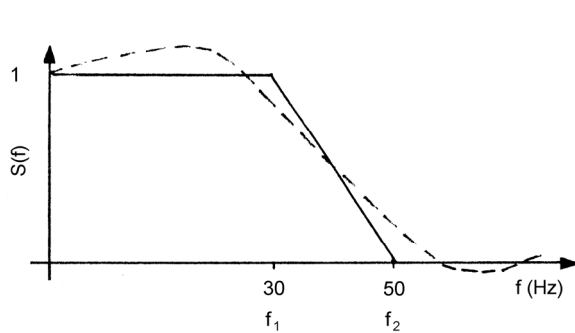


Abb. 18 Ideale Übertragungsfunktion eines Tiefpassfilters mit den Grenzfrequenzen f_1 und f_2 . Gestrichelte Kurve: reale Filterfunktion. Die Überschwinger sind durch die endliche Länge der Impulsfunktion bedingt.

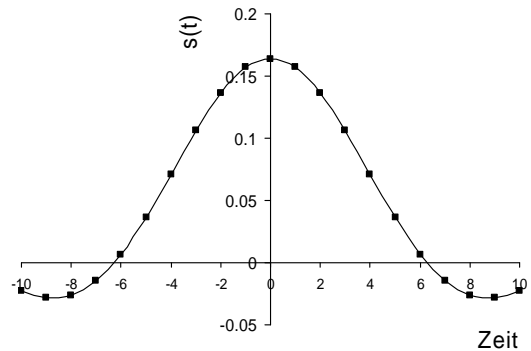


Abb. 19 Normierte Impulsfunktion des Tiefpassfilters von Abb. 18 für $K=10$ mit $2K+1$ Stützstellen und $\Delta t=2\text{ms}$ für die Grenzfrequenzen $f_1=30\text{ Hz}$ und $f_2=50\text{ Hz}$.

Sei $S(f)$ die Übertragungsfunktion des Filters mit den beiden Grenzfrequenzen f_1 und f_2 , die in Abbildung 18 dargestellt ist. Die entsprechende Impulsfunktion lautet:

$$s(t) = \frac{\cos(2\pi f_1 t) - \cos(2\pi f_2 t)}{2\pi^2 q (f_2 - f_1) t^2} \quad \text{für } t \neq 0$$

$$s(t) = \frac{f_1 + f_2}{q} \quad \text{für } t = 0$$

wobei zur numerischen Berechnung des Faltungsintegrals der Normierungsfaktor q so bestimmt wird, dass

$$\int_{-T}^T s(t) dt = 1$$

Bei der Auswertung einer EEG-Zeitreihe mit $i = 1, 2, \dots, N$ Abtastwerten und der Abtastrate Δt werden die diskreten Werte der gefilterte Funktion $u_2(t)$ durch Faltung des Eingangssignals $u_1(t)$ mit den diskreten Werten der Impulsfunktion $s(t)$ an den Stellen $t = k\Delta t$ berechnet. Dabei beschränkt man sich auf den Bereich $-K \leq k \leq K$ mit $T = K\Delta t$. Das Faltungsintegral in diskreter Form lautet:

$$u_2(i \Delta t) = \Delta t \sum_{k=-K}^K s(k \Delta t) \cdot u_1((i-k) \Delta t)$$

Abbildung 19 zeigt die Impulsfunktion für $K = 10$ und $\Delta t = 2\text{ms}$ sowie den beiden Grenzfrequenzen $f_1 = 30\text{ Hz}$ und $f_2 = 50\text{ Hz}$ für $2K+1$ Stützstellen in Abhängigkeit von dem Zeitinkrement k .

3.7.2 Rekursive Filter

Bei den rekursiven Filtern, die auch als IIR-Filter (Infinite Impulse Response) bezeichnet werden, wird das Ausgangssignal sowohl aus den Originalwerten der Zeitreihe als auch aus den vergangenen gefilterten Werten berechnet. Rekursive Filter sind dadurch gekennzeichnet, dass sie über interne Rückkopplungen verfügen. Aufgrund der Rückkopplungen ist die Stabilität des Filters im Gegensatz zu den nichtrekursiven Filtern nicht immer gewährleistet. Darüber hinaus treten nichtlineare Phasenverzerrungen auf. Auf der anderen Seite weisen rekursive Filter eine hohe Flankensteilheit auf, wobei der Rechenaufwand geringer ist als bei den nichtrekursiven Filtern.

Butterworth Bandpassfilter

Dieses Frequenzfilter ist so konzipiert, dass der Frequenzgang unterhalb der Grenzfrequenz möglichst lange horizontal verläuft und bei der Grenzfrequenz steil abfällt. Sowohl im Durchlass- als im Sperrbereich weist die Übertragungsfunktion einen glatten Verlauf auf. Allerdings muss bei der Sprungantwort ein beträchtliches Überschwingen, das sich mit zunehmender Ordnung verschlechtert, in Kauf genommen werden. In der vorliegenden Arbeit wird ein Filter 10. Ordnung in Parallelkonfiguration verwendet. Die Rekursivität des Filters besteht darin, dass ein gefilterter Wert jeweils aus dem Originalwert, dessen zwei Vorgängerwerten sowie der zwei gefilterten Vorgängerwerten berechnet wird. Nichtlineare Phasenverzerrungen, die beim rekursiven Filtern von stochastischen Zeitreihen auftreten werden durch Vorwärts- und Rückwärts-Filtern bezüglich der Zeitrichtung eliminiert. Das hier verwendete Bandpassfilter mit den Grenzfrequenzen 1 Hz und 40 Hz wird durch Hintereinanderschalten eines Hoch- und Tiefpasses generiert.

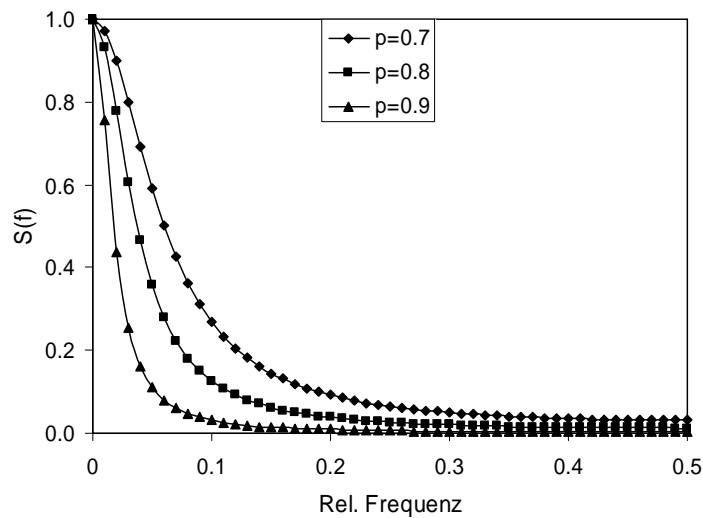
Autoregressives Tiefpassfilter

Abb. 20 Übertragungsfunktion des autoregressiven Tiefpassfilters für verschiedene Filterkoeffizienten in Abhängigkeit von der relativen Frequenz.

Gegeben ist eine diskrete Zeitreihe x_i mit $i = 1, 2, \dots, N$ Abtastwerten und der Abtastrate Δt .

Die einfachste Form eines Tiefpassfilters ist durch ein zweistufiges autoregressives Filter 1. Ordnung gegeben [117,214,298]:

$$y_i = p \cdot y_{i-1} + (1-p) \cdot x_i \quad \text{für } i = 2, \dots, N \quad \text{mit } y_1 = x_1 \text{ und } p > 0 \quad (1)$$

$$z_i = p \cdot z_{i+1} + (1-p) \cdot y_i \quad \text{für } i = N-1, \dots, 1 \quad \text{mit } z_N = y_N \quad (2)$$

Gleichung (1) formuliert die Transformation in Vorwärtsrichtung. Zur Elimination von Phasenverzerrungen erfolgt eine Transformation in Rückwärtsrichtung, die durch Gleichung (2) beschrieben ist. Die Übertragungsfunktion des Filters lautet:

$$S(f_r) = \frac{(1-p)^2}{(1+p^2 - 2p \cos(2\pi f_r))}$$

wobei $f_r = \frac{f}{f_g}$ und $f_g = \frac{1}{2\Delta t}$ (Grenz- bzw. Nyquistfrequenz)

In Abbildung 20 ist die Übertragungsfunktion für verschiedene Koeffizienten p dargestellt.

3.8 Aktueller Stand der quantitativen EEG-Analyse

Generell ist festzustellen, dass die zeitvariante und multivariate Analyse von EEG-Daten zunehmend an Bedeutung gewinnt. Gleichzeitig entwickelt sich die digitale EEG-Ableitung und Registrierung immer mehr zur Standardmethode in Klinik und Praxis. Dabei ist die *Spektralanalyse*, auf der auch das sogenannte *Brain Mapping* basiert, nach wie vor von großer Bedeutung. Die Visualisierung der spektralen Power-, Phasen- und Kohärenzwerte, sowohl in den klinischen Frequenzbändern als auch in Einzelschritten, erfolgt in einer topographischen Darstellung in Form von zwei- oder dreidimensionalen farbigen Landkarten („Maps“), wobei zur Ableitung der bioelektrischen Aktivität bis zu 128 EEG-Kanäle verwendet werden. Dieses „Mapping“ von quantitativen EEG-Parametern ist wesentlich informativer als die herkömmliche Einzelkanalbetrachtung und hat unter Einbeziehung der zugrunde liegenden Analysetechniken in neuerer Zeit zu dem Synonym „qEEG“ geführt. Darüber hinaus werden sogenannte Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, in denen die statistische Signifikanzen der Abweichungen der Parameter von den Normdaten mit Hilfe der z-Transformation und des z-Tests als p-Werte angegeben sind. Ein besonderer Anwendungsaspekt liegt in dem *multimodalen Mapping* von EEG-, MEG-, MRI- und fMRI-Daten.

Auch die *Intervall-Amplitudenanalyse*, als Simulation der visuellen Analyse, ist heute insbesondere in der Somnologie von Bedeutung, wobei kommerzielle, mehrkanalige Systeme angeboten werden. Des Weiteren sei die BESA-Analyse (*Brain Electrical Source Analysis*) genannt, bei der im Wesentlichen das Oberflächen-EEG mit Hilfe einer diskreten, multiplen *Quellenmodellierung* (Dipolanalyse) bzw. eines effizienten räumlichen Filters in die kortikale Quellenaktivität zurücktransformiert wird. Dadurch kann die räumliche Verteilung der hirnelektrischen Aktivität innerhalb einer Hirnregion mit einer hohen Auflösung bestimmt werden.

Was die *Chaos-Analyse* betrifft, werden die Parameter wie Korrelationsdimension und Lyapunov-Exponent nach wie vor verwendet und speziell als „Maps“ dargestellt. Insbesondere in der Epilepsieforschung werden mit Hilfe einer zeitbezogenen, gleitenden Analyse Indikatoren der raum-zeitlichen EEG-Dynamik von Epilepsiepatienten wie der *dynamische Ähnlichkeitsindex* oder die *effektive Korrelationsdimension* extrahiert, um extreme Ereignisse im menschlichen Gehirn wie den epileptischen Anfall vorherzusagen.

Künstliche, neuronale Netze kommen nach wie vor zum Einsatz bei der Klassifikation von EEG-Mustern, bei der Extraktion von Artefakten und bei der automatischen Bestimmung der Schlafstadien sowie der Narkosetiefe. Dabei wird die Robustheit, Kapazität und Effizienz dieser Netze laufend verbessert. Neben den dynamischen, rekurrenten neuronalen

Netzen, gewinnen die sogenannten *leaky integrator Netzwerke* vor allem bei der Modellierung von EEG-Signalen zunehmend an Bedeutung.

Als neuere Verfahren der rechnergestützten EEG-Analyse sind hauptsächlich zu nennen: die Detektion und Quantifizierung *quadratischer Phasenkopplungen* im EEG mit Hilfe der zeitbezogenen, parametrischen Bispektralanalyse mit Anwendung u.a. in der Neonatologie und die nichtlineare Analyse der *Phasensynchronisation* mit Anwendung in der Parkinson- und Epilepsieforschung. Die ICA-Analyse (*Independent Component Analysis*) beruht auf der Annahme, dass die registrierten EEG-Signale eine Linearkombination aus fiktiven, nichtmessbaren Quellensignalen darstellen. Das Problem bei der ICA-Analyse besteht darin, aus einer EEG-Ableitung mit n Kanälen ohne Kenntnis der Verteilungen und des Übertragungskanals m statistisch unabhängige Eingangskomponenten zu separieren, wobei die Anzahl der Eingangskanäle üblicherweise gleich der Anzahl der ausgangsseitigen EEG-Kanäle gesetzt wird. Dies erfolgt mit Hilfe einer auf einem linearen, nichtorthogonalen Koordinatensystem basierenden Transformation der EEG-Ausgangssignale in die ICA-Eingangssignale, die in einer Maximierung der Entropie der Eingangsdaten und Minimierung des mutuellen Informationsgehaltes zwischen den einzelnen Komponenten resultiert. Im Vergleich zur Hauptkomponentenanalyse, die auf einer Statistik 2. Ordnung beruht, werden bei dieser Transformation die Signale nicht nur dekorreliert, sondern auch statistische Abhängigkeiten höherer Ordnung reduziert.

Zum Schluss sei noch die Methode der *Granger Kausalität* erwähnt, bei der die Informationsübertragung bzw. die Interaktionen zwischen den Komponenten eines mehrdimensionalen Signalvektors quantifiziert wird. Mit Hilfe zeitvarianter, adaptiver und multivariater Schätzverfahren ist die Granger Kausalität auch auf instationäre, multidimensionale EEG-Signale anwendbar. Gegenüber der Kohärenz- und Korrelationsanalyse ermöglicht die Granger Kausalität nicht nur die Detektion der statistischen Zusammenhänge zwischen den Signalkomponenten, sondern auch deren Richtungen. Dieses innovative Verfahren kommt insbesondere in der EP-Analyse und bei der Untersuchung von kognitiven Prozessen zur Anwendung.

Kapitel 4

Anwendungsbereiche und Ergebnisse

4.1 Funktionelle Zusammenhänge zwischen quantitativen EEG-Merkmalen und Außenkriterien

4.1.1 Physiologisch-diagnostische Kriterien

4.1.1.1 Alter

Rückschlüsse auf die Entwicklung des EEG in den verschiedenen kindlichen Altersstufen lassen sich bereits bei der klinisch-visuellen Beurteilung des EEG-Kurvenverlaufs ziehen. Eine Altersschätzung mit diesem Verfahren ist allerdings mit einer gewissen Fehlerbreite behaftet. Prinzipiell sind aber von einer Feinanalyse des EEG in den ersten Lebensjahren wichtige Aufschlüsse über die Altersvariation und damit über mögliche Entwicklungsverzögerungen bzw. Normabweichungen zu erwarten. Besondere Bedeutung kommt dabei dem Frequenzwandel zu, der nach bisher vorliegenden Untersuchungen [68,101,172,218, 219, u.a.] eine deutliche Parallelität zur morphologischen Hirnentwicklung aufweist und als ein bioelektrisches Entwicklungskriterium gelten kann. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die langsamen Frequenzen im EEG abnehmen und die schnellen zunehmen. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Dendritenreifung im Kortexbereich und zunehmendem Alter [251]. Dementsprechend konnte Weinmann [305] zeigen, dass mit zunehmender Dendritenreifung eine fortschreitende Entwicklung des Hirnstrombildes verbunden ist.

Nachdem mehrere Jahrzehnte die Beschreibung der Altersentwicklung des EEG auf der Basis der visuellen Auswertung durchgeführt worden war, ergaben sich mit den Möglichkeiten der maschinellen Analyseverfahren neue Aspekte. Exakte quantitative Daten hinsichtlich Frequenz und Amplitude, örtlicher Verteilung und zeitlicher Struktur in der Entwicklung des kindlichen EEG konnten sowohl im physiologischen als auch im pathologischen Bereich im großen Umfang erhoben werden [134,135,198,216]. Das Ziel des im Rahmen der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* definierten Teilvorhabens

“EEG-Untersuchungen“ [193], ein Kooperationsprojekt zwischen dem Institut für soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München und dem GSF-Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, bei dem der Verfasser wesentlich beteiligt war, bestand darin, mit Hilfe maschineller EEG-Parameter die physiologische Entwicklung des Zentralnervensystems in verschiedenen Altersstufen an einem umfangreichen Untersuchungsgut zu verfolgen. Dies wurde durch standardisierte klinische Untersuchungen zur Erhebung der entwicklungsdiagnostischen, neurologischen und somatischen Befunde sowie durch standardisierte Prüfungen der psychomotorischen und intellektuellen Entwicklung unterstützt.

Wesentliche Ergebnisse, die die altersgemäße Entwicklung des EEGs an Hand von maschinellen EEG-Parametern beschreiben, wurden von Mann et al. [193], Tirsch et al. [291], Lechle et al. [167] und Sadowsky et al. [246,247] publiziert.

EEG Basis-Daten

Die EEG-Ableitungen erfolgten ohne medikamentöse Sedierung in Anlehnung an das Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2) mit folgenden 6 bipolaren Montagen:

- Kanal 1: F4-C4 (fronto-zentral rechts)
- Kanal 2: P4-O2 (parieto-okzipital rechts)
- Kanal 3: F3-C3 (fronto-zentral links)
- Kanal 4: P3-O1 (parieto-okzipital links)
- Kanal 5: T4-T6 (temporal rechts)
- Kanal 6: T3-T5 (temporal links)

Die EEG-Signale der bezeichneten 6 Kanäle wurden auf einer Analogbandmaschine gespeichert und gleichzeitig als Hinterbandaufzeichnung auf dem EEG-Schreiber registriert. Die Grenzfrequenz des Tiefpassfilters betrug 30 Hz, die Zeitkonstante 0.3 sec. Simultan zu der gesamten Ableitung wurde auf einem zusätzlichen Kanal ein 9-stelliger Zeitcode aufgezeichnet, der bei der vollautomatischen Analog-Digitalwandlung (mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz) zur Identifikation der selektierten EEG-Stücke und zur computergesteuerten Zeitintervallsuche auf dem Analogband diente. Für die maschinelle Auswertung wurden wegen verminderter Ausprägung und häufiger Kanalausfälle die temporalen Ableitungen nicht herangezogen. Die selektierten Analyseepochen mussten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- (1) Die Mindestlänge einer EEG-Epoche, bestehend aus bis zu 6 Teilstücken à 10 s, beträgt 60 sec
- (2) Einwandfreier technischer Qualität der EEG-Kurven
- (3) Die Ableitungen erfolgen nur an wachen Kindern mit standardisierten Vigilanzstadien in Anlehnung an Prechtl [226], nämlich im ruhigen Wachzustand mit (a) offenen und (b) geschlossenen Augen

Abbildung 21 zeigt die Beteiligungsraten und die vom Verfasser maschinell ausgewerteten EEG-Epochen. 522 Kinder des Hauptvorhabens, das insgesamt 1660 Kinder umfasste, wurden in der Studie "EEG-Teilvorhaben" untersucht. 2511 EEG-Ableitungen wurden in den Altersstufen 0, ½, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren durchgeführt. Spektralanalytisch ausgewertet wurden 2231 Epochen, wobei für jeden EEG-Kanal Powerspektren mit einer Frequenzauflösung von 0.391 Hz im Bereich 0 - 30.89 Hz (6 x 80 Parameter) berechnet wurden. Sowohl die Auswahl der zur Analyse kommenden Kurvenabschnitte als auch die Beurteilung der EEG-Kurven erfolgten durch 3 erfahrene Auswerter. Die klinischen Untersuchungen wurden durch ein Team von Kinderärzten, Kinder- und Jugendpsychiatern etc. vorgenommen. Die Ergebnisse der visuellen EEG-Auswertungen wurden in einer zusammenfassenden Beurteilung in 3 Gruppen eingeteilt:

- (1) normal
- (2) auffällig
- (3) pathologisch

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen in:

- (1) gesund
- (2) Verdacht auf Hirnschaden
- (3) Manifester Hirnschaden

Damit liegt ein Datenmaterial vor, was in Hinblick auf den Umfang und die Vielzahl der klinischen Außenkriterien einmalig sein dürfte.

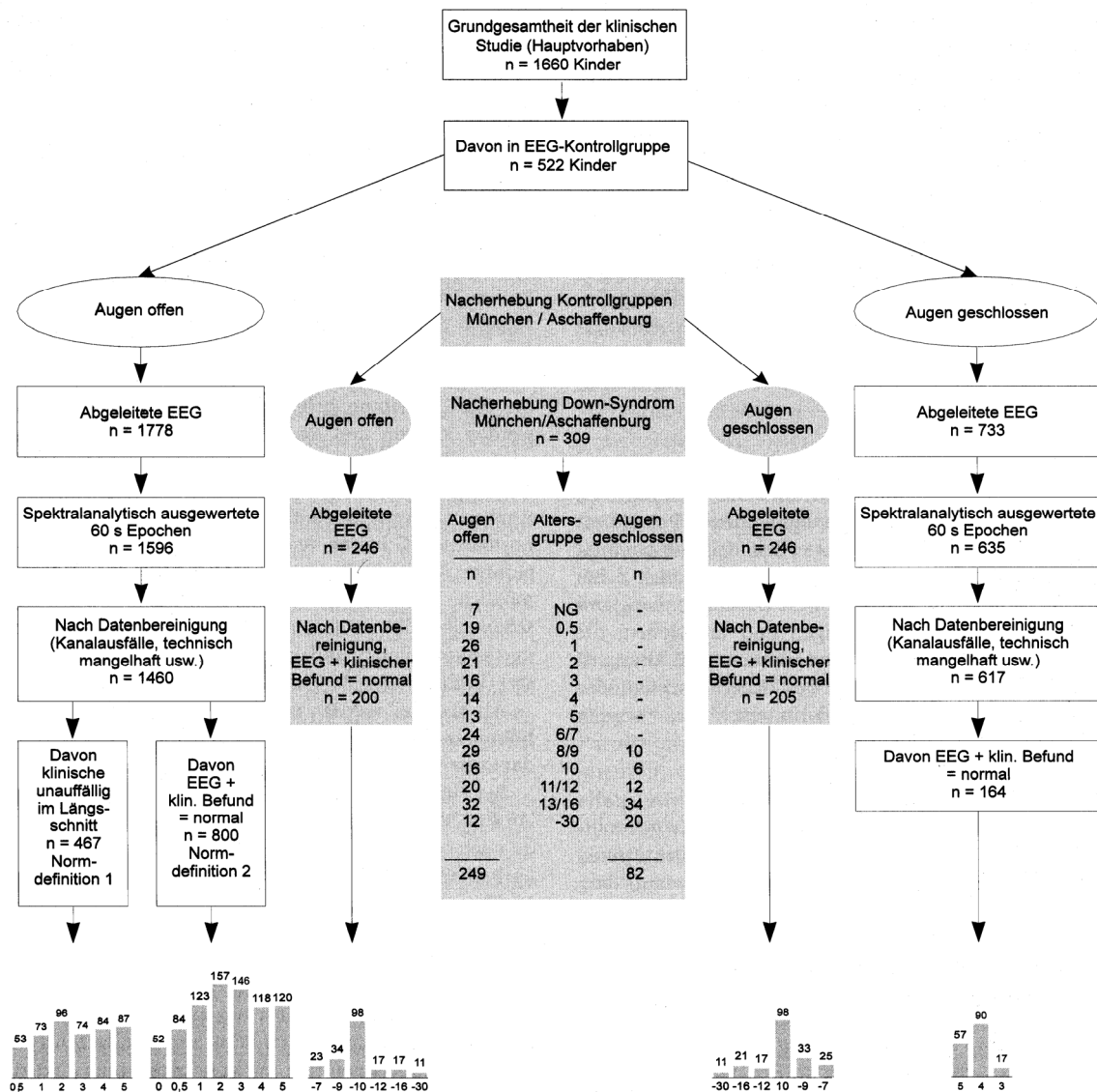


Abb. 21

Beteiligungsdaten und Stichprobenumfänge der maschinell ausgewerteten EEG-Epochen in der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie. Normdefinition 1 (längsschnittliche Kontrollgruppen der Normalentwicklung): Alle Kinder, die bei der klinischen Untersuchung in den 6 Altersstufen 0,5-5 Jahre mehr als 1x anwesend und nach den Kriterien von Petersen & Eeg-Olofsson [219] unauffällig waren (aus [261]).

Maschinelle Klassifikation

EEG Daten und Merkmalsextraktion

Das einer maschinellen Auswertung zugeführte Untersuchungsmaterial bestand insgesamt aus 110 4-kanaligen EEG-Epochen, die von ½-, 1-, 2-, 3-, 4- und 5-jährigen Kindern im Vigilanzstadium "wach, Augen offen" abgeleitet wurden. Die altersspezifischen, unabhängigen Stichproben beinhalten definitionsgemäß nur Fälle mit der EEG-Beurteilung "normal" und der klinischen Diagnose "gesundes Kind". Die 4 Kanäle bestanden jeweils aus den beiden fronto-zentralen und parieto-okzipitalen Ableitungen. Abbildung 22 zeigt in einer spektralen Darstellung exemplarisch die altersgemäße Entwicklung des EEG eines Kindes im Alter von einem halben Jahr bis drei Jahre. Auf diese EEG-Epochen wurden nach A/D-Wandlung drei Methoden der Datenverdichtung: *Intervall-Amplituden (IA)*-, *Spektralanalyse* und *autoregressives Modell* angewandt (s. Tab. 3), die in Kapitel 3.1 näher beschrieben sind. Die Amplituden- bzw. Frequenzhysterese der IA-Analyse betragen 8 μV bzw. 50 Hz. Die Charakteristika der Spektralanalyse sind in Tabelle 1 (s. Kap. 3.1.1.2) aufgeführt. Beim autoregressiven Modell wurde ein Modell 9. Ordnung verwendet. Aus diesen maschinellen EEG-Merkmalen wurden durch geeignete statistische Verfahren altersspezifische Parameter ausgewählt und mit *Cluster- und Diskriminanzanalysen* (s. Kap. 3.2.2.1 und 3.2.2.2) weiter verrechnet. Darüber hinaus wurden auch die mit der *Loève-Karhunen (LK)* Transformation (s. Kap. 3.2.1) verdichteten Merkmale einer Klassifikation zugeführt. Erste Klassifikationsergebnisse wurden von Tirsch et al. [291] publiziert.

Verfahren	Parameter	Anzahl	Frequenzbereich (Hz)	Schrittweite (Hz)
Spektralanalyse	Power in μV^2	4 x 18	0.4 – 14.0	0.8
Intervall-Amplitudenanalyse	Summe d. Amplituden in μV	4 x 13	2.5 – 14.5	1.0
Autoregressives Modell	Autoregressiver Koeffizient	4 x 9		

Tab. 3 Aufbau der Merkmalsvektoren zur maschinellen Klassifikation von altersspezifischen EEG-Daten.

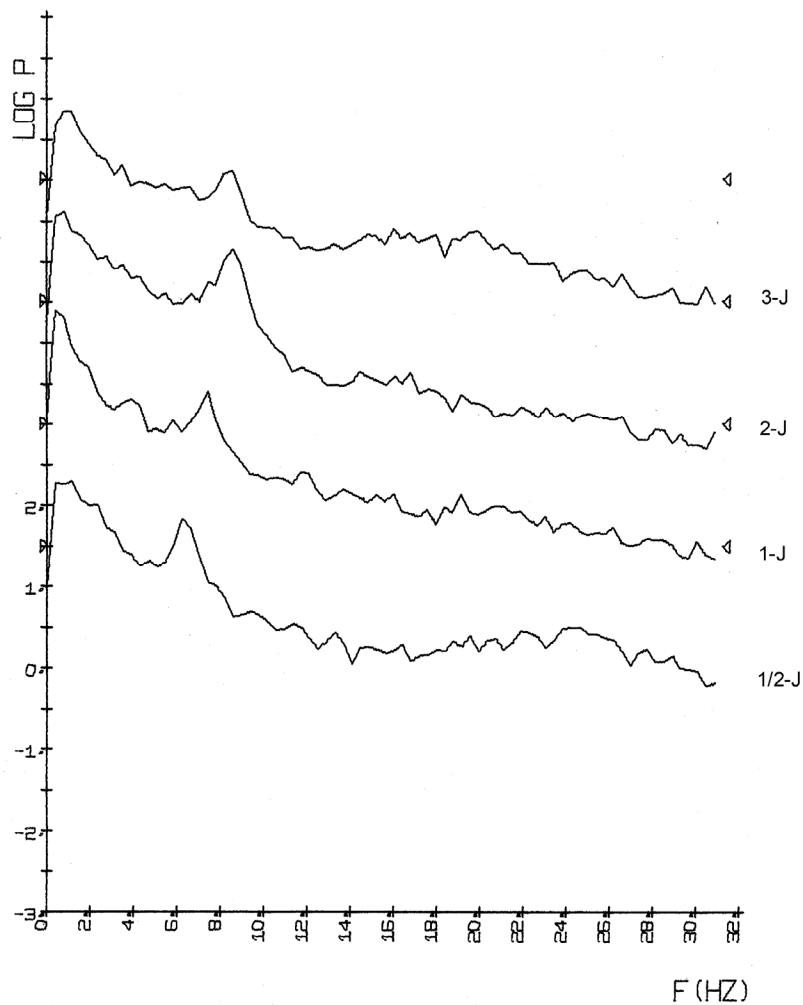


Abb. 22 Autospektren der fronto-zentralen Ableitung (F3-C3) eines kindlichen EEG in den Alterstufen: $\frac{1}{2}$, 1, 2 und 3 Jahre. Die spektrale Intensität bzw. Power der einzelnen Schwingungen ist im logarithmischen Maßstab zur Basis 10 dargestellt.

Ergebnisse

Um Aussagen über den altersspezifischen Informationsgehalt der beschriebenen Merkmalsvektoren zu erhalten, wurden als erster Schritt Scatterdiagramme für Merkmalsätze aus verschiedenen Altersgruppen erzeugt. Abbildung 23 zeigt das Scatterdiagramm der linearen Diskriminanzanalyse für die ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten Spektralmerkmale, abgeleitet von den Altersgruppen der $\frac{1}{2}$ -, 1- und 2-jährigen Kinder. Die Dimensionsreduktion erfolgte durch eine klassenspezifische Transformation (Loève-Karhunen Transformation). Wie aus Abbildung 23 ersichtlich, liegt eine klare Trennung der 3 Altersgruppen durch diese Parameter vor. Im Vergleich dazu folgen

in den Abbildungen 24 und 25 die entsprechenden Scatterdiagramme, die von den beiden anderen Wellenvermessungsverfahren (Intervall-Amplitudenanalyse und autoregressives Modell) abgeleitet wurden. Auch hier werden ähnliche Ergebnisse erzielt, d.h. die gute Trennbarkeit der Altersgruppen ist ebenfalls klar erkennbar. Abbildung 26 zeigt nochmals das Scatterdiagramm, das auf den ersten beiden kanonischen Variablen der transformierten Spektralmerkmale beruht, wobei aber 4 Altersgruppen (1/2-, 1-, 2- und 3-jährige Kinder) verwendet wurden. Im Vergleich zu 3 Altersgruppen ist die altersspezifische Gruppierung noch deutlicher. Für eine weitere statistische Überprüfung dieser Ergebnisse wurden Clusteranalysen auf die spektralen Merkmalsätze angewandt. Abbildungen 27 und 28 zeigen den Computerausdruck eines Dendrogramms mit den transformierten Spektralmerkmalen aus den gleichen 3 und 4 Altersgruppen, wie vorher beschrieben. Auch hier sind aufgrund der Clusterbäume deutliche altersspezifische Gruppenstrukturen erkennbar. Auch für 5 Altersgruppen (1/2-, 1-, 2-, 3-jährige und 4-jährige Kinder) bleibt die gute Trennbarkeit der Merkmalsätze erhalten (s. Abb. 29).

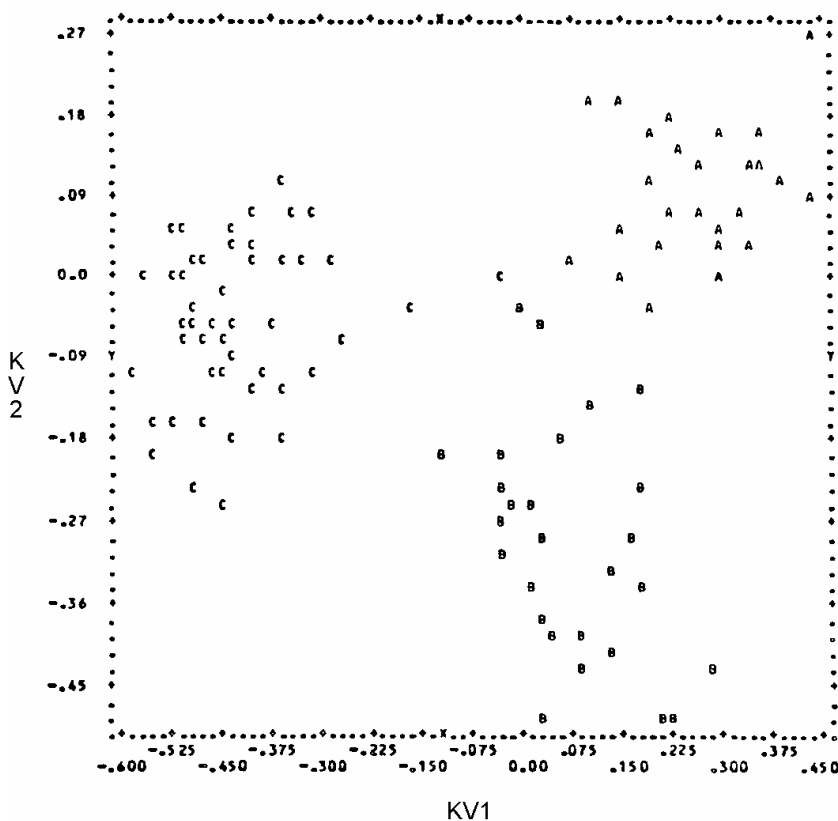
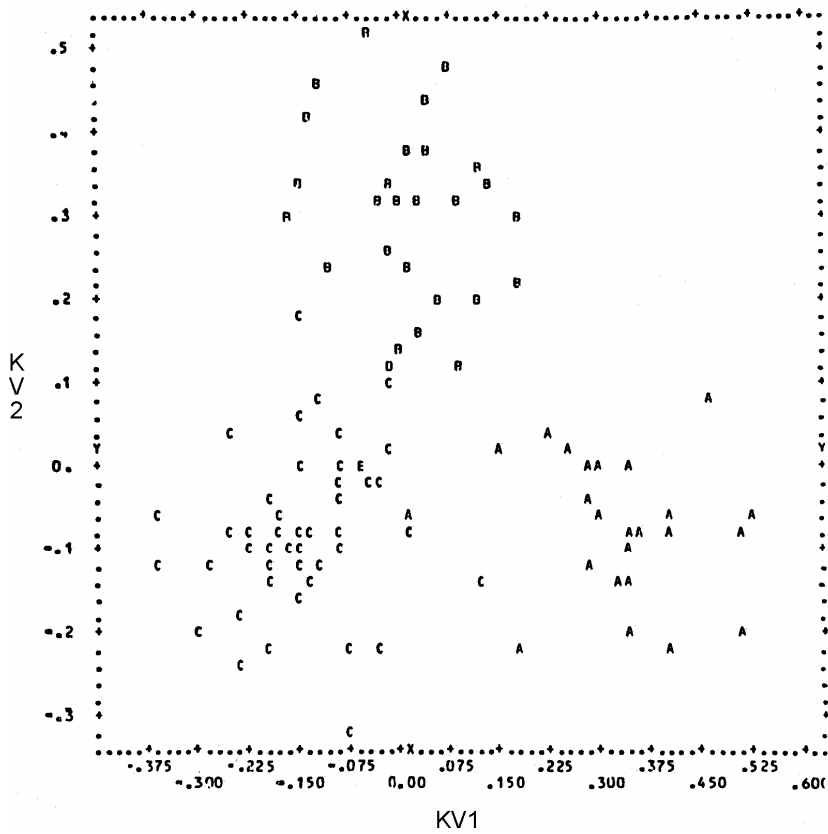
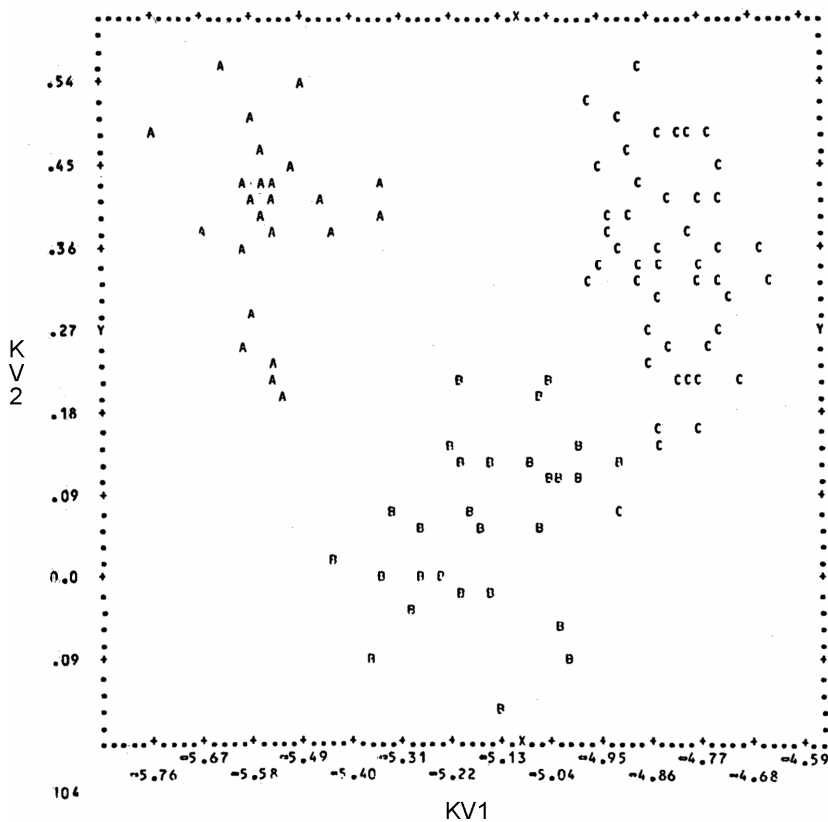


Abb. 23 Scatterdiagramm der ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten Spektralmerkmale, abgeleitet von 3 Altersgruppen (aus [167]). A: 1/2-jährige (n=27), B: 1-jährige (n=29) und C: 2-jährige Kinder (n=52).

**Abb. 24**

Scatterdiagramm der ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten Intervall-Amplitudenparameter, abgeleitet von den drei Altersgruppen wie in Abb. 23.

**Abb. 25**

Scatterdiagramm der ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten autoregressiven Parameter, abgeleitet von den drei Altersgruppen wie in Abb. 23.

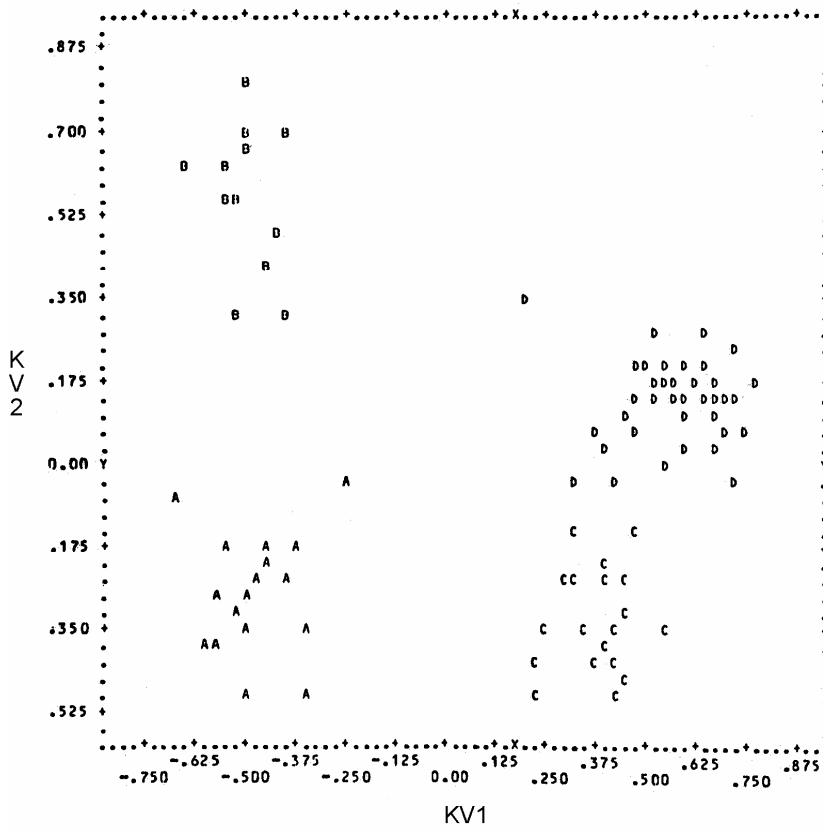


Abb. 26

Scatterdiagramm der ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten Spektralmerkmale, abgeleitet von vier Altersgruppen. A: ½-jährige (n=20), B: 1-jährige (n=12), C: 2-jährige (n=19) und D: 3-jährige Kinder (n=41).

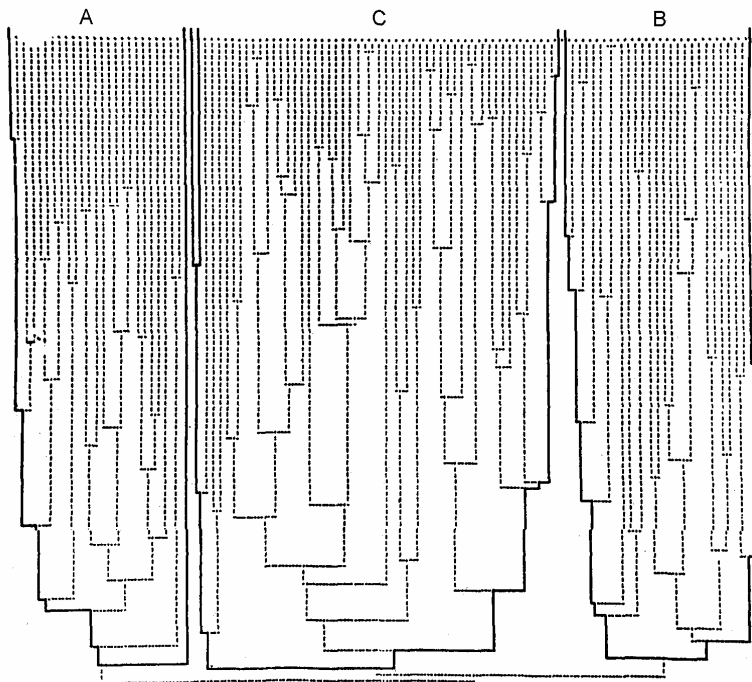
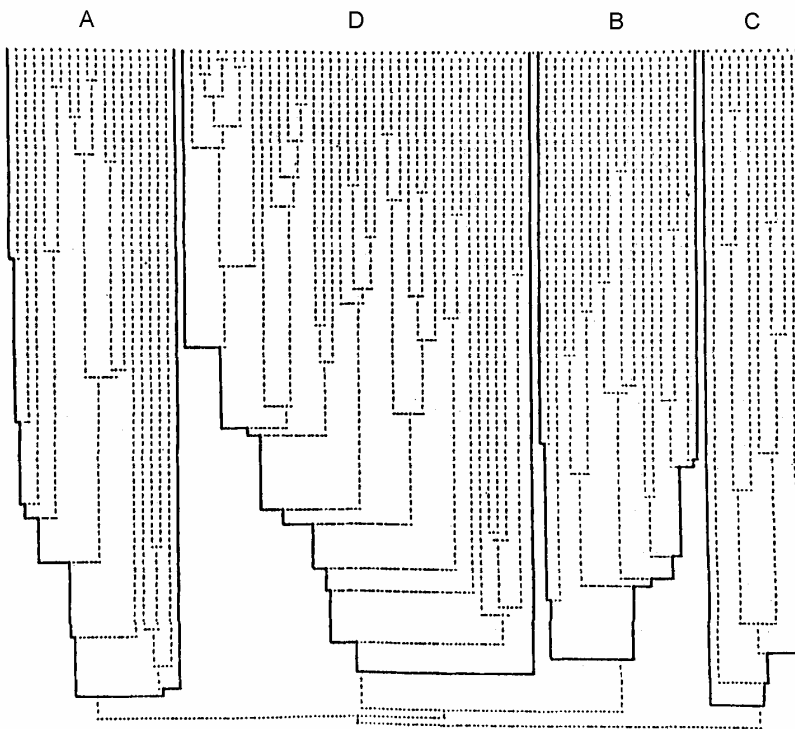
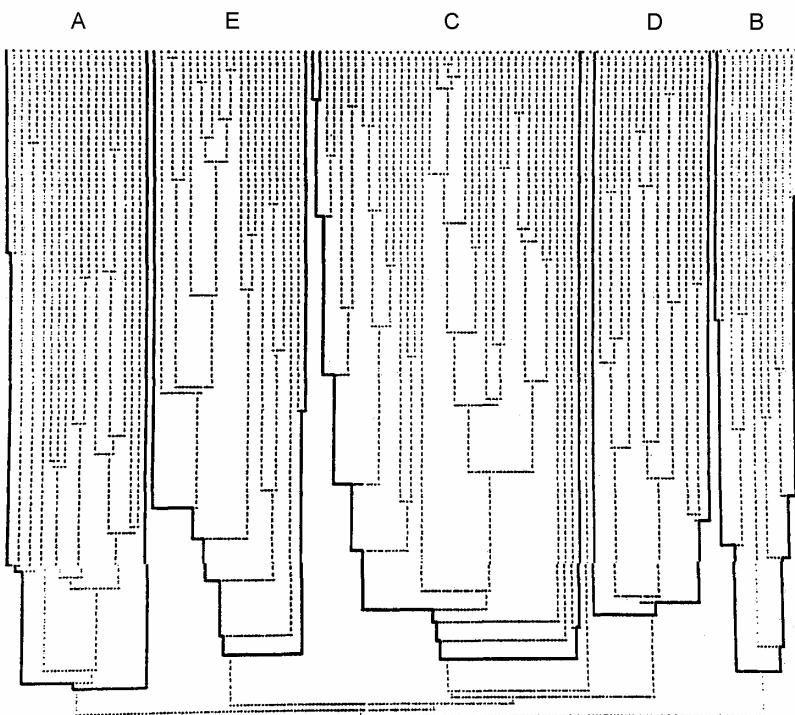


Abb. 27

Computerausdruck des Dendrogramms einer Clusteranalyse mit LK-transformierten Spektralmerkmalen, abgeleitet von den drei Altersgruppen wie in Abb. 23 (aus [167]).

**Abb. 28**

Computerausdruck des Dendrogramms einer Clusteranalyse mit LK-transformierten Spektralmerkmalen, abgeleitet von den vier Altersgruppen wie in Abb. 26.

**Abb. 29**

Computerausdruck des Dendrogramms einer Clusteranalyse mit LK-transformierten Spektralmerkmalen, abgeleitet von fünf Altersgruppen: A: $\frac{1}{2}$ -jährige (n=20), B: 1-jährige (n=12), C: 2-jährige (n=18), D: 3-jährige (n=36) und E: 4-jährige Kinder (n=24).

Die Ergebnisse der Clusteranalysen lassen den Schluss zu, dass maschinelle Zuordnungen von EEGs in verschiedene Altersgruppen möglich sind. Zur statistischen Überprüfung dieser Annahme wurden die Stichproben der ½-, 1- und 2-jährigen Kinder mit der *linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse* untersucht. Dabei wurden aus den 72 spektralen Komponenten des Messvektors durch Auf- und Abbau der Variablen 22 Frequenzwerte ermittelt, die eine maximale Erkennungsrate liefern. Tabelle 4 zeigt die Zuordnung der selektierten Frequenzwerte in die einzelnen EEG-Kanäle. Es fällt auf, dass die Parameter der rechten Hemisphäre, insbesondere der parieto-okzipitalen Ableitung P4-O2 vorrangig zur Klassifikation verwendet wurden, da in dieser Region die hirnelektrische Aktivität im ruhigen Wachzustand am deutlichsten ausgeprägt ist. Ähnliche Verteilungsmuster mit der Dominanz der rechten Hemisphäre wurden mit 4 und 5 Altersgruppen und auch für die beiden anderen Verfahren der Merkmalsextraktion erzielt.

Merkmal	Frequenz (Hz)	Ableitung				Frequenz- bereich
		F4-C4	P4-O2	F3-C3	P3-O1	
1	0.4	x			x	
2	1.2		x	x	x	
3	2.0			x		δ
4	2.8		x			
5	3.6		x			
6	4.4		x	x		
7	5.2		x			
8	6.0					θ
9	6.8	x	x			
10	7.6		x			
11	8.4	x	x			
12	9.2			x		
13	10.0	x				
14	10.8	x			x	α
15	11.6					
16	12.4		x			
17	13.2					
18	14.0		x			

Tab. 4 Zuordnung der von der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse ausgewählten Spektralmerkmale in die EEG-Kanäle. Altersgruppen: ½-, 1- und 2-jährige Kinder. Einteilung der klinischen Frequenzbänder nach Dumermuth [68]).

A. F-Matrix		Anzahl Freiheitsgrade 2, 104		
		ALT2	ALT3	
	ALT3	138.5		
	ALT4	464.6	309.6	

B. Reklassifikation von N=108 Fällen					
		nach	ALT2	ALT3	ALT4
von	ALT2		27	0	0
	ALT3		0	29	0
	ALT4		1	0	51
Richtige Klassifikation	ALT2		100.00 %		
	ALT3		100.00 %		
	ALT4		98.08 %		
	Gesamt		99.07 %		

C. Kreuzvalidierung					
		nach	ALT2	ALT3	ALT4
von	ALT2		26	1	0
	ALT3		0	29	0
	ALT4		0	1	51
Richtige Klassifikation	ALT2		96.30 %		
	ALT3		100.00 %		
	ALT4		98.08 %		
	Gesamt		98.15 %		

Tab. 5 Ergebnisse der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für Loève-Karhunen transformierte spektrale Parameter, abgeleitet von 3 Altersgruppen. ALT2: 1/2-jährige, ALT3: 1-jährige, ALT4: 2-jährige Kinder. Gleiche a-priori Wahrscheinlichkeiten. (A) Die Elemente der F-Matrix entsprechen den Abstandsmaßen der Kollektive im Merkmalsraum. (B) Klassifikationsmatrix und die entsprechenden Erkennungsraten bei der Reklassifikation. (C) Kreuzvalidierung.

In Tabelle 5 sind die Klassifikationsergebnisse der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für die Loève-Karhunen transformierten spektralen Parameter, abgeleitet von den Stichproben der 1/2-, 1- und 2-jährigen Kinder, dargestellt. Die hohe Erkennungsrate von

98.15 % für die Kreuzvalidierung weist auf eine klare Trennung der Altersgruppen hin. Nur 2 Fälle wurden von der Diskriminanzanalyse falsch klassifiziert. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für 4 Altersgruppen (98.91 %) und 5 Altersgruppen (97.27 %) erhalten. Die Interpretation der F-Matrix in Teil A von Tabelle 5 legt nahe, dass beispielsweise bei einem normierten Mahalanobis-Abstand von 138.5 für ALT2 vs. ALT3 diese Altersgruppen schwieriger zu trennen sind als die Altersgruppen ALT2 und ALT4, die einen normierten Abstand von 464.6 aufweisen. Allerdings sind aufgrund der sehr hohen F-Werte diese Unterschiede in den Klassifikationsmatrizen nicht nachvollziehbar. In Tabelle 6 sind die Klassifikationsraten für die drei verschiedenen Verfahren der Merkmalsextraktion mit und ohne Transformation zusammengefasst. Grundsätzlich fällt auf, dass durch die LK-Transformation des Merkmalsvektors aufgrund der Minimierung der Redundanz die Klassifikationsraten beträchtlich erhöht sind.

Diskussion

Vergleicht man die drei Methoden der Merkmalsextraktion bezüglich der Erkennungsraten kann keinem dieser Verfahren ein echter Vorzug gegeben werden. Alle drei Verfahren der Wellenvermessung sind für altersspezifische Klassifikationen von EEGs geeignet. Die Spektralanalyse ermittelt exakt sämtliche im EEG-Signal enthaltenen Frequenzen. Die geschätzten Spektren lassen sich medizinisch gut interpretieren. Demgegenüber ist das autoregressive Modell numerisch einfacher, wobei die gesamte Information einer Analyse-epoche in nur wenigen Parametern enthalten ist. Allerdings können diese Koeffizienten nicht unmittelbar klinisch interpretiert werden. Die Intervall-Amplitudenanalyse stellt im Vergleich zu den vorangegangenen Verfahren eine gute Näherung der visuellen Auswertetechnik dar. Daher hängt die Entscheidung für die Anwendung eines dieses Verfahrens jeweils von der medizinischen Fragestellung ab.

Vergleicht man die Klassifikationsraten der maschinellen EEG-Analyse mit denen der visuellen EEG-Analyse, so ergibt sich, dass bei der Altersklassifikation des EEG die maschinellen Parameter den visuellen überlegen sind. Am deutlichsten ist diese Überlegenheit in den jüngeren Alterstufen. Sowohl bei den visuellen als auch maschinellen Parametern hat sich gezeigt, dass die mittlere Klassifikationsrate mit zunehmenden Alter abnimmt, d.h. der zerebrale Reifungsprozess ist in den höheren Altersstufen nicht mehr so ausgeprägt [247].

Die Ergebnisse dieser Art der automatischen EEG-Analyse machen deutlich, dass mit Hilfe der Diskriminanzanalyse Zuordnungen von EEG-Ableitungen in verschiedene Altersstufen möglich sind. Damit kann festgestellt werden, ob Unterschiede zwischen dem chronologischen Alter und dem EEG-Reifungsalter bestehen. Frühere Befunde [251,267,305], dass

mit zunehmender Reifung der Hirnrinde eine fortschreitende Entwicklung der hirnelektrischen Aktivität einhergeht, können durch die gute Trennbarkeit der EEG-Kurven bestätigt werden.

Verfahren der Datenreduktion	Ohne Transformation			Mit Transformation	
	Anzahl der Variablen/ Messvektor	Anzahl der selektierten Variable	Erkennungsrate in %	Anzahl der Variablen	Erkennungsrate in %
Spektralanalyse	4*18	22	84	2	98
Intervall-Amplituden Analyse	4*13	22	86	2	95
Autoregressives Modell	4*9	23	86	2	94

Tab. 6 Ergebnisse der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für maschinelle EEG-Parameter, abgeleitet von den 3 Altersgruppen: 1/2-jährige, 1-jährige, 2-jährige Kinder (Kreuzvalidierung).

Normbeschreibung des kindlichen EEG

Seit der Erstbeschreibung des EEG durch Berger [31] im Jahre 1929 war die Kurvenbeschreibung des EEG von einer gewissen individuellen, untersucherabhängigen Variabilität geprägt. Die Zuordnung eines EEG im Kindesalter zu einem Normalbefund oder einem in der Grundaktivität abweichenden Befund war in hohem Maße vom jeweiligen Untersucher abhängig.

Neue Perspektiven der EEG-Diagnostik eröffneten sich durch den Einsatz der maschinellen EEG-Analyse mit zahlreichen Verfahren. Dabei zeigten die rechnergestützten Analysen, dass die visuelle Auswertung für diese Fragestellung nur beschränkt anwendbar ist, da die *Violdimensionalität* der EEG-Parameter bei der visuellen Vorgehensweise in keiner Weise berücksichtigt werden kann. Die Definition der Normalität des kindlichen EEG stellte sich grundsätzlich als problematisch dar, da aufgrund des relativ rasch ablaufenden Reifungsprozesses des kindlichen Gehirns die alters- bzw. entwicklungsspezifische Komponente berücksichtigt werden muss. Daher bestand die Auswertestrategie in der Betrachtung

tung von verschiedenen Altersstufen. Der langjährige Einsatz der automatischen EEG-Analyse in der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* zur Untersuchung der altersgemäßen Entwicklung des EEG und zur altersspezifischen Differenzierung von zerebralen Störungen führte zu einer standardisierten Darstellung der Normalentwicklung des EEG vom gesunden Neugeborenen bis zum Erwachsenen und zu einer Definition des Norm-EEGs in den verschiedenen Alterstufen in Form eines Atlanten [261]. Dabei gab die Darstellung der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung aus der Literatur mit den Abbildungen der oberen und unteren Normwerte an Hand von Perzentilen den Anstoß, diese Definition der Norm auch auf das EEG zu übertragen. Der Schwerpunkt bei dem Entwurf des Atlanten bestand darin, methodische Aspekte zu erarbeiten, um auf der Basis des vorhandenen Datenmaterials eine Standardisierung der klinischen Normalentwicklung des kindlichen EEGs zu ermöglichen, die dem Pädiater eine computer-gestützte EEG-Diagnostik ermöglicht.

EEG-Parameter und Normbeschreibung

Ein Zusammenhang zwischen spektralen EEG-Parametern und Alter von der frühen Kindheit bis zur Jugend wurde bereits von John et al. [134], Gasser et al. [97] and Somsen et al. [277] nachgewiesen. Dominante Frequenz, Alpha-Amplituden und Synchronisationsgrad zwischen den neuronalen Verbänden nehmen im Wesentlichen in den ersten 10 Lebensjahren zu. Dabei sind diese Befunde in den einzelnen Hirnregionen unterschiedlich ausgeprägt, sodass es zu einer topographischen Differenzierung mit einer Betonung der hinteren Hirnabschnitte kommt. Übereinstimmend wurde bei der Berechnung der relativen, spektralen Power mit zunehmendem Alter eine Abnahme der langsamen Frequenzbandanteile bei gleichzeitigem Anstieg der schnellen Frequenzbandanteile beobachtet. Dieser Zusammenhang war in den parieto-okzipitalen Ableitungen am stärksten ausgeprägt. Die relative Alpha-Aktivität wurde deshalb als Indikator für die mentale Entwicklung herangezogen. Was die absolute, spektrale Power betrifft, wurde mit zunehmendem Alter größten Teils eine Abnahme der absoluten Aktivität gefunden. Bei den Kohärenzberechnungen wurde mit zunehmendem Alter ein genereller Anstieg der Kohärenzwerte festgestellt.

Verschiedene Frequenzbandanteile im Power- bzw. Leistungsspektrum nehmen also altersabhängig zu oder ab; ebenso wie die bandbezogene Kohärenz als Maß für die Synchronie zwischen zwei EEG-Kanälen. Für eine Normbeschreibung des kindlichen EEG wurden aus den Powerspektren und den IA-Verteilungen der EEG-Basisdaten und der Nacherhebung (s. Abb. 21) folgende altersspezifische Parameter berechnet (s. Kap. 3.1.1 und 3.1.2):

- Absolute Power bzw. Aktivität in μV^2 in den spektralen Frequenzbändern: Subdelta, Delta, Theta, Alpha, Beta I, Beta II
- Absolute Gesamtpower
- Relative Power bzw. Aktivität pro Frequenzband in %
- Peakfrequenz des Powerspektrums in Hz
- Peakamplitude in μV^2
- Dominante Amplitude der mittl. Amplitudenverteilung pro Frequenzband in μV
- Dominante Frequenz pro Frequenzband in Hz
- Kohärenz als frequenzabhängiges Korrelationsmaß zwischen 2 Kanälen

Die spektralen Frequenzbänder sind in Anlehnung an die klassischen Bänder (s. Kap. 3.1.1.3) wie folgt definiert:

Subdelta	> 0 - 1.2 Hz
Delta	> 1.2 - 3.5 Hz
Theta	> 3.5 - 7.4 Hz
Alpha	> 7.4 - 12.5 Hz
Beta I	> 12.5 - 19.6 Hz
Beta II	> 19.6 - 25.0 Hz

Für die Normbeschreibung des kindlichen EEGs wurden die spektralen Parameter der beiden fronto-zentralen Kanäle (F4-C4 und F3-C3) sowie der beiden parieto-okzipitalen Kanäle (P4-O2 und P3-O1) gemittelt.

In den folgenden Graphiken wird auszugsweise an Hand von Mittelwerten der maschinellen EEG-Parameter die EEG-Entwicklung von Neugeborenen bis zum Erwachsenenalter beschrieben, die im Wesentlichen mit den Befunden aus der Literatur übereinstimmt. Wie im Kapitel "Maschinelle Klassifikation" beschrieben, gelangten zur Auswertung nur Fälle mit der klinischen Diagnose "gesund" und dem EEG-Befund "normal" (Normdefinition 2, s. Abb. 21). Abbildung 30 zeigt die altersspezifische Entwicklung der absoluten, spektralen Power in den verschiedenen Frequenzbändern, die von der parieto-okzipitalen Hirnregion abgeleitet wurde.

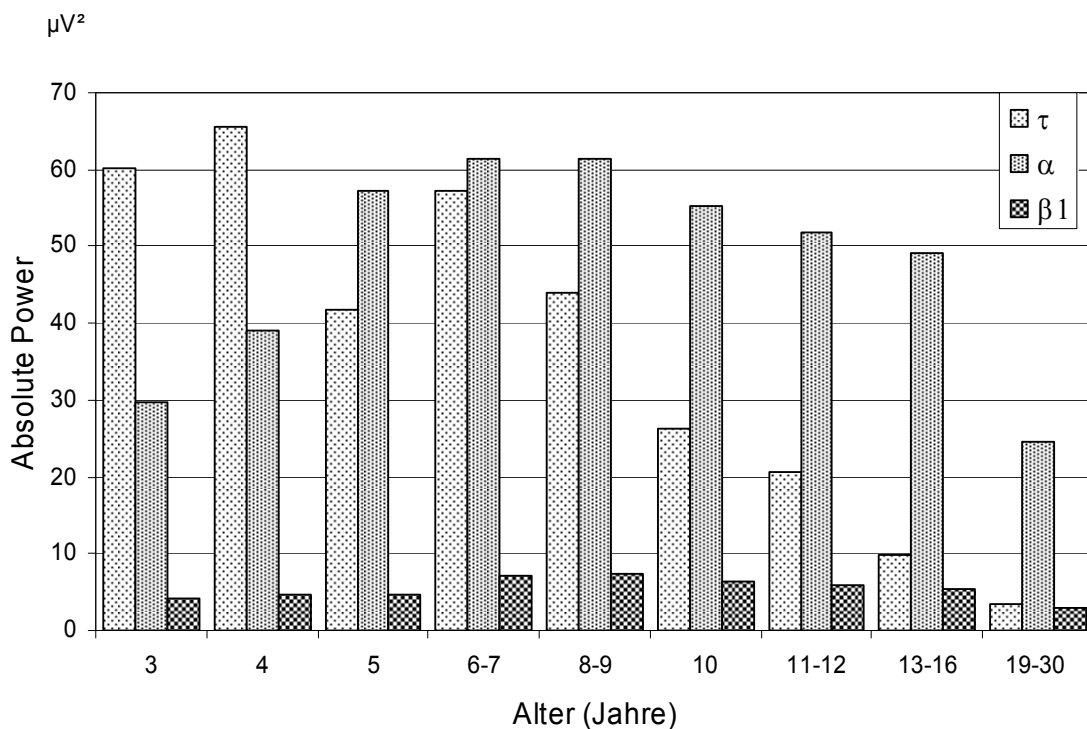


Abb. 30 Altersspezifische Entwicklung der absoluten, spektralen Theta-, Alpha- und Beta1-Power in μV^2 , abgeleitet von der parieto-okzipitalen Hirnregion. Vigilanzstadium: *wach, Augen geschlossen*. Die altersabhängigen Stichproben basieren auf der Normdefinition 2 (s. Abb. 21).

Dabei besteht im Alphaband bis zu 6. Lebensjahr zunächst ein deutlicher Anstieg der absoluten Power, danach nimmt diese bis zum Erwachsenenalter langsam ab. Bei der absoluten Theta-Power ist in diesem Zeitraum eine weitaus stärkere Abnahme zu beobachten, sodass die absolute Aktivität des Alphabandes diejenige des Thetabandes deutlich übersteigt. Die Relation nimmt also zugunsten des Alphabandes zu.

Der altersabhängige Verlauf der relativen, bandbezogenen Power über den parieto-okzipitalen Ableitungen ist in Abbildung 31 dargestellt. Besonders im Alphaband fällt ein starker Anstieg dieses Parameters auf, während im Thetaband ein inverses Verhalten vorliegt. Bereits im 5. Lebensjahr überwiegt die relative Alpha-Aktivität und nimmt bis zum Erwachsenenalter auf 55 % der Gesamtaktivität zu. Der klinische Rückschluss besteht darin, dass ab dem 5. Lebensjahr die relative Alpha-Power über dem parieto-okzipitalen Bereich überwiegt und damit zur dominanten Frequenz wird. Abbildung 32 veranschaulicht für die parieto-okzipitalen Ableitungen den altersabhängigen Verlauf der dominanten Frequenz, die als Peakfrequenz im Powerspektrum berechnet wurde. Dabei korreliert der starke Anstieg der Frequenz mit dem Verlauf der relativen Alpha-Power in Abbildung 31.

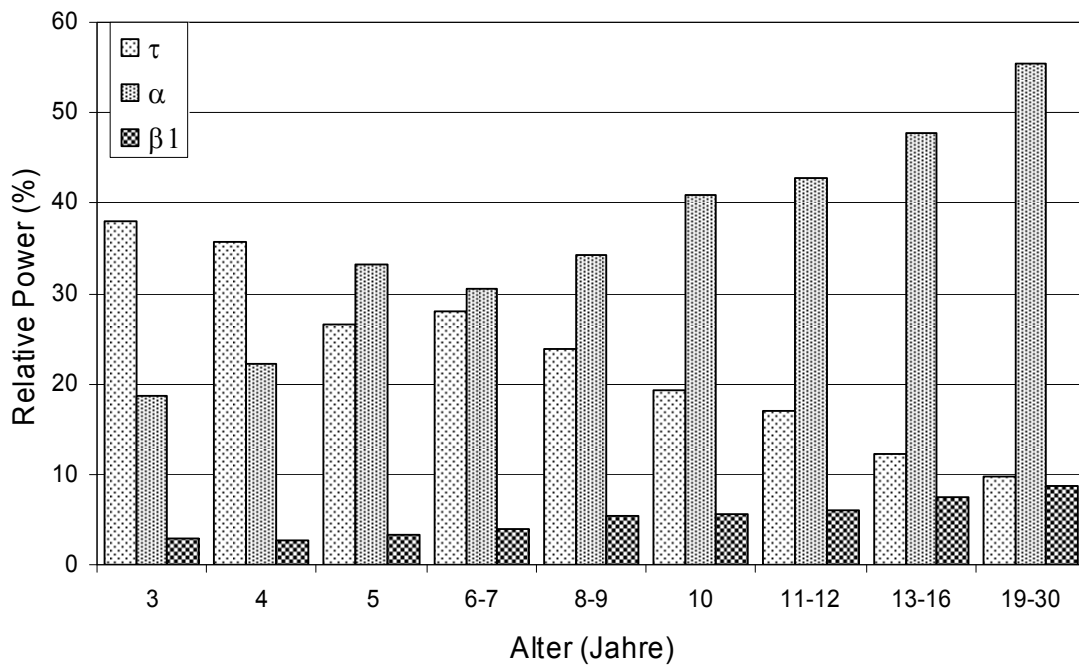


Abb. 31 Altersspezifische Entwicklung der relativen, spektralen Theta-, Alpha- und Beta1-Power in %. Ableitebedingungen wie in Abb. 30.

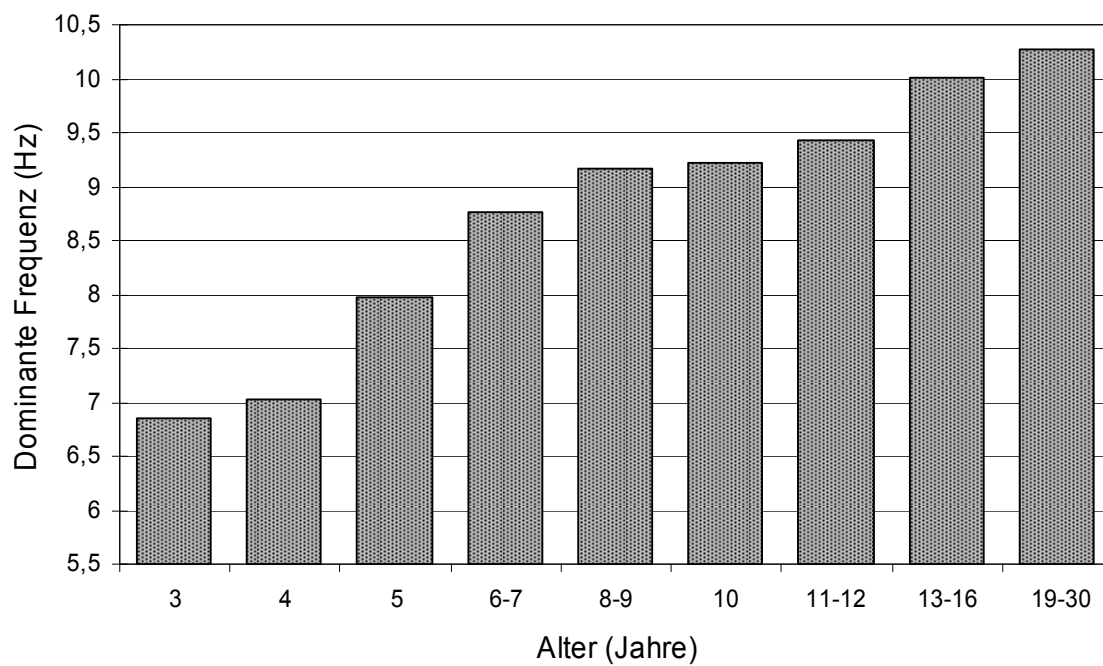


Abb. 32 Altersspezifische Entwicklung der dominanten Frequenz in Hz. Ableitebedingungen wie in Abb. 30.

Generell ist festzustellen, dass im Vergleich zu den fronto-zentralen EEG-Ableitungen oder den Ableitungen bei offenen Augen sowohl die absolute als auch relative Aktivität in der parieto-okzipitalen Hirnregion bei geschlossenen Augen am stärksten ausgeprägt ist. Deutliche reifungsabhängige Beziehungen zwischen den Hirnregionen wurden bei der Berechnung der interhemisphärischen Kohärenz rechts vs. links bei offenen Augen nachgewiesen (s. Abb. 33). Die neurophysiologische Interpretation besteht darin, dass die mit zunehmendem Alter ansteigenden bandbezogenen Kohärenzwerte ein Ausdruck der zunehmenden Synchronisation und Vernetzung der neuronalen Leitungsbahnen sind.

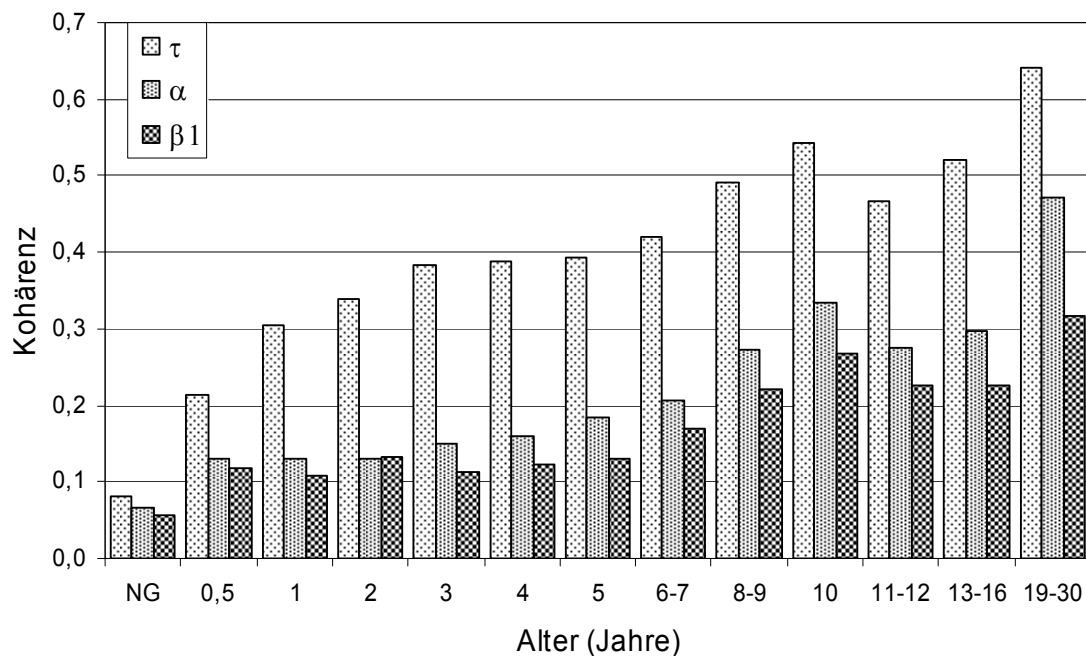


Abb. 33 Altersspezifische Entwicklung der interhemisphärischen Kohärenz bilateral fronto-zentral (F4-C4/F3-C3) bzw. des kohärenten Korrelationskoeffizienten im Vigilanzstadium: *wach, Augen offen* für das Theta-, Alpha- und Beta1-Band.

EEG-Normkurven

Für die Darstellung der Normalentwicklung des kindlichen EEG vom Neugeborenen bis zum Erwachsenenalter wurden pro Altersstufe EEG-Kurven von normalen, gesunden Kindern mit bestimmten Perzentilwerten aus der Merkmalsverteilung der altersspezifischen Stichprobe herangezogen. Als Merkmale wurden die über die beiden frontalen sowie

okzipitalen Ableitungen gemittelten Peakamplituden des Powerspektrums herangezogen (s. Kap. 3.3). Dabei wurden im Wachzustand bei geöffneten und bei geschlossenen Augen jeweils 3 Kategorien von EEG-Kurven definiert:

- retardiertes EEG des 10%-Perzentils (unterer Normbereich der Altersstufe)
- durchschnittliches EEG des 50%-Perzentils
- akzeleriertes EEG des 90%-Perzentils (oberer Normbereich)

Die maschinelle Zuordnung der EEG-Kurven in eine der drei Kategorien erfolgte mit dem in Kapitel (3.3) beschriebenen Verfahren. Damit ist ein optischer Vergleich möglich, der der üblichen Vorgehensweise des visuellen EEG-Befunders Rechnung tragen soll.

In Abbildung 34 (10%-Perzentil) und Abbildung 35 (90%-Perzentil) sind exemplarisch für die Altersgruppe der 11/12-jährigen Kinder jeweils 10-sec Abschnitte der maschinell ermittelten EEG-Normkurven dargestellt. In dieser Altersstufe haben die absolute und auch die relative Aktivität der langsamen Frequenzbandanteile bereits stark abgenommen, die der höheren Frequenzen zugenommen, was einen weiter sinkenden Theta/Alpha Quotienten zur Folge hat. Die starke Zunahme der Alpha-Aktivität drückt sich besonders im 90%-Perzentil EEG aus, das ausgeprägte, regelmäßige Alpha-Spindeln mit hohen Amplituden aufweist.

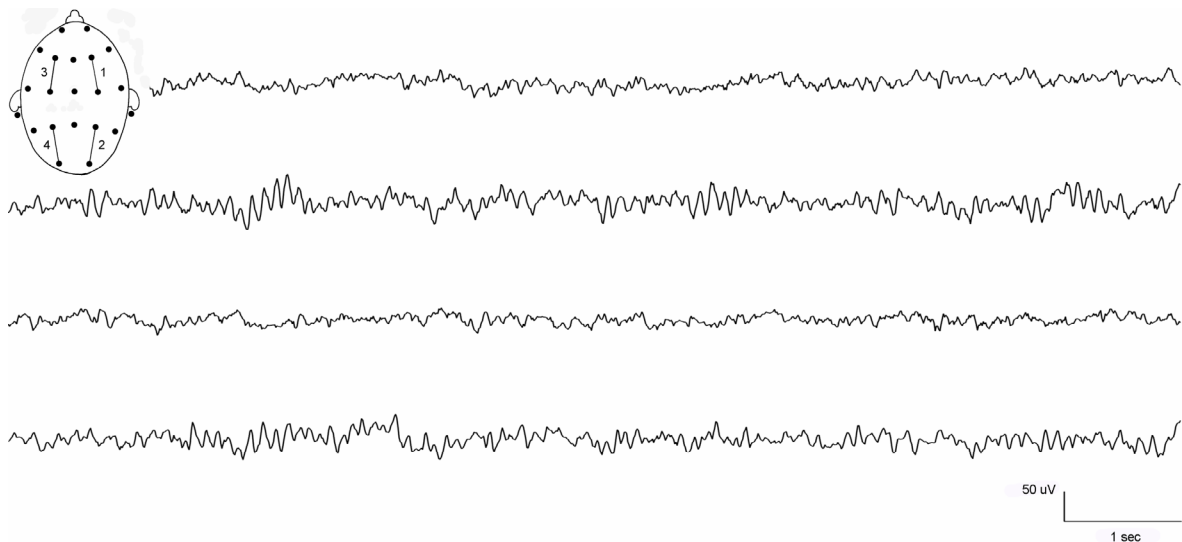


Abb. 34 10%-Perzentil EEG eines gesunden Kindes im unteren Normbereiches der Altersstufe 11-12 Jahre. Vigilanzstadium: wach, Augen geschlossen. Die oberste Kurve entspricht der fronto-zentralen Ableitung F4-C4 (Kanal 1), darunter folgen die parieto-okzipitale Ableitung P4-O2 (Kanal 2), die fronto-zentrale Ableitung F3-C3 (Kanal 3) und die parieto-okzipitale Ableitung P3-O1 (Kanal 4).

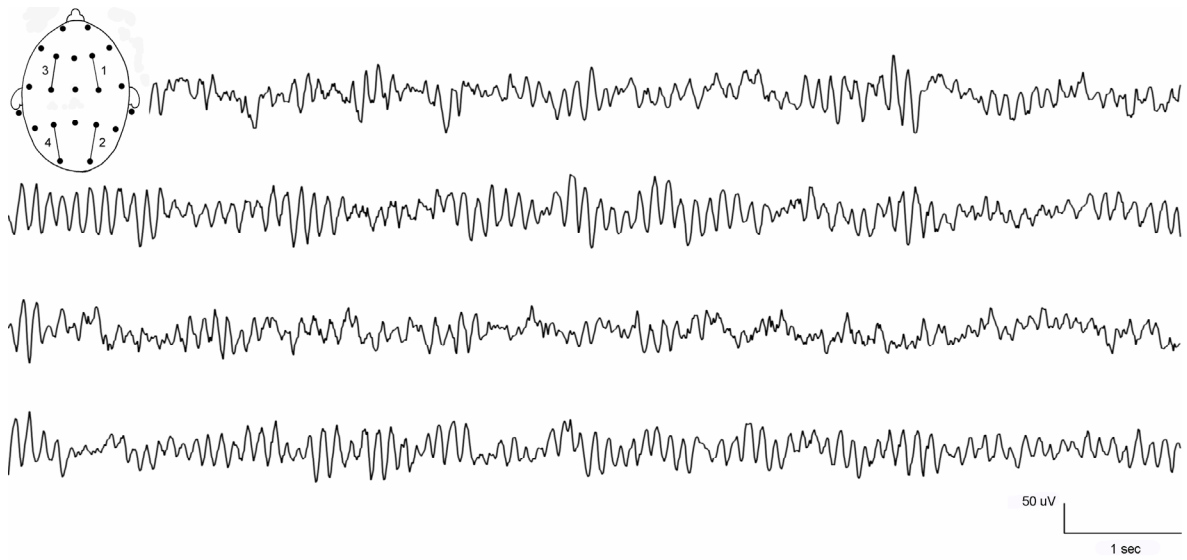


Abb. 35 90%-Perzentil EEG eines gesunden Kindes des oberen Normbereiches der Altersstufe 11-12 Jahre. Vigilanzstadium und Kanalzuordnung wie in Abb. 34.

4.1.1.2 Vigilanz und Schlaf

Vigilanz und Schlaf sind Begriffe, die den Bewusstseins- bzw. Funktionszustand des menschlichen Gehirns beschreiben und elektroenzephalographisch registrierbar sind. Dabei wird die bioelektrische Aktivität des Gehirns durch das EEG erfasst. In der klinischen Psychologie und Neurophysiologie wird mit dem Begriff "Vigilanz" hauptsächlich der tonische Wachheitsgrad, d.h. der Zustand der Reaktionsbereitschaft oder Aufmerksamkeit des zentralen Nervensystems bezüglich äußerer Reize beschrieben. Die Vigilanz hängt stark von der Müdigkeit (Vigilanzminderung) oder Anspannung (Vigilanzhöhung) des Organismus ab. Dabei spielen nach Kugler [156] im Tagesverlauf mehrfach auftretende Schwankungen der kortiko-subkortikalen Wechselbeziehungen und die Steuerung durch die *Formatio reticularis* im Hirnstamm [297] eine bedeutende Rolle. Eine systemische Definition der Vigilanz findet man bei Brisinski [39], der darunter einen Ordnungsbegriff für das "globale Funktionsniveau lebender Systeme" im Sinne von Head [116] versteht. In der Regel können mit Hilfe des EEG drei Stadien des Wachseins beim Erwachsenen unterschieden werden:

- der relaxierte Wachzustand (relaxed wakefulness) bei geschlossenen Augen mit spannungsniedrigen, unregelmäßigen, langsam frequenten Aktivitäten im EEG und Diffusion des Alpha-Rhythmus
- die wache Aufmerksamkeit (alert attentiveness) bei geschlossenen Augen mit synchronisierter EEG-Aktivität (okzipital betonter Alpha-Rhythmus)
- die starke Erregung (strong excited emotion) mit einer desynchronisierten, niedergespannten EEG-Aktivität im Betaband

Das formale Gegenstück zum Wachzustand ist der Schlafzustand, bei dem das aktive Bewusstsein nahezu "ausgeschaltet" ist. Der Übergang zwischen diesen beiden Bewusstseinszuständen verläuft nicht abrupt, sondern ist durch mehrere Zwischenstadien, die eine zunehmende Minderung des Bewusstseins bzw. eine zunehmende Schlaftiefe beschreiben, gekennzeichnet. Dabei werden die Schlaf-Wach-Phasen durch das Schlaf-Wachzentrum, das in der *Formatio reticularis*, speziell im Mittelhirn (Mesencephalon) des Hirnstammes lokalisiert ist [297] und durch weiter verschaltete thalamo-kortikale Regelkreise im Zwischenhirn (Diencephalon) gesteuert. Dieser phasenhafte Erholungsvorgang des Gehirnstoffwechsels beruht auf dem endogenen Tag-Nacht-Rhythmus des Zentralnervensystems, wobei der Hypothalamus eine entscheidende funktionelle Bedeutung für den circadianen Rhythmus hat [297]. Generell unterscheidet man beim Schlaf zwischen zwei Zuständen mit unterschiedlicher physiologischer Aktivität, nämlich REM-Schlaf und NREM-Schlaf, die einem periodischen Wechsel unterliegen (90-min Periodik). Die entsprechenden Steuerzentren befinden sich ebenfalls im Hirnstamm [137].

Die ersten Schlafableitungen wurden von Loomis et al. [178] im Jahre 1935 durchgeführt, die den Schlaf in 5 Stadien einteilten. Später wurde diese Einteilung von Rechtschaffen und Kales [234] modifiziert und durch Einführung des REM-Stadiums auf das international anerkannte Scoringssystem von 7 Schlafstadien erweitert. Untersuchungen des menschlichen Schlafes mit Hilfe des EEG sind nach wie vor von großer Bedeutung, insbesondere auf dem Gebiet der Schlaftiefenmessung in der Neuropharmakologie sowie bei Schlaf-Wachstörungen. Für solche Schlaftiefenmessungen sind polygraphische Registrierungen mit zusätzlichem Elektroofokulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) von bis zu 8 Stunden notwendig. Die für bestimmte medizinische Fragestellungen notwendige visuelle Befundung dieser Registrierungen durch mehrere Auswerter erfordert einen relativ hohen Zeitaufwand. Dabei wird sequentiell jeweils eine 30-sec EEG-Epoche der zeitlich simultanen Kurvenregistrierungen auf Papier einem bestimmten Schlafstadium zugeordnet. Die Codierung der Schlafstadien erfolgt in den meisten Fällen nach dem Scoring System von Rechtschaffen & Kales [234] mit folgenden elektrophysiologischen Kriterien:

Wachstadium	Das EEG beinhaltet Alpha-Aktivität (8-12/sec Wellen) und unterlagerte niedrigere, langsamere Wellen mit gemischten Frequenzen
Movement (MT)	EEG-Perioden mit Körperbewegungen (EMG)
Stadium 1 (Einschlafstadium)	relativ niedergespanntes, desynchronisiertes EEG mit gemischten Frequenzanteilen, langsame Augenbewegungen
Stadium 2 (leichter Schlaf)	niedergespanntes EEG mit gemischten Frequenzanteilen und zusätzlichen σ -Schlafspindeln (12-14/sec Wellen) sowie K-Komplexe
Stadium 3 (mittlerer Schlaf)	Auftreten von 2/sec Wellen oder langsamer in 20-50% der Epochendauer mit Amplituden $>75 \mu V_{ss}$
Stadium 4 (Tiefschlaf)	Auftreten von 2/sec Wellen oder langsamer in mehr als 50 % der Epochendauer mit Amplituden $>75 \mu V_{ss}$
Stadium 5 (REM-Schlaf)	EEG wie in Stadium 1, jedoch mit raschen, sakkadischen Augenbewegungen ("rapid eye movements"), die durch das EOG registriert werden. Visuell ist eine REM-Erkennung ohne EOG nicht ohne weiteres möglich. REM-Zyklen von ca. 90 min Länge mit 4-5-maliger Wiederholung während einer Nachtableitung

Maschinelle Bestimmung der Vigilanzstadien

Basierend auf einer voraussetzungsarmen, iterativen, sequentiellen Intervall-Amplitudenanalyse des EEG [292] wurde ein maschinelles Verfahren zur Quantifizierung kurzzeitiger Vigilanzschwankungen im Sekundenbereich entwickelt [294]. Das Verfahren folgt visuellen Abbildungsstrategien und erfasst neben der Hintergrundaktivität auch die unter- und überlagerten Frequenzbandanteile sowie Einzelereignisse. Die maschinelle Bestimmung der Vigilanzstadien erfolgte exemplarisch an einigen Versuchspersonen, von denen die parieto-okzipitale (Pz-O1), die okzipital-temporale (O1-T5) und die okzipitale (O1-O2) EEG-Ableitung nach dem Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2) verwendet wurden.

Merkmalsextraktion

Zur Merkmalsextraktion wurden die Maxima und Minima des EEG-Signales lokalisiert, wobei kleinere Amplituden- bzw. Frequenzschwankungen durch einstellbare Hysteresen (Schwellen), in unserem Fall $2 \mu\text{V}$ bzw. 50 Hz, unterdrückt wurden. Anschließend wurden aufgrund der zeitlich lokalisierten Extrema die Amplituden und Intervalle der Ganzwellen bestimmt. Aufgrund einer iterativen Vorgehensweise wurde der Vermessungsalgorithmus nicht nur auf die Basiskomponente, sondern auch auf unterlagerte Komponenten angewandt. Damit erfolgte eine stufenweise Extraktion unterlagerter Wellen. Für unsere Fragestellung war die 1. Iteration ausreichend. Mit Hilfe der extrahierten Intervalle und Amplituden wurden pro Zeitsegment und klinischem Frequenzband die Gesamtamplitude und Peakfrequenz der Amplitudensummenverteilung sowie der Belegungsindex in % der Wellen berechnet. Eine detaillierte Beschreibung der Verfahren liegt in Kapitel 3.1.2 vor.

Abbildung 36 zeigt für die 3 EEG-Merkmale - Belegungsindex, Gesamtamplitude, Peakfrequenz - die entsprechenden Zeitreihen, die von den ersten 15 Minuten einer EEG-Ableitung berechnet wurden. Dabei sind die Theta1- und Theta2- sowie die Alpha1- und Alpha2-Bänder zusammengefasst. Bei einer Segmentlänge von 1 sec sind jeweils 900 Messwerte dargestellt. Im linken Teil der Abbildung zeigen die Zeitreihen der Amplitude und des Belegungsindex einen relativ unruhigen, verrauschten Verlauf. Deutliche Trends sind nicht erkennbar, außer einigen Einzelereignissen, wie z.B. Arousal-Reaktionen. Auffallend ist hier für die parieto-okzipitale Ableitung die hohe Alpha-Amplitude am Anfang der Registrierung. Für eine weitere Verarbeitung, d.h. Klassifikation sind diese Zeitreihen in der vorliegenden Form nicht brauchbar und müssen deshalb gefiltert werden. Am zweckmäßigsten hat sich dabei ein autoregressives Filter 1. Ordnung mit einer Tiefpass-Charakteristik erwiesen (s. Kap. 3.7.2). Das Ergebnis ist im rechten Teil der Abbildung 36 dargestellt.

Durch die Filterung sind bestimmte Trends erkennbar, z.B. zeigen die Zeitreihen des Belegungsindex und der Amplitude ähnliche Verläufe. Auf der anderen Seite verhalten sich die Zeitreihen der Amplituden des Thetabandes gegenüber denen des Alphabandes gegenseitig, d.h. hohe Theta-Amplitude hat eine niedrige Alpha-Amplitude zur Folge und umgekehrt. Das gleiche gilt für die Zeitreihen des Belegungsindex. Obwohl bei der gefilterten Darstellung der Zeitreihen in den beiden Frequenzbändern Interaktionen zwischen den EEG-Merkmalen bestehen, sind kurzzeitige Vigilanzschwankungen im EEG visuell nur schwer zu erfassen und zuzuordnen.

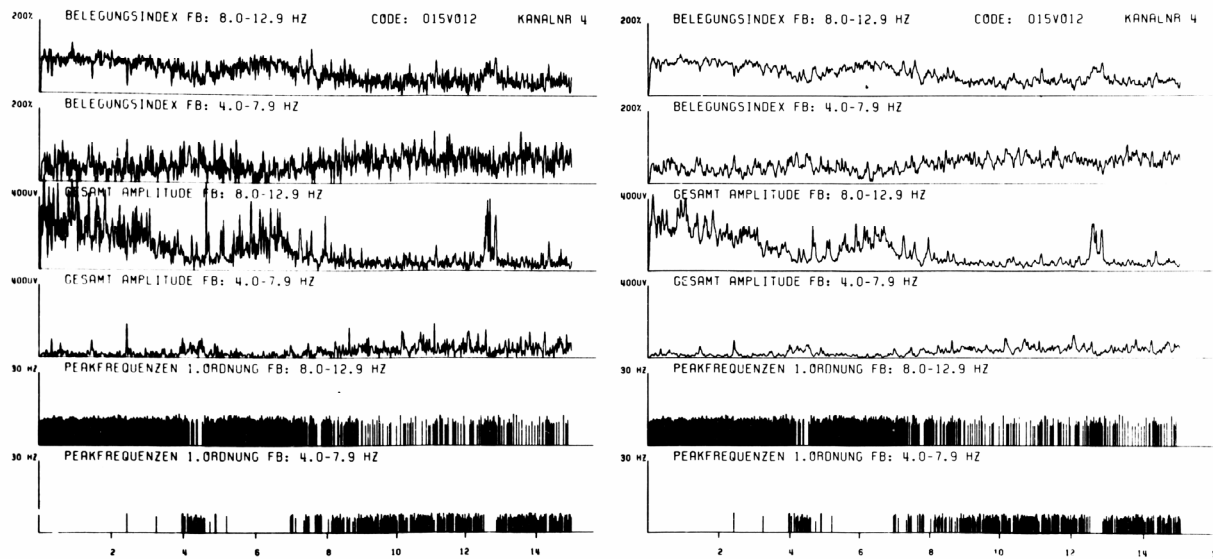


Abb. 36 Zeitreihen für Belegungsindex, Gesamtamplitude und Peakfrequenz im Theta- (Zeilen 2,4,6) und Alfaband (Zeilen 1,3,5), berechnet für die ersten 15 Minuten einer EEG-Ableitung aus der parieto-okzipitalen Hirnregion (Pz-O1). Die Segmentlänge beträgt 1 sec. Rechter Teil der Abbildung: gefilterte Zeitreihen mit einem autoregressiven Filter 1. Ordnung (aus [294]).

Klassifikation

Der erste Schritt bestand darin, die Merkmale der Zeitreihen zu kategorisieren, wobei die von Kugler [156] standardisierte Einteilung der Vigilanz in definierte Stadien verwendet wurde (s. Tab. 7). In diesem Schema ist dargestellt, welche EEG-Merkmale eines Analysesegmentes den Vigilanz- bzw. Schlafstadien A0, A1, ... C2 entsprechen. Auf der linken Seite stehen die verschiedenen Bewusstseinszustände von der Wachheit über Subvigilanz bis zum leichten Schlaf, daneben die entsprechenden Vigilanzstadien mit den dazugehörigen EEG-Mustern. Ganz rechts die Kriterien der maschinellen Analyse, wobei als Referenzwert für die Amplitude der Mittelwert der 1. Minute einer Ableitung dient.

Abbildung 37 zeigt den Gesamtablauf der maschinellen Analyse. Nach der A/D-Wandlung einer 30-min EEG-Epoche mit einer Abtastrate von 2 ms wird die digitalisierte EEG-Kurve einer Merkmalsextraktion, wie vorher beschrieben, zugeführt. Als Ergebnis erhält man pro Merkmal jeweils 7 Zeitreihen (entsprechend den 7 klinischen Frequenzbändern), womit schließlich über ein Bool'sches Entscheidungsnetzwerk das Vigilanzstadium für das jeweilige EEG-Segment bestimmt wird.

Bewusstseins- zustand	Sta- dium	Kriterien der visuellen EEG-Auswertung		Kriterien der maschinellen Auswertung
		Haupt- kriterium	Reaktion	
Wachheit	A0	α occipitale Aktivität	vis. Blockade- reaktion (VBR)	α Amplitude >80 % d. Referenzamplitude α Belegungsindex >90 %, α Peakfrequenz existent
Subvigilanz	A1	α Diffusion	VBR verringert	α Amplitude 60-80 %, Belegungsindex >70 % α Peakfrequenz existent
	A2	α niedrig, spärlich, langsam θ niedrig	VBR paradox	
Schläfrigkeit	B0	θ niedrig α vereinzelt	VBR fehlt	θ Amplitude 50-175 %, θ Peakfrequenz existent
	B1	θ niedrig bis mittelhoch	niedrige Vertexwellen	θ Amplitude >50-200 %, θ Peakfrequenz existent
	B2	θ mittelhoch σ spärlich	hohe Vertex- wellen	θ Amplitude >200-230 %, θ Peakfrequenz existent
Leichter Schlaf	C0	θ hoch, 30% d. EEG-Epoche		θ Amplitude >230 %, θ 1 Belegungsindex 30-60 %, θ Peakfrequenz existent
	C1	θ hoch, 50% d. EEG-Epoche	K-Komplexe	θ Amplitude >230 %, θ 1 Belegungsindex 60-80 %, θ Peakfrequenz existent
	C2	θ hoch, lang- sam, kontin.		θ Amplitude >230 %, θ 1 Belegungsindex >80 %, θ Peakfrequenz existent

Tab. 7 Einteilung der Vigilanzstadien nach Kugler [156] entsprechend den Kriterien der visuellen und maschinellen Analyse

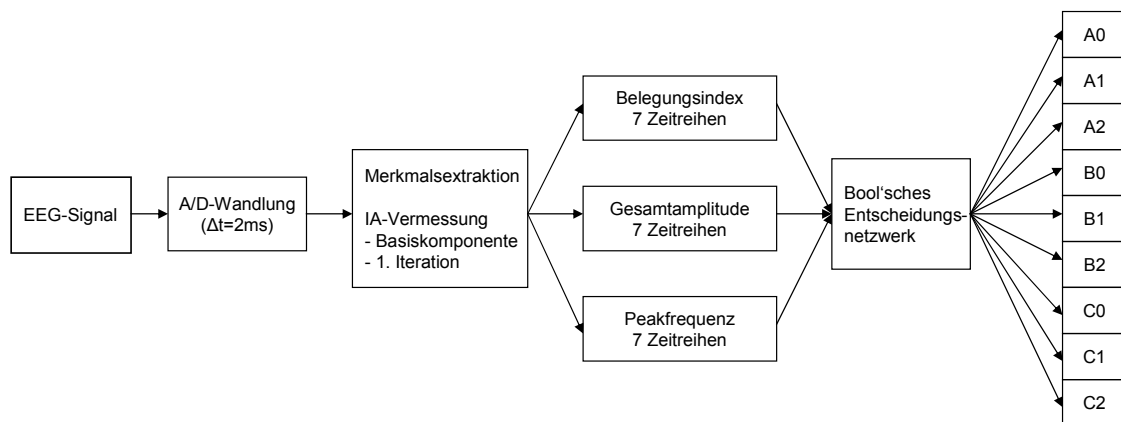


Abb. 37

Gesamtablauf der maschinellen Bestimmung der Vigilanzstadien.

Ergebnisse und Diskussion

Die maschinell bestimmten Vigilanzstadien werden über die Zeit in Inkrementen von 1 sec in Form eines sogenannten Vigilosomnogrammes dargestellt. Abbildung 38 zeigt für die ersten 30 Minuten der gleichen EEG-Registrierung wie in Abbildung 36 und zwar für die parieto-okzipitale, okzipital-temporale and okzipitale Ableitung den entsprechenden Computer-Plot. In den ersten 2 Minuten der parieto-okzipitalen Ableitung ist ein rascher Wechsel zwischen den Stadien A0 und A1 zu beobachten, der dem Zustand wechselnder Vigilanz entspricht, gefolgt von einem kurzdauernden, leichten Schlaf in der 4. Minute (C1). Ab der 7. Minute treten Übergänge von A- nach B-Stadien auf. Ab der 9. Minute

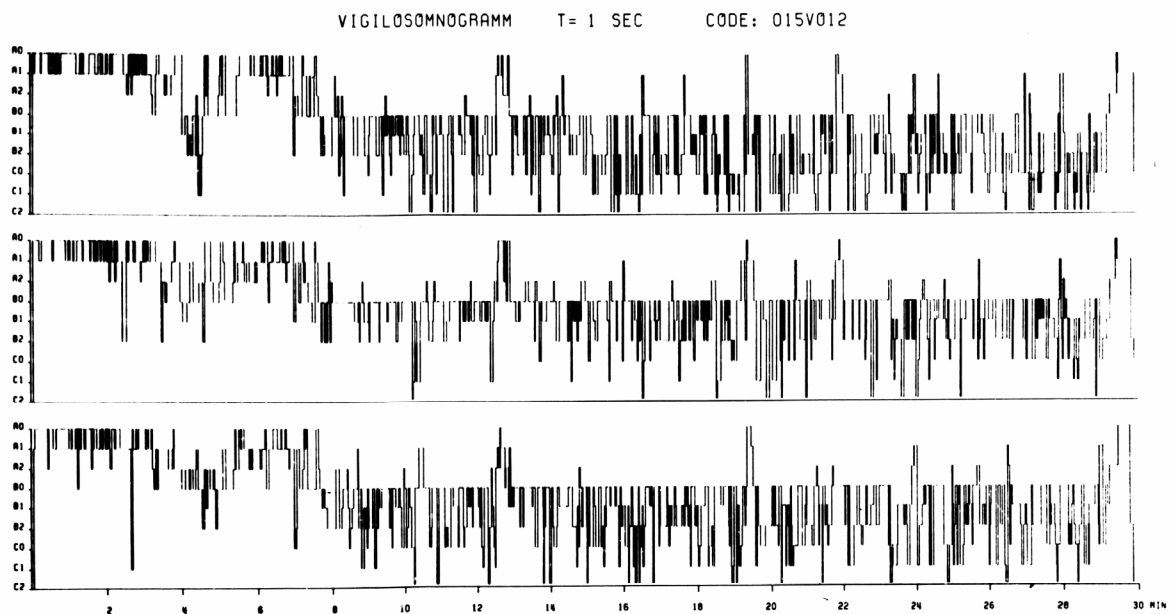


Abb. 38 Computer-Plot eines Vigilosomnogrammes, berechnet für die ersten 30 Minuten der EEG-Registrierung des gleichen Probanden wie in Abb. 36 mit der parieto-okzipitalen (Pz-O1, oberster Plot), der okzipital-temporalen (O1-T5, mittlerer Plot) und der okzipitalen (O1-O2, unterster Plot) Ableitung. Ordinate: Vigilanzstadien A0 bis C2. Abszisse: Zeit in Inkrementen von 1 s (aus [294]).

treten auch die C-Stadien des leichten Schlags auf, wobei aber die B-Stadien dominieren. Der Wachzustand bzw. die Subvigilanz wird nur noch selten erreicht.

In Abbildung 39 wird an der parieto-okzipitalen Ableitung der gleichen EEG-Registrierung demonstriert, wie sich bei zunehmender Segmentlänge der Informationsverlust, bedingt durch den segmentalen Summationsprozess, auf das Vigilanzprofil auswirkt. Am oberen

Bildrand ist das Vigilanzprofil für 2-sec Segmente dargestellt, darunter folgen die Profile für 5 und 10 Segmente. Es zeigt sich, dass mit zunehmender Segmentlänge immer weniger Vigilanzstadien richtig erkannt wurden. Aufgrund des zunehmenden Informationsverlustes traten immer häufiger Fehlklassifikationen auf, die im Vigilanzprofil als fehlende Werte (drop-outs) repräsentiert sind.

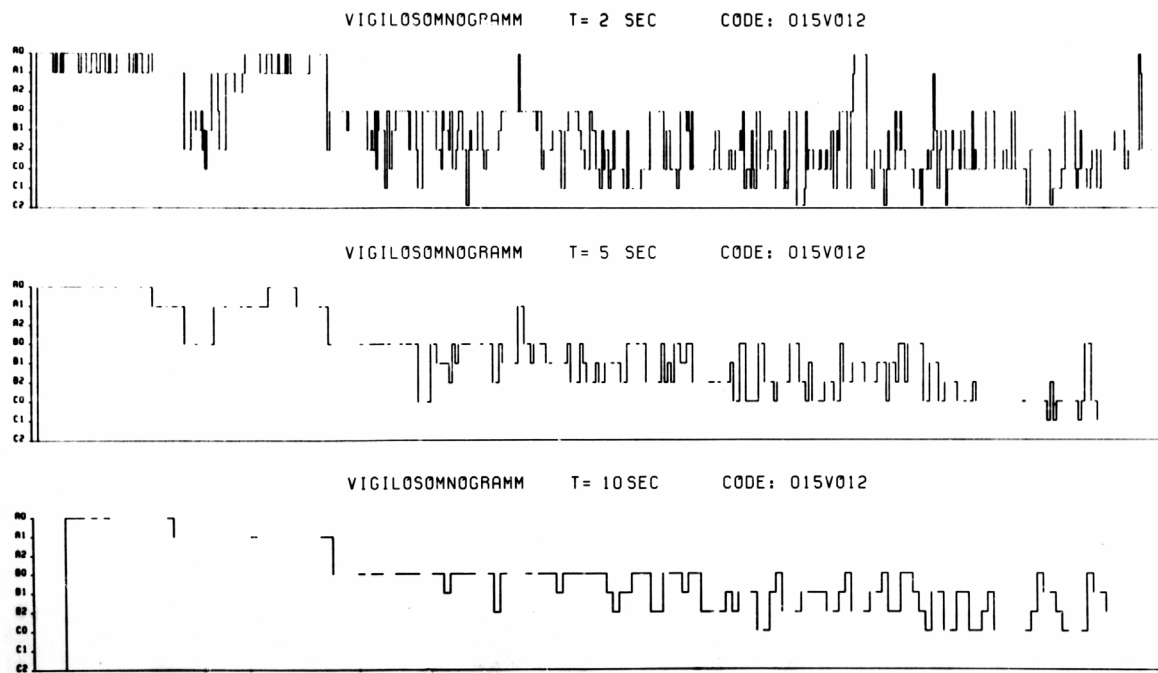


Abb. 39 Abhängigkeit des Vigilanzprofils von der Segmentlänge (2, 5 und 10 sec), demonstriert an der parieto-okzipitalen EEG-Ableitung des gleichen Probanden wie in Abb. 38. Mit zunehmender Segmentlänge nimmt auch der Informationsverlust zu und es treten immer häufiger Fehlklassifikationen, d.h. drop-outs auf (aus [294]).

Abbildung 40 zeigt für die ersten 10 Minuten der gleichen EEG-Ableitung wie in Abbildung 36 einen Vergleich zwischen visueller und maschineller Auswertung. Die stark geplottete Kurve stellt die Ergebnisse der visuellen Auswertung in 10-sec Abschnitte dar, die dünn geplottete Kurve das maschinell erstellte Vigilanzprofil in Inkremente von einer Sekunde. Insgesamt ist eine gute Übereinstimmung festzustellen, auch wenn bei der maschinellen Auswertung zahlreiche Vigilanzwechsel auftreten, die durch die gröbere Zusammenfassung der visuellen Auswertung nicht wiedergegeben werden. Hierbei zeigt sich ein wesentlicher Unterschied der automatischen zur visuellen Analyse. Durch die hohe Auflösung der automatischen Analyse von 1 sec werden auch kurzzeitige Vigilanzschwankungen erfasst. Eine entsprechende visuelle Auswertung mit gleicher Auflösung wäre vom

zeitlichen Aufwand bei einer großen Anzahl von EEG-Registrierungen kaum durchführbar und darüber hinaus der interindividuellen Schwankungsbreite des jeweiligen Auswerters unterworfen.

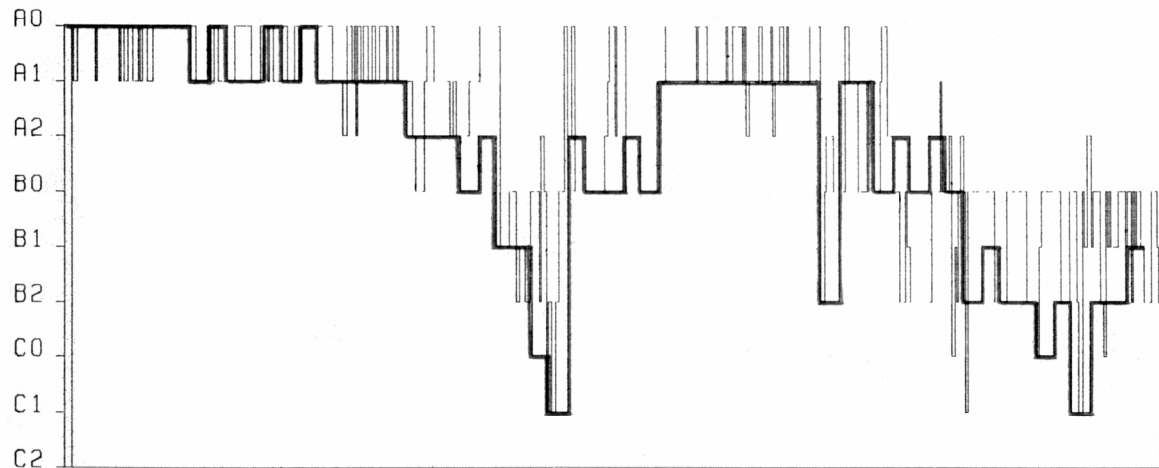


Abb. 40 Vigilanzprofile der visuellen (starke Linien in 10-sec Abschnitte) und maschinellen Auswertung (dünne Linien in 1-sec Inkremente), erstellt für die ersten 10 Minuten der parieto-okzipitalen EEG-Ableitung des gleichen Probanden wie in Abb. 36.

Maschinelle Bestimmung der Schlafstadien

Erste Verfahren zur automatischen Auswertung von Nachtschlaf-EEGs, die zur Merkmalsextraktion eine Amplitudenintegration im Zeitbereich verwenden, wurden von Agnew et al. [9] sowie Kripke & Bert [155] beschrieben. Weitere Zeitbereichsmethoden, die auf der Erkennung bestimmter EEG-Schlafmuster basieren, wurden von Maulsby et al. [199] und Smith et al. [276] publiziert. Die von Itil et al. [126] und Roessler et al. [238] angegebene Schlafstadienklassifikation beruhte auf einer periodische Analyse der EEG-Daten. Parallel dazu wurden spektralanalytische Verfahren entwickelt [136,165], wobei für die Klassifikation die Power- oder Leistungsspektren herangezogen wurden.

Das Ziel des hier vorgestellten *autoregressiven* Verfahrens besteht darin, ein vollständiges Mustererkennungssystem zu entwickeln, mit dem alleine durch die Analyse eines 6-kanaligen EEGs eine zuverlässige Schlafstadienklassifizierung, auch in Echtzeit, mit hoher Erkennungsrate möglich ist. Entsprechende Vorarbeiten sind in [197,224] beschrieben. Die meisten, auf dem Markt erhältlichen Systeme benötigen noch zusätzliche polygraphische Ableitungen wie das EOG und EMG. Bei dem hier vorgestellten System wird das mehr-

kanalige EEG jeweils für eine 30-sec Epoche durch ein autoregressives Modell bzw. ein lineares Prädiktionsmodell 9-ter Ordnung beschrieben. Die Koeffizienten des kanalweise angewandten autoregressiven Modells bilden die Komponenten des Mustervektors. Nach einer linearen, nichtorthogonalen Transformation (s. Kap. 3.2.1) wird dieser Mustervektor mit Hilfe eines gewichteten Euklid'schen Klassifikators (s. Kap. 3.2.2.3) und einer entsprechenden Lernstichprobe einem der sieben Schlafstadien zugeordnet. Die klassifizierten Schlafstadien werden in Form eines Hypnogrammes (Schlafprofils) dargestellt.

Dieses Erkennungssystem wurde speziell für Kinder im Alter von 7 bis 13 Jahren entwickelt. Ein derartiges automatisches Auswertungsprogramm war für diese Altersgruppe bisher nicht verfügbar. Darüber hinaus bestand auch ein relativer Mangel an Normdaten für das Schlaf-EEG dieser Altersgruppe. Deshalb war es das weitere Ziel dieser Studie, erste Normdaten zu gewinnen, die Schlafanalyse von Kindern im Schulalter zu automatisieren und für die klinische Routine zugänglich zu machen. Dabei könnte dieses System als Grundlage für die Untersuchung von Kindern mit Schlafstörungen oder neurologischen Erkrankungen dienen.

Probanden und EEG-Ableitungen

Das Untersuchungsmaterial bestand aus 15 Nachtableitungen eines 6-kanaligen EEGs von 15 schulpflichtigen Kindern aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München. Die Ableitungen erfolgten nach dem Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2) mit folgenden 6 bipolaren Montagen:

- Kanal 1: F4-C4 (fronto-zentral rechts)
- Kanal 2: C4-P4 (zentral-parietal rechts)
- Kanal 3: P4-O2 (parietal-okzipital rechts)
- Kanal 4: F3-C3 (fronto-zentral links)
- Kanal 5: C3-P3 (zentral-parietal links)
- Kanal 6: P3-O1 (parietal-okzipital links)

Die ausgewählten Kinder litten an verschiedenen Kinderkrankheiten; sie waren aber frei von neurologischen Störungen und entsprachen den Kriterien von Petersen & Eeg-Olofsson [219]. Ebenso zeigte das Wach- und Schlaf-EEG in den vorangegangenen Kontrolluntersuchungen keine pathologischen Graphoelemente. Insgesamt wurden 12789 EEG-Epochen mit einer Dauer von 30 sec nach dem von Rechtschaffen & Kales [234] angegebenen Scoring System visuell befundet und jeweils entsprechend den 7 Schlafstadien: S1, S2, S3, S4, REM, Wach und Movement (MT) codiert. Tabelle 8 zeigt die relativen Übergangshäufigkeiten zwischen 2 verschiedenen Schlafstadien entsprechend der

visuellen Befundung von 15 Nächten. Dabei fällt auf, dass die Übergänge S1 - S2 mit 16.5 %, W - S1 mit 14 % und MT - S1 mit 62.4 % relativ häufig, die Übergänge S1 - S4, S2 - S4, S3 -REM, S3 - WACH sowie S4 - REM, S4 - WACH und REM - S3, REM - S4, WACH - S3, WACH - S4, WACH - MT, MT - S4 überhaupt nicht auftreten.

Die auf Analogband aufgezeichneten EEG-Signale wurden mit einer Abtastrate von 10 msec digitalisiert.

Von	Gesamtanzahl	Nach						
		S1	S2	S3	S4	REM	W	MT
S1	1366	74.5	16.5	0.3	-	4.0	1.6	1.6
S2	5611	1.4	92.2	2.6	-	1.0	0.1	1.2
S3	1127	1.6	9.6	77.3	9.0	-	-	1.0
S4	1839	0.4	0.1	4.5	93.5	-	-	0.5
REM	2327	2.6	0.4	-	-	92.7	0.3	1.4
W	350	14.0	0.3	-	-	0.6	83.7	-
MT	170	62.4	7.6	1.8	-	3.5	5.9	13.5

Tab. 8 Relative Häufigkeiten in % der Übergänge zwischen zwei Schlafstadien entsprechend der visuellen Auswertung von 15 Kurven Nachtschlaf-EEG.

Merkmalsextraktion

Die relativ hohe Anzahl von Messwerten nach der Digitalisierung - pro Kanal: 3000 Werte x 6 Kanäle = 18000 Werte - war für eine maschinelle Klassifikation unbrauchbar. Als geeignetes Verfahren zur Merkmalsextraktion mit hoher Datenreduktion bot sich die lineare Prädiktionsanalyse an, die durch ein autoregressives Modell bzw. Filter beschrieben wird. Das Prinzip dieses Verfahrens besteht darin, nicht unmittelbar aus der vorgegebenen EEG-Kurve Parameter maschinell herauszumessen, sondern die EEG-Zeitreihe unter Annahme bestimmter Statistiken zu simulieren. Nach dieser Methode können mit Hilfe der Autokorrelationen Koeffizienten a_1, a_2, \dots, a_p bestimmt werden, sodass für jeden Signalwert zum Zeitpunkt t eine optimale Schätzung mit Hilfe von Signalwerten zu früheren

Zeitpunkten berechnet werden kann. Aus Stabilitätsgründen wurde anstelle der *Autokorrelationsmethode* die so genannte *lattice* Formulierung verwendet. Dabei wurden als Modellparameter die *reflection* Koeffizienten bzw. partiellen Korrelationskoeffizienten berechnet, aus denen die Prädiktor- bzw. autoregressiven Koeffizienten abgeleitet werden können. Nähere Einzelheiten sind in Kapitel 3.1.3 beschrieben.

Erste Untersuchungen mit dem vorhandenen Datenmaterial ergaben, dass bei Verwendung der *reflection* Koeffizienten die Anzahl der Ausreißer erheblich reduziert war. Darüber hinaus wurden Optimierungsuntersuchungen bezüglich der Ordnung des Modells durchgeführt, wobei sich bei einem Abbruchkriterium bezüglich der Güte des Verfahrens von 5 % ein Ordnungsparameter von $p=6$ und von 3 % ein Parameter von $p=9$ ergab. Somit wurden bei Anwendung eines autoregressiven Modells 9. Ordnung auf eine 6-kanaliges EEG-Epoche von 30 sec $6 \times 9 = 54$ *reflection* Koeffizienten erhalten. Dies bedeutet eine hohe Datenreduktion mit einem Faktor von über 300.

Varianzanalysen

Um sich einen ersten Überblick über die Trennbarkeit der vorher definierten Schlafstadien mit Hilfe der extrahierten Merkmalen zu verschaffen, wurden auf die Merkmalssätze jeder Nachtschlaf EEG-Ableitung univariate Varianzanalysen angewandt. Dabei zeigte sich, dass für die *reflection* Koeffizienten des linearen Prädiktionsmodells die Varianz innerhalb der Gruppen erheblich reduziert war. Daher wurden die weiteren Berechnungen mit diesen Koeffizienten durchgeführt. Abbildung 41 zeigt für den 2. *reflection* Koeffizienten des 4. Kanals die gruppenspezifischen Verteilungen für jedes Schlafstadium. Bemerkenswert ist der hohe F-Wert von 439.15 für dieses Merkmal, der für eine sehr gute Separierung der Schlafstadien spricht. Dabei konnte die Nullhypothese der Gleichheit der Mittelwerte auf einem sehr hohen Signifikanzniveau abgelehnt werden ($p < 0.0001$). Bei Betrachtung der Mittelwerte der Schlafstadien S1 bis S4 zeigt sich deutlich, dass die Koeffizienten mit zunehmender Schlaftiefe immer positiver werden.

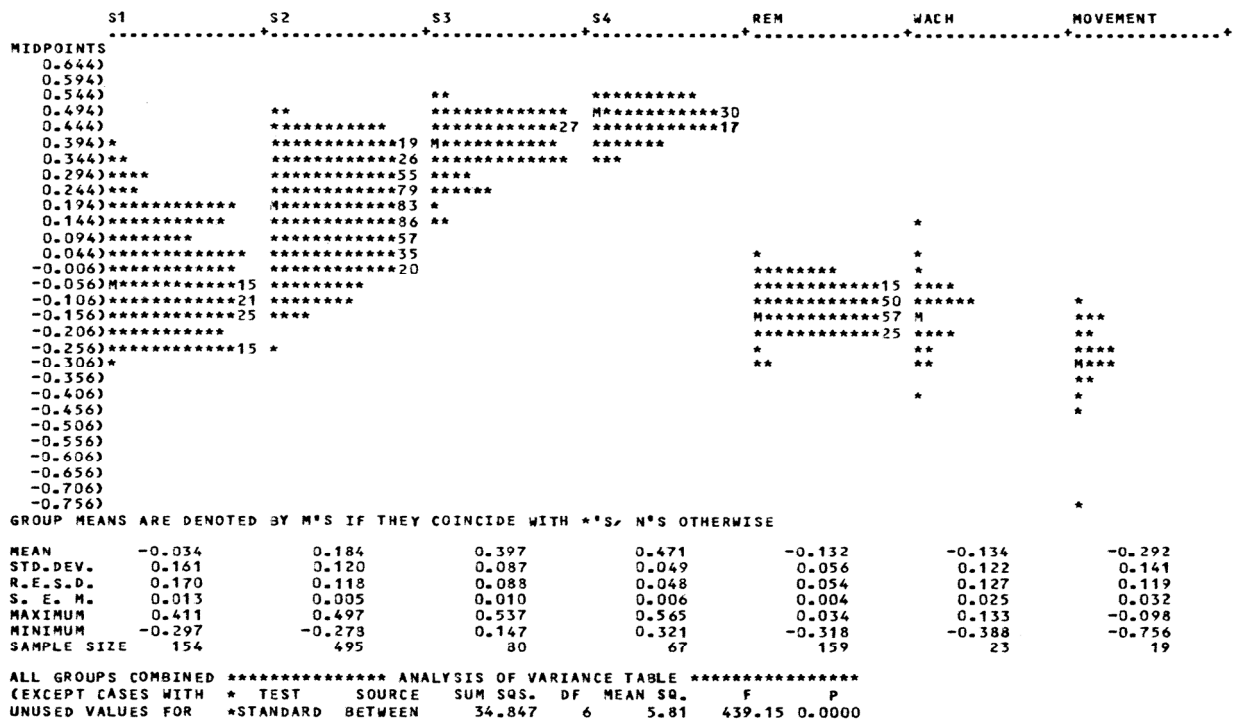


Abb. 41 Univariante Varianzanalyse für den 2. *reflection* Koeffizienten des 4. Kanals bei Verarbeitung von 997 Epochen einer Nachtschlaf EEG-Ableitung.

Dimensionsreduktion

Für die Anwendung von Klassifikationsverfahren, insbesondere der linearen Diskriminanzanalyse, ist die relative hohe Anzahl von Parametern ungünstig. Deshalb wurde für jede Nachtschlaf EEG-Ableitung nach Datenbereinigung eine klassenspezifische Dimensionsreduktion (*Loève-Karhunen* (LK) Transformation, s. Kap. 3.2.1) auf den Parametersatz der 54 *reflection* Koeffizienten angewandt. Dabei wurde die Transformationsmatrix aus dem Gesamtkollektiv von 15 Nächten berechnet. Diese Transformation hat sich schon bei der Altersklassifikation von EEG-Daten bewährt. Somit ergibt sich ein neuer Merkmalsvektor mit $k-1=6$ Komponenten, wobei k die Anzahl der Klassen bzw. Schlafstadien ist.

Lineare Diskriminanzanalyse

Für einer weiteren Überprüfung der Trennbarkeit der Schlafstadien mit Hilfe der transformierten *reflection* Koeffizienten wurden auf die Merkmalsätze von jeder Nachtschlaf EEG-Ableitung eine *lineare, schrittweise Diskriminanzanalyse* mit fallabhängigen a-priori Wahrscheinlichkeiten angewandt (s. Kap. 3.2.2.2). Tabelle 9 zeigt für 15 Nachtableitungen

die einzelnen Kreuzklassifikationsraten, wobei Trefferraten zwischen 85.4 % und 93.1 % erzielt wurden. Dabei war beim Vergleich der Klassifikationsraten - einerseits abgeleitet von den transformierten autoregressiven Koeffizienten aus der *Autokorrelationsmethode* und andererseits abgeleitet von den transformierten *reflection* Koeffizienten - eine Erhöhung von bis zu 4 % zu beobachten.

Proband/Nacht			Klasse								Kreuzklassifikationsrate (%)
Nr.	Alter (J)	Sex	S1	S2	S3	S4	REM	W	MT	alle Klassen	
1	10	w	113	436	100	48	203	25	13	938	87.8
2	7	m	94	93	35	160	59	21	5	467	86.7
3	12	m	154	495	80	67	159	23	19	997	86.6
4	11	m	70	161	71	19	48	42	8	419	87.1
5	12	m	49	370	75	126	53	11	21	705	87.1
6	12	m	74	463	28	158	89	13	34	859	93.1
7	13	w	110	354	47	95	252	14	8	880	87.0
8	8	m	48	304	70	205	196	9	8	840	85.4
9	11	m	113	396	55	123	174	-	9	870	87.8
10	11	m	121	407	91	95	195	20	-	929	89.0
11	10	w	25	458	84	146	164	28	-	905	89.7
12	13	m	37	481	88	175	152	9	-	942	91.2
13	11	m	47	414	99	121	165	-	13	859	92.0
14	12	w	160	247	33	117	130	93	10	790	85.4
15	9	w	58	357	94	94	185	30	8	826	91.4
Gesamt			1273	5436	1050	1749	2224	338	156	12226	88.5

Tab. 9 Besetzungshäufigkeiten und Klassifikationsraten der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse für die 7 Schlafstadien bei 15 Probanden. Fallabhängige a-priori Wahrscheinlichkeiten. Rechts: Kreuzklassifikationsraten der 6 LK-transformierten *reflection* Koeffizienten. Wegen fehlender Besetzungen ergeben sich für die Probanden 9 bis 13 nur 5 Parameter.

Die Ergebnisse zeigen, dass diese transformierten Koeffizienten sehr gut für eine Schlafstadienklassifikation und für den Aufbau einer Lernmatrix geeignet sind. Für diesen Zweck wurden die klassenspezifischen Mittelwerts- und Varianzvektoren des Gesamtkollektivs der 15 Nächte abgespeichert. Dieser Datensatz wurde später als Referenz für die Zuordnung von neuen Fällen in eines der 7 Schlafstadien herangezogen.

In Abbildung 42 wird für die LK-transformierten autoregressiven Koeffizienten am Beispiel eines Nachtschlaf-EEGs gezeigt, wie sich die einzelnen Schlafstadien im Merkmalsraum statistisch verteilen. Bemerkenswert ist, dass Stadium 1 zentral gruppiert ist und dass die Stadien 3 und 4 relativ abseits liegen. Die bei einem Schläfer zu beobachtende normale Schlafsequenz, die ausgehend vom Wachstadium zum Stadium S1 und dann über S2 und S3 nach S4 führt, kann auch in diesem Scatterdiagramm verifiziert werden. Bestimmte Übergänge von Schlafstadien sind dabei ausgeschlossen.

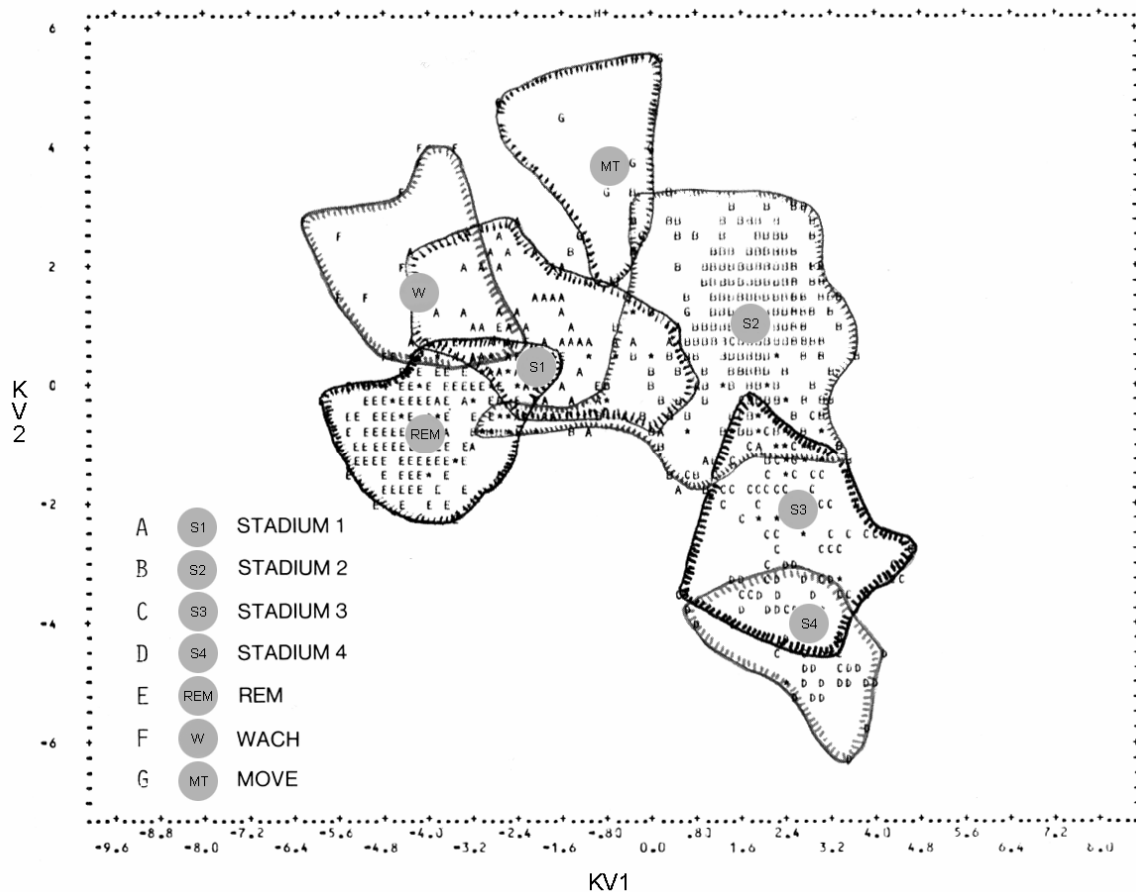


Abb. 42 Scatterdiagramm der ersten beiden kanonischen Variablen der LK-transformierten autoregressiven Koeffizienten nach der Autokorrelationsmethode, abgeleitet von dem Nachtschlaf-EEG Nr. 1. Die Kreise stellen die Zentren der einzelnen Cluster dar.

Aus der Anordnung der Cluster kann ein Modell der möglichen Übergänge zwischen 2 Schlafstadien abgeleitet werden, das in Abbildung 43 dargestellt ist. Es zeigt die häufigen und weniger häufigen Übergänge, die mit den visuell beobachteten Übergängen von Tabelle 8 und den Klassifikationsmatrizen der Diskriminanzanalyse gut übereinstimmen. Dabei fällt auf, dass Schlafstadien, die bei der visuellen Analyse häufig aufeinander folgen, aufgrund ihres ähnlichen Kurvenbildes auch häufig miteinander verwechselt werden. Schlafstadienübergänge, die bei der visuellen Analyse selten oder gar nicht existieren, führen bei der maschinellen Klassifikation auch selten zu Verwechslungen.

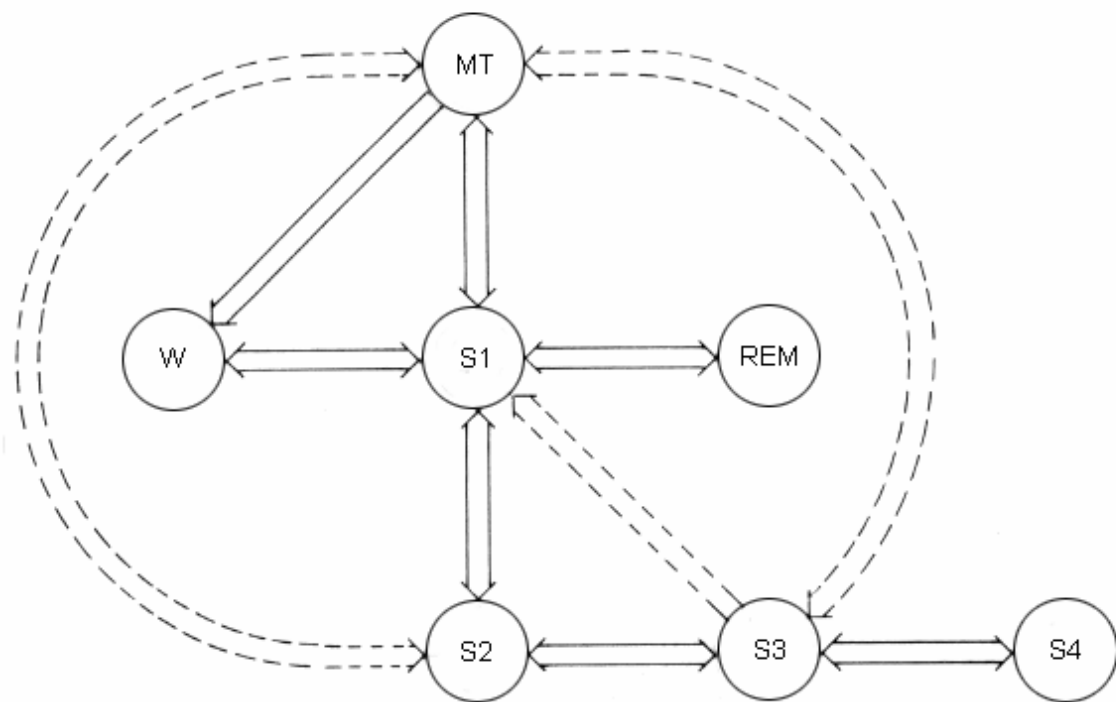


Abb. 43 Schema der möglichen Übergänge zwischen zwei Schlafstadien. Die gestrichelten Pfade stellen relativ seltene Übergänge dar.

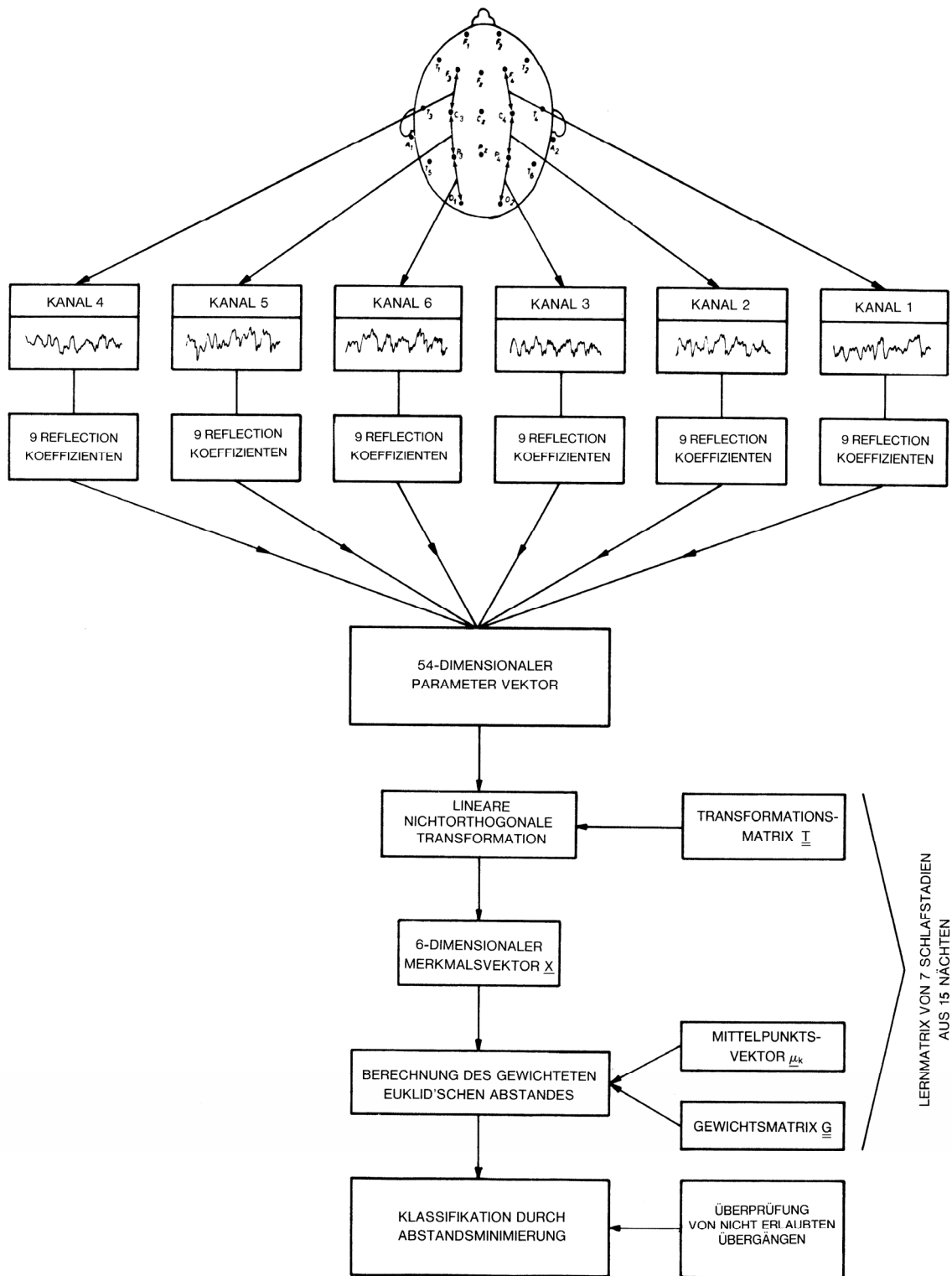


Abb. 44 Automatische Schlafstadienklassifikation einer 6-kanaligen 30-sec EEG-Epoche in Echtzeit mit Hilfe der *reflection* Koeffizienten der linearen Prädiktionsanalyse und des gewichteten Euklid'schen Klassifikators.

Echtzeit-Klassifikation einer 30-sec EEG-Epoche

Abbildung 44 zeigt das vollständige Erkennungssystem, mit dem alleine durch die Analyse eines 6-kanaligen EEGs eine automatische Schlafstadienklassifikation in Echtzeit möglich ist. Für den Aufbau des Merkmalsvektors wird nach A/D Wandlung ($\Delta t=10\text{ms}$) jeweils eine 30-sec Epoche eines Nachtschlaf-EEGs analysiert; d.h. es werden mittels eines linearen Prädiktionsmodells 9. Ordnung 9 *reflection* Koeffizienten pro EEG-Kanal für insgesamt 6 EEG-Kanäle extrahiert. Der dadurch erhaltene 54-dimensionale Parametervektor wird unter Verwendung der vorher beschriebenen Transformation weiter auf 6 Dimensionen verdichtet. Dieser niedrigdimensionale Merkmalsvektor wird mit Hilfe eines gewichteten Euklid'schen Klassifikators (s. Kap. 3.2.2.3) einer bestimmten Klasse bzw. einem Schlafstadium zugeordnet (s. Tab. 10). Dabei werden entsprechend dem Schema in Abbildung 43 die möglichen Übergänge zwischen 2 Schlafstadien überprüft. Die Transformationsmatrix, die Mittelpunkts- und die Gewichtsvektoren wurden aus dem Lernkollektiv von 15 Nachtschlaf EEG-Ableitungen gewonnen und für das Lernen des Systems vorher eingespeichert. Fehlklassifizierte Schlafstadien werden als Feedback-Information nochmals visuell nachbefundet und eventuell entsprechend der maschinellen Zuordnung korrigiert.

Mit Hilfe dieser Nachbefundung konnten bei Anwendung dieses Klassifikationssystems auf das vorhandene Datenmaterial die Lernstichprobe weiter verbessert und die Trefferraten um bis zu 2 % erhöht werden. Für die Durchführung der Testläufe wurde jede Nacht aus dem Gesamtkollektiv der 15 Nächte als unbekannt betrachtet und die unbereinigten Datensätze mit den Merkmalsvektoren verwendet.

Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 45 zeigt für eine Analysedauer von 9 Stunden das Schlafprofil (Hypnogramm) eines Probanden. Alle 30 Sekunden wurde das maschinell ermittelte Schlafstadium in das Diagramm geplottet. Tabelle 10 zeigt für die Nachtschlafableitung mit der höchsten mittleren Klassifikationsrate (87 %) die Zuordnungsmatrix der einzelnen Schlafstadien. Dabei diente die visuelle Befundung als Außenkriterium. Die Erkennungsraten betragen für das Schlafstadium S4 94 % und den REM-Schlaf 91 %. Die hohen Trefferraten weisen darauf hin, dass die gesamte Information einer 6-kanaligen EEG-Epoche nahezu verlustfrei auf nur 6 Parameter abgebildet wird und zwar bei hoher Datenreduktion mit einem Faktor von 3000:1.

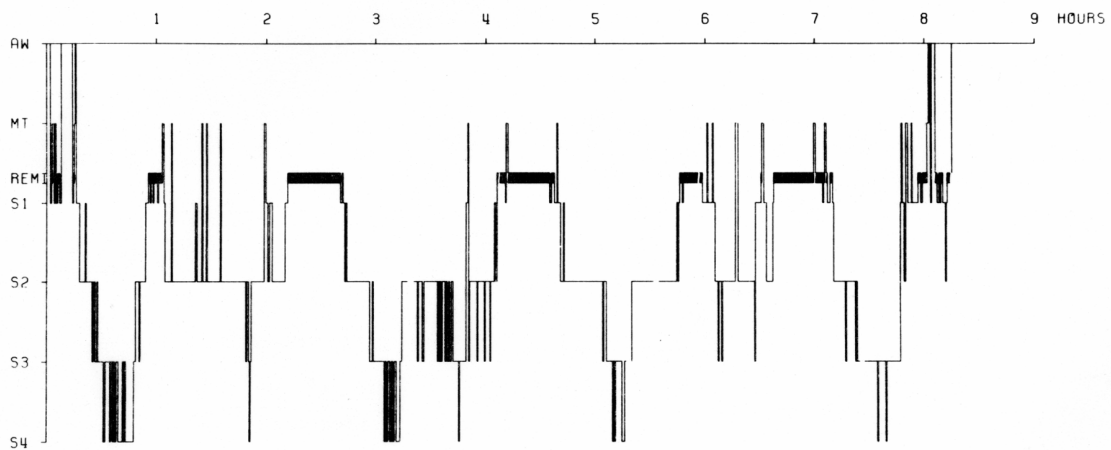


Abb. 45 Maschinell erstelltes Schlafprofil (Hypnogramm). Klassifikation einer 30-sec EEG-Epoche in Echtzeit mit dem Erkennungssystem von Abb. 44. *Lernstichprobe*: Mittelpunkts- und Gewichtsvektoren, abgeleitet von 6 LK-transformierten *reflection* Koeffizienten und 15 Nachtschlaf-EEGs. *Teststichprobe*: Merkmalsvektoren mit 6 transformierten *reflection* Koeffizienten, abgeleitet von dem Nachtschlaf-EEG Nr. 1.

Nach	S1	S2	S3	S4	REM	W	MT	Erkennungsrate in %
Von Gruppe:								
S1	54	12	0	0	2	1	9	69.23
S2	31	420	14	1	2	0	4	88.98
S3	0	0	23	12	0	0	0	65.71
S4	0	0	9	155	0	0	0	94.51
REM	6	0	0	0	85	1	1	91.40
Wach	0	0	0	0	0	8	5	61.54
MT	2	0	0	0	1	1	31	88.57
Total								87.19

Tab. 10 Zuordnungsmatrix des gewichteten Euklid'schen Klassifikators bei der Schlafstadienklassifikation der Nachtschlaf EEG-Ableitung Nr. 6.

Insgesamt wurden bei den 15 Nachtschlafableitungen mittlere Trefferraten zwischen 59 % und 87 % erzielt; für das REM-Stadium wurden ohne Einbeziehung von EMG und EOG, was für die visuelle Befundung unverzichtbar ist, Trefferraten zwischen 50 % und 95 % erreicht.

Das hier beschriebene Echtzeitsystem zur Schlafstadienklassifikation wurde zuerst auf einem Prozessrechner und später auf einem PC realisiert. Der klinische Anwendungsaspekt dieses Systems besteht u.a. in der Untersuchung des Schlafprofils neurologisch auffälliger Kinder oder Kinder mit Schlafstörungen im Vergleich zu normalen Kindern.

4.1.1.3 Menstruationszyklus

Der Einfluss des weiblichen Menstruationszyklus auf das EEG wurde bisher nur in begrenztem Umfang untersucht. Seit Ende der Dreißiger Jahre gibt es nur wenige, untereinander vergleichbare Studien, die den von den Sexualhormonen gesteuerten Zyklus mit elektrophysiologischen als auch psychischen Veränderungen in Beziehung setzt. So berichteten Lindsley & Rubinstein [173] sowie Dusser de Barenne & Gibbs [72] über Veränderungen des Alpha-Rhythmus im EEG während des Menstruationszyklus; insbesondere war dieser in den Tagen nach der Menstruation erniedrigt. Lamb et al. [162] korrelierte erstmals psychiatrische Daten mit EEG-Parametern. Was die zyklusabhängigen EEG-Veränderungen betrifft fand er 1-2 Tage vor Menstruation eine Zunahme der Alpha-Peakfrequenz um 1 Hz, verbunden mit einer Abnahme der Alpha-Power. Später richtete sich das Augenmerk zunehmend auf die zentralnervösen monoaminergen Vorgänge, die an den Abläufen des EEGs und an den Steroid-Feedback-Mechanismen während des Menstruationszyklus beteiligt sind. Allen diesen Studien gemeinsam war jedoch, dass sie sich nur auf Stichprobenvergleiche vor und nach Ovulation bzw. Menstruation beschränken. Ein Monitoring der EEG-Veränderungen über den gesamten Menstruationszyklus mit der statistischen Erfassung interindividueller Unterschiede wurde nicht durchgeführt.

Das Ziel der im Folgenden beschriebenen Studie [57,313,314] besteht darin, die Abhängigkeit von EEG-Veränderungen bezüglich des Menstruationszyklus und deren Beziehungen zu endokrinologischen und psychometrischen Daten während des Zyklus bei einer Gruppe von Frauen mit und ohne orale Kontrazeptiva zu untersuchen.

Probanden und Datenerfassung

Die Untersuchung wurde an 32 gesunden, freiwilligen Frauen im Alter von 20-28 Jahren vorgenommen; 16 von ihnen hatten einen regelmäßigen spontanen Zyklus, die anderen 16 nahmen orale Kontrazeptiva ein. Für alle Probandinnen einer Gruppe begann die Untersuchung am gleichen Tag. Die Zyklen streuten, bezogen auf ihren Beginn, statistisch über die gesamte Untersuchungszeit, die 4 Wochen betrug. Die Probandinnen kamen jeden zweiten Tag (außer Sonntags) immer zur gleichen Zeit zur Untersuchung, woraus sich 13 Untersuchungstage ergeben. Der Untersuchungsablauf bestand aus 3 Phasen:

- (1) Entnahme einer Blutprobe aus der Armvene zur radioimmunologischen Bestimmung des Hormongehaltes an luteinisierendem Hormon (LH), follikelstimulierendem Hormon (FSH), Prolaktin, Östradiol und Progesteron.
- (2) Ableitung eines 10-minütigen EEGs bei geschlossenen Augen nach dem Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2) mit 3 bipolaren Ableitungen (Kanälen): okzipital-zentral, temporal-zentral links, temporal-zentral rechts.
- (3) Durchführung eines psychometrischen Tests mit einer automatisierten Testbatterie, wobei die Rechenleistung bei einfachen arithmetischen Aufgaben und die Reaktionszeit auf einen Flickerreiz gemessen wurden.

EEG-Merkmale

Die visuell ausgewählten, artefaktfreien 2-minütigen EEG-Epochen, die aus bis zu 6 Teilstücken bestanden, wurden mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisiert und nach 50 Hz Tiefpass Filterung (s. Kap. 3.7.1) der Spektralanalyse (s. Kap. 3.1.1) zugeführt. Die Segmentlänge betrug 2.56 Sekunden. Als Ergebnis lagen pro Untersuchungstag und EEG-Kanal Powerspektren mit einer Frequenzauflösung von 0.391 Hz und einem Frequenzbereich von 0-30.89 Hz vor. Zur Berechnung der bandbezogenen spektralen Power und der gewichteten, mittleren Frequenz innerhalb eines Frequenzbandes wurde in Anlehnung an die klassischen Frequenzbänder (s. Kap. 3.1.1.3) folgende Frequenzbandeinteilung verwendet: Theta: 3.91-7.43 Hz; Alpha1: 7.82-10.16 Hz, Alpha2: 10.55-12.90 Hz; Alpha: 7.82-12.90 Hz; Beta: 13.29-25.02 Hz.

Ergebnisse

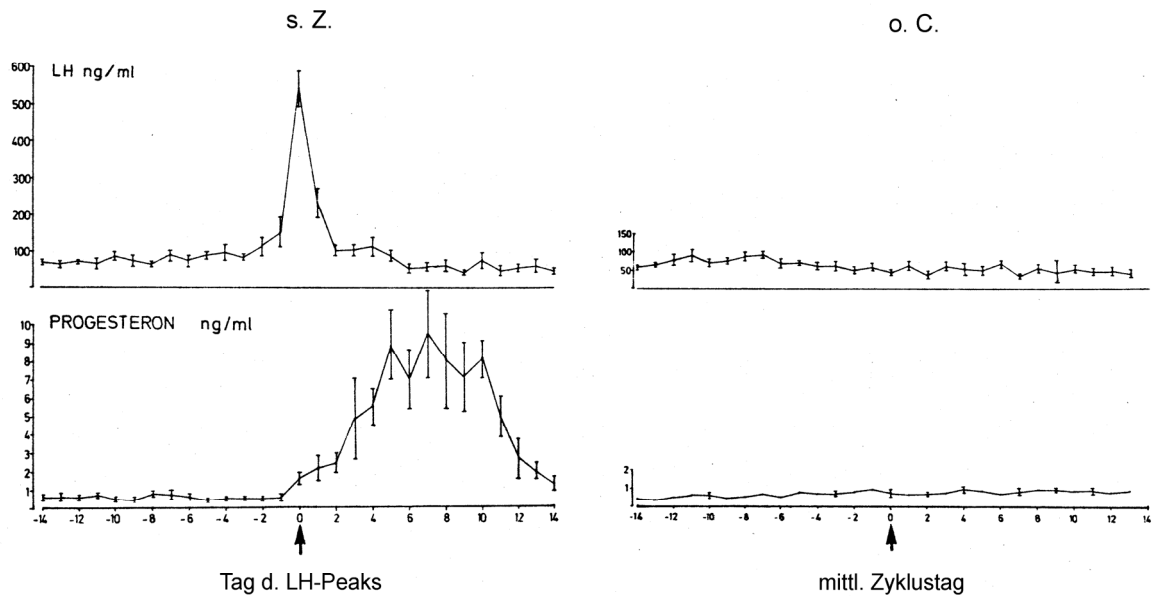


Abb. 46 Verlauf des mittleren Hormongehaltes an Progesteron und luteinisierendem Hormon (LH) während des Menstruationszyklus. Auf der Abszisse sind die Zyklustage aufgetragen. Dabei stellt der Tag '0' bei den Frauen mit Spontanzklus (s. Z., n=16) den Ovulationstag (LH-Peak), bei den Frauen mit oralen Kontrazeptiva (o. C., n=16) den mittleren Zyklustag dar.

Abbildung 46 zeigt den Verlauf des mittleren Hormongehaltes an Progesteron und luteinisierendem Hormon (LH) während des Menstruationszyklus. In der Lutealphase (zwischen Ovulation und Menstruation) ist bei der Gruppe der Frauen mit spontanem Zyklus (s. Z.) ein breiter Anstieg und Abfall des Progesterongehaltes zu beobachten, dem ein deutlicher LH-Peak am Tag der Ovulation vorangeht. Bei der Gruppe der Frauen mit oralen Kontrazeptiva (o. C.) treten solche starken Fluktuationen nicht auf; die Hormongehalte verbleiben während des gesamten Menstruationszyklus auf niedrigem Niveau. In Abbildung 47 ist in einem Chronospektrogramm der Verlauf der Powerspektren der okzipital-zentralen EEG-Ableitung einer Versuchsperson während des gesamten spontanen Menstruationszyklus dargestellt. Im Alpha-Frequenzbereich fällt die Doppelgipfeligkeit der Spektren auf, die prämenstruell verschwindet. In dieser Phase überwiegen die schnellen Alpha-Komponenten, wohingegen in der Follikelphase (zwischen Menstruation und Ovulation) die

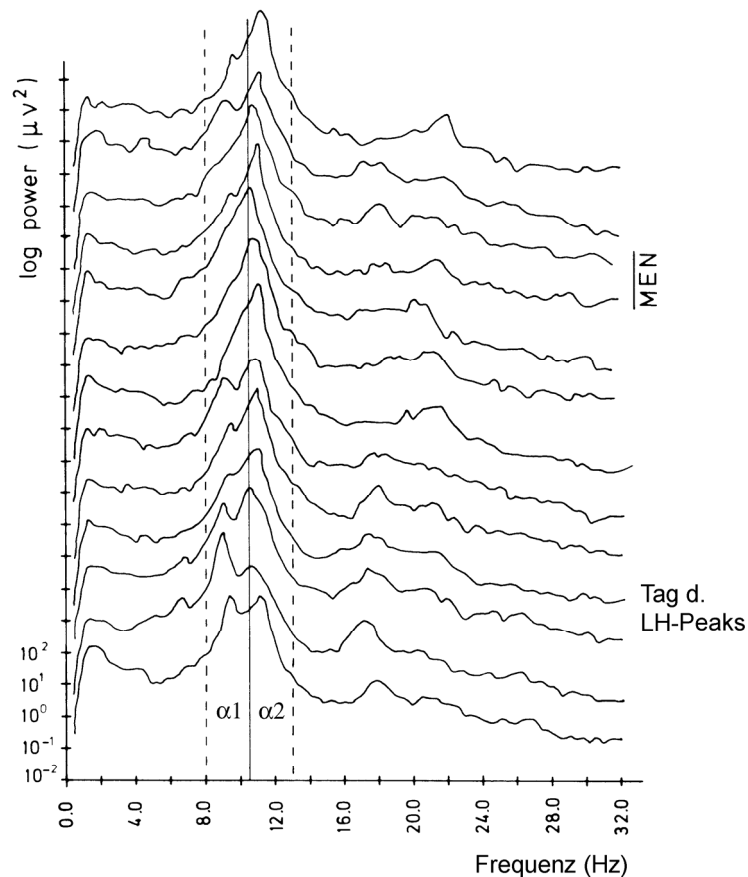


Abb. 47 Chronospektrogramm der okzipital-zentralen EEG-Ableitung einer Versuchsperson für 13 Untersuchungstage während eines spontanen Menstruationszyklus. Auf der Abszisse ist die spektrale Frequenz in 0.391 Hz Schritten aufgetragen, auf der Ordinate die logarithmierte Power. Der Alpha-Frequenzbereich ist in eine langsame ($\alpha 1$) und schnelle ($\alpha 2$) Komponente unterteilt.

langsamen Komponenten vorherrschen. Dementsprechend nimmt die Amplitude der langsamen Alpha-Peakfrequenz von der präovulatorischen Phase bis zur Menstruation kontinuierlich ab, während die Amplitude der schnellen Peakfrequenz zunimmt. Insgesamt ist in diesem Zeitraum ein Shift der Alpha-Peakfrequenz von 9.5 Hz bis 11 Hz zu beobachten. Solche eindrucksvollen Veränderungen wurden an einigen Versuchspersonen mit Spontanzyklus festgestellt. Eine Mittelung über die gesamte Gruppe von 16 Versuchspersonen, wobei anstelle der Peakfrequenz die gewichtete, mittlere Frequenz im Alphaband verwendet wurde, ergab jedoch einen ähnlichen Trend. Das Ergebnis ist im unteren Teil der Abbildung 48 dargestellt.

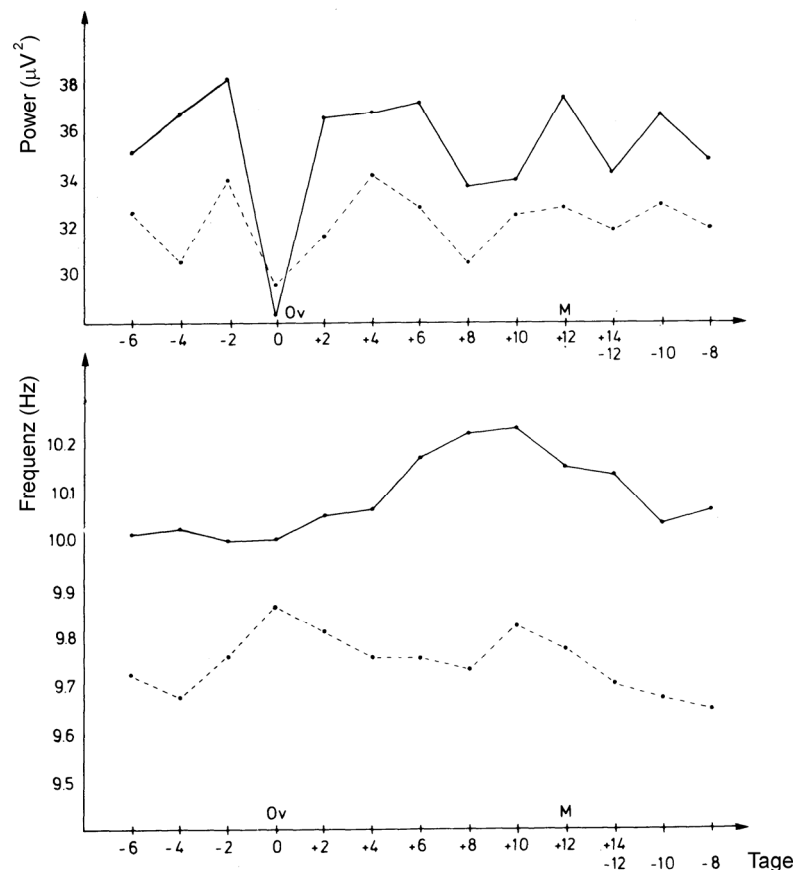


Abb. 48 Verläufe der Mittelwerte der gewichteten, mittleren Frequenz (unterer Teil der Abbildung) und der Power (oberer Teil) im Alphaband über 16 VP während des Menstruationszyklus. Verwendet wurde die okzipital-zentrale EEG-Ableitung. Abszisse wie in Abb. 46. Die durchgezogene Linie stellt den Verlauf für die Gruppe der Frauen mit Spontanzyklus dar; die gestrichelte Linie repräsentiert die Frauen mit oralen Kontrazeptiva.

In der Lutealphase erfährt die gewichtete, mittlere Alpha-Frequenz eine geringe, aber statistisch gesicherte Beschleunigung (im Mittel +0.25 Hz), die auch dem Zeitverlauf des Progesteronanstieges entspricht. Diese Zunahme war in der okzipitalen Ableitung deutlicher ausgeprägt als in der temporalen und erreichte in beiden Ableitungen ein Signifikanzniveau von 1 %. Zur Berechnung der Signifikanz wurde eine Varianzanalyse mit Wiederholungsmessungen durchgeführt und die Frequenzwerte der Follikelphase mit denen der Lutealphase verglichen. Eine ähnliche zyklische Beziehung konnte in der Gruppe der Frauen mit oralen Kontrazeptiva nicht beobachtet werden. Was die gruppenspezifischen Unterschiede betrifft, so ist der Mittelwert der Alpha-Frequenz bei den Frauen mit Spontanzyklus gegenüber den Frauen mit oralen Kontrazeptiva leicht erhöht und zwar um

0.4 Hz. Wie varianzanalytische Berechnungen zeigten, war dieser Gruppenunterschied sowohl für die temporale als auch okzipitale Ableitung signifikant ($p < 0.05$).

Der Verlauf der spektralen Alpha-Power ist im oberen Teil der Abbildung 48 dargestellt. In der Gruppe der Frauen mit Spontanzyklus zeigen die Mittelwerte der spektralen Power in der Follikelphase und in der Lutealphase nur in der temporalen Ableitung einen signifikanten Unterschied ($p < 0.01$). Vergleicht man den Verlauf der Power der beiden Gruppen miteinander, so ist ein gemeinsamer Einbruch der Power am Tag der Ovulation und eine Erhöhung der Power bei den Frauen mit Spontanzyklus zu beobachten, die aber nicht signifikant ist.

Bei der Untersuchung der psychometrischen Daten, wie Reaktionszeit nach Flickerreiz und Rechenleistung in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus, waren ähnlich deutliche zyklusabhängige Veränderungen festzustellen wie bei den EEG-Daten. Diese bestanden bei der Gruppe der Frauen mit Spontanzyklus in einer signifikanten Verbesserung der Reaktionszeit und Rechenleistung während der Lutealphase ($p < 0.01$ bis $p < 0.05$). Bei der Gruppe der Frauen mit oralen Kontrazeptiva war diese Abhängigkeit nicht zu beobachten. Ebenso waren bei den psychometrischen Daten signifikante Gruppenunterschiede festzustellen ($p < 0.01$ bis $p < 0.05$). Bei den Frauen mit Spontanzyklus waren im Mittel die Reaktionsgeschwindigkeit und die Rechenleistung, insbesondere während der Lutealphase deutlich höher als bei den Frauen mit oralen Kontrazeptiva, die in allen Tests langsamer und weniger gut waren.

Setzt man nun die psychometrischen Daten in Beziehung zu den Ergebnissen der EEG-Analyse, so lassen sich ausgeprägte Korrelationen zwischen der gewichteten, mittleren Frequenz im Alphanband und der Reaktionszeit nach Flickerreiz aufzeigen (s. Abb. 49). Diese Korrelationen stehen bei der Gruppe der Frauen mit Spontanzyklus eindeutig in Abhängigkeit zu bestimmten Phasen des Menstruationszyklus. Diese Beziehungen sind besonders deutlich, wenn man anstelle der originalen Verlaufswerte die Differenzwerte bzw. relativen Abweichungen von den jeweiligen individuellen Mittelwerten verwendet. Daher wurden in Hinblick auf die korrelationsstatistischen Berechnungen jeweils für die Follikel- und Lutealphase repräsentative Parameter bestimmt. Als Parameter für die Follikelphase wurde der Mittelwert aus den Tagen 0, -2, -4; als repräsentativer Parameter für die Lutealphase der Mittelwert aus den Tagen 0+6, +8, +10 herangezogen. Dies sind Tage aus denjenigen Phasen des Zyklus, in denen die Progesteronkonzentration im Blut besonders hohe Werte annimmt. Diese Parameter wurden sowohl für die Alpha-Frequenz, als auch für die Reaktionszeit berechnet. Abbildung 49 zeigt das Scatterdiagramm mit den entsprechenden Regressionsgeraden für die Differenzwerte der Alpha-Frequenz (Ordinate) versus den relativen Abweichungen der minimalen Reaktionszeit bzw. Bestleistung im Flickertest (Abszisse), für die sich die höchste Korrelation ermitteln ließ. Dabei wurde

zwischen der Follikel- und Lutealphase unterschieden. Während die Parameter aus der Follikelphase nur schwach und nicht signifikant miteinander korrelierten, ergab sich für die Lutealphase eine signifikante, hohe Korrelation von -0.70 . Dieses Ergebnis bedeutet, dass die relative Änderung der Reaktionszeit mit der relativen Änderung der Alpha-Frequenz invers korreliert ist, d.h. je größer die Reaktionszeit bzw. je kleiner die Testleistung ist, desto kleiner ist die Alpha-Frequenz und umgekehrt.

Diskussion

Was die signifikante Beschleunigung des Alpha-Rhythmus in der Lutealphase betrifft, so ist nach dem bisherigen Kenntnisstand über die Generierung der EEG-Rhythmen [14,56] als zugrunde liegende Mechanismus eher ein subkortikaler als ein direkt kortikaler anzunehmen. Demzufolge wird die Frequenz des Alpha-Rhythmus durch die Dauer der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale (IPSPs) bestimmt. Somit kann die Beschleunigung des Alpha-Rhythmus durch eine Verkürzung der Dauer der IPSPs in der Lutealphase infolge verminderter Inhibition erklärt werden, für die letzten Endes die gleichzeitige Zunahme des Progesteronspiegels verantwortlich ist. Diese verminderte Inhibition könnte auch als Basis für verbesserte psychometrische Leistungen angesehen werden.

Der Befund, dass sich bei den Frauen mit Spontanzklus nur für die Lutealphase eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Alpha-Frequenz und der Reaktionszeit ermitteln ließ, scheint, neben den signifikanten EEG-Veränderungen und den Verbesserungen der psychometrischen Testleistungen in der Lutealphase, die empirische Grundlage für die eingangs erwähnte Annahme eines gemeinsamen biochemischen, zentralnervösen Mechanismus zu sein. Dieser äußert sich in einer über monoaminerge Neurotransmitter und deren Interaktion mit dem Zentralnervensystem vermittelten Wechselbeziehung zwischen den endokrinologischen Daten (insbesondere den Progesteronwerten), den elektrophysiologischen und den psychometrischen Daten. Die Beschleunigung der zentralnervösen Funktionen wie Alpha-Rhythmus, Reaktionszeit und Rechenleistung in der Lutealphase könnte auch in einem kausalen Zusammenhang mit dem *prämenstruellen psychologischen Syndrom* stehen, das durch erhöhte Anspannung und Reizbarkeit der Frauen in dieser Phase gekennzeichnet ist.

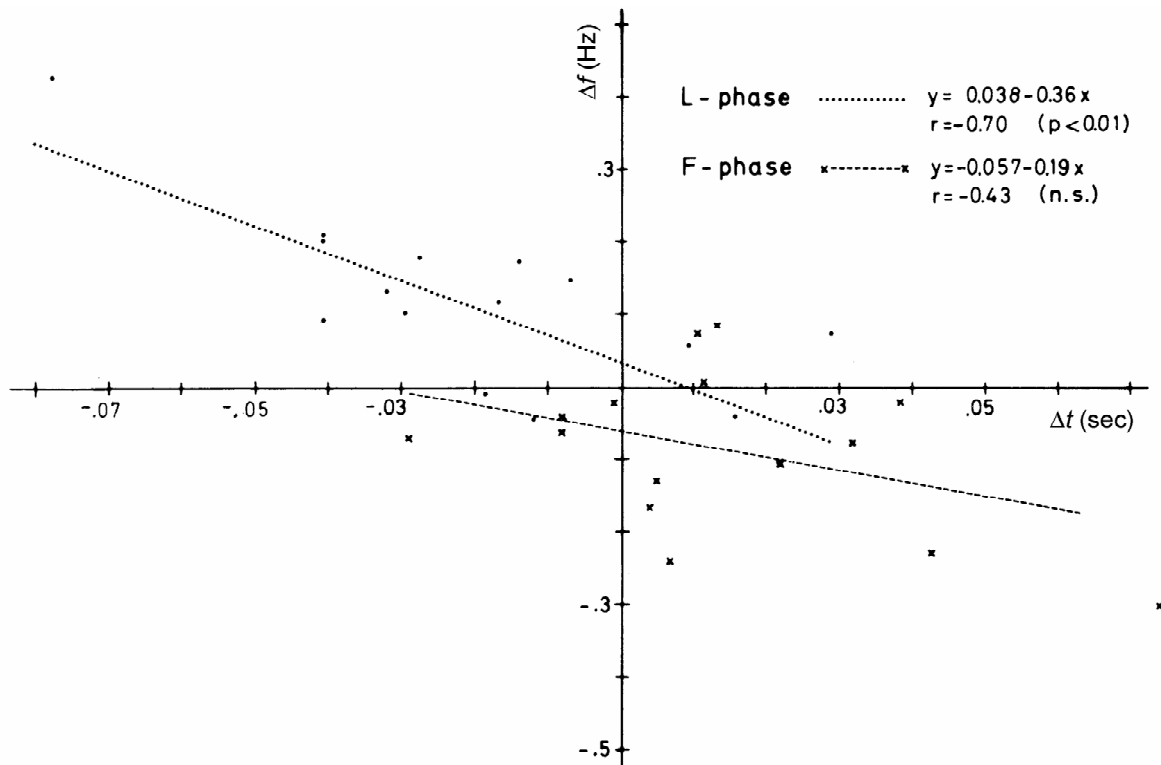


Abb. 49 Scatterdiagramm der minimalen Reaktionszeit nach Flickertest (Abszisse) versus gewichteter, mittlerer Frequenz im Alphaband (Ordinate) bei Frauen mit Spontanzyklus. Es sind jeweils die Differenzwerte bzw. die relativen Abweichungen von den individuellen Mittelwerten der Luteal- bzw. Follikelphase dargestellt. Die Regressionsgeraden mit den entsprechenden negativen Korrelationskoeffizienten sind jeweils für die beiden Phasen eingezeichnet. Insgesamt beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0.73$.

4.1.1.4 Intelligenz

Hinweise auf den Zusammenhang zwischen EEG-Frequenzparametern und Intelligenz (IQ) finden sich in zahlreichen Forschungsarbeiten [98,131,151,195]. Als besonders sensitiv erwies sich dabei die EEG-Aktivität im Alphaband (7.5–12.5 Hz), die im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen von den hinteren Hirnregionen abgeleitet wurde. Systematische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen EEG-Parametern und dem IQ wurden nur in einem unzureichenden Maße durchgeführt. Deshalb bestand die Forderung, den Zusammenhang zwischen den Parametern der automatischen EEG-Analyse und den Ergebnissen der standardisierten Intelligenzverfahren, insbesondere bei Kindern genauer zu untersuchen. Dabei wurde postuliert, dass spektralanalytische EEG-Befunde intellektuelle Fähigkeiten einer Person widerspiegeln. Voraussetzung für eine

systematische Untersuchung war eine repräsentative Stichprobe von Probanden, bei denen spektralanalytische EEG-Parameter erhoben und qualitativ hochwertige Testverfahren zur Bestimmung des IQ eingesetzt werden. In der im Folgenden beschriebenen Studie [264] wurden retrospektiv die EEG-Parameter und Ergebnisse eines Intelligenztests bei 155 schulpflichtigen Kindern erhoben, um folgende Fragestellungen zu bearbeiten:

- Besteht bei diesem Patientenkollektiv generell ein Zusammenhang zwischen der frequenz-bandbezogenen EEG-Aktivität (spektrale Power) und den Intelligenztestvariablen ?
- Wenn ja, welche Frequenzbänder und Einzelfrequenzen sind relevant ?
- Welche Testvariablen sind relevant ?
- Besteht eine positive Korrelation zwischen der relativen, spektralen Power im Alphaband und dem Intelligenzgrad ?
- Besteht eine negative Korrelation zwischen der relativen, spektralen Power in den langsameren Frequenzbändern and dem Intelligenzgrad ?
- Kann bei Kindern, bei denen ein Intelligenztest nicht durchführbar ist, durch das EEG eine Aussage zum IQ gemacht werden ?

Probanden und Datenerfassung

Am Sozialpädiatrischen Zentrum Inn/Salzach (SPZ) in Altötting wurden pro Jahr zwischen 3000 und 4000 Kinder mit unterschiedlichen Entwicklungsstörungen untersucht. Das Diagnosespektrum beinhaltete pädiatrische, neuropädiatrische und sozialpädiatrische Befunde. Bei jedem Kind wurde in der Regel ein digitales EEG abgeleitet sowie ein Intelligenztest (HAWIK-R) durchgeführt. Tabelle 11 zeigt die Items bzw. Testvariablen der entsprechenden 11 Subtests und die 3 Intelligenzquotienten. Für die hier vorgestellte Studie wurden aus dem in den Jahren 1997-1999 erhobenen Patientenmaterial 155 Kinder nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Alter: 10 Jahre \pm 8 Monate
- Vigilanzstadium: wach, Augen geschlossen
- Simultane EEG-Registrierung und Durchführung eines Intelligenztests nach HAWIK-R
- Keine zerebrale Missbildung
- Kein pathologischen EEG-Befund (Halbseitenbefund oder pathologische Graphoelemente)

- Keine neurologische Störung
- Ausschluss eines definierten Syndroms oder dringenden Verdachts

Untertest	Definition	Erfasste Funktion
H1	Allgemeines Wissen	Allgemeinwissen, Faktenwissen
H2	Allgemeines Verständnis	Urteilsfähigkeit, Sprache, soziale Intelligenz
H3	Rechnerisches Denken	Zahlengedächtnis, Konzentrationsvermögen
H4	Finden von Gemeinsamkeiten	Logisches Denken, abstraktes Denken
H5	Wortschatztest	Sprachliche Kenntnisse, Sprachentwicklung
H6	Zahlennachsprechen	Akustische Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit
H7	Zahlensymboltest	Psychomotorische Geschwindigkeit Konzentrationsvermögen, geistige Flexibilität
H8	Bilderergänzen	Differenzierung, Flexibilität der Wahrnehmung
H9	Bilderordnen	Organisation der visuellen Wahrnehmung
H10	Mosaik-Test	Psychomotorische Koordination Kombinationsfähigkeit, Flexibilität des Denkens
H11	Figurenlegen	Räumliches Vorstellungsvermögen Visuell-motorische Koordination
H12	Verbaler IQ	Summe der Wertepunkte H1-H6
H13	Handlungs-IQ	Summe der Wertepunkte H7-H11
H14	Gesamt-IQ	Summe der Wertepunkte H1-H11

Tab. 11 Definition der Subtest-Items H1-H11 des Intelligenztests nach HAWIK-R mit den erfassten Funktionen. Die Items H12-H14 sind die aus den Subtests berechneten IQs.

Aufgrund der Besetzungen der einzelnen Items wurden aus der Gesamtmenge von 155 Fällen unverbundene Stichproben erstellt, die in Tabelle 12 aufgeführt sind. Diese Stichproben wurden bei der statistischen Auswertung, insbesondere bei den t-Tests verwendet.

Gruppe	Item													
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14
<7 WP	39	21	35	17	21	37	32	44	20	59	26			
>12 WP	26	52	12	59	27	23	36	23	60	42	38			
IQ<90												36	46	48
IQ>109												27	31	25

Tab. 12 Stichprobenumfänge entsprechend der Einteilung nach den Wertepunkten (WP) der Items H1-H11 (Intelligenz-Subtests) und den daraus resultierenden IQ-Werten H12-H14. Gesamtstichprobe: 155 10-jährige Kinder.

EEG-Ableitungen

Die EEG-Ableitungen erfolgten mit 2 fronto-zentralen und 2 parieto-okzipitalen bipolaren Montagen, wie in Kapitel 4.1.1.1, S. 66 beschrieben. Von jedem Kind wurden 15-20 Minuten EEG abgeleitet, wobei ein digitales, PC-basiertes Erfassungssystem (Brain-Quick System der Fa. Micromed) zum Einsatz kam. Entsprechend der Datenerfassung bei der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* betrug die Grenzfrequenz des Tiefpass-Filters 30 Hz und die Zeitkonstante 0.3 Sekunden. Die Abtastfrequenz bei der Digitalisierung betrug 128 Hz. In Hinblick auf die automatische EEG-Auswertung wurden artefaktfreie, 1-minütige EEG-Epochen von einwandfreier technischer Qualität visuell ausgewählt, die aus bis zu 4 Teilstücken zusammengesetzt waren.

EEG-Merkmale

Die artefaktfreien 4-kanaligen EEG-Epochen wurden nach 50 Hz Tiefpassfilterung (s. Kap. 3.7.1) mit der Spektralanalyse (s. Kap. 3.1.1) ausgewertet. Die Segmentlänge betrug 2 Sekunden. Für jeden EEG-Kanal wurden Powerspektren berechnet, die aus 60 Spektralwerten mit einer Schrittweite von 0.5 Hz in einem Frequenzbereich von 0 bis 29.5 Hz bestanden. Als EEG-Merkmale wurden die relativen Einzelwerte der Power (4 x 60 Parameter) verwendet, die aus den absoluten Powerwerten berechnet wurden. Weitere

Merkmale waren die relativen, bandbezogenen Powerwerte (4 x 6 Parameter) in den spektralen Frequenzbändern: Subdelta (0.5 –1.5 Hz), Delta (2.0-3.5 Hz), Theta (4.0-7.5 Hz), Alpha (8.0-12.5 Hz), Beta1 (13.0-19.5 Hz), Beta2 (20.0-25.0 Hz). Für die weitere Auswertung wurden die Parameter der beiden fronto-zentralen Kanäle sowie der beiden parieto-okzipitalen Kanäle gemittelt.

Multiple Korrelationsanalyse

Zur Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der EEG-Aktivität und der Intelligenz besteht und welche spektralen Parameter und Intelligenztestvariable dabei eine signifikante Bedeutung haben, wurde eine multiple (multivariate) Korrelationsanalyse der Gesamtstichprobe von 155 Fällen durchgeführt. Bei Anwendung einer univariaten Korrelationsanalyse wären hierzu $2 \times 60 \times 11 = 1320$ Einzelanalysen notwendig gewesen. Dabei hätte das Problem der multiplen Tests, bei dem die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Korrelation mit der Anzahl der Tests zunimmt, bestanden. Durch den Einsatz einer multiplen Korrelationsanalyse konnte dieses Problem erheblich reduziert werden. Dieses mehrstufige Verfahren extrahiert die relevanten spektralen Parameter und Testvariable in einer explorativen Weise. Als Basisverfahren wurde die multiple Regressionsanalyse [66] verwendet, die eine Erweiterung der schrittweisen Regressionsanalyse darstellt und für jede Zielvariable eine Schätzung aller möglichen Subsets bzw. Untermengen von Prediktorvariablen durchführt. Die Selektion des *besten* bzw. *optimalen* Subsets, in dem redundante und irrelevante Variable eliminiert sind, erfolgt durch Schätzung der multiplen, linearen Regression für dieses Subset und durch Minimierung einer Testgröße (*Mallows-Kriterium*). Das Hauptergebnis dieses Verfahrens besteht in den multiplen Korrelationskoeffizienten mit den dazugehörigen Signifikanzen. Die entsprechenden p-Werte resultieren aus einer F-Wert Statistik, die die Nullhypothese überprüft, dass die Regressionskoeffizienten gleich 0 sind. In Hinblick auf das Problem der multiplen Tests wurden die Signifikanzlevels α mit α/k korrigiert (*Bonferroni Korrektur*), wobei k die Anzahl der Tests ist. Die gesamte Korrelationsanalyse erfolgte in einem mehrstufigen, adaptiven Verfahren, das aus folgenden Stufen bestand:

- *Stufe 1:* Berechnung der multiplen Korrelationskoeffizienten für jeden bandbezogenen Spektralparameter. Als Zielvariable (abhängige Variable) wurde die relative, spektrale Power, gemittelt über die 4 EEG-Kanäle, verwendet; das Variablenset der Prediktorvariablen (unabhängige Variablen) bestand aus den Subtestvariablen des Intelligenztests. Die Signifikanzlevels wurden mit der Anzahl der Spektralparameter korrigiert. Im Rahmen einer Vorselektion wurde der gesamte, relevante Frequenzbereich aufgrund der signifikanten bandbezogenen Spektralparameter bestimmt.
- *Stufe 2:* Berechnung der multiplen Korrelationskoeffizienten für jeden spektralen Einzelparameter in dem relevanten Frequenzbereich. Als Zielvariable (abhängige Variable) wurde die relative, spektrale Power, abgeleitet aus der fronto-zentralen bzw. parieto-okzipitalen Region, verwendet; das Variablenset der Prediktorvariablen (unabhängige Variablen) bestand wie in Analysestufe 1 aus den Subtestvariablen des Intelligenztests. Die Signifikanzlevels wurden mit der Anzahl der spektralen Einzelparameter in dem relevanten Frequenzbereich korrigiert. Aufgrund der Signifikanzen der multiplen Korrelationskoeffizienten wurden die relevanten Frequenz-Subbänder extrahiert, die in der nächsten Analysestufe verwendet wurden.
- *Stufe 3:* Berechnung der multiplen Korrelationskoeffizienten für jede Subtestvariable und für jede EEG-Ableitung. Im Gegensatz zur vorherigen Analysestufe wurde als Zielvariable die Subtestvariable definiert; das Variablenset der Prediktorvariablen bestand aus den spektralen Einzelparametern in den relevanten Subbändern. Das bedeutet, dass bei der multiplen Regressionsanalyse die abhängigen mit den unabhängigen Variablen vertauscht wurden. Diese Vorgehensweise basiert auf der Annahme, dass die beiden Hypothesen äquivalent sind: (1) eine Änderung der Intelligenztestvariable innerhalb einer Stichprobe von n Fällen hat eine Änderung der spektralen EEG-Power zur Folge, (2) bei einer Änderung der spektralen Power ist auch eine Änderung der Testvariablen zu erwarten.

Univariate Analyse

T-Tests

Zur Untersuchung von gruppenspezifischen Unterschieden, die auf den Items der Intelligenztests basieren, wurden 2-Gruppen t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt. Dabei wurden die relativen, bandbezogenen Spektralparameter verwendet. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den Mittelwerten wurden mittels einseitiger t-Tests ermittelt. Die daraus resultierenden p-Werte sind als deskriptiv zu betrachten. Die Durchführung der t-Tests erfolgte mit und ohne Annahme der Gleichheit der Varianzen, die mit Hilfe des *Levene's Test* überprüft wurde. Unter der Annahme, dass jedes Item und jeder Spektralparameter getrennt betrachtet wird, wurden folgende Arbeitshypothesen überprüft:

- Abnahme der mittleren spektralen Power im Subdelta-, Delta- und Theta Band bei gleichzeitiger Zunahme des Intelligenz-Testwertes (einseitige Fragestellung)
- Zunahme der mittleren spektralen Power im Alphaband bei gleichzeitiger Zunahme des Intelligenz-Testwertes (einseitige Fragestellung)

Einfache Korrelationen

Zur Klärung der Frage, ob eine Beziehung zwischen den bandbezogenen Spektralparameter und den Intelligenztestvariablen besteht, wurden einfache (univariate) *Pearson Produkt-Moment-Korrelationen* berechnet. Dabei wurden die Testvariable als unabhängige Variable betrachtet; der spektrale EEG-Parameter als abhängige Variable. Ebenso kann die Intelligenztestvariable durch den spektralen EEG-Parameter vorhergesagt werden. Diese Gleichheit der Vorhersagbarkeit beruht auf der Korrelation zwischen neurophysiologischen Befunden und klinischen Ergebnissen und kam auch bei der multiplen Korrelationsanalyse zur Anwendung. Im Rahmen der univariaten Korrelationsanalyse wurden Korrelationskoeffizienten mit den dazugehörigen p-Werten, die als explorativ anzusehen sind, berechnet. Unter der Annahme, dass jedes Item und jeder Spektralparameter getrennt betrachtet wird, wurden folgende Arbeitshypothesen überprüft:

- Positive Korrelation zwischen der spektralen Power und der Intelligenztestvariablen im Alphaband (einseitigen Testproblem)
- Negative Korrelation zwischen der spektralen Power und der Intelligenztestvariablen in den unteren Frequenzbändern (einseitiges Testproblem)

EEG-Frequenzband	Anzahl der ausgewählten Variable	Multipler Korrelationskoeffizient	P-Wert
Subdelta	4	0.34	0.0007 **
Delta	4	0.35	0.0006 **
Theta	2	0.25	0.0068 *
Alpha	4	0.38	0.0001 ***
Beta 1	3	0.25	n.s.
Beta 2	1	0.15	n.s.

Tab. 13 Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die bandbezogenen Spektralparameter, abgeleitet von 155 10-jährigen Kindern. *Zielvariable*: bandbezogene, relative Spektralpower, gemittelt über die 4 EEG-Kanäle. *Prädiktorvariablen*: optimales Subset, geschätzt aus dem Variablenset der Subtestvariablen (H1-H11) des Intelligenztestes. Korrektur der Signifikanzlevels α nach Bonferroni mit $\alpha/6$, wobei 6 Zielvariable getestet wurden. Die Signifikanzen sind markiert durch: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$).

Ergebnisse

Multiple Korrelationsanalyse

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der multiplen Regressions- bzw. Korrelationsanalyse (Stufe 1), die für eine Vorselektion der relevanten EEG-Parameter durchgeführt wurde. Signifikante Korrelationen auf dem 0.1 % bis 5 % Niveau wurden für die Frequenzbereiche Subdelta, Delta, Theta und Alpha gefunden; der gesamte Beta-Bereich war nicht signifikant. Die höchste Signifikanz mit $p < 0.001$ wurde im Alphaband für den multiplen Korrelationskoeffizienten von 0.38 erzielt. Aufgrund der Signifikanzen ergab sich ein relevanter Frequenzbereich von 0.5-12.5 Hz, in dem mit Hilfe von Stufe 2 der multiplen Korrelationsanalyse die relevanten spektralen Einzelwerte bestimmt wurden.

Tabelle 14 zeigt die Prädiktion der relativen, spektralen Einzelwerte der beiden frontozentralen und parieto-okzipitalen EEG-Ableitungen mit Hilfe der 11 Subtestvariablen des Intelligenztests. Aufgrund der erzielten Signifikanzen ($p < 0.0001$ bis $p < 0.05$) der multiplen Korrelationskoeffizienten heben sich 3 relevante Frequenzbänder hervor: 0.5-1.5 Hz (QD), 3.0-5.0 Hz (QT), 9.0-10.5 Hz (QA). Betrachtet man die unteren Frequenzbänder (QD und QT), so sind die Signifikanzen ($p < 0.01$ bis $p < 0.05$) in den fronto-zentralen Ableitungen mehr ausgeprägt. Was das QA-Band betrifft, so wird dort die höchste Signifikanz mit $p < 0.0001$ in den frontal-zentralen Ableitungen für einen multiplen Korrelationskoeffizienten von 0.48 erzielt. In der parieto-okzipitalen Region sind die Signifikanzen niedriger ($p < 0.05$) und auf die Frequenzen von 9.5 und 10 Hz beschränkt.

In einem weiteren Schritt wurden bei der multiplen Regressionsanalyse (Stufe 3) die abhängigen mit den unabhängigen Variablen vertauscht, d.h. eine Veränderung der spektralen EEG-Power hat auch eine Veränderung des Intelligenzgrades zur Folge. Tabelle 15 zeigt die Prädiktion der 11 Testvariablen mit Hilfe der spektralen Einzelwerte aus den 3 relevanten Frequenzbändern QD, QT und QA. Hier ergeben sich für die Testvariablen H1, H4, H5 und H8 signifikante Korrelationskoeffizienten auf dem 0.01 % bis 5 % Niveau, wenn man die beiden fronto-zentralen und parieto-okzipitalen EEG-Ableitungen gemeinsam betrachtet.

Die multiple Korrelation der Testvariablen H3 mit den EEG-Parametern aus der parieto-okzipitalen Hirnregion sowie die Korrelation der Variablen H5 mit den EEG-Parametern aus der fronto-zentralen Region weisen die höchsten Signifikanzen ($p < 0.0001$) auf.

Frequenz (Hz)	Anzahl selektierter Variablen		Multipler Korrelationskoeffizient	
	Fronto-zentral	Parieto-okzipital	Fronto-zentral	Parieto-okzipital
0.5	4	1	0.33 *	0.24
1.0	5	1	0.38 **	0.32 **
1.5	3	1	0.24	0.25 *
2.0	3	2	0.28	0.20
2.5	3	1	0.28	0.14
3.0	3	2	0.31 *	0.31 *
3.5	2	4	0.32 **	0.34 *
4.0	1	2	0.30 **	0.30 *
4.5	2	3	0.15	0.29
5.0	3	6	0.28	0.37 *
5.5	4	5	0.29	0.30
6.0	2	5	0.16	0.33
6.5	1	4	0.07	0.32
7.0	2	4	0.15	0.28
7.5	3	3	0.22	0.27
8.0	2	2	0.19	0.15
8.5	4	1	0.29	0.09
9.0	5	2	0.48 ****	0.17
9.5	5	3	0.37 **	0.31 *
10.0	3	6	0.32 *	0.36
10.5	2	3	0.30 *	0.25
11.0	2	1	0.22	0.13
11.5	2	1	0.17	0.16
12.0	1	1	0.09	0.13
12.5	1	2	0.14	0.17

Tab. 14 Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die 25 relativen Einzelwerte der Spektralpower im Subdelta-, Delta, Theta- u. Alphaband (*Zielvariablen*). *Prädiktorvariablen*: optimales Subset, geschätzt aus dem Variablenset der Subtestvariablen H1-H11 des Intelligenztests. Gesamtstichprobe: 155 10-jährige Kinder. Korrektur der Signifikanzlevels α nach Bonferroni mit $\alpha/25$, wobei 25 Zielvariablen getestet wurden. Die Signifikanzen sind markiert durch: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), **** ($p < 0.0001$).

Subtestvariable	Anzahl selektierter Variablen		Multipler Korrelationskoeffizient	
	Fronto-zentral	Parieto-okzipital	Fronto-zentral	Parieto-okzipital
H1	3	2	0.30 *	0.29 *
H2	5	1	0.36 *	0.18
H3	1	3	0.19	0.37 ****
H4	2	2	0.35 **	0.30 **
H5	4	2	0.39 ****	0.28 *
H6	2	1	0.26	0.15
H7	3	2	0.28	0.30 **
H8	6	2	0.40 **	0.31 **
H9	1	6	0.10	0.37 *
H10	6	1	0.38 **	0.18
H11	1	1	0.13	0.12

Tab. 15 Multiple Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen für die 11 Subtestvariablen des Intelligenztests (*Zielvariablen*). *Prädiktorvariablen*: optimales Subset, geschätzt aus dem Variablenset der relativen, spektralen Einzelwerte in den Frequenzbändern: 0.5-1.5 Hz (QD), 3.0-5.0 Hz (QT), 9.0-10.5 Hz (QA). Korrektur der Signifikanzlevels α nach Bonferroni mit $\alpha/11$, wobei 11 Zielvariablen getestet wurden. Die Signifikanzen sind markiert durch: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), **** ($p < 0.0001$).

Univariate Analyse

Nachdem sich bei der multiplen Regressionsanalyse in einer globalen Betrachtungsweise gezeigt hat, dass signifikante Korrelationen in allen Frequenzbändern, insbesondere im Delta- und Alphaband, aber nicht in den Beta-Bändern vorliegen, wurden diese Frequenzbereiche mittels univariater Analysen detaillierter untersucht. Abbildung 50 veranschaulicht für das Delta- und Alphaband den Verlauf der Pearson Korrelationskoeffizienten über alle Intelligenztestvariablen (H1-H14). Dabei ergeben sich für fast alle Testvariablen signifikante Korrelationskoeffizienten, d.h. eine positive Korrelation zwischen zunehmendem Testwert und relativer, spektraler Power im Alphaband und eine negative Korrelation für die spektrale Power im Deltaband. Hiermit wird die eingangs erwähnte Hypothese bestätigt.

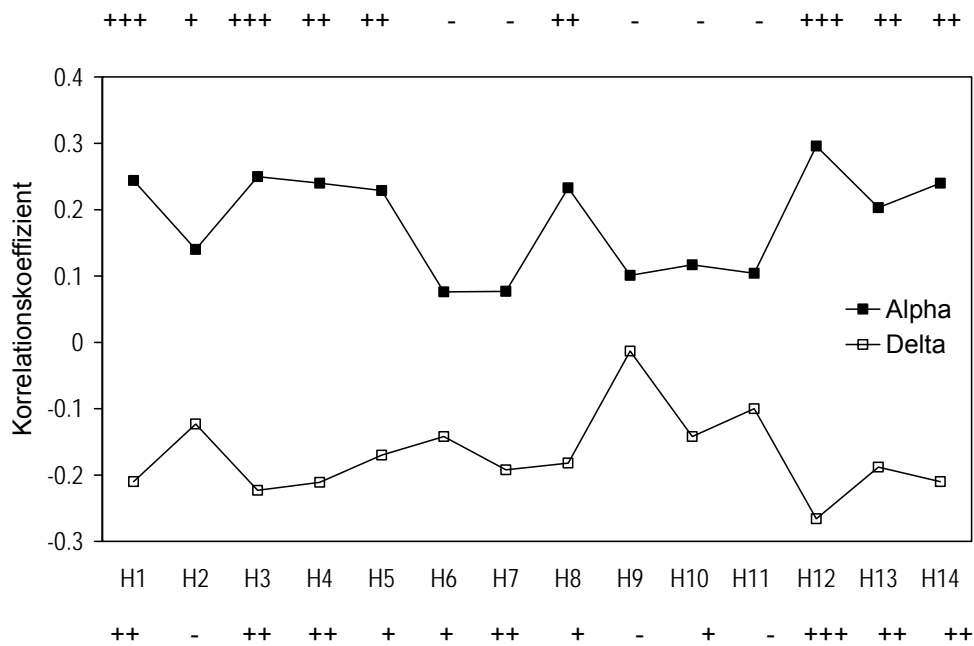


Abb. 50 Verläufe der Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen den Intelligenztestvariablen (Abszisse) und der relativen, bandbezogenen Power im Delta- und Alphaband, abgeleitet von der parieto-okzipitalen Hirnregion. Gesamtstichprobe: 155 10-jährige Kinder. Signifikante Korrelationen basieren auf einseitigen t-Tests und sind markiert durch: + ($p < 0.05$), ++ ($p < 0.01$), +++ ($p < 0.001$).

In einem weiteren Schritt wurden die Verläufe der relativen, bandbezogenen Power in den klassischen Frequenzbändern für den verbalen IQ (H12) miteinander verglichen. Abbildung 51 gibt die Verläufe der Mittelwerte wieder, die von der parieto-okzipitalen Hirnregion abgeleitet wurden und sich jeweils auf die Stichproben mit einem $IQ < 90$ und einem $IQ > 109$ beziehen. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede auf dem 0.01 % bis 1 % Niveau, d.h. für Kinder mit einem $IQ > 109$ ist die relative Power im Subdelta-, Delta- und Thetaband gegenüber der Gruppe mit $IQ < 90$ erniedrigt. Für Kinder mit einem $IQ > 109$ ist die relative Power im Alphaband gegenüber der Gruppe mit $IQ < 90$ erhöht. Folglich liegt die mittlere, relative Power der weniger intelligenten Kinder in den unteren Frequenzbereichen über den Verlaufswerten der Stichprobe der 10-jährigen normalen Kinder aus *der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie*. Im Alphaband liegen die Powerwerte unter den Normwerten. Für die Gruppen der höher intelligenten Kinder ist der Bezug zum Normalverlauf invers. Auch diese Ergebnisse bestätigen die eingangs aufgestellte Hypothese.

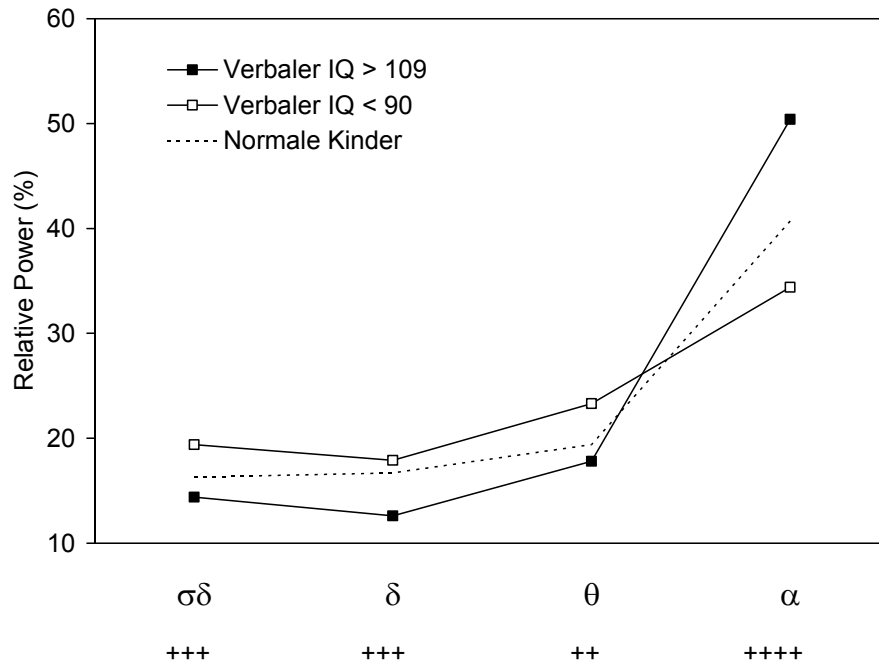


Abb. 51 Verläufe der Mittelwerte der relativen, bandbezogenen Power in den klassischen Frequenzbändern (Abszisse) für den verbalen IQ (H12), abgeleitet von der parieto-okzipitalen Hirnregion. Dazwischen ist der Verlauf der relativen Power der 10-jährigen normalen Kinder aus der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* eingezeichnet. Gruppenvergleiche der weniger intelligenten (IQ<90) mit den höher intelligenten Kindern (IQ>109). Signifikante Differenzen basieren auf einseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben und sind markiert durch: ++ ($p<0.01$), +++ ($p<0.001$), ++++ ($p<0.0001$).

In den meisten Fällen zeigte die relative Power im Alphaband eine signifikante Veränderung mit dem Intelligenzgrad. Deshalb wurde dieser Parameter in weiteren Auswertungen näher untersucht. In Abbildung 52 wird demonstriert, wie die relative Alpha-Power von den Ergebnissen der 11 Intelligenz-Subtests abhängt. Für jeden Subtest wurde der Mittelwert der parieto-okzipitalen Alpha-Power, abgeleitet von der Gruppe der Kinder mit einem Testwert < 7 Wertepunkte (d.h. IQ<85), mit dem Gruppenmittelwert der Kinder mit einem Testwert > 12 Wertepunkte (d.h. IQ>110) verglichen. Dabei ergibt sich, dass die Gruppen der weniger intelligenten Kinder eine mittlere, relative Alpha-Power von 34.2 bis 40.8 % aufweisen und dass die Gruppen der höher intelligenten Kinder im Bereich von 41.7 bis 50.3 % liegen. Nimmt man den Normwert von 40.7% der mittleren, relativen Alpha-Power, abgeleitet von der Stichprobe der 10-jährigen Kinder aus der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie*, als Referenz, so liegen die Powerwerte der weniger intelligenten Kinder deutlich darunter, die der höher intelligenten deutlich darüber. Signifikante Unterschiede auf dem 1 % bis 5 % Niveau wurden für fast alle Subtests erhalten.

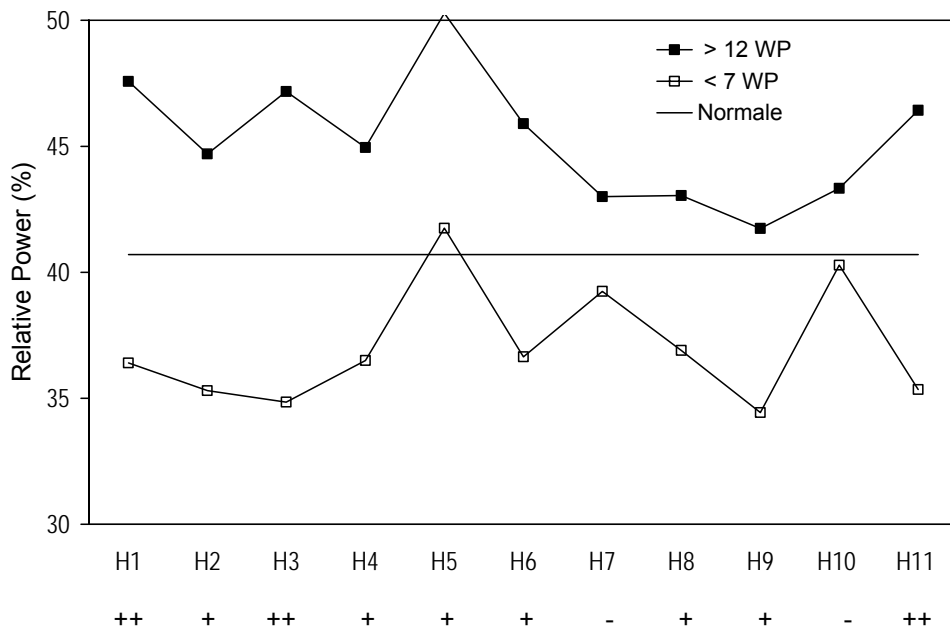


Abb. 52 Verläufe der mittleren, relativen Power im Alphaband für die 11 Intelligenz-Subtests, abgeleitet von der parieto-okzipitalen Hirnregion. Auf der Abszisse sind die Testvariablen aufgetragen. Gruppenvergleiche der weniger intelligenten (<7 Wertepunkte) mit den höher intelligenten Kindern (>12 WP). Signifikante Differenzen basieren auf einseitigen t-Tests und sind markiert durch: + ($p < 0.05$), ++ ($p < 0.01$).

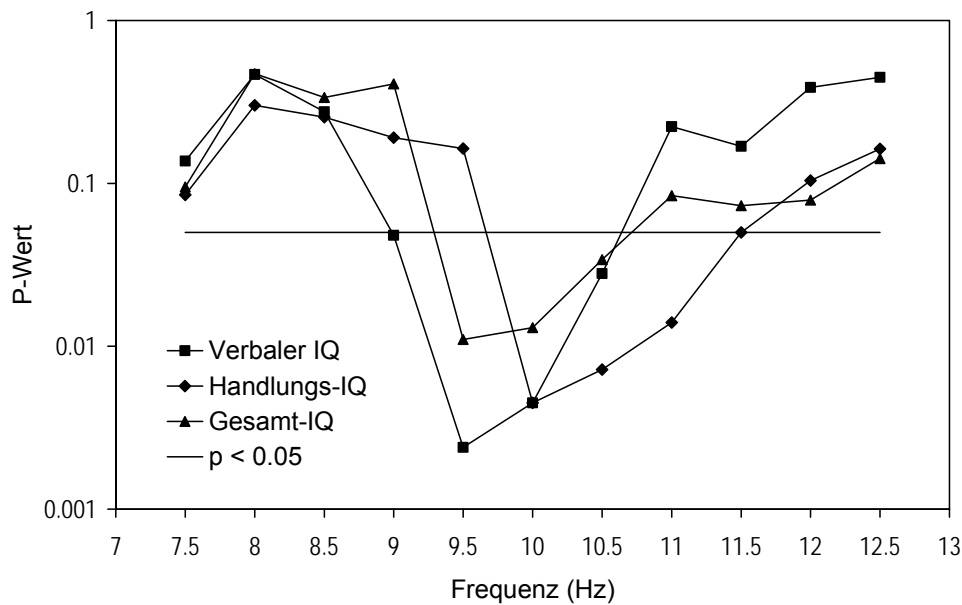


Abb. 53 Verläufe der p-Werte von einseitigen t-Tests, die auf den relativen, spektralen Einzelparametern des Alphabandes, abgeleitet von der parieto-okzipitalen Hirnregion, basieren. Die p-Werte beziehen sich auf die Gruppenunterschiede zwischen Kinder mit einem IQ <90 und >109. Die t-Tests wurden jeweils für den verbalen (H12), Handlungs (H13)- und Gesamt (H14)- IQ durchgeführt.

Zum Schluss wurden für die relativen, spektralen Einzelwerte im Alphaband und für die 3 IQs Gruppenunterschiede zwischen den Mittelwerten der Stichproben von Kindern mit einem $IQ < 90$ und $IQ > 109$ untersucht. Abbildung 53 veranschaulicht die Verläufe der p-Werte, die sich aus den entsprechenden t-Tests ergeben. Die höchsten Signifikanzen bzw. größten Unterschiede, die auf einer Zunahme der spektralen Power bei den intelligenteren Kindern beruhen, ergeben sich bei den Frequenzen 9.5 und 10 Hz. Dieser Befund stimmt sehr gut mit den Ergebnissen der multiplen Regressionsanalyse (s. Tab. 14) überein.

Diskussion

Die Ergebnisse der t-Tests sowie der univariaten und multiplen (multivariaten) Korrelationsanalysen bestätigen einen ausgeprägten Zusammenhang zwischen den spektralen EEG-Parametern und den Intelligenztestvariablen. Kinder mit einem höheren Intelligenzgrad weisen eine niedrigere relative Power im Subdelta-, Delta- und Thetaband sowie eine höhere Power im Alphaband auf. Dabei spielen sich die signifikanten Korrelationen innerhalb enger Frequenzgrenzen ab, d.h. im Thetaband im Bereich 3.0-5.0 Hz und im Alphaband im Bereich 9.0-10.5 Hz. Somit führen ein Verlassen der klassischen, klinischen Frequenzbänder und eine differenzierte Betrachtung von spektralen Einzelwerten, insbesondere im Alphaband zu verbesserten Ergebnissen der multiplen Korrelationsanalyse. Demgegenüber werden bei der Verwendung des bandbezogenen "Mischwertes" auch Frequenzkomponenten einbezogen, die nicht so gut für eine Differenzierung geeignet sind. Auch signifikante Beiträge anderer Komponenten werden stark verwischt. Während der multiple Korrelationskoeffizient für die spektrale Power im Alphaband eine Signifikanz auf dem 0.1 % Niveau aufweist, wird für den spektralen Einzelwert bei 9.0 Hz eine weit höhere Signifikanz und zwar auf dem 0.01 % Niveau erreicht. Eine Bevorzugung der spektralen Einzelwerte ermöglicht auch eine verbesserte klinische Interpretation der Daten.

Die Frequenz von 9.0 Hz, bei der die höchste Signifikanz ($p < 0.0001$) für den multiplen Korrelationskoeffizienten in der fronto-zentralen Hirnregion gefunden wurde, stimmt auch mit der dominanten fronto-zentralen Frequenz von 8.7 Hz bei den 10-jährigen Kindern mit geschlossenen Augen aus der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* überein. In ähnlicher Weise gilt dies für die signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Mittelwerten der Stichproben von Kindern mit einem $IQ < 90$ und einem $IQ > 109$, bei denen ebenfalls relative spektrale Einzelwerte verwendet wurden. Dabei wurden mit Hilfe des t-Tests die höchsten Signifikanzen bzw. größten Unterschiede in der parieto-okzipitalen Region bei den Frequenzen 9.5 Hz und 10 Hz gefunden, die in Einklang mit der dominanten, parieto-okzipitalen Frequenz von 9.2 Hz bei den 10-jährigen Kindern mit geschlossenen Augen stehen. Daraus leitet sich die Annahme ab, dass die altersspezifische dominante

Frequenz im EEG näherungsweise diejenige Frequenz darstellt, bei der die spektrale Power die höchste Korrelation bzw. engste Beziehung mit der Intelligenz aufweist.

Die neurophysiologische Interpretation der Ergebnisse besteht darin, dass die positive Korrelation zwischen dem IQ und der spektralen Alpha-Power bei Kindern als Ausdruck einer wachsenden Hirnreifung interpretiert werden kann, die durch eine zunehmende Ausprägung des kortikalen, neuronalen Netzwerkes, d.h. durch eine zunehmende Anzahl von Synapsen und Neuriten sowie von intrazerebralen neuronalen Verbindungen charakterisiert ist. Somit besteht die Annahme, dass der Betrag des IQ mit dem Reifegrad des Gehirns direkt korreliert ist. Die beobachteten Korrelationen lassen den Schluss zu, dass z.B. bei Kindern, bei denen die Durchführung eines Intelligenztests nicht möglich ist, durch die maschinelle Auswertung des EEG Rückschlüsse auf den IQ gemacht werden können. Inwieweit die bisherigen Ergebnisse auf das Erwachsenen-EEG übertragbar sind, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

4.1.1.5 Atmosphärische Impulsstrahlung (“Sferics“)

Bei einer Reihe von neurologischen Erkrankungen ist die aktuelle Wettersituation von erheblicher Bedeutung für ein prophylaktisches und therapeutisches Vorgehen. Schon in den frühen medizinischen Aufzeichnungen wurde auf beobachtete Zusammenhänge zwischen bestimmten Krankheitszuständen und besonderen Wetterlagen hingewiesen. Seit Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde versucht, diese Wetterzusammenhänge mit den klassischen meteorologischen Parametern wie Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Temperatur in Korrelation zu bringen, was nur uneinheitlich und andeutungsweise gelang. Erst die Beobachtungen von Baumer & Eichmeier [27] über die Zusammenhänge der Ionenpermeabilität dünner Gelatineschichten und atmosphärischer Impulsstrahlung (*Sferics*) bestimmter Frequenzen erbrachte neue Ansätze; d.h. bestimmte elektromagnetische Schwingungsphänomene, die im Zusammenhang mit dem Wettergeschehen in der Atmosphäre wie z.B. Blitzentladungen auftreten, können mit Veränderungen biologischer und pathologischer Parameter korrelieren [122]. Bei dieser Impulsstrahlung handelt es sich um kurzzeitige Impulse in Form von gedämpften Schwingungen mit einer Dauer von jeweils 5 bis 6 Halbwellen. Es handelt sich um ein Gemisch verschiedener Frequenzen; die Impulsstrahlung ist anhand ihres jeweils überwiegenden Frequenzanteiles von z.B. 6, 8, 10, 12 und 28 kHz messtechnisch bestimmt und beschrieben worden [77].

Studien über die Anfallshäufigkeit erwachsener Epileptiker [244], das vermehrte Auftreten von Herzinfarkten [243] und über Entzündungsvorgänge bei Ratten [245] ergaben statistisch gesicherte Zusammenhänge mit der atmosphärischen Impulsstrahlung. Bei einer kritischen Betrachtung der bisher beobachteten Phänomene konnte jedoch eine direkte kausale Beziehung zwischen dem Auftreten dieser Impulsstrahlung und den beschriebenen biologischen und pathologischen Parametern nicht nachgewiesen werden. Daher ist das Ziel der folgenden Untersuchung, mit Hilfe einer speziellen Apparatur den Einfluss von artifizieller Impulsstrahlung auf einen biologischen Parameter wie das menschliche EEG zu untersuchen.

Erzeugung von artifizieller Impulsstrahlung

Zur Generierung der Impulsstrahlung wurde nach Ruhenstroht-Bauer [242] ein Verfahren bzw. eine PC-basierte Versuchsanordnung verwendet, die im Wesentlichen aus 3 Teilen besteht:

- (1) Empfang des zeitlichen Verlaufs des magnetischen Feldes natürlicher Impulsstrahlung, bei der ein ausgeprägter Frequenzanteil von 10 KHz festgestellt wurde, mit einem breitbandigen Meßsystem. Speicherung der digitalisierten Messwerte von mehreren Signalen ähnlicher Charakteristik auf Festplatte. Der obere Teil von Abbildung 54 zeigt den zeitlichen Verlauf einer so gewonnenen und abgespeicherten Impulsstrahlung. Das entsprechende normierte Frequenzspektrum mit einem überwiegenden Frequenzanteil im Bereich von 10 kHz ist im unteren Teil von Abbildung 54 wiedergegeben.
- (2) Randomisiertes Auslesen der gespeicherten Signale. Erzeugung der artifiziellen Impulsstrahlung durch Reproduktion des gespeicherten magnetischen Feldes in einer Anordnung von 2 Helmholtz-Spulen. Dabei wird innerhalb der Helmholtz-Spulen ein im Wesentlichen homogenes Magnetfeld generiert, das im Verlauf und in der Frequenzcharakteristik gleich dem der aufgenommenen Impulsstrahlung entspricht.
- (3) Ganzkörperbestrahlung eines Probanden mit dem nach (2) erzeugte Magnetfeld. Dies geschieht durch Anordnung von zwei Spulen des Magnetfeldgenerators oberhalb und unterhalb einer zum Liegen des Probanden geeigneten Fläche.

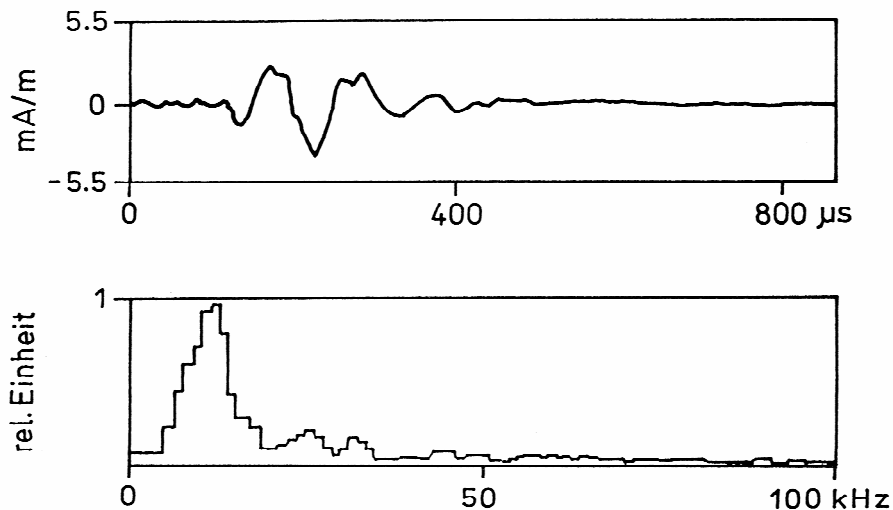


Abb. 54 *Oben:* Zeitlicher Verlauf einer atmosphärischen Impulsstrahlung. Abszisse: Zeit [μs], Ordinate: magnetische Feldstärke [mA/m]. *Unten:* normiertes Frequenzspektrum. Abszisse: Frequenz (kHz), Ordinate: spektrale Power.

Probanden, EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde von 20 schulpflichtigen, gesunden Kindern ein 6-kanaliges unipolares EEG mit je zwei (links/rechts) frontalen (F3, F4), parietalen (P3, P4) und okzipitalen (O1, O2), elektrisch abgeschirmten Elektrodenableitungen nach dem Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2) aufgezeichnet. Der Versuchsablauf wurde in 4 x 10-Minuten Phasen eingeteilt: (1) Kontrolle, (2) Bestrahlung mit 10 kHz, (3) Kontrolle, (4) Bestrahlung mit 28 kHz. Die magnetische Feldstärke der artifiziellen Impulsstrahlung betrug 25 mA/m. Für die maschinelle Auswertung wurde aus jeder Phase jeweils eine 4-minütige artefaktfreie EEG-Epoche ausgewählt, mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisiert und einem 50 Hz-Tiefpass gefiltert. Die spektralanalytische Auswertung dieser Epochen lieferte Powerspektren mit einer Frequenzauflösung von 0.122 Hz, die von 4 konsekutiven EEG-Stücken von 1 Minute Dauer abgeleitet wurden. Zur Merkmalsextraktion wurde von jedem Powerspektrum die Peakfrequenz bestimmt (s. Kap. 3.1.1.5).

Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 55 zeigt als gestrichelte Linien die Powerspektren der okzipitalen EEG-Ableitung eines Probanden ohne Beeinflussung durch Impulsstrahlung; als durchgezogene Linien die Spektren des gleichen Probanden bei Exposition mit einer artifiziellen Impulsstrahlung im Bereich von 10 kHz.

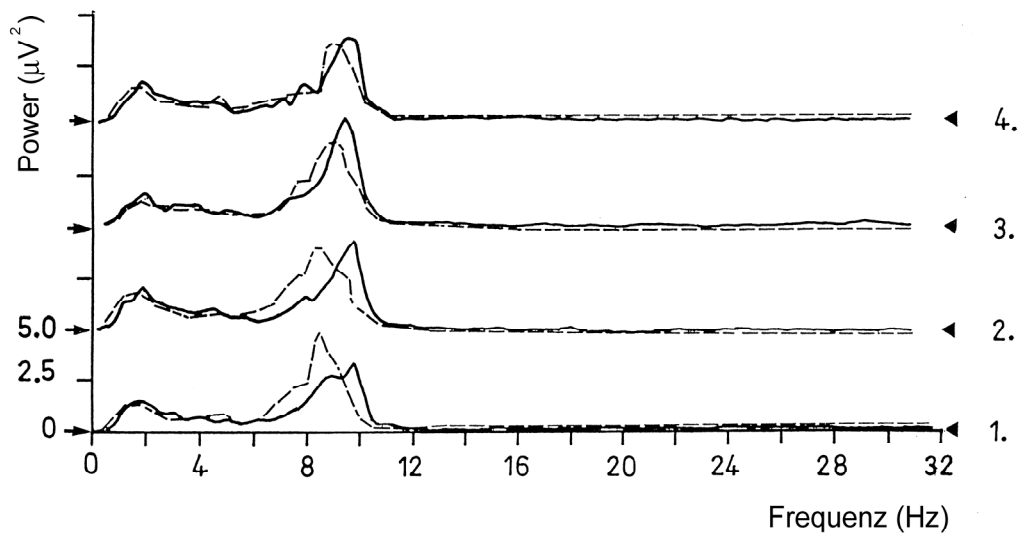


Abb. 55 *Gestrichelte Linien:* Powerspektren der okzipitalen EEG-Ableitung eines Probanden ohne Impulsstrahlung (Phase I). *Durchgezogene Linien:* Spektren bei Exposition mit einer artifiziellen Impulsstrahlung von 10 kHz (Phase II). Dargestellt sind die Powerspektren der 1., 2., 3. und 4. Minute einer 4-min EEG-Epoche.

Es ist deutlich zu erkennen, dass gegenüber der Kontrollableitung (Phase 1) eine Beschleunigung der Peakfrequenz um max. 2 Hz bei Bestrahlung vorliegt. Wegen der fehlenden Frequenzverschiebungen in den langsamen bzw. höheren Frequenzbändern spielt sich die Hauptveränderung nach Bestrahlung im Bereich der sogenannten Grundaktivität ab, die bei beiden Probanden im Alpha-Bereich (7.5-13.5 Hz) liegt. Für die Quantifizierung dieser Frequenzverschiebungen wurden die Peakfrequenzen der Powerspektren, die jeweils der linken und rechten okzipitalen Ableitung entsprachen, herangezogen. Die über 4 Minuten gemittelten Peakfrequenzen wurden einem paarweisen t-Test zugeführt. Vergleicht man Phase 1 und 2, so war über die 20 Probanden eine signifikante Zunahme der Peakfrequenz im Mittel von 2 % auf dem 5 % Niveau zu beobachten.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Grundaktivität des menschlichen EEGs durch die atmosphärische Impulsstrahlung (zumindest im Frequenzbereich von 10 kHz) signifikant beeinflusst wird. Ähnliche Beobachtungen machten in neuerer Zeit eine Giessener Arbeitsgruppe (Schienle et al. [256]). Demnach verändert sich die spektrale Power in den Alpha- und Betabändern bei den Wetterfühligsten stärker als bei den Unempfindlichen. Die Frage, ob durch die Exposition mit artifizieller Impulsstrahlung die epileptische Anfallsbereitschaft bei Kindern positiv oder negativ beeinflusst wird, muss in weiteren Versuchsreihen noch geklärt werden.

4.1.2 Pathophysiologisch-diagnostische Kriterien

4.1.2.1 Entwicklungsneurologische Störungen

Der Zusammenhang zwischen dem EEG und entwicklungsneurologischen Störungen im Kindesalter war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Der Ansatz der meisten Autoren bestand darin, die Beziehung zwischen dem EEG und der neuromotorischen Diagnose bei dem Syndrom der minimalen zerebralen Dysfunktion zu untersuchen [48,80,250], das später durch die Begriffe "umschriebene Entwicklungsstörung" bzw. "Teilleistungsstörung" abgelöst wurde. Dabei wurden eine Zunahme der EEG-Aktivität in den langsamen Frequenzbändern (Delta und Theta) und eine Abnahme in den höheren Bändern (Alpha und Beta) beobachtet. John et al. [135] und Ahn et al. [10] konnten in einer Studie mit über 1000 gesunden, neurologisch gestörten und lernbehinderten Kindern und Jugendlichen zwischen 5 und 16 Jahren zeigen, dass durch die automatische Analyse eines zwei Minuten langen EEG-Abschnittes die gestörten Kinder mindestens ebenso gut von den Gesunden zu differenzieren sind wie mit psychometrischen Untersuchungen. Die Autoren fanden bei den gestörten Kindern eine deutliche Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität und eine signifikante Abnahme der Alpha-Aktivität, wobei vorwiegend Kinder im Schulalter untersucht wurden. Spätere Arbeiten [262,263] konnten auch bei Kindern im Vorschulalter zeigen, dass insbesondere in den Funktionsbereichen: dynamische Haltung (z.B. Einbeinstand), induzierte Fortbewegung (z.B. Hüpfen auf einem Bein) und die spontane Fortbewegung (z.B. Gang) ein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem EEG und dem neuromotorischen Befund besteht, der sich mit zunehmendem Alter verstärkt und im Alphaband am deutlichsten ausgeprägt ist. Dabei wurde eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Störung und dem Defizit der EEG-Aktivität im Alphaband beobachtet. In anderen Bereichen hingegen (z.B. Grob- und Feinmotorik) war nur ein geringer Zusammenhang zwischen Befund und EEG nachweisbar. Betrachtet man den gesamten Bereich des Kindes- und Jugendalters, so sind in der frühen Kindheit EEG-Abweichungen schwerpunktmäßig im Delta- und Thetaband, im Vorschulalter und frühen Schulalter im Alphaband sowie im höheren Schulalter im oberen Alphaband und Beginn des Betabandes zu beobachten [261].

Das Ziel der im Folgenden beschriebenen Untersuchung [262], die auf den EEG Basis-Daten der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* basiert, besteht darin, mit Hilfe der computergestützten EEG-Analyse Defizite des EEGs im Alphabereich von entwicklungsneurologisch auffälligen Kindern im Vorschulalter bezogen auf die längsschnittlichen Normalentwicklung des EEG aufzuzeigen. Dies erfolgt exemplarisch an Hand von Stich-

proben mit spektralen EEG-Parametern, die von 4- und 5-jährigen auffälligen Kindern abgeleitet wurden. Dabei werden zunächst die *Gesamtstichproben* untersucht, die aufgrund einer globalen Betrachtungsweise der neuromotorischen Befunde erstellt wurden. Darüber hinaus soll die Frage geklärt werden, ob ähnlich wie bei den Intelligenz-Daten ein Verlassen der klassischen spektralen Frequenzbänder und eine statistische Analyse mit spektralen Einzelwerten zu verbesserten Ergebnissen führt und wenn ja, welche Einzelwerte an den Defiziten beteiligt sind. In zweiter Linie geht es darum, ob bei einer Auswertung mit spektralen Einzelparametern und einer detaillierten Analyse von *Subgruppen*, die auf einer Einzelbetrachtung der neuromotorischen Befunde basieren, EEG-Defizite im Alphaband der neurologisch auffälligen Kinder zu beobachten sind und wenn ja, ob diese gegenüber einer bandbezogenen Auswertung ebenfalls erhöht sind.

Probanden, Befunde und Stichproben

Die Ausgangsdaten für die Erstellung der Subgruppen bestanden aus den spektralen EEG-Basisdateien der 4- und 5-jährigen Kinder, die mit den entsprechenden Dateien der entwicklungsneurologischen Befunde des klinischen Projektes verknüpft wurden. Kodiert wurden die individuellen Befunde mit den Ausprägungen: *normal*, *zweifelhaft* und *auffällig* von verschiedenen globalen Items, die definierten Funktionsbereichen entsprechen und weitere Sub-Items (Teilbereiche) enthalten. Aufgrund dieser Einteilung, die auf dem *operationalen Protokoll* von Schirm et al. [257] basiert, wurden die entsprechenden Stichproben mit den spektralen EEG-Daten zusammengestellt. Dabei wurden nur solche Items verwendet, die bei den 4- und 5-jährigen Kindern vergleichbar waren und eine statistisch ausreichende Anzahl von Fällen lieferte ($N > 5$). Die einzelnen Stichprobenumfänge sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Funktionsbereiche sind folgendermaßen definiert:

- (1) Spontane Fortbewegung (Gang) mit den 3 Teilbereichen:
 - (1a) Allgemeine Beurteilung des Ganges
 - Normal:* ungestörter Gang mit guter Stabilität und Stetigkeit
 - Auffällig:* gestörter und unsicherer Gang
 - (1b) Fußposition während des Ganges
 - Auffällig:* Extreme Außen- oder Innenrotation
 - (1c) Armbewegungen während des Ganges
 - Auffällig:* fehlende Armbewegung oder abspreizende oder angezogene Haltung

Item	Gesamt	4 Jahre				5 Jahre			
		Kontr	Norm	Zweif	Auff	Kontr	Norm	Zweif	Auff
		83	189	186	125	87	279	275	129
1	Spontane Fortbewegung		133	25	29		234	33	11
1a	Gang		158	2	27		268	-	10
1b	Fußposition		148	19	19		256	-	22
1c	Armbewegung		160	3	23		254	-	23
2	Dyskinesie und Tremor		59	100	17		127	194	8
2a	Athetotiforme Bewegung		99	37	14		216	34	12
2b	Choreiforme Bewegungen		49	68	32		63	156	45
2c	Pass. Tremor		126	8	16		218	20	45
3	Stand		152	14	6		201	53	22
3a	geschlossene Augen		159	-	6		257	-	10
3b	Einbeinstand		145	32	1		181	84	9
3c	ausgestreckte Arme		93	82	3		180	6	-

Tab. 16 Stichprobenumfänge, die den globalen Items 1, 2, 3 und den Sub-Items 1a-c, 2a-c, 3a-c mit den entwicklungsneurologischen Befunden: *normal*, *zweifelhaft*, *auffällig* entsprechen (Subgruppen). Die längsschnittlichen Kontrollgruppen basieren auf der Normdefinition 1 (s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1). Die Gesamt-Stichproben beinhalten Kinder mit Befunden, die Ausprägungen in irgendeinem der globalen Items oder Sub-Items aufweisen.

- (2) Dyskinesie und Tremor
- In diesem Funktionsbereich werden unwillkürliche und nicht kontrollierbare Bewegungen aufgezeichnet. Die 3 Teilbereiche bestehen aus:
- (2a) Athetotiforme Bewegungen
 - (2b) Choreiforme Bewegungen
 - (2c) Passiver Tremor

Normal: Fehlen dieser Bewegungen
Auffällig: Häufige Beobachtung von athetotiformen und choreiformen Bewegungen

(3) Stand und Koordination

In diesem Funktionsbereich wird die Körperhaltung bei größeren Anforderungen bezüglich Gleichgewicht und Koordination erfasst. Die 3 Teilbereiche bestehen aus:

(3a) Stehen mit geschlossenen Augen

Normal: Stabiles Gleichgewicht beim Stehen
Auffällig: Gestörtes Gleichgewicht mit vielen kompensatorischen Bewegungen

(3b) Einbeinstand

Normal: Dauer mindestens 3 Sekunden (Vierjährige) oder 7 Sekunden (Fünfjährige)
Zweifelhaft: Dauer höchstens 2 Sekunden (Vierjährige) oder 3-6 Sekunden (Fünfjährige)
Auffällig: Nicht möglich (Vierjährige) oder Dauer höchstens 2 Sekunden (Fünfjährige)

(3c) Stehen mit ausgestreckten Armen

Normal: Stabiles Gleichgewicht beim Stehen
Auffällig: Gestörtes Gleichgewicht

EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

Im Rahmen des EEG-Projektes der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* wurden die EEG-Signale der beiden fronto-zentralen sowie der beiden parieto-okzipitalen Ableitungen (s. Kap. 4.1.1.1, S. 66) aufgezeichnet. Die artefaktfreien 4-kanaligen EEG-Epochen mit einer Länge von 60 Sekunden wurden mit der Spektralanalyse (s. Kap. 3.1.1) ausgewertet. Als EEG-Merkmale wurden die relativen Einzelwerte der Power (4 x 80 Parameter) mit einer Schrittweite von 0.391 Hz verwendet, die aus den absoluten Werten der Powerspektren berechnet wurden. Weitere Merkmale waren die relativen, bandbezogenen Powerwerte (4 x 6 Parameter) in den spektralen Frequenzbändern (s. Kap. 4.1.1.1, S. 80). Für die weitere Auswertung wurden die Parameter der beiden fronto-zentralen Kanäle sowie der beiden parieto-okzipitalen Kanäle gemittelt.

Statistische Auswertung

Der erste Auswerteschritt bestand darin, in Hinblick auf die neurologische Fragestellung der Auffälligkeit relevante spektrale Einzelparameter zu extrahieren, die später im Rahmen einer detaillierten Analyse für die z-Transformation verwendet wurden.

Für die statistische Auswertung [66] wurden sowohl die relativen, bandbezogenen Powerwerte als auch die spektralen Einzelwerte logarithmisch transformiert, um näherungsweise Normalverteilungen zu erhalten. Gruppenunterschiede zwischen den längsschnittlichen Kontrollgruppen (Normdefinition 1, s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1) und den Gesamtstichproben der Kinder mit *auffälligem* neuromotorischen Befund (Indexgruppen) wurden mit Hilfe des einseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben unter Annahme gleicher Varianzen und mit dem modifizierten t-Test von Welch für ungleiche Varianzen untersucht. Der Test auf Gleichheit der Varianzen wurde mit dem Levene's Test durchgeführt. Die multiple Test-situation, bedingt durch die Betrachtung zahlreicher EEG-Parameter, wurde entweder durch eine einfache Bonferroni Korrektur oder durch ein sogenanntes Bootstrap-Verfahren (*resampling based Bonferroni step-down procedure* [307]) unter Annahme gleicher Varianzen berücksichtigt. Ergebnisse mit p-Werten ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant bewertet. Deskriptive Statistiken und Histogramme wurden für jedes EEG-Merkmal erstellt. Im Rahmen der Extraktion und Weiterverarbeitung signifikanter Band- und Einzelparameter wurden folgende Arbeitshypothesen überprüft:

- Die Gruppenmittelwerte unterscheiden sich nur in einer Altersgruppe und zusätzlich nur in einem EEG-Kanal (bei den Einzelparametern)
- Subdelta-, Delta-, Thetabänder :
Die Mittelwerte der Indexgruppe sind gegenüber den Mittelwerten der Kontrollgruppe erhöht (einseitige Fragestellung)
- Alpha-, Beta1-, Beta2-Bänder:
Die Mittelwerte der Indexgruppe sind gegenüber den Mittelwerten der Kontrollgruppe erniedrigt (einseitige Fragestellung)

Die Durchführung der t-Tests erfolgte ähnlich wie in Kapitel 4.1.1.4 in einem mehrstufigen, adaptiven Verfahren, das aus folgenden Stufen bestand:

- *Stufe 1:* Analyse der Gesamtgruppen unter Verwendung der relativen, bandbezogenen Spektralparameter für alle 4 EEG-Kanäle. Vergleich der altersspezifischen Stichproben, die von Kindern mit *auffälligen* neuromotorischen Befunden in irgendeinem der globalen Items oder Sub-Items abgeleitet wurden, mit den entsprechenden Kontrollgruppen. Berechnung der effektiven Signifikanzniveaus mit Hilfe der Bonferroni Korrektur in den relevanten EEG-Frequenzbändern. Die resultierenden, statistisch signifikanten Frequenzbänder und Kanäle wurden in der nächsten Analysestufe untersucht.

- *Stufe 2:* Analyse der Gesamtgruppen (kanalweise) unter Verwendung der relativen, spektralen Einzelparameter in den relevanten Frequenzbändern und Kanälen. Vergleich der altersspezifischen Stichproben von neuromotorisch *auffälligen* Kindern mit den entsprechenden Kontrollgruppen. Berechnung der effektiven p-Werte mit Hilfe des modifizierten Bonferroni Verfahrens in dem relevanten Frequenzbereich (8 Frequenzwerte). Die resultierenden, statistisch signifikanten Spektralwerte wurden in der nächsten Analysestufe verwendet.
- *Stufe 3:* Analyse der Subgruppen unter Verwendung der z-transformierten, bandbezogenen Spektralwerte und spektralen Einzelwerte, die von den gemittelten Spektralwerten der beiden fronto-zentralen und parieto-okzipitalen EEG-Ableitungen abgeleitet wurden. Vergleich der altersspezifischen Stichproben von Kindern mit *auffälligen* neuromotorischen Befunden, die durch die globalen Items und Sub-Items in Tabelle 16 kategorisiert wurden, mit den entsprechenden Kontrollgruppen. Die resultierenden p-Werte sind als explorativ anzusehen.

Ergebnisse

EEG-Abweichungen bei den Gesamtgruppen

Die spektralen EEG-Parameter von 125 vierjährigen und 129 fünfjährigen Kindern mit entwicklungsneurologisch auffälligen Befunden (s. Tab. 16) wurden mit den Parametern von 83 4-jährigen und 87 5-jährigen Kindern verglichen, die im Längsschnitt klinisch normal bzw. unauffällig waren. Die resultierenden p-Werte der t-Tests, die als deskriptiv zu betrachten sind, ergaben, dass hauptsächlich das Alphaband zur Differenzierung beiträgt. Bei den spektralen Einzelwerten war bei den 4-Jährigen der Frequenzbereich von 8.2-10.9 Hz, bei den 5-Jährigen der Bereich von 9.0-11.7 Hz für die multiple Testsituation und die Berechnung der effektiven p-Werte von Bedeutung.

Tabelle 17 zeigt die p-Werte der t-Tests, die auf den relativen, bandbezogenen Spektralparametern des Alphabandes basieren. Was die Stichproben der 4-jährigen Kinder betrifft, ergeben sich nur für die beiden frontozentralen EEG-Ableitungen signifikante Unterschiede ($p < 0.05$). Demgegenüber sind bei den 5-jährigen Kindern sowohl in den frontozentralen als auch parieto-okzipitalen Ableitungen signifikante Unterschiede auf dem 1 % und 5 % Niveau zu beobachten. Die Gruppenunterschiede beruhen auf der Tatsache, dass die Mittelwerte der Indexgruppen gegenüber den Mittelwerten der Normalgruppen erniedrigt sind.

Tabelle 18 zeigt die p-Werte der t-Tests, die aus den relativen, spektralen Einzelparametern im Alphaband der 4-jährigen Kinder berechnet wurden. Bei den Stichproben der auffälligen Kinder lieferte die kanalweise Auswertung, in Analogie zu den bandbezogenen Parametern, nur für die beiden frontozentralen Hirnregionen signifikante Defizite

Alter	Ableitung			
	F4-C4	F3-C3	P4-O2	P3-O1
4 Jahre	0.007 *	0.007 *	n.s.	n.s.
5 Jahre	0.0025 *	0.0008 **	0.0009 **	0.0015 **

Tab. 17 Ergebnisse der 2-Gruppen t-Tests für unverbundene Stichproben bei einseitiger Fragestellung, die auf den relativen, bandbezogenen Spektralparametern des Alphabandes basieren. Die p-Werte beziehen sich auf die Gruppenunterschiede zwischen den längsschnittlichen Kontrollgruppen und den Gesamtstichproben der Kinder mit *auffälligem* neuromotorischen Befund im Alter von 4 und 5 Jahren. Korrektur der Signifikanzlevels α nach Bonferroni mit $\alpha/4$, wobei 4 paarweise Vergleiche (4 EEG-Kanäle) getestet wurden. Die Signifikanzen sind markiert durch: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$).

Variable	Frequenz (Hz)	Ableitung	
		F4-C4	F3-C3
1	8.2	n.s.	n.s.
2	8.6	n.s.	n.s.
3	9.0	0.04	0.04
4	9.4	0.02	0.04
5	9.8	n.s.	0.03
6	10.2	n.s.	n.s.
7	10.6	n.s.	n.s.
8	10.9	n.s.	n.s.

Tab. 18 Ergebnisse der einseitigen t-Tests, die auf den relativen, spektralen Einzelparametern im Frequenzbereich 8.2-10.9 Hz des Alphabandes basieren. Die p-Werte beziehen sich auf die Gruppenunterschiede zwischen den längsschnittlichen Kontrollgruppen und der Gesamtstichprobe der *auffälligen* Kinder im Alter von 4 Jahren. Die multiple Testsituation wurde durch die *resampling based Bonferroni step-down* Prozedur [307] berücksichtigt. Dabei wurde jeder EEG-Kanal mit seinen 8 Parametern einzeln betrachtet (kanalweise Auswertung) und eine entsprechende Korrektur der ursprünglichen p-Werte durchgeführt.

gegenüber der Normalgruppe ($p=0.02-0.04$). Diese Abweichungen sind auf das schmale Frequenzband von 9.0-9.8 Hz beschränkt. Die höchsten Signifikanzen bzw. die beste Trennfähigkeit ergaben sich für die spektralen Parameter bei 9.4 Hz.

Bei den 5-jährigen Kindern (s. Tab. 19) wiesen die spektralen Parameter bei 9.4 Hz ebenfalls die beste Trennfähigkeit auf. Im Gegensatz zu den 4-Jährigen waren sowohl die fronto-zentralen als auch die parieto-okzipitalen Hirnregionen an der Trennbarkeit beteiligt, wobei auch höhere Signifikanzen ($p=0.002-0.007$) in dem erweiterten Frequenzband von 9.0-10.9 Hz erzielt wurden. Vergleicht man im Gesamten die Ergebnisse der bandbezogenen Spektralparameter mit denen der spektralen Einzelparameter, so erzielten die Einzelwerte teilweise höhere Defizite und Signifikanzen. Deshalb wurden für die detaillierte Analyse der Subgruppen die höher auflösenden spektralen Einzelwerte in den Frequenzbereichen: 9.0-9.8 Hz (4-Jährige) und 9.0-10.9 Hz (5-Jährige) herangezogen.

Variable	Frequenz (Hz)	Ableitung			
		F4-C4	F3-C3	P4-O2	P3-O1
1	9.0	n.s.	0.004	0.006	0.02
2	9.4	0.004	0.003	0.007	0.002
3	9.8	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
4	10.2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5	10.6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
6	10.9	0.007	0.01	n.s.	n.s.
7	11.3	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
8	11.7	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 19 Ergebnisse der einseitigen t-Tests, die auf den relativen, spektralen Einzelparametern im Frequenzbereich 9.0-11.7 Hz des Alphabandes basieren. Die p-Werte beziehen sich auf die Gruppenunterschiede zwischen den längsschnittlichen Kontrollgruppen und der Gesamtstichprobe der *auffälligen* Kinder im Alter von 5 Jahren. Berücksichtigung der multiplen Testsituation wie in Tab. 18.

EEG-Abweichungen bei den Subgruppen

Die spektralen EEG-Parameter der Stichproben, die den 3 Funktionsbereichen und den Teilbereichen (s. Tab. 16) entsprechen, wurden mit den Parametern der längsschnittlichen Kontrollgruppen mit Hilfe der z-Transformation (s. Kap. 3.1.1.4) verglichen. Betrachtet man die Defizite im Alphaband der *normalen*, *zweifelhaften* und *auffälligen* Kinder, so ist

für alle 3 Funktionsbereiche mit zunehmendem entwicklungsneurologischen Defizit eine graduelle Verstärkung des Alpha-Defizites festzustellen. Dabei weisen die Kontrollgruppen die höchste relative Alpha-Power auf.

Signifikante Defizite im Alphaband wurden bei den 4-jährigen auffälligen Kindern nur in der fronto-zentralen Region beobachtet. Für die Stichproben der globale Items wurden Signifikanzen mit $p < 0.05$ gefunden. Höhere Defizite und Signifikanzen ($p < 0.01$) ergaben sich für die Sub-Items: 'Armbewegungen beim Gang' und 'Stehen mit geschlossenen Augen', das die größte Abweichung mit $z = -1.0$ erzielte. Demgegenüber wurden bei den 5-jährigen Kindern sowohl in den fronto-zentralen als auch parieto-okzipitalen Ableitungen signifikante Alpha-Defizite beobachtet ($p < 0.0001$ bis $p < 0.01$), wobei für das globale Item: 'Spontane Fortbewegung' eine höhere Signifikanz als bei den 4-Jährigen erreicht wurde. Im Vergleich zu den globalen Items wurden bei den Sub-Items ebenfalls insgesamt höhere Defizite und Signifikanzen gefunden ($p < 0.0001$ bis $p < 0.01$), die diejenigen der 4-Jährigen übertrafen. Die größten Defizite wurden für die Sub-Items: 'Gang' ($z = -1.0$) und 'Stehen mit geschlossenen Augen' ($z = -1.1$) erzielt.

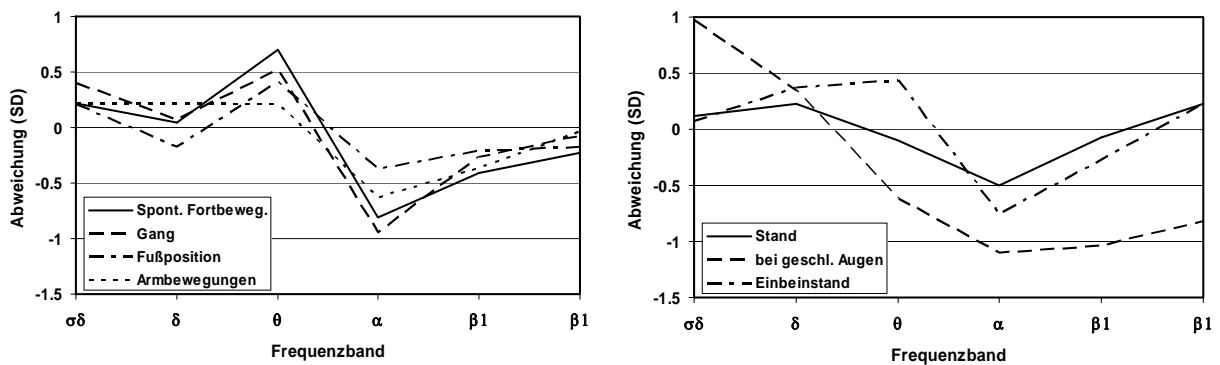


Abb. 56 Z-transformierte relative Power in den klassischen Frequenzbändern (Abszisse), abgeleitet von der fronto-zentralen Hirnregion. Die Differenzen basieren auf dem Gruppenvergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Stichproben der 5-jährigen Kinder mit ausgewählten, *auffälligen* neuromotorischen Befunden (Subgruppen). Ordinate: mittlere Abweichung in Einheiten der Standardabweichung. Null-Linie: längsschnittliche Kontrollgruppe.

Abbildung 56 zeigt für alle 3 Funktionsbereiche und ihre Teilbereiche die Defizite im Alphaband für die fronto-zentrale Hirnregion der auffälligen 5-jährigen Kinder. Zur Vollständigkeit sind die Abweichungen in den anderen Frequenzbändern eingezeichnet.

Im Vergleich zu den bandbezogenen Spektralparameter im Alphaband wurden bei den Einzelparametern im Frequenzbereich 9.0-9.8 Hz in den fronto-zentralen Ableitungen der 4-jährigen auffälligen Kinder signifikante, höhere EEG-Defizite ($p = 0.002-0.05$) gefunden.

Item	Frequenz (Hz)					
	9.0	9.4	9.8	10.2	10.6	10.9
	Ableitung: fronto-zentral					
1	-0.54 *	-0.72 *	-0.73 *	-0.61 *	-0.71 *	-0.77 **
1a	-0.77 **	-0.89 ****	-0.78 **	-0.65 *	-0.76 *	-0.77 *
1b	-0.29	-0.56 **	-0.45 *	-0.22	-0.48 *	-0.49 *
1c	-0.68 **	-0.72 ****	-0.51 *	-0.27	-0.44 *	-0.61 **
2	-0.31	-0.49 *	-0.37	-0.38	-0.30	-0.27
2a	-0.38	-0.55 *	-0.42	-0.49	-0.73 **	-0.67 *
2b	-0.49 **	-0.65 ***	-0.62 ****	-0.44 **	-0.47 **	-0.53 **
2c	-0.29 *	-0.45 *	-0.28	-0.16	-0.18	-0.31
3	-0.23	-0.47 *	-0.51 *	-0.26	-0.40	-0.43 *
3a	-0.72 *	-0.72 *	-0.64 *	-0.62 *	-1.12 ***	-1.08 **
3b	-0.47	-0.70 *	-0.86 **	-0.69 *	-0.98 **	-0.69 *

Tab. 20

Mittelwerte und Signifikanzen der z-transformierten relativen, spektralen Einzelwerte im Frequenzbereich 9.0-10.9 Hz des Alphabandes, abgeleitet von der fronto-zentralen Hirnregion. Die Abweichungen (Defizite) basieren auf den Gruppenvergleichen der Stichproben der 5-jährigen Kinder mit *auffälligen* neuromotorischen Befunden (Subgruppen), die durch die Items 1-3b in Tabelle 16 kategorisiert sind, mit der längsschnittlichen Kontrollgruppe. Die Signifikanzen resultieren aus den entsprechenden einseitigen t-Tests und sind markiert durch: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$), **** ($p < 0.0001$).

Die größte EEG-Abweichung von der Kontrollgruppe mit der höchsten Signifikanz ergab sich für den Funktionsbereich: 'Dyskinesie und Tremor' ($z = -0.78$) und den spektralen Parameter bei 9.0 Hz. Bei den spektralen Einzelparametern der 5-jährigen Kinder im Frequenzbereich 9.0-10.9 Hz wurden sowohl in den fronto-zentralen als auch parieto-okzipitalen Ableitungen signifikante Defizite beobachtet ($p = 0.0001-0.05$), die nur in der fronto-zentralen Region höher waren als bei den bandbezogenen Parametern. Die höchsten Signifikanzen wurden für die Teilbereiche: 'Gang' und 'Armbewegungen beim Gang' sowie für den Teilbereich: 'Choreiforme Bewegungen' und für den spektralen Parameter bei 9.4 Hz gefunden; die größten Defizite wurde in dem Teilbereich: 'Stehen mit geschlos-

senen Augen' bei 10.6 Hz und 10.9 Hz ($z = -1.12$ und $z = -1.0$) in der fronto-zentralen Region festgestellt (s. Tab. 20). In Analogie zu der bandbezogenen Auswertung ergaben sich beim Vergleich der 5-Jährigen mit den 4-Jährigen sowie der Sub-Items mit den globalen Items insgesamt höhere Signifikanzen und Defizite.

Diskussion

Analyse der Gesamtgruppen

Die Ergebnisse zeigen, dass sich entwicklungsneurologisch auffällige Kinder im Vorschulalter von einer gesunden Kontrollgruppe mit Hilfe der quantitativen, computergestützten EEG-Analyse in signifikanter Weise differenzieren lassen. Dabei tragen hauptsächlich das Alphaband bzw. die Defizite der relativen Alpha-Power der auffälligen Gruppe zur Differenzierung bei, da ab dem 4. Lebensjahr die dominanten Tätigkeiten des Delta- und Theta-Rhythmus zunehmend vom Alpha-Rhythmus abgelöst werden. Ein Verlassen der klassischen spektralen Frequenzbänder und eine statistische Analyse mit spektralen Einzelwerten führten zu verbesserten Ergebnissen, wobei hauptsächlich der Frequenzbereich von 9.0-9.4 Hz eine hohe Signifikanz aufwies. Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass bei der bandbezogenen Auswertung auch Frequenzkomponenten beteiligt sind, die einen geringen oder auch konträren Beitrag zur Differenzierung liefern. Somit werden durch die Verwendung des bandbezogenen "Mischwertes" signifikante Beiträge anderer Komponenten stark verwischt. Bei den 4-jährigen auffälligen Kindern war in erster Linie die fronto-zentrale Hirnregion an der Differenzierung beteiligt; bei den 5-Jährigen trug auch die parieto-okzipitale Region dazu bei und zwar mit gleichem Gewicht. Dieses Ergebnis kann mit dem topographischen Wechsel der dominanten Frequenz zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr erklärt werden, d.h. es tritt eine Verschiebung der fronto-zentralen Frequenz von 7.8 Hz nach 7.3 Hz auf - bei einer gleichzeitigen Verschiebung der parieto-okzipitalen Frequenz von 6.6 Hz nach 7.4 Hz in den Bereich der fronto-zentralen Frequenz [261]. Das vermehrte Auftreten der Alpha-Grundaktivität über der parieto-okzipitalen Region bei geschlossenen Augen ist erstmals ab Geburt zu beobachten und dominiert nach dem 5. Lebensalter. Zwischen dem 6. und 12. Jahr nimmt die Entwicklung des Alpha-Rhythmus zu und resultiert in der Alpha-Grundaktivität von 10 Hz des Erwachsenen [34,213].

Analyse der Subgruppen

Nachdem die Analyse der Gesamtgruppe der auffälligen Kinder ergeben hatte, dass die Verwendung von spektralen Einzelwerten in einem Sub-Band des Alphabandes zu verbesserten Ergebnissen führt, wurde die detaillierte Analyse der Subgruppen mit den z-transformierten Spektralwerten in diesem Sub-Band durchgeführt. Dabei war eine starke Abhängigkeit der Alpha-Defizite von den entwicklungsneurologischen Befunden zu beobachten, die neurophysiologisch durch eine verminderte Alpha-Aktivität bei einer retardierten kortikalen Entwicklung erklärt werden kann. Die Tatsache, dass bezüglich der Signifikanzen und Defizite die Stichproben der Sub-Items besser abschnitten als diejenigen der globalen Items, lässt sich folgendermaßen erklären: die Stichproben der Sub-Items weisen eine höhere Selektivität als diejenigen der globalen Items, bei denen auch Kinder mit Befunden eingehen, die einen geringen oder auch konträren Beitrag zur Differenzierung liefern. Diese Phänomene waren auch bei der bandbezogenen Auswertung zu beobachten, die erwartungsgemäß schlechtere Ergebnisse lieferte als die Analyse mit spektralen Einzelwerten. Was die altersspezifischen Unterschiede der 4- und 5-Jährigen betrifft, so waren bei der höheren Altersgruppe generell höhere Signifikanzen und Alpha-Defizite zu beobachten, da die Entwicklung der entsprechenden neurologischen Fähigkeiten bei den älteren Kindern aufgrund der Hirnreifung stärker ausgeprägt ist. Was den Frequenzbereich der hochsignifikanten Alpha-Defizite betrifft, haben sich diese in dem engen Bereich von 9.0-9.4 Hz manifestiert. Die Reduktion der relativen Alpha-Power kann durch eine verminderte Entwicklung des neuromotorischen Systems und der kognitiven Funktionen erklärt werden. Die beobachteten EEG-Defizite stehen auch im Einklang mit den Ergebnissen von EEG-Untersuchungen bei lern-, sprach-, rechtschreib- und lesegestörten Schulkindern, die ein Defizit der spektralen Alpha- und Beta-Power und eine Zunahme der Delta- und Theta-Power aufwiesen [4,5]. Auch bei Legasthenikern wurde beim Lesen ein Alpha-Defizit beobachtet [215].

Bedeutung der automatischen EEG-Analyse

Der ausgeprägte Zusammenhang zwischen entwicklungsneurologischen Defiziten und EEG-Veränderungen in einem schmalen Frequenzbereich ist bei altersbezogenen Fragestellungen nur durch den Einsatz der automatischen EEG-Analyse und geeigneter statistischen Methoden nachweisbar. Auch die meist schwierige Differenzierung von Verhaltensstörungen kann durch die automatische Analyse erleichtert werden, da bei dieser Art von klinischen Störungen Defizite im Alphaband des EEGs bei der visuellen Auswertung normalerweise nicht erfasst werden. Allerdings können die Ergebnisse der maschinellen EEG-Analyse die visuelle Diagnose nicht völlig ersetzen. Es bleibt festzustellen, dass die

beobachteten EEG-Abweichungen lediglich dazu dienen können, eine Hilfestellung bei der Differenzierung und Diagnosefindung von psychogenen, psychosozialen und neurologisch-motorischen Störungen zu bieten. Andererseits gewinnt der Einsatz der automatischen EEG-Analyse für die Diagnose von entwicklungsneurologischen und kognitiven Störungen zunehmend an Bedeutung, da bei der klinischen Diagnosefindung eine starke interindividuelle Untersucherabhängigkeit besteht. Schirm et al. [257] fanden für bestimmte Items der entwicklungsneurologischen Funktionsbereiche eine derart hohe untersucherabhängige Variabilität, sodass eine diagnostische Bewertung dieser Items nicht möglich war. Deshalb sollte die Forderung von Chabot et. al [53] nach einem umfassenden Einsatz der quantitativen EEG-Analyse bei Lernstörungen und/oder Aufmerksamkeitsdefizite unbedingt aufrechterhalten und auch auf Kinder mit neuromotorischen Defiziten im Vorschulalter ausgedehnt werden. Dabei sollten die klassischen EEG-Frequenzbänder als spektrale Parameter verlassen und durch alterabhängige, spektrale Einzelparameter in einem schmalen Frequenzband ersetzt werden.

4.1.2.2 Down-Syndrom

Das typische Krankheitsbild, das wir heute als Mongolismussyndrom kennen, wurde schon im Jahre 1866 von dem Londoner Arzt J.H.L. Down beschrieben und folglich als sogenanntes Down-Syndrom bezeichnet. Im Laufe der Zeit konnte bestätigt werden, dass es sich dabei um ein angeborenes Krankheitsbild handelt. Es wurde allerdings auf der Basis von inzwischen entwickelten Intelligenztests bewiesen, dass keineswegs alle diese Kinder im Bereich der Idiotie einzuordnen sind. Die bei der Erstbeschreibung von Down angegebenen Veränderungen, wie z.B. die Augenstellungen, die lange dicke Zunge und die häufigen Herzfehler, wurden noch durch eine umfangreiche Liste von anderen begleitenden Missbildungen ergänzt. Als Ursache des Down-Syndroms konnten Lejeune et al. [170] im Jahre 1959 eine Chromosomenanomalie in Form einer Trisomie 21 nachweisen. Damit war eine klare Definition des Krankheitsbildes gegeben. Seit der Erstbeschreibung des EEG beim Menschen durch Berger [31] wurden zahlreiche Untersuchungen über das EEG beim Down-Syndrom publiziert. Es ergab sich allerdings bei all diesen Untersuchungen kein einheitliches Bild. Eine automatische EEG-Analyse beim Down-Syndrom wurde erstmals von Uoashi [299] im Jahre 1970 durchgeführt. Er beobachtete eine Abnahme der Alpha-Aktivität mit zunehmendem Alter, die in höheren Altersgruppen wieder kompensiert wurde. Clausen et al. [54] sowie Schlack und Schmidt-Schuh [258] fanden im EEG der Down-Syndrom Kinder eine verschlechterte Entwicklung der Alpha-Aktivität gegen-

über den normalen Kindern. Sie beschränkten sich aber nur auf die Hintergrundtätigkeit der Patienten ab dem 6. Lebensjahr. Deshalb bestand die Forderung, mit Hilfe einer computer-gestützten Analyse des EEG spezifische Differenzierungsmerkmale bei Down-Syndrom Patienten *in allen Altersstufen* zur Verfügung zu stellen. Dieses Ziel konnte im Rahmen der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* durch umfangreiche spektralanalytische Untersuchungen und durch eine differenzierte und quantitative Darstellung der EEG-Entwicklung beim Down-Syndrom vom Säuglingsalter bis in das Erwachsenenalter im Vergleich mit ausreichend großen Kontrollgruppen erreicht werden [259,260,265]. Im Folgenden wird ein grober Überblick über diese Studie gegeben.

Probanden, EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

Im Rahmen der Nacherhebung der *Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie* (s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1) wurden von 309 Down-Syndrom Patienten in den Altersgruppen: Neugeborenen bis 30 Jahre die EEG-Signale der beiden fronto-zentralen sowie der beiden parieto-okzipitalen Ableitungen (s. Kap. 4.1.1.1, S. 66) aufgezeichnet. Davon wurden nach 50 Hz Tiefpassfilterung (s. Kap. 3.7.1) 249 30-sec Epochen bei offenen und 82 bei geschlossenen Augen der Spektralanalyse zugeführt, wobei die Segmentlänge 2.56 Sekunden betrug (s. Kap. 3.1.1). Im Vergleich dazu wurden 1000 spektralanalytisch ausgewertete 60-sec EEG-Epochen bei offenen und 369 bei geschlossenen Augen, die von Kindern mit normalem klinischen und EEG Befund abgeleitet wurden, herangezogen (Normdefinition 2, s. Abb. 21). Als Kontrollgruppen für die z-Transformation dienten die längsschnittlichen Kollektive mit der Normdefinition 1 (s. Abb. 21). In der hier beschriebenen Studie werden als EEG-Merkmale nur die absolute bzw. relative Power in den spektralen Frequenzbändern (s. Kap. 4.1.1.1, S. 80), gemittelt über die beiden parieto-okzipitalen Kanäle, der Theta/Alpha-Quotient und die interhemisphärische Kohärenz über die beiden fronto-zentralen Kanäle bei offenen Augen verwendet.

Ergebnisse

Gesamtpower, absolute und relative Power im Alphaband

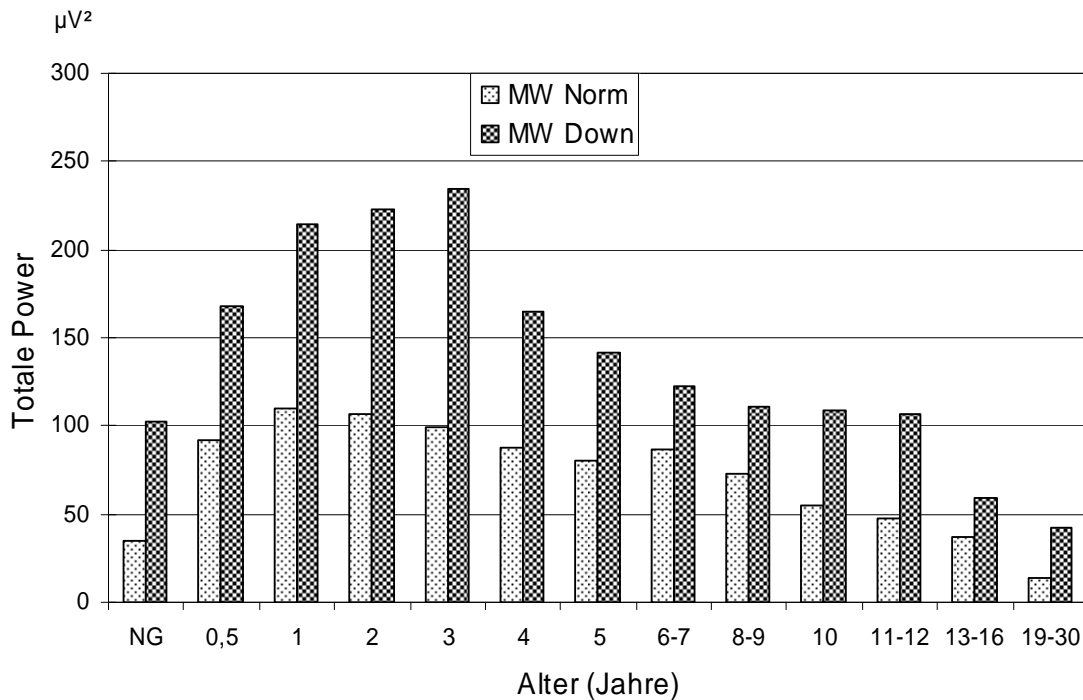


Abb. 57 Mittelwerte der Gesamt-Power parieto-okzipital bei offenen Augen. Vergleich der Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre. Die Kontrollgruppen basieren auf der Normdefinition 2 (s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1).

In Abbildung 57 sind für die Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre die Mittelwerte der Gesamt-Power über alle Frequenzbänder in den parieto-okzipitalen Ableitungen dargestellt. Die Gesamt-Power der Down-Syndrom Patienten übertrifft die der Kontrollgruppen erheblich. Dies resultiert vorwiegend aus einer hohen absoluten Power im Subdeltaband und teilweise auch im Delta- sowie Thetaband. Demgegenüber liegen in den fronto-zentralen Ableitungen die Mittelwerte der absoluten Alpha-Power für alle Altersgruppen deutlich unter den Vergleichswerten. Etwas abweichend ist die Entwicklung in den parieto-okzipitalen Ableitungen, wie in Abbildung 58 gezeigt. Vergleicht man pro Alterstufe jeweils die Normal- mit den Down-Syndrom-Gruppen, so ergibt sich kein einheitliches Bild, d.h. die Mittelwerte der Down-Syndrom Kinder schwanken im Bereich der Kontrollgruppen. Während diese Werte in den Altersstufen 4-9 Jahre unter denen der Kontrollgruppen liegen, kehrt sich dieser Effekt in den übrigen Altersstufen um.

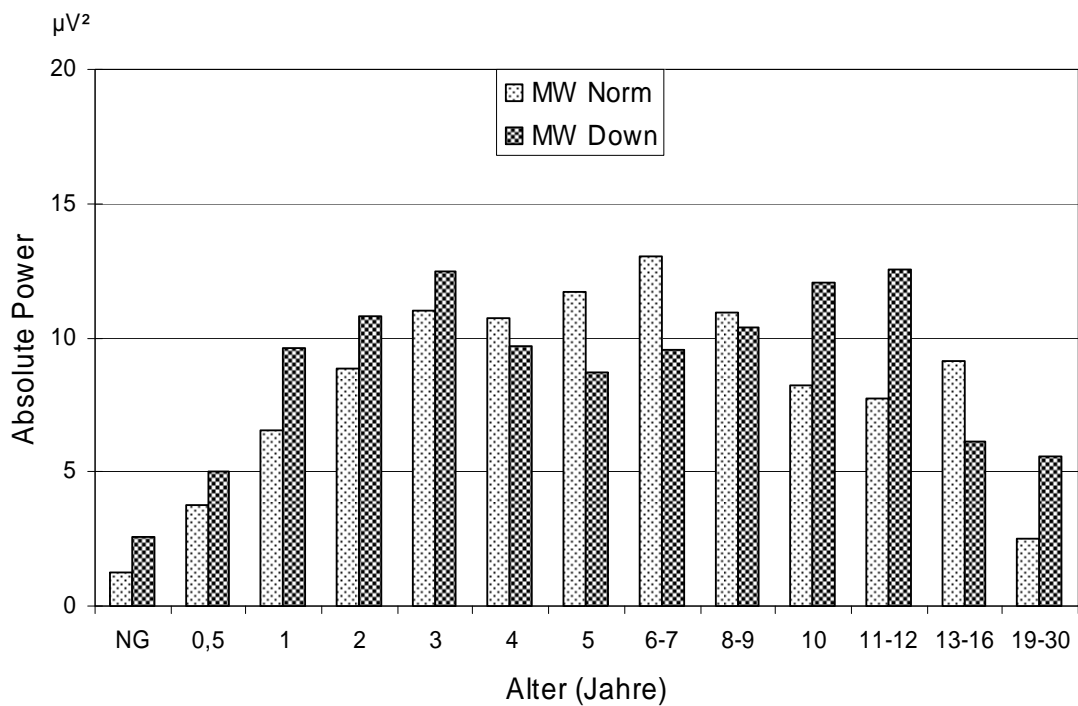


Abb. 58 Mittelwerte der absoluten Alpha-Power parieto-okzipital bei offenen Augen. Vergleich der Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre.

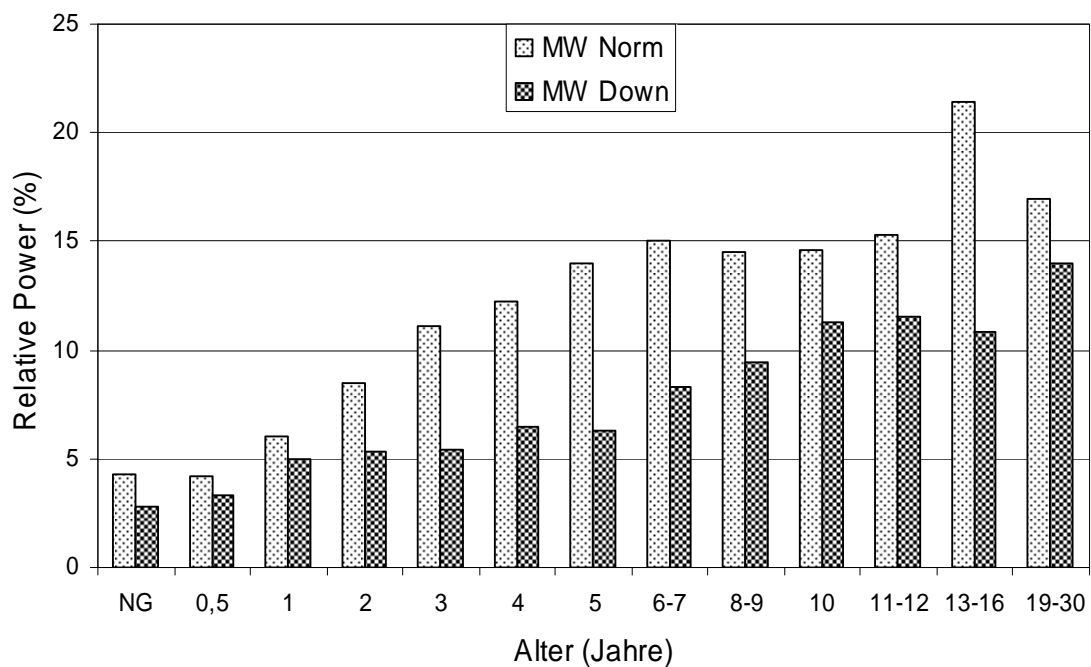


Abb. 59 Mittelwerte der relativen Alpha-Power parieto-okzipital bei offenen Augen. Vergleich der Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre.

Demgegenüber zeigen die Ergebnisse der relativen Alpha-Power (s. Abb. 59) einen einheitlichen Trend, d.h. die Mittelwerte der Down-Syndrom Patienten liegen alle unter denen der Kontrollgruppen mit zum größten Teil hohen Signifikanzen ($p < 0.0001$ bis $p < 0.01$). Dieses Defizit an relativer Alpha-Power ist teilweise erheblich, da im Vergleich zu den Normalgruppen bei den Down-Syndrom Patienten eine hohe absolute Gesamtaktivität mit Schwerpunkt im Subdelta-, Delta- und Thetabereich und relativ niedrige absolute Powerwerte in den hohen Frequenzbändern vorliegen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Berechnung der absoluten und relativen Power sind in Kapitel 3.1.1.3 an einem Beispiel schematisch dargestellt. Bemerkenswert ist, dass bei den Neugeborenen mit Down-Syndrom eine relative geringe Abnahme der relativen Power gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten ist. Dieses Defizit entwickelt sich erst im Laufe des Säuglingsalters, stärker aber erst nach dem 2. Lebensjahr und nimmt ab dem 5. Lebensjahr wieder ab. So hat beispielsweise, gemessen an der Höhe der relativen Power, ein 7-jähriges Down-Syndrom Kind den gleichen Entwicklungsstand wie ein 2-jähriges normales Kind.

Z-Transformierte relative Power

Die hohe absolute Gesamtpower beim Down-Syndrom mit Schwerpunkt im Subdelta-, Delta- und Thetaband und die relativ niedrige Powerwerte in den höheren Frequenzbändern führen bei der Berechnung der relativen Power zu einem erheblichen Defizit der relativen Alpha-Power gegenüber der Kontrollgruppe. Dieses Defizit, aber auch die Ab- bzw. Zunahmen in den anderen Frequenzbändern lassen sich sehr anschaulich mit Hilfe der z-Transformation (s. Kap. 3.1.1.4) in Abbildung 60 darstellen. Hier sind für die parieto-okzipitalen Ableitungen in den Altersgruppen: 0.5 bis 5 Jahre die mittleren Abweichungen der logarithmierten relativen Power der Down-Syndrom Kinder gegenüber den längsschnittlichen Kontrollgruppen in Einheiten der Standardabweichung der Kontrollgruppen aufgetragen. Dabei besteht im Wesentlichen eine Zunahme der relativen Power im Thetaband und eine Abnahme im Alpha- und Beta1-Band. Das größte Defizit an relativer Power mit 2 SD liegt bei den 3-jährigen Down-Syndrom Kindern im Alpha- und Beta1-Band. Relativ ausgeprägt ist auch die Zunahme im Thetaband mit 1.6 SD.

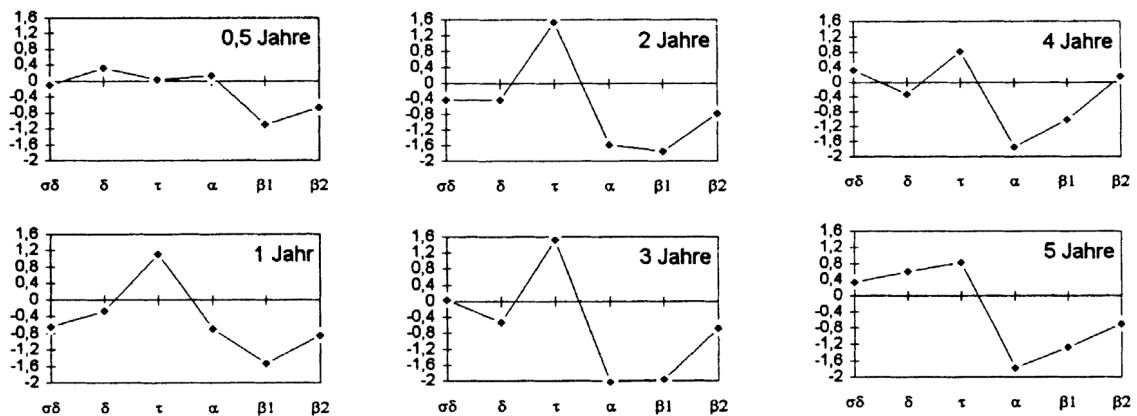


Abb. 60 Z-transformierte relative Power (parieto-okzipital) in den klassischen Frequenzbändern (Abszisse), abgeleitet von den Down-Syndrom Kindern in den Altersgruppen $\frac{1}{2}$ bis 5 Jahre. Ordinate: mittl. Abweichung in Einheiten der Standardabweichung. Null-Linie: längsschnittliche Kontrollgruppen mit der Normdefinition 1 (s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1).

Theta/Alpha-Quotient

Aufgrund der erhöhten absoluten Powerwerte im Thetaband und der zum Teil signifikant niedrigeren absoluten Powerwerte im Alhaband bei den Down-Syndrom Kindern ist eine gute Differenzierung der Abweichungen beim Down-Syndrom durch den Theta/Alpha-Quotienten zu erwarten. Wie in Abbildung 61 ersichtlich, übertrifft insbesondere in den unteren Altersstufen der Theta/Alpha-Quotient, abgeleitet von den parieto-okzipitalen Ableitungen der Down-Syndrom-Gruppen, erheblich die Werte der Kontrollgruppen ($p < 0.0001$ bis $p < 0.05$).

Interhemisphärische Kohärenz

Kohärenzanalysen liefern bei der Untersuchung funktioneller Beziehungen Aufschlüsse über die funktionellen Kopplungen zwischen verschiedenen Gehirnarealen, die durch Analysen mit Hilfe der absoluten oder relativen Power nicht erfasst werden können.

Abbildung 62 zeigt die interhemisphärischen Kohärenzwerte der fronto-zentralen Ableitungen. Diese differieren erst ab dem 5. Lebensjahr im Subdelta- und Deltaband und ab dem 8. Lebensjahr im Theta- und Alhaband im Sinne eines deutlich zunehmenden Defizits. Mit zunehmendem Alter übersteigt die Kohärenz im Subdelta-, Delta- und Thetaband der Down-Syndrom-Gruppen zum Teil hochsignifikant die Werte der Kontrollgruppen ($p < 0.0001$).

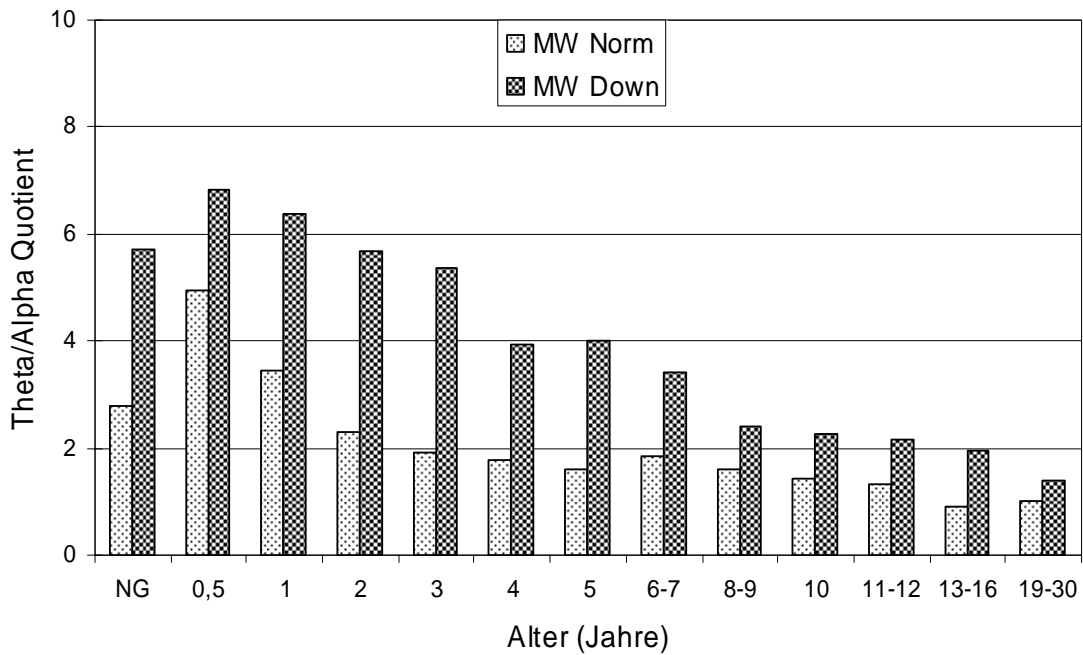


Abb. 61 Mittelwerte des Theta/Alpha-Quotienten parieto-okzipital bei offenen Augen. Vergleich der Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre. Die Kontrollgruppen basieren auf der Normdefinition 2 (s. Abb. 21).

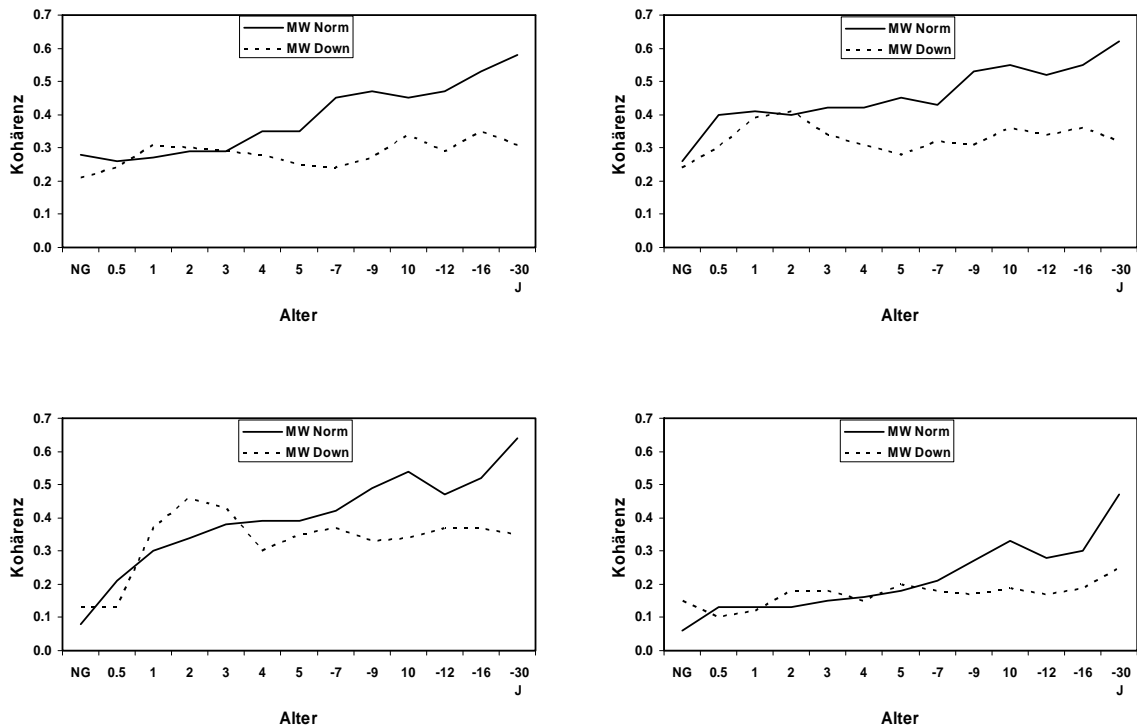


Abb. 62 Mittelwerte der interhemisphärischen Kohärenz bilateral fronto-zentral (F4-C4/F3-C3) bei offenen Augen in den klassischen Frequenzbändern: Subdelta (oben links), Delta (oben rechts), Theta (unten links) und Alpha (unten rechts). Vergleich der Normal- und Down-Syndrom-Gruppen vom Neugeborenenalter bis 30 Jahre.

Diskussion

Absolute Power

Der Befund, dass die absolute Gesamtpower in den parieto-okzipitalen Ableitungen der Down-Syndrom-Gruppen gegenüber den Normalgruppen deutlich erhöht ist, bestätigt frühere Ergebnisse von Godinova [103], die eine große Anzahl von langsamen EEG-Wellen bei Down-Syndrom Kindern fand. Auch die Ergebnisse von Clausen [54], hinsichtlich der Erhöhung der absoluten Power in den langsamen Frequenzbändern stimmen in hohem Maße mit den eigenen Ergebnissen überein. Neurophysiologisch lässt sich dieses Phänomen folgendermaßen interpretieren: je schlechter die zentro-kortikalen Bahnen ausgeprägt sind, d.h. je schlechter das entsprechende neuronale Netzwerk mit seinen "unreifen" Schaltwegen ausgeprägt ist, wie das bei den Down-Syndrom Patienten der Fall ist, desto unkoordinierter ist die kortikale Aktivität. Dies führt zu einer erhöhten EEG-Amplitude bzw. absoluten Power, insbesondere in den niedrigen Frequenzbändern (Subdelta bis Theta), woraus sich eine erhöhte Gesamtpower ergibt. Durch die Erhöhung der absoluten Theta-Power bei gleichzeitiger Reduktion der Alpha-Power ist der Theta/Alpha Quotient bei den Down-Syndrom Patienten gegenüber den Normalen ebenfalls erhöht. Die Gesamtpower nimmt nach einem Anstieg in den ersten Jahren mit zunehmendem Alter ab (da die absolute Power in den langsamen Frequenzbändern abnimmt), bleibt aber immer über dem Niveau der gesunden Probanden. Diese Abnahme läuft bei den Down-Syndrom Patienten verzögert ab, d.h. der Wendepunkt liegt bei den normalen Probanden bei ca. einem Jahr, bei den Down-Syndrom Kindern bei ca. drei Jahren, wie aus Abbildung 57 ersichtlich. Daraus leitet sich der Schluss ab, dass eine "Retardierung der Grundaktivität beim Down-Syndrom" vorliegt [103]. Die Erhöhung der Gesamtpower bei den Down-Syndrom Patienten könnte auch im Zusammenhang mit den Befunden von Callner [47] stehen, der eine erhöhte Amplitude der späten Wellen bei den evozierten Potentialen infolge eines Defizits zentraler Inhibition von afferenten Stimuli feststellte. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass die kortikale Entwicklung beim Down-Syndrom nach dem 6. Lebensmonat deutlich reduziert, d.h. die Entwicklung inhibitorischer Prozesse bereits in einem sehr frühen Alter verzögert ist.

Relative Power

Die Ergebnisse der relativen Power, die sich durch Umrechnung aus der absoluten und Gesamtpower ergibt und insbesondere die Werte der z-Transformation zeigen, dass bei den Down-Syndrom Patienten eine Erhöhung der langsamen Frequenzanteile, vor allem im Thetaband und eine Reduktion der schnellen Anteile, insbesondere im Alphaband vorliegen,

die altersabhängig sind. Dies kann neurophysiologisch folgendermaßen erklärt werden: bei gesunden Probanden geht die Reifung des Gehirns mit einer zunehmenden Ausprägung des kortikalen, neuronalen Netzwerkes, d.h. mit einer wachsenden Anzahl von Synapsen und Neuronen, die sich auch in einer zunehmenden Neurotransmitteraktivität ausdrückt und mit einer gleichzeitigen Abnahme der langsamen EEG-Aktivität bzw. Zunahme von Alpha- und Beta-Aktivität einher. Dieser Reifungsprozess ist bei den Down-Syndrom Patienten zeitlich verzögert. Demzufolge nimmt die relative Alpha-Power bei den Normalgruppen stärker zu als bei den Down-Syndrom-Gruppen, sodass die entwicklungsspezifische Normabweichung einen divergenten Prozess unterschiedlicher Hirnreifung darstellt, der sich vom Säuglings- bis zum Kindesalter insbesondere im parieto-okzipitalen Bereich scherenförmig darstellt. Erst im späten Kindes- und Jugendalter können die Down-Syndrom Patienten das Defizit an relativer Alpha-Power teilweise wieder aufholen. Das Verhalten der relativen Alpha-Power stimmt auch mit den Ergebnissen der visuellen Analyse von Ellingson & Peters [78] und der automatischen Analyse von Uohashi [299] überein.

Interhemisphärische Kohärenz

Hinweise, dass die Kohärenz der EEG-Signale zwischen verschiedenen Gehirnregionen von den strukturellen Verbindungen bzw. funktionellen Kopplungen zwischen diesen abhängig ist, legten es nahe, Kohärenzuntersuchungen auch bei Down-Syndrom Patienten durchzuführen. Ähnlich wie bei den Ergebnissen der relativen Alpha-Power, besteht bei der fronto-zentralen interhemisphärischen Kohärenz der Down-Syndrom Patienten gegenüber den Gesunden ein mit dem Alter zunehmendes Kohärenzdefizit, das in den parieto-okzipitalen Ableitungen nicht beobachtet werden konnte und Ausdruck einer Entwicklungsretardierung ist. Betrachtet man die Ergebnisse von Kraus-Oversohl [154], der bei gesunden Kindern während des ersten Lebensjahres eine Zunahme der fronto-zentralen interhemisphärischen Kohärenz fand, als Grundlage, so lässt sich das Kohärenzdefizit bei den Down-Syndrom Patienten dadurch erklären, dass bei den Gesunden die interhemisphärischen Kohärenz mit dem Alter zunimmt, während die Kohärenz bei den Down-Syndrom Patienten nahezu konstant bleibt. Das mit dem Alter ansteigende Defizit der fronto-zentralen interhemisphärischen Kohärenz lässt daher auf eine mangelnde zentro-kortikale Synchronisation, bedingt durch ein Reifungsdefizit der zentro-kortikalen Bahnen schließen. Das defizitäre Verhalten der fronto-zentralen interhemisphärischen Kohärenz beim Down-Syndrom ist Ausdruck einer mangelhaften Kommunikation zwischen den fronto-zentralen Hirnhälften und der sich summierenden, gestörten Nervenleitung auf den "langen Nervenverbindungen", die die Organisation der frontalen Hirnregionen beeinflussen. Einflüsse von verminderter elektrischer Leitgeschwindigkeit, Latenzzeitverlängerung

und Inhibitionsstörung, wie sie beim Down-Syndrom nachgewiesen wurden, wirken sich besonders stark bei langen Nervenbahnen aus und könnten eine Reduktion der Dornen an den apikalen Dendriten [281] bewirken, die auch die Ursache der Defizite der relativen Alpha-Power sein könnten. Damit wäre ein neurophysiologisches Korrelat der beobachteten Entwicklungsdefizite bei den Down-Syndrom Patienten hergestellt.

Defizitäre EEG-Veränderungen

Wie im vorhergehenden Kapitel gezeigt wurde, sind defizitäre EEG-Veränderungen auch bei anderen Entwicklungsstörungen zu beobachten. Wie Abbildung 63 für verschiedene Stichproben von 5-jährigen Kindern zusammenfassend veranschaulicht, führte der Einsatz automatischer EEG-Analysen, insbesondere die z-transformierte relative Alpha-Power der Spektralanalyse zu Ergebnissen, die in einer gewissen Linearität zum Grad der Entwicklungsstörung im Sinne einer Korrelation stehen. Bei Kindern mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen (HV) liegen unwesentliche Abweichungen von der längsschnittlichen

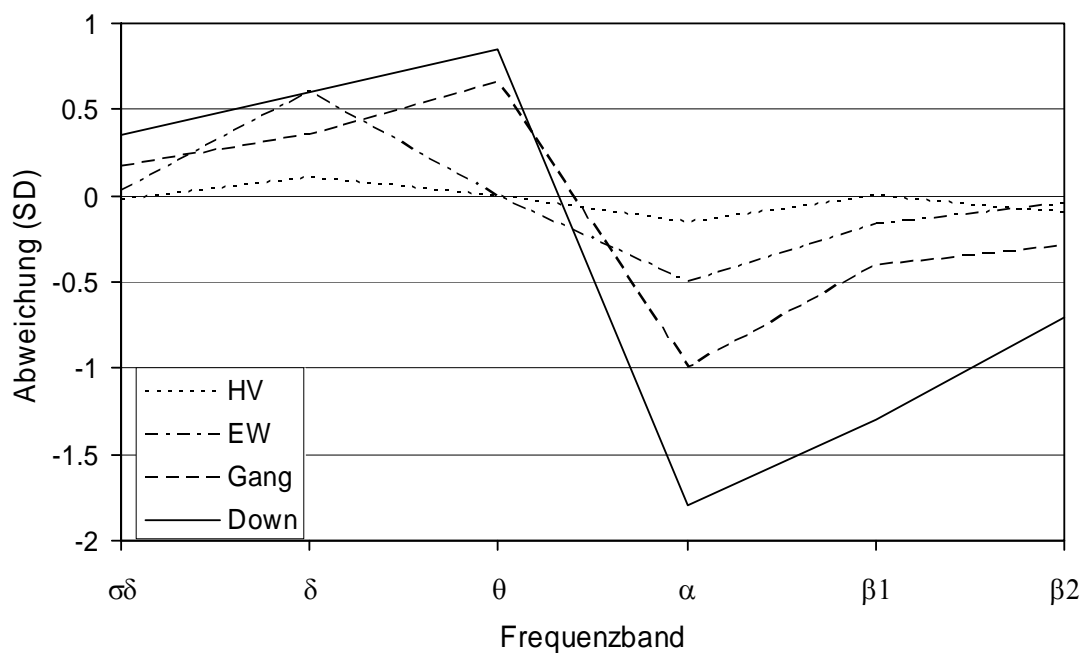


Abb. 63 Synoptische Darstellung verschiedener Entwicklungsstörungen mit Hilfe der z-transformierten, relativen Power (parieto-okzipital) in den klassischen Frequenzbändern (Abszisse). Verwendet wurden spezifische Stichproben von 5-jährigen Kindern mit Hyperaktivität und Verhaltensstörungen (HV), Entwicklungsstörungen (EW) und Gangstörungen (Gang). Kinder mit Down-Syndrom weisen die größten Zunahmen in den langsamen Frequenzbändern, insbesondere im Theta-band und die größten Defizite in den schnellen Bänder, insbesondere im Alpha-band (1.8 SD) auf. Ordinate: mittlere Abweichung in Einheiten der Standardabweichung. Null-Linie: längsschnittliche Kontrollgruppe mit der Normdefinition 1 (s. Abb. 21, Kap. 4.1.1.1).

Kontrollgruppe (Null-Linie) vor. Kinder mit Entwicklungsstörungen (*EW*) weisen ein Alpha-Defizit von 0.5 Standardabweichungen (SD), mit einer Gangstörung (*Gang*) ein Defizit von 1.0 SD auf. Bei Down-Syndrom (*Down*) Kindern liegt das größte Defizit mit 1,8 SD vor, d.h. je größer der Grad der Entwicklungsstörung, desto größer ist das Alpha-Defizit.

Bedeutung der automatischen EEG-Analyse

Ähnlich wie bei der Definition der Normalentwicklung des EEG ist die Entwicklung des EEG beim Down-Syndrom von der Vieldimensionalität der EEG-Parameter geprägt. Dazu gehören die Gesamtaktivität, die absolute und relative Aktivität in den Frequenzbändern, der Theta/Alpha Quotient, aber auch die dominante Frequenz und die Kohärenz als Maß der Synchronisation zwischen verschiedenen Hirnarealen. Der Vigilanzzustand bei offenen und geschlossenen Augen und der Ort der EEG-Ableitung stellen zusätzliche Parameter dar. Es wurden nur die wichtigsten Ergebnisse dargestellt, die deutlich machten, dass die automatische EEG-Analyse in der Lage ist, bezüglich des normalen EEGs eine erheblich differenziertere Beurteilung des Down-Syndrom EEGs zu geben, als dies mit der visuellen Analyse möglich ist. Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, die Komplexität der EEG-Abweichungen zu erfassen lässt sich das EEG beim Down-Syndrom visuell nicht mit ausreichender Sicherheit vom EEG eines normalen Kindes unterscheiden. Dabei werden als Hauptmerkmale die Amplitude sowie die Frequenz der EEG-Wellen herangezogen, die sich auch in der absoluten sowie relativen Power der Spektralanalyse widerspiegeln.

Die bisherigen Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, dass es möglich ist, mit Hilfe der maschinellen EEG-Merkmale der computer-gestützten EEG-Analyse entwicklungsneurologische Störungen in einem breiten Spektrum - bis zum Down-Syndrom - zu quantifizieren und zu differenzieren.

4.1.2.3 Phänotypisierung von Mausmutanten

Mutante Mausmodelle, die neurologische Erkrankungen des Menschen nachbilden, ermöglichen neue Einblicke in die Ätiologie und Pathogenese des zentralen Nervensystems. Deshalb waren Hunderte von verschiedenen Genen, die im ZNS exprimiert sind, das Ziel von Untersuchungen an transgenen und knock-out Mäusen [108,304]. Eine angemessene Phänotypisierung gentechnisch veränderter Mäuse stellt daher bei der Entwicklung von

Tiermodellen einen zunehmenden Engpass dar. Einerseits wird eine exponentiell ansteigende Zahl von Genotypen produziert, andererseits wird die verhaltensspezifische und neurologische Phänotypisierung nur rudimentär dargestellt oder ganz vernachlässigt.

Eines der Hauptziele des menschlichen Genomprojektes besteht darin, Einsicht in die *in vivo* Funktionsweise einzelner Gene zu gewinnen und die pathophysiologischen und klinischen Konsequenzen der jeweiligen Mutationen zu untersuchen. Dies wird durch das "high-throughput" Konzept der German Mouse Clinic (GMC) ermöglicht, das eine umfassende Charakterisierung von genetisch modifizierten Mausmodellen durchführt. In einer Vielzahl von Modulen werden unterschiedliche Messungen durchgeführt, die zum Beispiel klinisch-chemische, immunologische oder cardio-vaskuläre Parameter erfassen. Im Rahmen des neurologischen Screens der GMC wurde erstmals eine Testbatterie mit einer Vielzahl von Testparametern entwickelt, die neben umfangreichen Analysen von Bewegung, Koordination und Reflexen auch Hirnstrommessungen (EEG) beinhaltet [94]. Das Hauptziel dieses Screens besteht darin, genau definierte Mausmodelle, d.h. eine neurologische Phänotypisierung von Mausmutanten mit bekannten Gendefekten, die durch *Transgen*-, *knock-out*- und *gene trap*-Methoden generiert wurden, zur Verfügung zu stellen. In zweiter Linie geht es darum, mit Hilfe dieses Screens Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu erkennen, die zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen und therapeutische Strategien aufzustellen. Das Ziel der folgenden Untersuchung besteht darin, mit Hilfe von maschinellen EEG-Merkmalen eine Differenzierung bzw. Phänotypisierung von normalen Inzucht-Mäusen [266] und Mutanten zu ermöglichen.

EEG-Ableitungen

Für die Ableitung der Elektroenzephalogramme wurde das telemetrische Erfassungssystem *DSI PhysioTel*[®] (Data Science International) verwendet, bei dem sich die Tiere während der Datenerfassung im Käfig frei bewegen können. Der Transmitter für die Datenübertragung ist in der Position 1 mm anterior zur Lambda Fissur in der Schädeldecke der Maus implantiert. Die bioelektrischen Potentiale werden über Mikroschrauben, die als Elektroden dienen und in 1 mm tiefen Trepanationen in der Schädeldecke platziert sind, abgeleitet. Der miniaturisierte, implantierte Transmitter überträgt die mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisierten EEG Signale drahtlos zu einer Receiverplatte, die den *DSI telemetry receiver RPC-1* enthält und direkt unter dem Käfig montiert ist. Die PC-gesteuerte Erfassung der Daten erfolgt mit der *Dataquest*[®] Software. Die Länge einer EEG-Aufzeichnung betrug 4 Minuten. Die wesentlichen Vorteile der telemetrischen Ableitung sind: (1) signifikante Reduktion stress-induzierter Artefakte, (2) Messungen ohne Einfluss von Betäubungsmitteln, (3) Reduktion des direkten Umgangs mit den Testtieren.

Probanden, EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

Die EEG-Signale wurden von 3 Genotypen abgeleitet:

- *Wildtyp Mäuse* (Inzuchttiere)
- *Heterozygote* Mausmutanten (Entfernung einer Kopie eines bestimmten Gens)
- *Knock-out* Mausmutanten (Entfernung beider Kopien eines bestimmten Gens)

In Hinblick auf eine standardisierte Erfassung der Signale wurden die EEG-Ableitungen im Vigilanzstadium NREM (non-rapid eye movement sleep) durchgeführt, d.h. die Tiere dösten während der Experimente vor sich hin. Besonderes Augenmerk wurde auf epileptische Entladungen gerichtet. Abbildung 64 zeigt die 2-minütige EEG-Kurve eines normalen Tieres (*Wildtyp*) mit einer unspezifischen und niederfrequenten EEG-Aktivität von 2-4 Hz, die diesem leichten Schlafstadium entspricht.

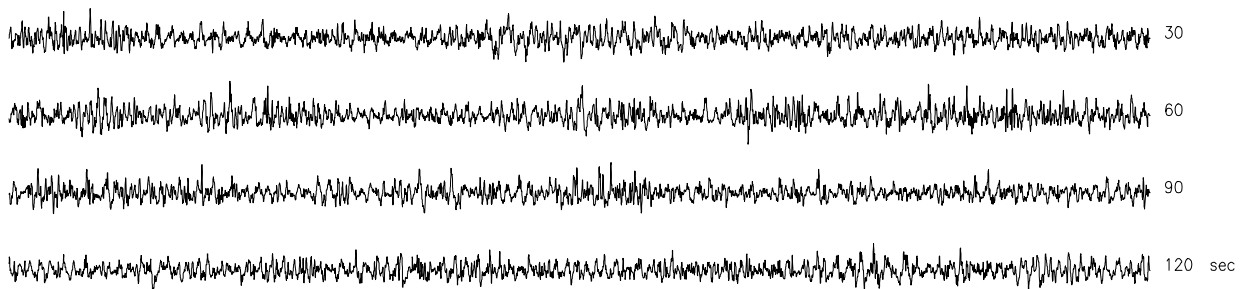


Abb. 64 EEG-Registrierung der Lambda-Ableitung einer *Wildtyp* Maus im Vigilanzstadium NREM. Von der 4-minütigen Ableitung sind nur die ersten 120 Sekunden dargestellt. Bandpassfilterung (1-40 Hz) mit einem Butterworthfilter 10. Ordnung (s. Kap. 3.7.2).

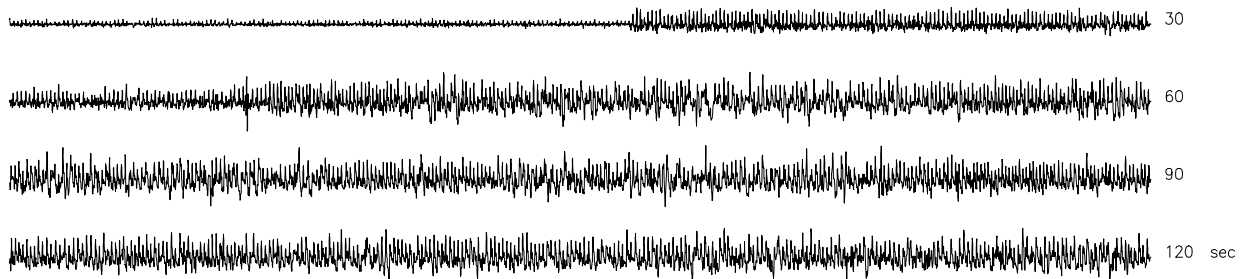


Abb. 65 EEG-Registrierung der Lambda-Ableitung einer *knock-out* Maus im Vigilanzstadium NREM. Von der 4-minütigen Ableitung sind nur die ersten 120 Sekunden dargestellt. Bandpassfilterung wie in Abb. 64. Auffällig ist die regelmäßige, spike-ähnlichen Aktivität von ca. 9 Hz in Form von epileptischen Entladungen.

Im Gegensatz dazu Abbildung 65 mit der 2-minütigen EEG-Kurve eines *knock-out* Tieres, das entsprechend der klinischen Diagnose neurologische Auffälligkeiten in Form von leichten epileptischen Anfällen aufweist. Dieser Befund spiegelt sich auch in der EEG-Kurve wieder, die von einer sehr regelmäßigen, spike-ähnlichen, höherfrequenten Aktivität von ca. 9 Hz in Form von epileptischen Entladungen geprägt ist.

Die Spektralanalyse einer 4-minütigen EEG-Epoche erfolgte in konsekutiver Weise, wobei 24 Teilstücke mit einer Dauer von 10 Sekunden analysiert wurden. Dabei wurde für jedes Teilstück das Powerspektrum mit einer Segmentlänge von 2.05 Sekunden und einer Frequenzauflösung von 0.488 Hz berechnet (s. Kap. 3.1.1). Zur Merkmalsgewinnung wurden aus jedem normierten Powerspektrum zwei Merkmale extrahiert, nämlich die *Peakfrequenz* in Hz und die *Steilheit* des Peaks, die dann über 24 Teilstücke gemittelt wurden.

Ergebnisse und Diskussion

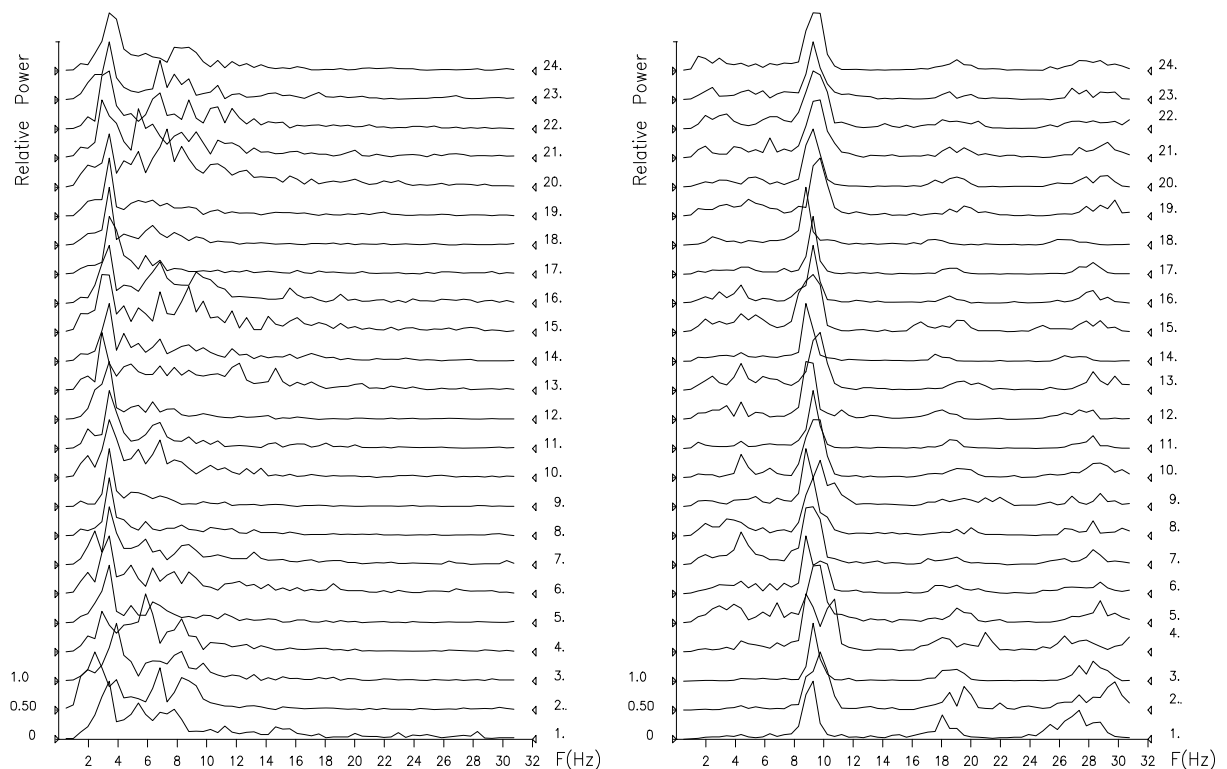


Abb. 66 Chronospektrogramme von 24 sukzessiven Powerspektren. *Links*: abgeleitet von der gleichen 4-Minuten EEG-Epoche einer *Wildtyp* Maus wie in Abb. 64. *Rechts*: abgeleitet von der gleichen 4-Minuten EEG-Epoche einer *knock-out* Maus wie in Abb. 65.

Die linke Seite der Abbildung 66 zeigt das Chronospektrogramm einer *Wildtyp* Maus, d.h. den zeitlichen Verlauf von 24 aufeinander folgenden Powerspektren, die von derselben EEG-Epoche wie in Abbildung 64 abgeleitet wurden. Wie aus der Graphik ersichtlich, unterscheiden sich die einzelnen Spektren deutlich voneinander und zeigen eine klare Varianz in der Zeit. Die Frequenzen der Hauptgipfel der Powerspektren liegen im Bereich von 3-4 Hz; die mittlere Peakfrequenz beträgt 3.6 Hz. Dieses spektralanalytische Ergebnis ist typisch für eine *Wildtyp* Maus. Demgegenüber zeigt das Chronospektrogramm einer *knock-out* Maus, das von derselben EEG-Epoche wie in Abbildung 65 abgeleitet wurde, ein völlig anderes Bild, wie in Abbildung 66 auf der rechten Seite veranschaulicht. Hier sind die zeitliche Varianz der Powerspektren und auch die Breite der Hauptgipfel deutlich geringer, was dem relativ starren Rhythmus eines Anfalls-EEGs mit spike-ähnlichen Entladungen entspricht. Auffällig ist die deutlich höherfrequente Verschiebung der mittleren Peakfrequenz, die jetzt bei 9.3 Hz liegt.

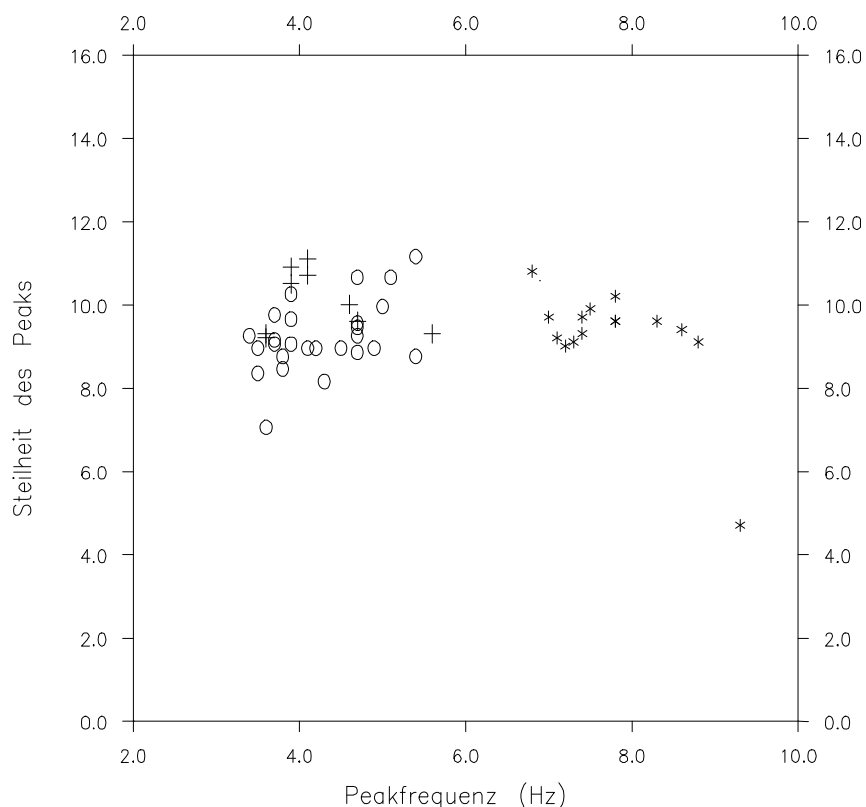


Abb. 67 Scatterdiagramm der mittleren spektralen Peakfrequenz und Steilheit des Peaks, berechnet aus 4-Minuten EEG-Epochen von n=50 Mäusen. Die Maßzahl auf der Ordinate ist reziprok zum Grad der Steilheit. Symbole: (o) Wildtypen (n=26), (+) Heterozygote (n=9), (*) Knock-out Mäuse (n=15).

In Hinblick auf eine gruppenspezifische Unterscheidung der 3 Genotypen: *Wildtyp*, *heterozygot* und *knock-out* wurden die spektralen EEG-Merkmale von 50 Tieren im 2-dimensionalen Merkmalsraum dargestellt. Abbildung 67 zeigt das entsprechende Scatterdiagramm, in dem jedes Symbol einem Tier entspricht. Die x-Koordinate eines Symbols repräsentiert die jeweilige mittlere Peakfrequenz über 24 Spektren, die y-Koordinate die mittlere Steilheit der Peaks. Dabei weisen die Gruppen eine intraindividuelle Varianz der Merkmale auf. Wie zu erwarten, ergibt sich eine klare Trennung zwischen der Gruppe der *knock-out* Mäuse und den anderen Tieren. Die *Wildtypen* und die *Heterozygoten* sind zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Restaktivität des verbleibenden Allels scheint bei den *Heterozygoten* auszureichen, um eine ähnliche hirnelektrische Aktivität wie bei den Wildtyp-Tieren hervorzurufen. Die bisherigen Ergebnisse machen deutlich, dass bei der Phänotypisierung solcher Mausmodelle die abgeleiteten maschinellen EEG-Parameter der Spektralanalyse eine hohe, diskriminative Wertigkeit aufweisen. Somit ergänzt die automatische EEG-Analyse die umfassende Charakterisierung mutanter Mäuse im Rahmen des neurologischen Screens der GMC.

4.2 Rhythmische Veränderungen von quantitativen EEG-Merkmalen

Die zeitliche Organisation ist eines der Grundmerkmale von lebenden Organismen und Zellen [269]. Betrachtet man die Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) so laufen diese nicht statisch ab, sondern stellen vielmehr dynamische Prozesse dar, die eine geordnete bzw. periodische Änderung der Aktivität und Synergie über die Zeit aufzeigen. Daher ist die *Rhythmizität* dieser Prozesse, die als paradigmatische Darstellung eines selbstorganisierten, zeitlichen Verhaltens interpretiert werden kann, charakteristisch für die Funktionsweise des ZNS [79]. Dabei führt die Selbstorganisation von spontaner neuronaler Rauschaktivität zu zeitlich geordneten Aktivitätsmustern [200,282]. Zahlreiche Modelle von neuronalen Populationen, die die zugrunde liegenden Mechanismen, insbesondere die neokortikalen Schaltkreise für die Generierung dieser Rhythmen nachbilden, wurden in der Literatur beschrieben [22,73,79,140,161,181,186,310]. Die Bedeutung der zeitlichen Struktur der neuronalen Aktivität für die Informationsverarbeitung im Gehirn wurde in [36] an Hand von neuronalen Modellen hervorgehoben.

Selbstgenerierte, zyklische Zustandsänderungen des spontan aktiven neuronalen Netzwerkes des ZNS sind für diese Rhythmen und Oszillationen verantwortlich, die Periodizitäten in einem weiten Bereich aufzeigen – von Millisekunden bis Monate. So wurden über spontane, “infra-langsame“ Änderungen von kortikalen DC-Potentialen [12,13] und niederfrequente Oszillationen in zerebralen, subkortikalen Strukturen [205] berichtet. Darüber hinaus wurden periodische Schwankungen des arteriellen Blutdruckes [187], kardiovaskuläre und respiratorische Rhythmen [65,153,164], Oszillationen des Tremors und Muskelvibromyogramms (VMG) sowie des EEGs [142,143,144,289] beschrieben. Einen Überblick über die ultra-, circa- und infradianen Rhythmen findet man in Hildebrandt [119] und Hildebrandt et al. [120], die die autonome, zeitliche Ordnung von biologischen Systemen beschreiben, sowie in Rensing et al. [236] und Glass et al. [102]. In diesem Kapitel wird auf die Rhythmizität des EEG-Signals näher eingegangen.

Seit den ersten EEG-Untersuchungen durch Berger [31] im Jahre 1929 sind zahlreiche Publikationen über die oszillatorischen Änderungen der spontanen, bioelektrischen Aktivität des Gehirns erschienen. Ein erster Überblick über die zerebralen Rhythmen des Wach-EEGs wurde von Katz & Cracco [141] im Jahre 1971 publiziert. Insgesamt wurden Rhythmen und Oszillationen mit Perioden von Millisekunden bis Stunden beobachtet. Beispielsweise berichteten Molnar & Weis [206] über gedämpfte Schwingungen der Amplitude von akustisch evozierten Potentialen mit einer Periodenlänge von 100 ms bei Tierexperimenten. Diese Befunde stimmen offensichtlich mit dem Alpha-Rhythmus überein,

der den wichtigsten Rhythmus des menschlichen Gehirns darstellt. Er wurde erstmals von Berger [31] und später von Andersen & Andersson [15], Lippold [175], Lopes da Silva et al. [185], Lopes da Silva & Sturm van Leeuwen [184] und Treisman [296] beschrieben. Weitaus langsamere Periodizitäten im Bereich von Sekunden bis Minuten wurden von Keidel [149], Keidel et al. [145,148], Scheuler et al. [255] und Brenner & Schaul [38] beobachtet, die eine gute Übersicht und Klassifizierung von periodischen Phänomenen im EEG zur Verfügung stellten. Ultradiane Rhythmen im Bereich von Minuten bis Stunden während des Schlafes wurden von Burns et al. [44] und Lacroix et al. [160] gefunden. Circa 90-min Periodizitäten im Schlaf-EEG, die als REM/NREM oder BRAC Zyklen (basic rest-activity) bekannt sind wurden von Dement & Kleitman [61] und Kleitman [152] beschrieben. Bezüglich des Wach-EEGs wurden ultradiane Rhythmen von Meneses & Corsi [204], Hayashi et al. [115] und Äschbach [16] beobachtet. Die funktionelle Bedeutung der oszillatorischen Hirnaktivität und ihre quantitative Analyse wurden von Feige [82] in einer neueren Arbeit beschrieben.

4.2.1 Spektrale Power

Als klassische Methode der EEG-Analyse hat die Spektralanalyse eine weite Verbreitung gefunden. Bei der Analyse von Langzeit EEG-Ableitungen wurden in den meisten Fällen konsekutive Analysesegmente verwendet [20,254]. Bei dieser weitgehend stationären Vorgehensweise wurde aber die innere zeitliche Struktur der Ableitungen, die im Wesentlichen aus Nichtstationaritäten wie z.B. Fluktuationen der EEG-Amplitude und Frequenz besteht, nur grob erfasst. Deshalb wurde die gleitende Spektralanalyse mit sich überlappenden Analysefenstern (s. Kap. 3.1.1.2 und 3.4) entwickelt. Diese nichtstationäre, zeitbezogene Auswertetechnik eignet sich neben anderen Verfahren, wie z.B. die Wavelet-Analyse oder adaptive Filterung, besonders für die Detektion von biogenen Rhythmen. Beispielsweise können mit dieser Technik unterlagerte, oszillatorische Schwankungen der EEG-Aktivität mit einer weitaus höheren Auflösung quantifiziert werden, als dies mit der konsekutiven Spektralanalyse oder auch mit der visuellen Analyse möglich ist. Dieses Verfahren wurde in mehreren spektralanalytischen Untersuchungen erfolgreich eingesetzt [142,143,144,145, 146,289]. Das Ziel der folgenden Untersuchung besteht darin, bei 20 Probanden im Erwachsenenalter zyklische Änderungen der Spektraldichte des spontanen Alpha-EEGs im entspannten Wachzustand mit einer ultradianen, zeitlichen Ordnung aufzuzeigen.

Probanden, EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

20 gesunde Probanden (mittleres Alter: 26.8 Jahre) wurden untersucht. Während der EEG-Ableitung befanden sich die Probanden im Wachzustand und in einer entspannten Sitzposition. Sie wurden aufgefordert, sich bei geschlossenen Augen zu entspannen, was dem Vigilanzstadium "entspannte Wachheit" entspricht. Die EEG-Ableitungen wurden in einem schalldichten und elektrisch abgeschirmten Raum durchgeführt. Unipolare Skalp-Ableitungen der spontanen EEG-Aktivität mit den Ohrlappen als Referenz, entsprechend dem Ten-Twenty-System (s. Abb. 1, Kap. 2.2), wurden durchgeführt. Von folgenden Hirnregionen wurde abgeleitet: linker (C3: Kanal 1) und rechter (C4: Kanal 2) Motorcortex, mittel-okzipitale Region (Oz: Kanal 3) als zusätzliche Montage und mittel-frontale Region (Fz: Kanal 4). Für die hier beschriebene Untersuchung wurde nur die okzipitale Ableitung verwendet. Die EEG-Signale wurden 4 Minuten lang kontinuierlich aufgezeichnet und mit einer Abtastfrequenz von 2 kHz digitalisiert. Abbildung 68 zeigt das Beispiel einer solchen EEG-Aufzeichnung. Bei der visuellen Auswertung fallen bezüglich der zeitlichen Struktur der EEG-Kurve nur die wohl bekannten Alpha-Spindeln auf. Über länger dauernde zyklische Fluktuationen der EEG-Aktivität gibt es keine Informationen. Für die computer-gestützte Detektion von unterlagerten Rhythmen wurde nach Bandpassfilterung (1-40 Hz) mit einem Butterworthfilter 10. Ordnung (s. Kap. 3.7.2) jeweils ein 20-sec EEG-Abschnitt spektralanalytisch ausgewertet, wobei die Segmentlänge 2.56 Sekunden betrug (s. Kap. 3.1.1). Als EEG-Merkmal wurde die mittlere spektrale Amplitude im Alphanband (7.4-13.7 Hz) verwendet.

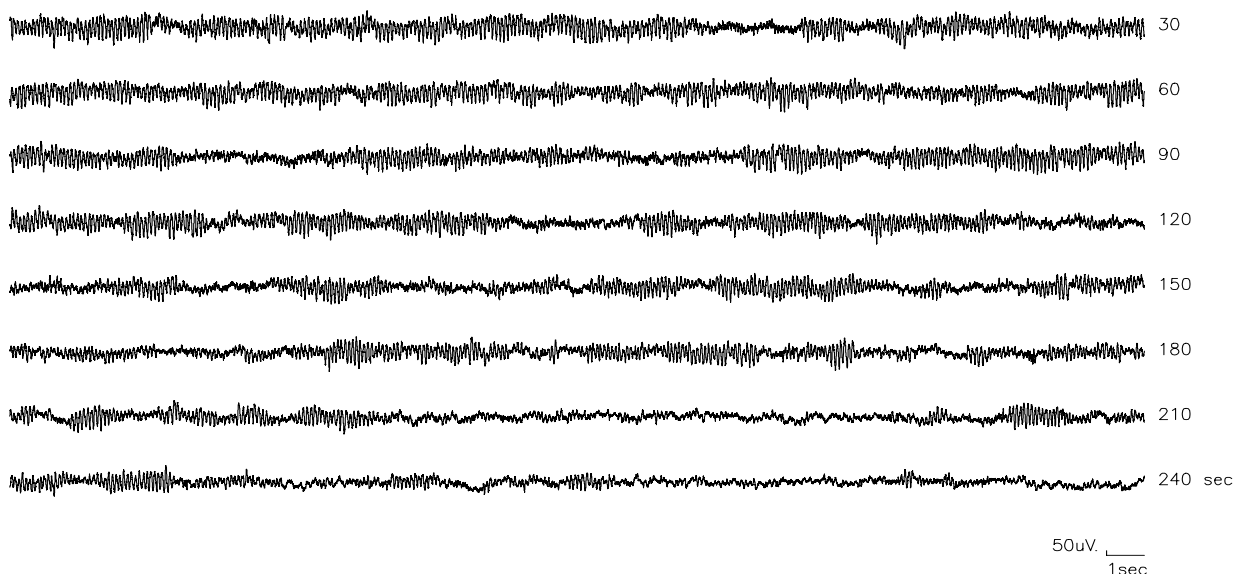


Abb. 68 4-Minuten EEG-Registrierung der mittel-okzipitalen Ableitung (Oz) des Probanden NV101 mit einer ausgeprägten Alpha-Aktivität.

Ergebnisse

Oszillatorisches Verhalten der Alpha-Power über die Zeit

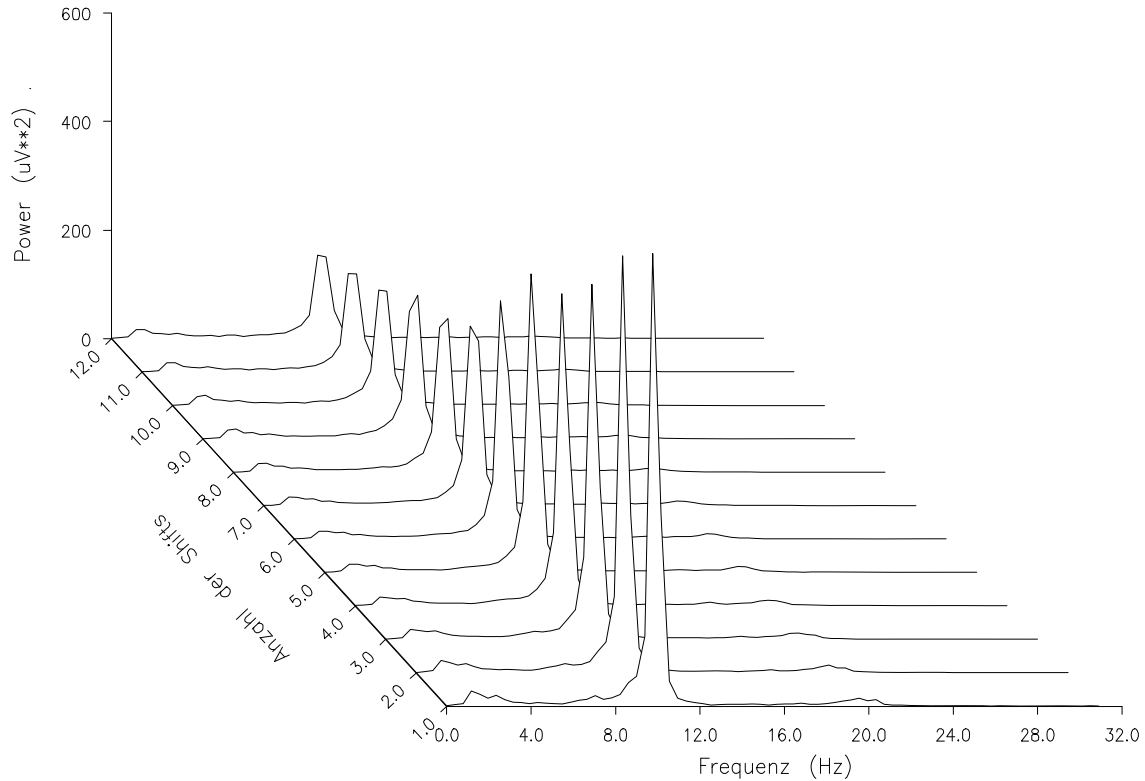


Abb. 69 Pseudo-3D Plot der Powerspektren, abgeleitet von 12 konsekutiven 20-sec Abschnitten der 4-min EEG-Epoche wie in Abb. 68. Z-Achse: Zeit. Shiftlänge $\Delta t = 20$ sec. Filterung der Spektren über die Zeit mit einem autoregressiven Tiefpassfilter 1. Ordnung mit $a = 0.6$ (s. Kap. 3.7.2).

Abbildung 69 zeigt in einem Pseudo-3D Chronospektrogramm die spektralanalytische Auswertung der gleichen 4-min EEG-Epoche wie in Abbildung 68. Dabei sind für die 12 konsekutiven 20-sec EEG-Abschnitte die Powerspektren mit einer Frequenzauflösung von 0.391 Hz hintereinander dargestellt. Auffällig ist die Dominanz der spektralen Power im Alphaband. Diese Auswertung liefert aber nur eine grobe Information über die zeitliche Dynamik des EEG-Signals; systematische, oszillierende Veränderungen der spektralen Power können nicht erkannt werden. Demgegenüber zeigt die gleitende Analyse der gleichen 4-min EEG-Epoche eine ausgeprägte zeitliche Rhythmik der spektralen Alpha-Power mit einer Periodik von ca. 40 Sekunden, wie in dem Chronospektrogramm der Abbildung 70 veranschaulicht ist. Bei dieser Methode, die auch als “running window“- Technik (s. Kap. 3.4) bezeichnet wird, wurde ein Analysefenster mit einer Länge von 20 Sekunden jeweils mit einem Shift von 1 Sekunde über die gesamte EEG-Registrierung verschoben.

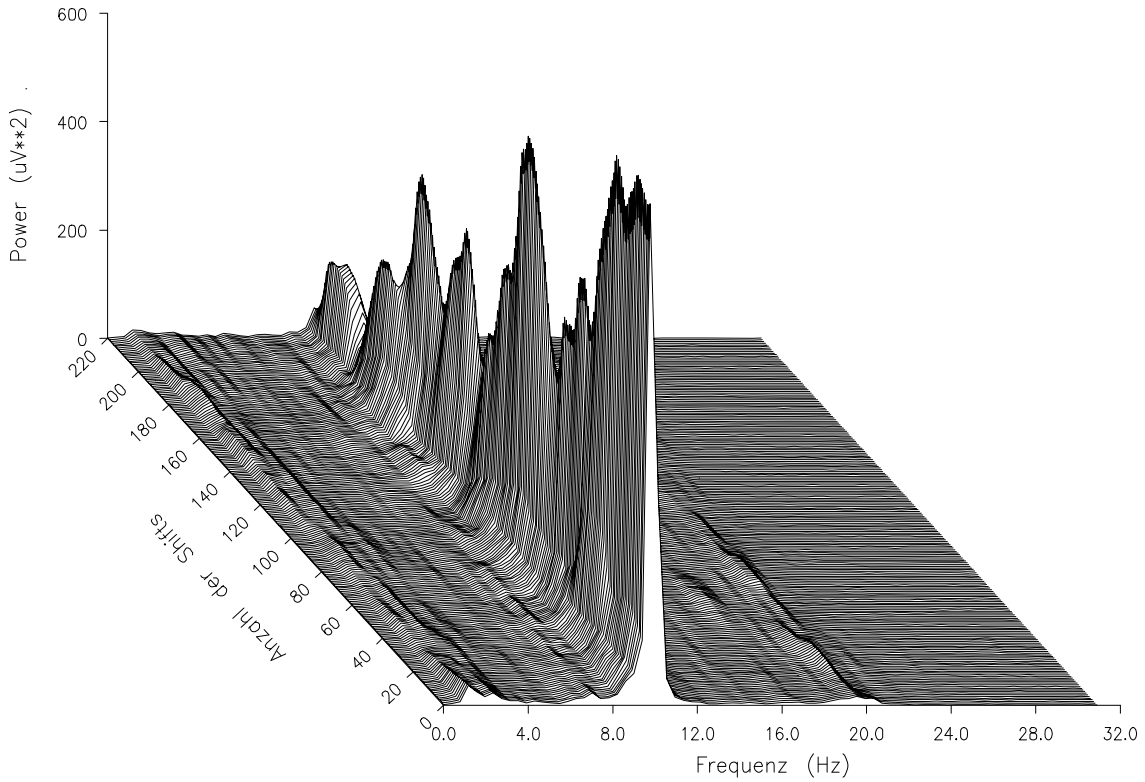


Abb. 70 Pseudo-3D Chronospektrum der gleitenden Spektralanalyse, abgeleitet von der 4-min EEG-Epoche wie in Abb. 68. Länge des Analysefensters $L = 20$ sec. Z-Achse: Zeit. Shiftlänge $\Delta t = 1$ sec. Filterung wie in Abb. 69.

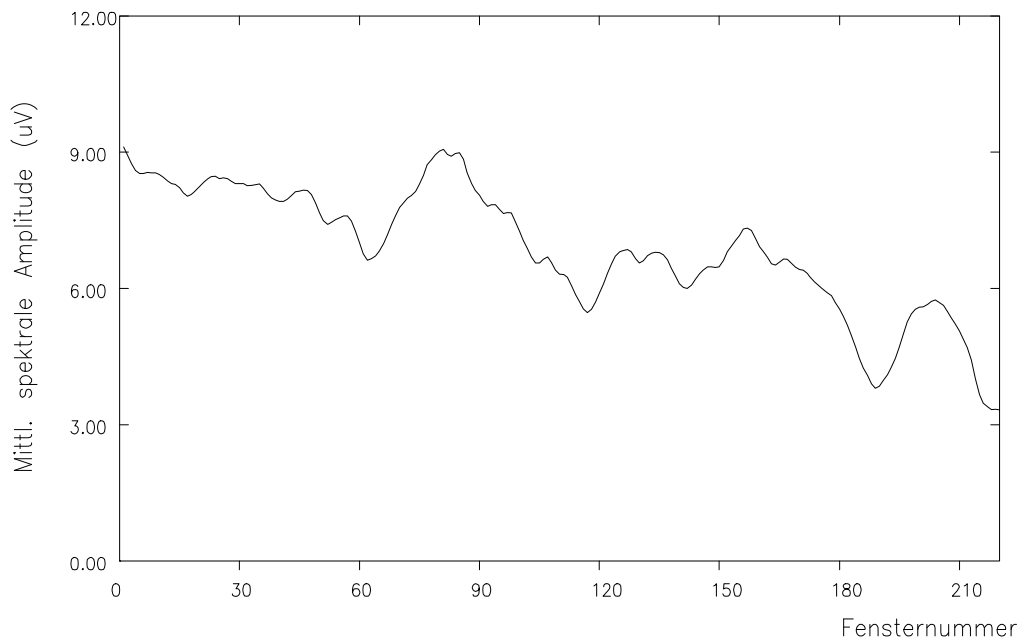


Abb. 71 Zeitlicher Verlauf der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband (7.4-13.7 Hz), abgeleitet von der 4-min EEG-Epoche wie in Abb. 68. Länge des Analysefensters $L = 20$ sec. X-Achse: Zeit. Shiftlänge $\Delta t = 1$ sec. Filterung der Zeitreihe wie in Abb. 69, jedoch mit $a = 0.4$.

Um die zeitliche, zyklische Struktur des Chronospektrogrammes zu quantifizieren, wurde in einem ersten Schritt die Zeitreihe der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband als Wurzel aus der spektralen Power berechnet (s. Abb. 71). Danach wurde eine lineare Trendbeseitigung und Zentrierung der Zeitreihe auf die Null-Linie durchgeführt (s. Abb. 72 oben) und verschiedene Sinusfunktionen mit Periodenlängen T von 5 bis 100 Sekunden rechnergestützt angepasst (s. Kap. 3.5). Dabei schlägt der Algorithmus drei optimale Fits vor. Im unteren Teil von Abbildung 72 ist die korrigierte Zeitreihe zusammen mit den optimalen Sinusfits erster bis dritter Ordnung dargestellt, wobei die optimalen Perioden-

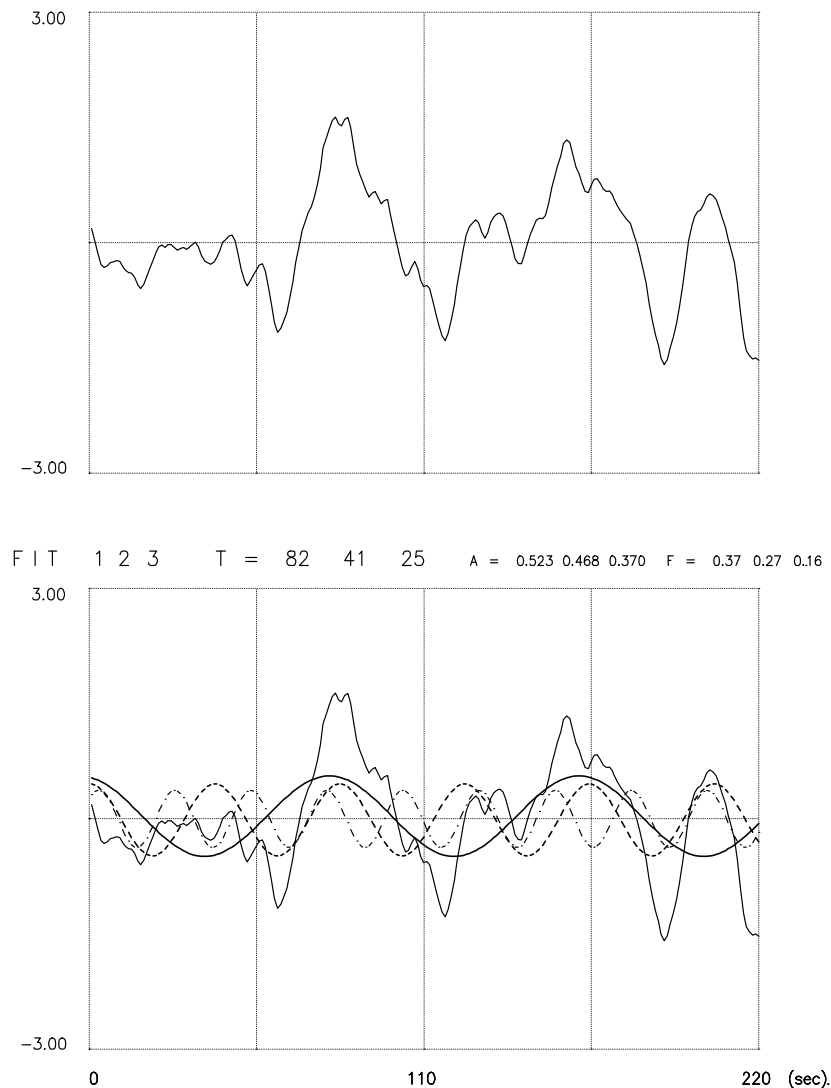


Abb. 72 Rechnergestützte Anpassung von Sinuswellen. *Obere Abbildung:* Zeitreihe der mittleren spektralen Alpha-Amplitude wie in Abb. 71 nach linearer Trendbeseitigung und Zentrierung auf die Null-Linie. *Untere Abbildung:* optimale Sinusfits mit zugehörigen Periodenlängen und Amplituden erster ($T=82$ sec, volle Linie), zweiter ($T=41$ sec, gestrichelt) und dritter Ordnung ($T=25$ sec, dünn gestrichelt).

längen und Amplituden, die letzten Endes die relativen Abweichungen der Zeitreihe vom Mittelwert widerspiegeln, angegeben sind. Zur Bestimmung des eingprägten bzw. endogenen Rhythmus der Zeitreihe wurde der endgültige optimale Fit visuell ausgewählt. Dabei wurde das begleitende Powerspektrum der Zeitreihe zum Vergleich herangezogen. In den meisten Fällen wurde der erste Fit ausgewählt; der zweite und dritte Fit kam nur selten in Frage. Beispielsweise ergab sich der eingprägte Rhythmus der Zeitreihe in Abbildung 72 als zweiter Fit mit einer Periodenlänge von 41 Sekunden. Auf diese Weise wurde für die 4 EEG-Kanäle von 20 Probanden die endogene Periodik der 4-min EEG-Epochen bestimmt.

Statistische Auswertung

Zur Klärung der Frage, ob signifikante Unterschiede zwischen den EEG-Kanälen hinsichtlich der Periodik bestehen, wurden die Stichproben mit den Periodenlängen und Peak-to-Peak Amplituden der Rhythmen mit einem nicht-parametrischen Testverfahren wie dem Friedman Test untersucht. Dieser Test führt zwischen den 4 EEG-Kanälen einen verteilungsunabhängigen Vergleich der verbundenen Stichproben der Messwerte hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz durch.

Zeitreihe der mittl. Alpha-Amplitude		Amplitude	Periodenlänge (sec)
Kanal	EEG-Ableitung	Mittelwert (n=20)	Mittelwert (n=20)
1	C3	0.32 ± 0.30	53.3 ± 16.9
2	C4	0.35 ± 0.42	51.6 ± 17.1
3	Oz	0.73 ± 0.73	51.2 ± 15.2
4	Fz	0.46 ± 0.40	51.0 ± 16.0
Gepoolter Mittelwert		0.46 ± 0.51	51.8 ± 16.1
Friedmann Test (P-Wert)		0.0061	0.9912

Tab. 21 Ergebnisse der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband, abgeleitet von 20 Probanden. Vergleich der Periodenlängen und Peak-to-Peak Amplituden zwischen den 4 EEG-Kanälen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz mit Hilfe des Friedman Tests. Amplituden: signifikante Unterschiede ($p < 0.01$), Periodenlängen: keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 21 zeigt die entsprechenden Ergebnisse, wobei die Teststatistik hinsichtlich der Periodenlängen nicht signifikant ist und somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kanälen bestehen. Der gepoolte Mittelwert der Periodenlänge über die 4 EEG-Kanäle von 51.8 Sekunden weist auf einen 1-min Rhythmus hin. Abbildung 73 zeigt die entsprechende Verteilung der Periodenlängen. Wie weiter aus Tabelle 21 ersichtlich, bestehen für die Amplituden der Rhythmen bezüglich der Kanäle hochsignifikante Unterschiede ($p=0.0061$), die durch die erhöhten EEG-Amplituden in den mittel-okzipitalen (Oz) und mittel-frontalen Ableitungen (Fz) verursacht wurden.

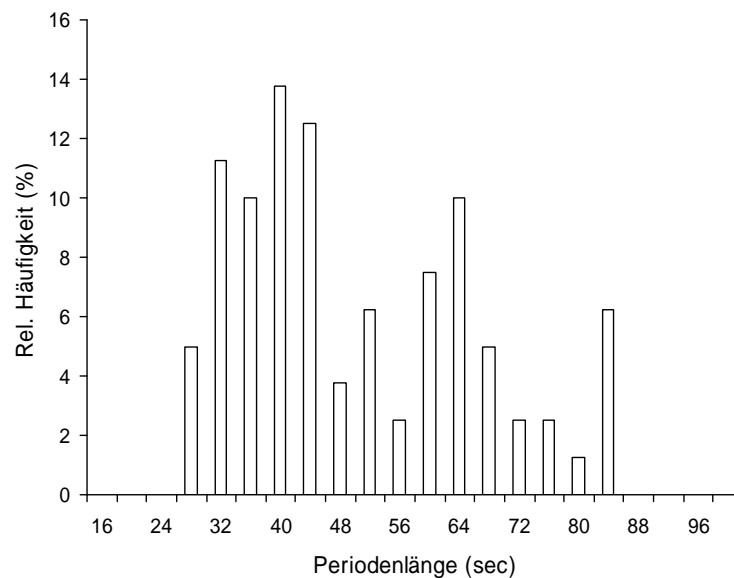


Abb. 73 Verteilung der Periodenlängen der Zeitreihen der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband, wobei die 4 EEG-Kanäle von 20 Probanden einbezogen wurden. Mittlere Periodenlänge: 51.8 sec.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die spontane EEG-Aktivität einer wachen, normalen Versuchsperson nicht stationär verhält, sondern zyklische, ca. 1-min Änderungen der spektralen Amplitude bzw. Power im Alpha-Bereich mit Periodenlängen zwischen 29 und 87 Sekunden aufweist. Diese Periodizitäten sind als übergeordnete Rhythmen zu interpretieren, die den jeweiligen Alpha-Rhythmus modulieren. Dementsprechend wies Fingelkurts et al. [86] auf das "Phänomen der spektralen EEG-Variabilität" hin, das die zeitliche Struktur des EEG-Signals widerspiegelt. Das Ergebnis, dass keine signifikanten Unter-

schiede der Periodenlängen zwischen den 4 EEG-Kanälen bestehen, weist auf einen zentralen Taktgeber mit einer Periodik hin, die aufgrund des gepoolten Mittelwertes der Periodenlängen von 51.8 Sekunden im Bereich von einer Minute angenommen wird. Die Detektion dieser Periodizitäten wurde durch die Einführung der gleitenden Spektralanalyse mit sich überlappenden Analysesegmenten ermöglicht. Die beobachteten Rhythmen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen von anderen Untersuchungen überein, die visuelle und spektralanalytische Auswertungen von Signalen des ZNS durchführten. So wurden Periodizitäten im 1-min Bereich bei spontanen Änderungen von kortikalen DC-Potentialen [13], bei EEG-Veränderungen unter Anästhetika [176], EEG-Schlafmustern [254,284], Modulationen von evozierten hirnelektrischen 'steady-state' Antworten [95], Änderungen von Muskelschwingungen [145,146] sowie bei Fluktuationen von kognitiven Leistung und spektraler EEG-Power [2,190] gefunden. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine Zunahme (Abnahme) der Power im Alphaband durch eine zunehmende (abnehmende) Synchronisation oder Kopplungsstärke (d.h. Grad der Zusammenarbeit) zwischen verschiedenen neuronalen Elementen und Systemen innerhalb des kortikalen Netzwerkes, die schließlich das EEG-Signal generieren, verursacht wird. Weiterhin kann gefolgert werden, daß das zentrale Nervensystem (ZNS) mit seiner Antwortbereitschaft auf externe und interne Reize sein Aktivitätsniveau und seinen Synergiegrad [109] zwischen verschiedenen parallelen neuronalen Strukturen und Verbänden periodisch ändert.

4.2.2 Korrelationsdimension

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche mathematische Modelle entwickelt, um das rhythmische Verhalten neurobiologischer Systeme, wie z.B. das Gehirn, zu erklären. Dabei wurden auch nichtlineare Verfahren verwendet [49,73,96,125,150,189,200]. Das Konzept, dass eine Zunahme der Alpha-Power des EEGs (als Ergebnis der zunehmenden Ausprägung des Alpha-Rhythmus), die Folge einer zunehmenden neuronalen Synchronisation ist, stimmt auch mit den Überlegungen von Linkenkaer-Hansen [174] überein. Er weist darauf hin, dass EEG-Oszillationen durch die korrelierte Aktivität einer großen Anzahl von Neuronen verursacht werden, deren Interaktionen in allgemeinen *nichtlinear* sind [179,279]. Dieses Konzept ist ebenso in Übereinstimmung mit dem Modell der gekoppelten, nichtlinearen Oszillatoren [310], in dem das Phänomen der kollektiven Synchronisation der Phasen und Frequenzen beschrieben wird, der Interpretation des Gehirns als ein synergetisches System [110], dem Konzept der synchronisierenden Oszillationen

auf der zellulären und neuronalen Ebene [179] und dem Modell der Synchronisation und Desynchronisation von gekoppelten, selbst-oszillierenden Netzwerken [22]. Ausgehend von der Überlegung, dass eine Zunahme der Alpha-Power eine EEG-Synchronisierung impliziert und vice versa, wurde eine begleitende Zunahme bzw. Abnahme der Ordnung des spontan aktiven Netzwerks des ZNS postuliert, das bei Anwendung der nichtlinearen, dynamischen Systemtheorie (s. Kap. 3.1.4) als das zugrunde liegende dynamische System interpretiert wird. Dabei drückt sich eine erhöhte Ordnung des Systems in einer erniedrigten Komplexität bzw. Dimensionalität des Netzwerkes und damit des EEG-Signals aus und umgekehrt. Dementsprechend konnte Strogatz [280] zeigen, dass sich die Kopplungsarchitektur, d.h. das Design der Kopplungen von interagierenden neuronalen Systemen, die ein kollektives Verhalten aufweisen, in der Komplexität des gesamten Netzwerkes widerspiegelt. Legt man die vorher beschriebene ca. 1-min Periodizität der Alpha-Power zugrunde, so wird für Langzeit EEG-Registrierungen eine entsprechende rhythmische Änderung der EEG-Komplexität bzw. Korrelationsdimension (s. Kap. 3.1.4.3) mit ähnlicher Periodik erwartet, was dem Konzept des sich kontinuierlich ändernden Zustandes des Gehirns von Basar [23] entspricht.

Abgesehen von der Untersuchung von Linkenkaer-Hansen [174], der in einem weiten Zeitbereich Korrelationen und nichtlineares "Power-Law" bzw. Potenzverhalten in EEG-Oszillationen beim Menschen gefunden hat, liegen derzeit keine systematischen Studien über die zeitliche Ordnung der EEG-Komplexität bei Langzeit-Registrierungen vor. Bestenfalls wurden einige Arbeiten über dieses Thema publiziert, die aber nur eine grobe Information über die zeitliche Struktur der Korrelationsdimension lieferten, wobei konsequente Analysesegmente verwendet wurden [25,83,202]. Deshalb ermöglichte die Einführung der gleitenden Berechnung der Korrelationsdimension (s. Kap. 3.4) einen weitaus besseren Einblick in die zeitliche Feinstruktur solcher Registrierungen. Mit dieser Methode konnten zyklische, zeitliche Änderungen (Nichtstationaritäten) der EEG-Komplexität bei Langzeit-Ableitungen detektiert werden, d.h. zyklische Übergänge von einer niedrigdimensionalen zu einer hochdimensionalen, nichtlinearen Dynamik des Gehirns, wie von Keidel et al. [142,145] ursprünglich angedeutet. Weitere Untersuchungen von Keidel et al. [148] und Tirsch et al. [290] folgten. Die im Folgenden beschriebene Studie geht aber einen Schritt weiter. Entsprechend den Überlegungen, dass das EEG als eindimensionale Projektion eines hochdimensionalen komplexen Systems wie das Gehirn mehr als nur einfaches Rauschen darstellt [24] und eine kausale Rolle bei der Informationsverarbeitung- und Speicherung spielt [7], wird die Höhe der relativen Änderung der EEG-Komplexität innerhalb der oszillierenden Zeitreihe mit den Ergebnissen von entsprechenden Gauß'schen Rauschprozessen verglichen.

Die Ziele der hier vorgestellten Studie [293] bestehen darin, bei denselben 20 Probanden wie in Kapitel 4.2.1 (1) die postulierte Periodizität der EEG-Komplexität mit ca. 1-min Zyklen bei 4-minütigen EEG-Registrierungen aufzuzeigen, (2) die Nullhypothese abzulehnen, dass die beobachtete Rhythmicität rein zufällig ist und (3) neuronale Konzepte vorzuschlagen, die die beobachteten zyklischen Transienten der EEG-Komplexität beschreiben.

EEG-Ableitungen und EEG-Merkmale

Es wurden die gleichen EEG-Registrierungen wie in Kapitel 4.2.1 verwendet, wobei die Abtastfrequenz auf 500 Hz, entsprechend einer Abtastrate von 2 ms, transformiert wurde. Für die computer-gestützte Detektion von unterlagerten Rhythmen wurde als EEG-Merkmal die sogenannte Korrelationsdimension verwendet, deren Berechnung in Kapitel 3.1.4.3 beschrieben ist.

Varianzanalyse mit Gauß'schen Rauschprozessen

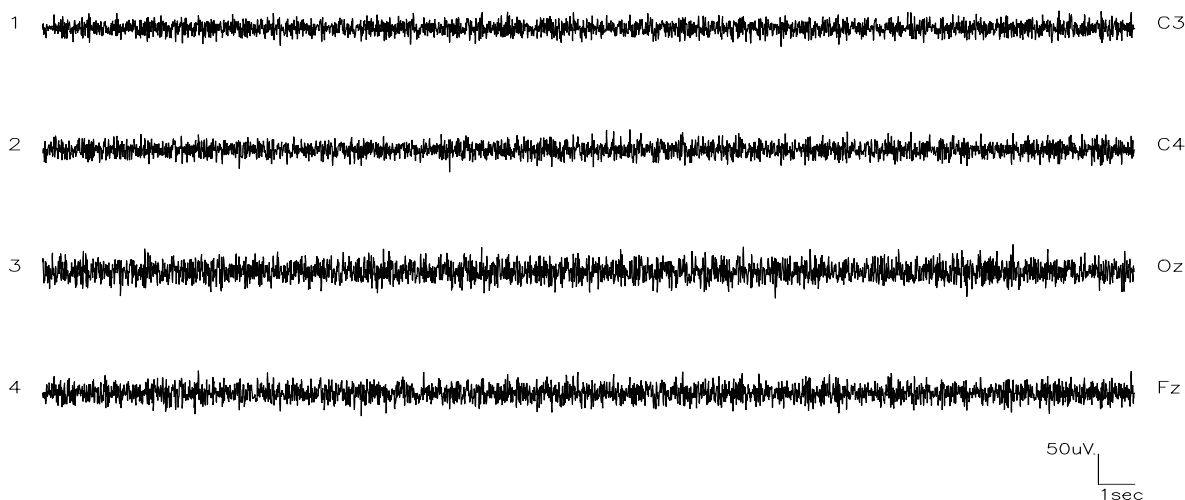


Abb. 74 30-sec Epoche eines multivariaten, 4-dimensionalen Gauß'schen Rauschprozesses. Der Mittelpunktvektor und die Kovarianzmatrix wurden aus der Stichprobe der 4-kanaligen EEG-Registrierungen von 20 Probanden berechnet. Somit entsprechen die einzelnen Kanäle des Rauschprozesses den EEG-Kanälen. Die Rauschsignale wurden mit dem gleichen Bandpass (1-40 Hz) wie in Kap. 4.2.1 gefiltert.

Bezüglich einer statistische Absicherung der beobachteten Periodik der EEG-Komplexität gegenüber der Behauptung, dass diese nur zufällig sei, wurde die folgende heuristische Nullhypothese formuliert: “die aufgezeigte Rhythmicität ist nicht EEG-spezifisch und kann auch durch einen Rauschprozess generiert werden“. Zu diesem Zweck wurde eine Stichprobe von 20 Rauschprozessen mit Hilfe eines Standard-Pseudo-Zufallsgenerators erstellt. Dabei wurden die 4-minütigen Zufallsprozesse aus einer multivariaten, 4-dimensionalen Gauß’schen Normalverteilung entnommen, um die 4 EEG-Kanäle zu simulieren. Mittel-punktsvektor und Kovarianzmatrix, die den Input des Zufallsgenerators darstellen, wurden aus der Stichprobe der 4-kanaligen EEG-Registrierungen von 20 Probanden als gepoolte Größen berechnet. In Abbildung 74 ist ein Beispiel so eines Rauschprozesses für 4 Kanäle dargestellt.

Für einen statistischen Vergleich der EEG-Daten mit den Zufallsprozessen in Hinblick auf die Periodizität bzw. den endogenen Rhythmus der Komplexitäts-Zeitreihen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA [66]) mit Wiederholungsmessungen verwendet. Dabei bestand das Design aus einem Gruppenfaktor ‘*EEG vs. Rauschen*’ und einem Einflussfaktor ‘*Kanäle*’. Folgende Nullhypothesen wurden getestet:

- H1:** Es bestehen keine Unterschiede zwischen den EEG-Daten und den Zufallsprozessen bezüglich der Amplituden oder Periodenlängen der Rhythmen
- H2:** Es bestehen keine Unterschiede zwischen den 4 Kanälen bezüglich der Periodenlängen

Ergebnisse

Oszillatorisches Verhalten der Zeitreihen der EEG-Komplexität

Abbildung 75 zeigt die mit einem autoregressiven Tiefpass gefilterten Zeitreihen von 220 gleitenden Berechnungen der Korrelationsdimension (s. Kap. 3.4) für die gleiche 4-min EEG-Epoche wie in Abbildung 68. Die Zeitversätze τ für die Rekonstruktion der Phasenraumvektoren wurden für jedes Analysefenster mit Hilfe des mutuellen Informationsgehaltes (s. Kap. 3.1.4.2) berechnet und lagen zwischen 26 und 38 msec. Die Kurvenschar wurde für einbettende Dimensionen von 11 bis 20 erstellt. Im Gegensatz zur konsekutiven Analyse sind ausgeprägte rhythmische Veränderungen der Komplexität mit Perioden zwischen 40 und 60 Sekunden zu beobachten.

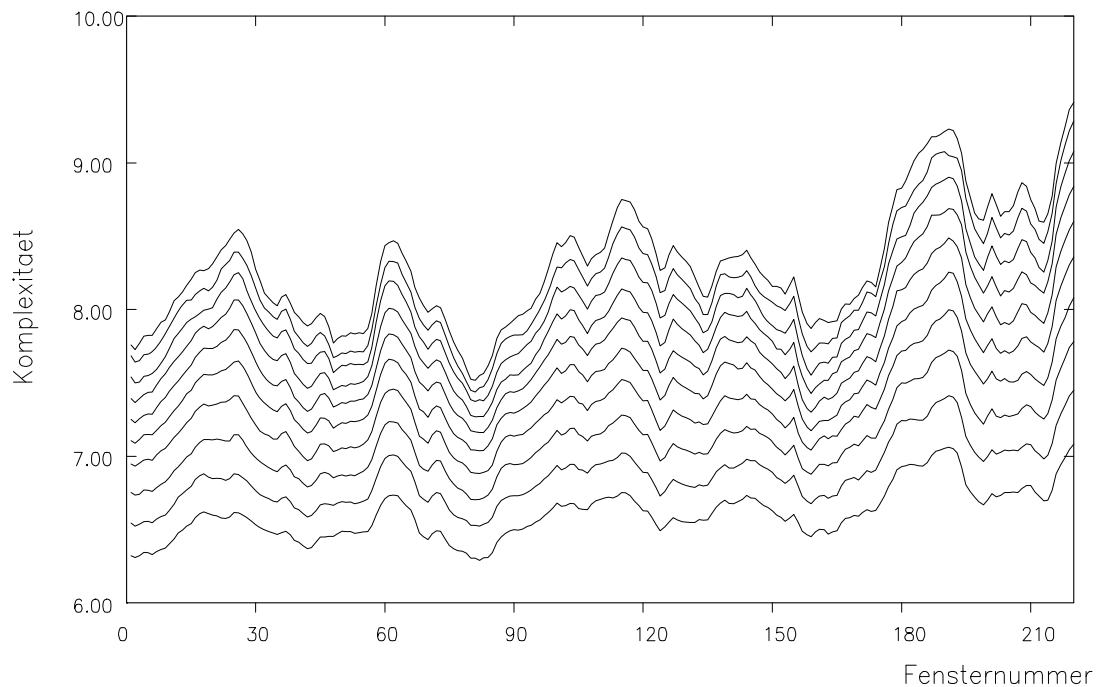


Abb. 75 Zeitreihen der gleitenden Berechnung der Komplexität über 220 Analysefenster, abgeleitet von der 4-min EEG-Epoche wie in Abb. 68. Die Zeitversätze τ für die Berechnung der Korrelationsdimension liegen zwischen 26 und 38 msec. Die Zeitreihen sind für eine einbettende Dimension von 11 (unterste Kurve) bis 20 (oberste Kurve) dargestellt. Abszisse: Zeit. Länge des Analysefensters $L = 20$ sec (10000 Datenpunkte). Shiftlänge $\Delta t = 1$ sec. Bemerkenswert ist die zyklische Struktur der Kurvenschar mit einer Periodik von 40-60 sec. Filterung der Zeitreihen wie in Abb. 69, jedoch mit $a = 0.4$.

Die visuelle Auswertung der rhythmischen Änderungen der EEG-Komplexität ohne Unterstützung durch quantitative Verfahren ist ziemlich ungenau. Deshalb wurden in einem ersten Schritt für die Zeitreihen der Komplexität, die einer einbettenden Dimension von 17 entsprechen, die Powerspektren von 20 Probanden und 4 Kanälen berechnet. In Abbildung 76 sind die über 20 Probanden gepoolten Spektren dargestellt, die von den 4 EEG-Kanälen abgeleitet wurden. Dabei weisen die deutlichen Peaks der Spektren, die der mittel-okzipitalen (Oz) und der mittel-frontalen Hirnregion (Fz) entsprechen, auf eine circa 1-min Periodizität hin.

Da die zeitliche Auflösung der Periodenlängen, die aus der Spektralanalyse resultieren, ziemlich niedrig und begrenzt ist, wurde die höher auflösende Technik der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen verwendet (s. Kap. 3.5).

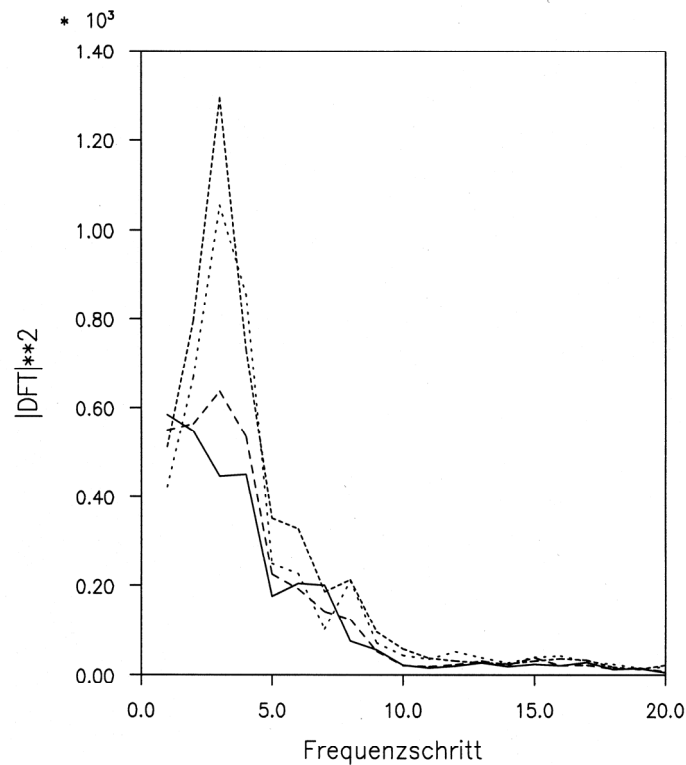


Abb. 76 Gepoolte Powerspektren (Grand average), abgeleitet von den Zeitreihen der EEG-Komplexität mit einer einbettenden Dimension von 17. Die durchgezogene Kurve stellt das über 20 Probanden gepoolte Powerspektrum für den EEG-Kanal 1 dar. Die gestrichelten und gepunkteten Kurven entsprechen den gepoolten Spektren, abgeleitet von den Kanälen 2, 3 und 4. Abszisse: Frequenz in Schritten von 0.0045 Hz als reziproker Werte der Länge der Zeitreihe ($T=220$ sec). Zu beachten sind die Hauptpeaks bei einem Frequenzschritt von $s=3$, die einer Periodenlänge von 73.3 sec entsprechen und am stärksten im Kanal 3 (Oz) und 4 (Fz) ausgeprägt sind.

Abbildung 77 veranschaulicht die Ergebnisse dieses Verfahrens, das auf die Komplexitäts-Zeitreihe mit einer einbettenden Dimension von 17 angewandt wurde, wie sie in Abbildung 75 dargestellt ist. Diese Zeitreihe wurde für die gleiche 4-min EEG-Epoche wie in Abbildung 68 berechnet und entspricht der mittel-okzipitalen Ableitung (EEG-Kanal 3) des Probanden NV101. Im oberen Teil der Abbildung ist nach linearer Trendbeseitigung und Zentrierung auf die Null-Linie die Zeitreihe der Komplexität dargestellt. Im unteren Teil ist die gleiche Zeitreihe zusammen mit den optimalen Sinusfits erster bis dritter Ordnung eingezeichnet. Die Zahlenangaben stellen die optimalen Periodenlängen und Amplituden dar, die die relativen Abweichungen vom Mittelwert widerspiegeln. Dabei zeigt der Fit zweiter Ordnung eine Periodik von 40 Sekunden.

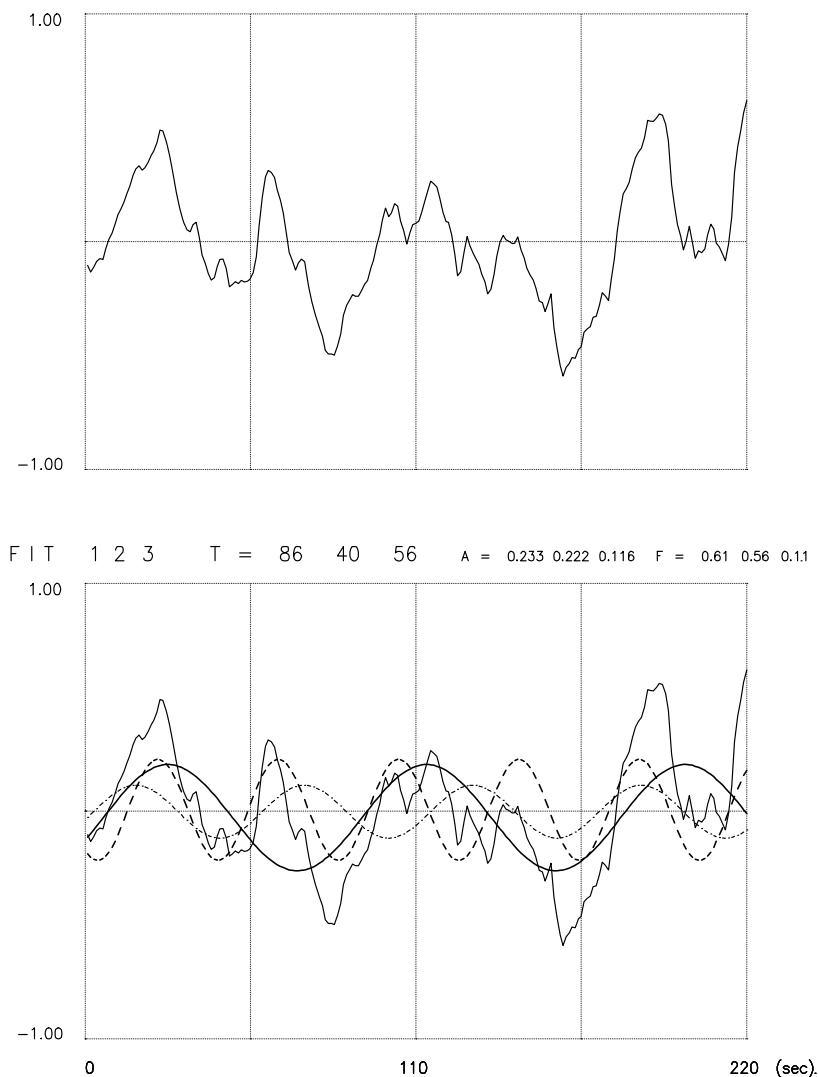


Abb. 77 Rechnergestützte Anpassung von Sinuswellen. *Obere Abbildung:* Zeitreihe der Komplexität mit einer einbettenden Dimension von 17 wie in Abb. 75 nach linearer Trendbeseitigung und Zentrierung auf die Null-Linie. *Untere Abbildung:* optimale Sinusfits mit zugehörigen Periodenlängen und Amplituden erster (T=86 sec, volle Linie), zweiter (T=40 sec, gestrichelt) und dritter Ordnung (T=56 sec, dünn gestrichelt).

Statistische Auswertung

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse des Friedmann Tests, der, bezogen auf die 4 EEG-Kanäle, einen Vergleich der verbundenen Stichproben der Periodenlängen und Peak-to-Peak Amplituden von 20 Probanden hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz durchführte. Dabei bestehen bezüglich der Periodenlängen zwischen den Kanälen keine signifikanten Unterschiede. Der gepoolte Mittelwert der Periodenlängen von 57.6 Sekunden über die 4 EEG-Kanäle weist auf einen klaren 1-min Rhythmus hin.

Zeitreihe der Komplexität		Amplitude	Periodenlänge (sec)
Kanal	EEG-Ableitung	Mittelwert (n=20)	Mittelwert (n=20)
1	C3	0.52 ± 0.16	56.3 ± 17.5
2	C4	0.57 ± 0.20	58.5 ± 15.7
3	Oz	0.71 ± 0.26	52.6 ± 16.8
4	Fz	0.73 ± 0.33	62.7 ± 17.0
Gepoolter Mittelwert		0.64 ± 0.24	57.6 ± 16.9
Friedmann Test (P-Wert)		0.0070	0.2545

Tab. 22 Ergebnisse der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der EEG-Komplexität, abgeleitet von 20 Probanden. Vergleich der Periodenlängen und Peak-to-Peak Amplituden zwischen den 4 EEG-Kanälen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz mit Hilfe des Friedmann Tests. Amplituden: signifikante Unterschiede ($p < 0.01$), Periodenlängen: keine signifikanten Unterschiede.

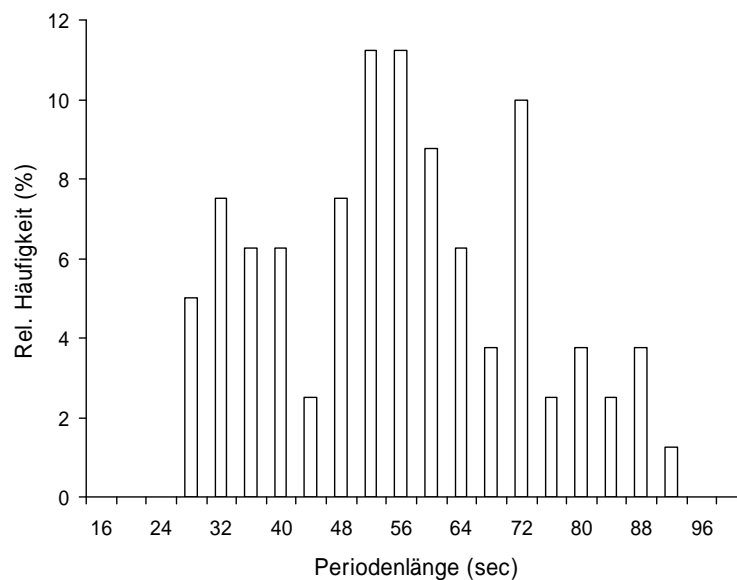


Abb. 78 Verteilung der Periodenlängen der Zeitreihen der Komplexität, wobei die 4 EEG-Kanäle von 20 Probanden einbezogen wurden. Mittlere Periodenlänge: 57.6 sec.

Abbildung 78 zeigt die entsprechende Verteilung der Periodenlängen mit einer Häufung zwischen 50 und 60 Sekunden. Wie weiter aus Tabelle 22 ersichtlich, bestehen für die Amplituden der Rhythmen bezüglich der Kanäle hochsignifikante Unterschiede auf dem 1% Niveau, die durch die erhöhten Komplexitätsänderungen in den mittel-okzipitalen (Oz) und mittel-frontalen (Fz) EEG-Ableitungen verursacht wurden.

Zur Widerlegung der Hypothese, dass die beobachteten rhythmischen Änderungen der EEG-Komplexität auch durch Rauschprozesse generiert werden können, wurden die Ergebnisse der EEG-Daten mit denen von Gauß'schen Zufallsprozessen verglichen. Abbildung 79 veranschaulicht die beiden über 20 Fälle gepoolten Powerspektren, die von den Zeitreihen der Komplexität für den Kanal 3 (Oz) berechnet wurden. Auffällig ist, dass das Powerspektrum, das den Zeitreihen der EEG-Komplexität entspricht, um ein Vielfaches höher ist als das Gauß'sche Powerspektrum. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Fluktuationen in den Komplexitäts-Zeitreihen, die von den Rauschprozessen abgeleitet wurden, gegenüber den Änderungen der EEG-Komplexität relativ niedrig sind und somit keine Bedeutung haben.

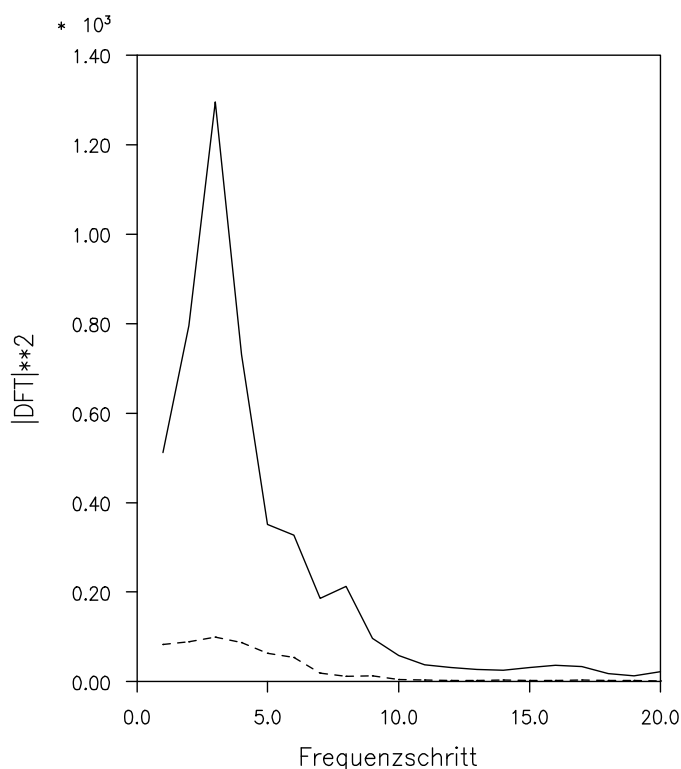


Abb. 79 Gepoolte Powerspektren (Grand average), abgeleitet von den Zeitreihen der Komplexität mit einer einbettenden Dimension von 17. Die durchgezogene Kurve stellt das über 20 Probanden gepoolte Powerspektrum für den EEG-Kanal 3 (Oz) dar. Die gestrichelte Kurve entspricht dem Powerspektrum, das von der 3. Dimension von 20 4-dimensionalen Gauß'schen Rauschprozessen abgeleitet wurde. Abszisse: Frequenz in Schritten von 0.0045 Hz.

Zeitreihe der Komplexität		Amplitude			Periodenlänge (sec)		
Kanal	Ableitung	EEG	Random	P-Wert	EEG	Random	P-Wert
		M1 (n=20)	M2 (n=20)	(t-Test)	M1 (n=20)	M2 (n=20)	(t-Test)
1	C3	0.52±0.16	0.23±0.09	<0.0001	56.3±17.5	43.0±13.8	0.011
2	C4	0.57±0.20	0.23±0.07	<0.0001	58.5±15.7	49.7±12.3	0.056
3	Oz	0.71±0.26	0.22±0.09	<0.0001	52.6±16.8	46.5±13.3	0.20
4	Fz	0.73±0.33	0.25±0.07	<0.0001	62.7±17.0	53.3±14.4	0.068
M (pooled)		0.64±0.24	0.23±0.08		57.6±16.9	48.2±13.5	
P1		<0.0001			0.0024		
P2		0.0019			0.0227		

Tab. 23

Ergebnisse der Varianzanalyse mit Wiederholungsmessungen und der 2-Gruppen t-Tests für unverbundene Stichproben. Variable: Periodenlängen und Peak-to-peak Amplituden der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der Komplexität. Vergleich der Ergebnisse der EEG-Daten von 20 Probanden, mit denen von 20 Gauß'schen Rauschprozessen. P1: P-Wert, der auf dem Gruppenfaktor 'EEG vs Random' basiert. P2: P-Wert, der auf dem Wiederholungsfaktor 'Kanäle' basiert. Bemerkenswert ist, dass die mittleren relativen Änderungen der EEG-Komplexität bis um den Faktor 3 gegenüber denen der Rauschprozesse erhöht sind ($p < 0.0001$).

Eine statistische Absicherung dieses Befundes erfolgte mittels eines 2-Gruppen t-Testes für unverbundene Stichproben und einer Varianzanalyse mit Wiederholungsmessungen, bei denen die Ergebnisse der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen an die Zeitreihen der EEG-Komplexität von 20 Probanden mit denen von 20 Gauß'schen Rauschprozessen verglichen wurden. Tabelle 23 zeigt die entsprechenden Ergebnisse für die beiden Variablen: Peak-to-Peak Amplitude und Periodenlänge. Was die Amplitude betrifft, sind bei den t-Tests die mittleren relativen Änderungen der EEG-Komplexität im Vergleich zu den Zufallsdaten hochsignifikant erhöht ($p < 0.0001$) und zwar in allen untersuchten Hirnregionen (maximal um den Faktor 3.2). Diese Zunahme ist in den frontalen und okzipitalen EEG-Ableitungen besonders ausgeprägt. Dementsprechend ist bei der Varianzanalyse der Unterschied der über die 4 Kanäle gepoolten Mittelwerte hochsignifikant ($p < 0.0001$). Betrachtet man den Einflussfaktor 'Kanäle', sind die gepoolten Abweichungen zwischen

Kanälen ebenfalls signifikant ($p < 0.01$). Diese Signifikanz basiert auf den erhöhten Änderungen der EEG-Komplexität in den frontalen und okzipitalen Kanälen.

Was die Periodenlängen der Komplexitäts-Zeitreihen betrifft, gibt es bei den mittleren Periodenlängen gegenüber den Zufallsdaten nur in den beiden ersten EEG-Kanälen signifikante Unterschiede ($p < 0.05$). Trotzdem ist die über die 4 Kanäle gepoolte mittlere Periodenlänge von 57.6 Sekunden im Vergleich zu den Zufallsdaten signifikant erhöht ($p = 0.0024$) und entspricht nahezu einer Minute. Die mittlere Periodenlänge von 48.2 Sekunden, abgeleitet von den Komplexitäts-Zeitreihen der Rauschprozesse, ist konsistent mit dem Mittelwert der Gleichverteilung im Intervall [5,100]. Diese ergibt sich aus der Suche nach einem optimalen Fit bei der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen, wobei die Periodenlänge schrittweise von 5 auf 100 Sekunden erhöht wurde. Aufgrund der resultierenden, hohen Signifikanzen der Varianzanalyse kann die Nullhypothese, dass die beobachtete Periodik der EEG-Komplexität zufällig ist, d.h. die entsprechenden Messwerte wie Amplituden und Periodenlängen stammen aus der normalverteilten Grundgesamtheit der Gauß'schen Zufallsdaten, abgelehnt werden.

Diskussion

Funktionelle Zustandsänderungen des ZNS

Die bisherigen Ergebnisse machen deutlich, dass das zentrale Nervensystem, das sich in der spontanen EEG-Aktivität äußert, nicht auf einem statischen Level aufrechterhalten wird. Vielmehr arbeitet es in einem oszillatorischen Betriebsmodus mit sich periodisch ändernden Zuständen. Auch Röschke & Basar [240] beschäftigten sich mit der Frage, ob sich Zustandsänderungen des Gehirns in Fluktuationen der EEG-Komplexität widerspiegeln. Ein Modell, das die beobachteten spontanen Änderungen der EEG-Komplexität erklären könnte, wurde von Basar [22] vorgestellt. In dem Modell der gekoppelten Oszillatoren werden die neuronalen Populationen des Gehirns als ein großräumiger Verband von nichtlinear gekoppelten Oszillatoren betrachtet, wobei ein Teil nicht gekoppelt ist. Wenn diese Oszillatoren ebenfalls gekoppelt werden, führt das zu einer Reduktion der Komplexität bzw. Dimensionalität des neuronalen Systems und des EEGs. In diesem Zusammenhang war es für Nicolis [212] eine fundamentale Frage, ob "phasen-synchrone Gruppen von neuronalen Oszillatoren oder aufsummierte, statistisch unabhängige Operatoren", für die EEG-Aktivität verantwortlich sind. Dementsprechend berichteten Röschke & Aldenhoff in einer Studie über EEG-Schlafdaten [239], dass die erhöhte Komplexität während der Schlafstadien I, II und REM durch eine Dominanz von schwach gekoppelten

Oszillatoren erklärt werden kann, die verschiedenen neuronalen Netzwerken mit unabhängigen Frequenzen zugeordnet sind. Umgekehrt folgerten sie, dass die erniedrigte Komplexität im Schlafstadium IV Ausdruck einer größeren Anzahl von stark gekoppelten Oszillatoren sein könnte. Darüber hinaus wäre es möglich, dass die reduzierte Komplexität eine verstärkte synergetische Selbstorganisation mit niedrigerer Entropie [109,111,287] und zunehmender Ordnung bzw. weniger Freiheitsgraden widerspiegelt, wobei unkoordinierte neuronale Aktivität zu gekoppelten Oszillationen verschaltet wird [22,23]. Diese neuronale Selbstorganisation führt im spontanen Wach-EEG zu Phasenübergängen von höherdimensionaler zu niedrigdimensionaler, nichtlinearer Dynamik der kortikalen Aktivität, die durch Zustände mit hoher bzw. niedriger Entropie gekennzeichnet sind [19,23, 110,142,145]. Im weiteren Verlauf werden diese niedrigdimensionalen Zustände des Gehirns in zyklischer Weise wieder von höherdimensionalen Phasen abgelöst.

Dieses Konzept ist auch konsistent mit den Überlegungen von Freeman & Skarda [92] und Nicolis [212]. Demnach werden aus der Sichtweise der nichtlinearen, dynamischen Systemtheorie solche Zustandsänderungen durch Bifurkationen erzeugt, wobei der Attraktor des Systems von einem instabilen, sogenannten Grenzyklus ('limit cycle'), d.h. einer periodische Bahnkurve, in einen *seltsamen* (chaotischen) Attraktor übergeht (s. Kap. 3.1.4.1). Dieser Übergang von einem instabilen, periodischen zu einem metastabilen, chaotischen Zeitverhalten wird auch als Intermittenz bezeichnet, die ein typisches Phänomen der nichtlinearen Dynamik darstellt. Nicolis [212] wies darauf hin, dass für ein kognitives System wie das Gehirn dieser chaotische Zustand in Hinblick auf eine effektive Informationsverarbeitung von Bedeutung sein könnte. Ein Modell der strukturellen Änderungen von Ordnung und Dimensionalität in chaotischen Systemen wurde von Aizawa [11] vorgestellt. Ein weiteres Modell über die funktionellen Zustandsänderungen des Gehirns mit linearen, periodischen Zuständen und nichtlinearen Übergängen, das auch dem hier vorgeschlagenen Konzept entspricht, wurde von Wright et al. [312] entworfen. Ebenso stellte Achimowicz [3] ein Modell über deterministische Zustände des Gehirns vor, wobei er die spontane EEG-Aktivität nach visueller Stimulation untersuchte. Darüber hinaus wurde ein theoretischer Ansatz über Zustandsänderungen in der nichtlinearen Physik mit geordneten und chaotischen Strukturen beschrieben [96], der auch auf das Gehirn anwendbar ist.

Die beschriebenen Transienten der EEG-Komplexität sind konsistent mit den 'operativen Zuständen' des Gehirns in definierten Frequenzbändern, die auch als 'funktionale Operatoren' des ZNS interpretiert werden können und daher den Grad der neuronalen Synchronisation bzw. Desynchronisation im Gehirn widerspiegeln [24]. Die vorgestellten Ergebnisse werden durch die Befunde von Basar et al. [25] bestätigt, die beträchtliche Fluktuationen der Korrelationsdimension im Bereich von 5 bis 8 während einer 30-min EEG-Registrierung beobachteten, die eine ausgeprägter Alpha-Aktivität aufwies und von entspannten,

wachen Probanden bei geschlossenen Augen abgeleitet wurde. Aus seinen Befunden folgte er, dass das Gehirn im Alphaband des EEG in Abweichung von [92,212] zwei Typen von funktionalem Verhalten aufzeigt: *Rausch-* und *'seltsamer Attraktor'*-Verhalten. Im Gegensatz zu der hier beschriebenen Studie verwendete Basar konsekutive 3-min EEG-Epochen, was nicht zu so einem zeitlich geordneten Muster der Komplexitäts-Transienten wie vorher aufgezeigt führte. Das Auftreten solcher Transienten, die aus experimentellen Zeitreihen abgeleitet wurden, wird auch durch die Schlußfolgerungen von Lopes da Silva [179] und Lopes da Silva et al. [182] bestätigt. Er wies darauf hin, dass das EEG-Signal funktionale Zustände von neuronalen Netzwerken widerspiegeln kann und dass im Wachstadium auch neuronale, 'rauschartige' Zustände ('noisy states') auftreten. Eine hirnelektrische Zustandsänderung könnte also durch einen Phasenübergang von einer rauschartigen oder nicht-oszillatorischen Aktivität in einen oszillatorischen Modus erfolgen, was im Einklang mit dem Konzept der Selbstorganisation von neuronalem Rauschen [282] und Basar's [23] Betrachtungen über die Zustandsänderungen des Gehirns steht. Ebenso machte sich Mayer-Kress [200] Gedanken über die Rolle von stochastischem Rauschen in der kortikalen Dynamik.

Parallele Informationsverarbeitung

Eine wichtige Erkenntnis von Lopes da Silva [179] war, dass das Gehirn Informationen in einer *parallelen* Weise verarbeitet, wobei verschiedene neuronale Systeme gleichzeitig aktiv sind. Dieser Betriebsmodus wird offenbar verwendet, wenn sich das Gehirn in einem 'rauschartigen' Zustand befindet, in dem "jedes Neuron oder neuronaler Verband irregulär und unabhängig feuert" [22]. Dementsprechend kann gefolgert werden, dass transiente Perioden mit erhöhter EEG-Komplexität bzw. 'hyperchaotischer' Aktivität [241] eine *parallele* Informationsverarbeitung ermöglichen, die in einem *distributiven* Modus abläuft. Dabei werden zahlreiche Prozesse von sensorischen und kognitiven Kanälen gleichzeitig verarbeitet. Dieser desynchronisierte neuronale Zustand mit einer erhöhten Ansprechbarkeit [22] könnte einer aktiven Informationsverarbeitung im Kortex [1,272] entsprechen, was im Einklang mit der Frage von Adey [7] steht, ob "eine anhaltende, rauschartige Aktivität die Fähigkeit erhöhen könnte, Informationen zu verarbeiten". Dabei wird das Gehirn als ein Rauschprozessor betrachtet. Das Konzept der Parallelverarbeitung von Information, das auch von Haken [110] und Keidel et al. [147] diskutiert wurde, ist konsistent mit der "Computer Metapher" von Nelson & Bower [211], die eine parallel verteilte Verarbeitung beinhaltet und mit dem Paradigma der kortikalen Informationsverarbeitung von Pritchard & Duke [227], die die Funktionsweise des Gehirns metaphorisch als digitalen Rechner darstellen.

Serielle Informationsverarbeitung

Die transienten Perioden mit paralleler Informationsverarbeitung und erhöhter EEG-Komplexität werden in zyklischer Weise von Perioden mit *serieller* Verarbeitung abgelöst, die in einem *zentralen* Modus abläuft. Diese sind gekennzeichnet von erniedrigter Komplexität, erhöhter Synchronisation und Kopplungsstärke zwischen verschiedenen Hirnstrukturen (insbesondere den beiden Hemisphären, einzelnen kortikalen Arealen oder subkortikal-kortikalen Verbindungen) und erleichtern den Datentransfer von und zu höheren neuronalen Verbänden oder zwischen den Hemisphären. In diesem Fall könnte sich das Gehirn in einem 'Ruhezustand' [1,26,272] bzw. 'Haltezustand' mit periodischer oder quasiperiodischer Aktivität [241] befinden. Dabei ist das Gehirn weniger aktiv, sein Ansprechverhalten ist herabgesetzt [22,23] und "es kann keine neue Information in die Zukunft bringen" [209]. Dieser Zustand des Gehirns ist vergleichbar zu Stadien während epileptischer Anfälle, in denen die Übertragung von Information von der Peripherie zum Kortex stark eingeschränkt ist [19,183]. Er wurde als erster von Berger [32] in einer ziemlich vereinfachten Sichtweise beschrieben und zwar "als ein relativ passiver Zustand im Gegensatz zu einem aktiven Zustand des Gehirns, in dem der Alpha-Rhythmus verschwindet und eine schnellere Aktivität zunimmt".

Zyklischer Wechsel von serieller und paralleler Informationsverarbeitung

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Studie lassen vermuten, dass das Gehirn aufgrund der Komplexitätsänderungen des spontanen Wach-EEGs endogene, zyklische Übergänge zwischen diesen beiden Prozessmodi aufweist. Diese Annahme ist in Übereinstimmung mit dem Modell der "schnellen Informationsverarbeitung" von Townsend [295], das parallele und serielle Operationen einschließt und mit der "*processing-load*" Hypothese von Pritchard & Duke [228]. Shaw et al. [272] vermutete sogar, dass die linke Hemisphäre für serielle, die rechte Hemisphäre für parallele Formen der Informationsverarbeitung zuständig ist. Parallele und serielle Verarbeitung findet man auch in Systemen künstlicher Intelligenz [92,113]. Die Stabilisierung dieser geordneten Transienten der EEG-Komplexität scheint in Hinblick auf die Strategie der Informationsverarbeitung eine wesentliche Eigenschaft des ZNS darzustellen [36,142,312] und könnte für die Speicherung und Bereitstellung von Informationen und für höhere mentale Funktionen verantwortlich sein [3,7,177,212]. Besonders zutreffend sind in diesem Zusammenhang die Überlegungen von Freeman [91] über kortikale Zustandsänderungen: "ein bedeutender Schritt der Informationsverarbeitung stellt ein geordneter Übergang der kortikalen Aktivität von einem Quasi-Gleichgewicht zu einem Grenzyklus ('limit cycle') mit synchronisierten Oszillationen und zurück dar".

Zirca 1-min Rhythmen der EEG-Komplexität

Das vom Verfasser entwickelte Verfahren der gleitenden Komplexitätsanalyse von Langzeit EEG-Ableitungen ermöglichte hauptsächlich im Alphaband die Detektion von spontanen rhythmischen Änderungen der EEG-Komplexität. Der numerische Bereich der Korrelationsdimension ist vergleichbar mit den Werten aus der Literatur [17,18,25,150,202,228,240]. Mit Hilfe einer geeigneten Software konnte eine zeitliche ‘Meta-Ordnung’ der nichtlinearen Dynamik aufgezeigt werden, die während des Wachstadiums in Ruhe die Alpha-Power moduliert. Dieser Befund ist konsistent mit den Überlegungen von Makeig & Inlow [190], dass nichtlineare Maße eine zeitliche Ordnung von EEG-Veränderungen aufzeigen können. Was die Periodik der Komplexitätsänderungen betrifft, wurden Periodenlängen zwischen 30 und 90 Sekunden beobachtet, am häufigsten um 60 Sekunden, wobei der Mittelwert 57.6 Sekunden betrug. Diese ca. 1-Minuten Periodik stimmt auch mit zahlreichen Ergebnissen in der Literatur überein, die bei visuellen und spektralanalytischen Auswertungen eine ähnliche Rhythmik beschreiben (s. Kap. 4.2.1) und konnte aufgrund eigener Analysen erstmals beobachtet werden. Vergleichbare Ergebnisse, die auf der Berechnung der Korrelationsdimension basieren, konnten wegen fehlender Algorithmen und mangelnder Rechnerleistung bisher nicht erzielt werden. Darüber hinaus wurde überprüft und festgestellt, dass die beobachteten Rhythmen nicht durch den sogenannten Slutzky Effekt [107] verursacht wurden. Dieser Effekt impliziert die Annahme, dass bei einer Zeitreihe zusätzliche Periodizitäten auftreten, die in dem Originalprozess nicht enthalten sind und möglicherweise durch den linearen Filterungsprozess des gleitenden Analysefensters generiert werden. Zur Überprüfung der Hypothese, ob die gefundenen Rhythmen rein zufällig sind, wurden adäquate statistische Verfahren eingesetzt, die Pseudo-Rauschsignale verwendeten. Diese Hypothese konnte auf dem 0.01 % Niveau abgelehnt werden.

Pathophysiologische Aspekte

Die nichtlineare Modellierung der bioelektrischen Hirnaktivität, wie sie in der hier vorgestellten Studie angewandt wurde und die Interpretation der daraus resultierenden zyklischen Transienten der EEG-Komplexität ermöglichen einen zusätzlichen Einblick in die integrative Funktionsweise des Gehirns. Dieser Modellansatz hat eine besondere Bedeutung bei der Detektion von nichtlinearen Charakteristika, die sich auf verschiedene physiologische oder pathophysiologische Zustände beziehen und die mit konventionellen Methoden nicht so genau erfasst werden können. Ein zusätzlicher wichtiger Aspekt besteht darin, dass die Analyse der zeitlichen Ordnung der nichtlinearen Dynamik von EEG-Signalen Störungen dieser Ordnung aufdecken kann, wie sie beispielsweise bei Funktionsstörungen des ZNS auftreten. So berichteten Callaway & Nagdhi [46] in ihrem 2-Stufenmodell der

Informationsverarbeitung, dass schizophrene Patienten scheinbar eine Störung bei der seriellen, aber nicht bei der automatisierten, parallelen Informationsverarbeitung aufweisen.

In klinischen Situationen könnten die beobachteten Oszillationen der EEG-Komplexität einen pathognostischen und/oder prediktiven Wert bei funktionellen Störungen der zentralen Hirnstammstruktur haben, z.B. bei Neugeborenen mit frühreifer Entwicklung des Hirnstammes, beim Syndrom des plötzlichen Säuglingstodes (SIDS) oder beim Monitoring von komatösen Patienten mit beeinträchtigter Hirnstammfunktion. Es wäre vorstellbar, dass sich eine Funktionsstörung des Hirnstammes in einer Veränderung der Periodizität der Komplexität von Langzeit EEG-Ableitungen manifestiert, die sich in einer Zunahme der Periodenlänge und/oder eine Abnahme der Amplitude der Oszillationen äußert. Bei klinischen Anwendungen, d.h. bei neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern scheint sich immer mehr herauszustellen, dass sich *'zeitliche Läsionen'* früher offenbaren als *'strukturelle Läsionen'* bzw. morphologische Veränderungen, die häufig als Grundlage für die diagnostischen und therapeutischen Konzepte herangezogen werden [145].

4.2.3 Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension

In spektralanalytischen Untersuchungen (s. Kap. 4.2.1) wurde aufgezeigt, dass sich das spontane Wach-EEG in Ruhe nicht stationär verhält, sondern stattdessen zyklische Schwankungen der Alpha-Power mit einer ca. 1-Minuten Periodik aufweist. Weiterhin wurde gefolgert, dass eine Zunahme bzw. Abnahme der Alpha-Power eine EEG-Synchronisierung bzw. Desynchronisierung impliziert, die sich in einer begleitenden Zunahme bzw. Abnahme des EEG-Ordnungszustandes äußert. Dementsprechend wird in diesem Kapitel die Hypothese überprüft, ob bei Langzeit EEG-Ableitungen ein inverser Zusammenhang zwischen spektraler Alpha-Power und EEG-Komplexität existiert und wenn ja, ob sich dieser in einer kovariaten Dynamik der mittleren spektralen Amplitude im Alpha-Band und der Korrelationsdimension, entsprechend den spontanen, zyklischen EEG-Zustandsänderungen manifestiert. Ferner gilt es die Hypothese zu überprüfen, ob die inverse Kovariation nur zufällig ist. Für die im Folgenden beschriebene Studie [288] werden die in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 berechneten Zeitreihen der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband und der Korrelationsdimension von 20 Probanden herangezogen, wobei exemplarisch die mittel-okzipitale Ableitung (EEG-Kanal 3) betrachtet wird.

Ergebnisse

Inverses Verhalten der Zeitreihen der spektralen Amplitude und Korrelationsdimension

Vergleicht man die zyklische Struktur von Abbildung 71 und Abbildung 75, so ist eine inverse Kovariation zwischen den Merkmalen der spektralen Amplitude im Alphaband und der Korrelationsdimension festzustellen. Diese negative Korrelation ist in Abbildung 80 weitaus deutlicher zu erkennen.

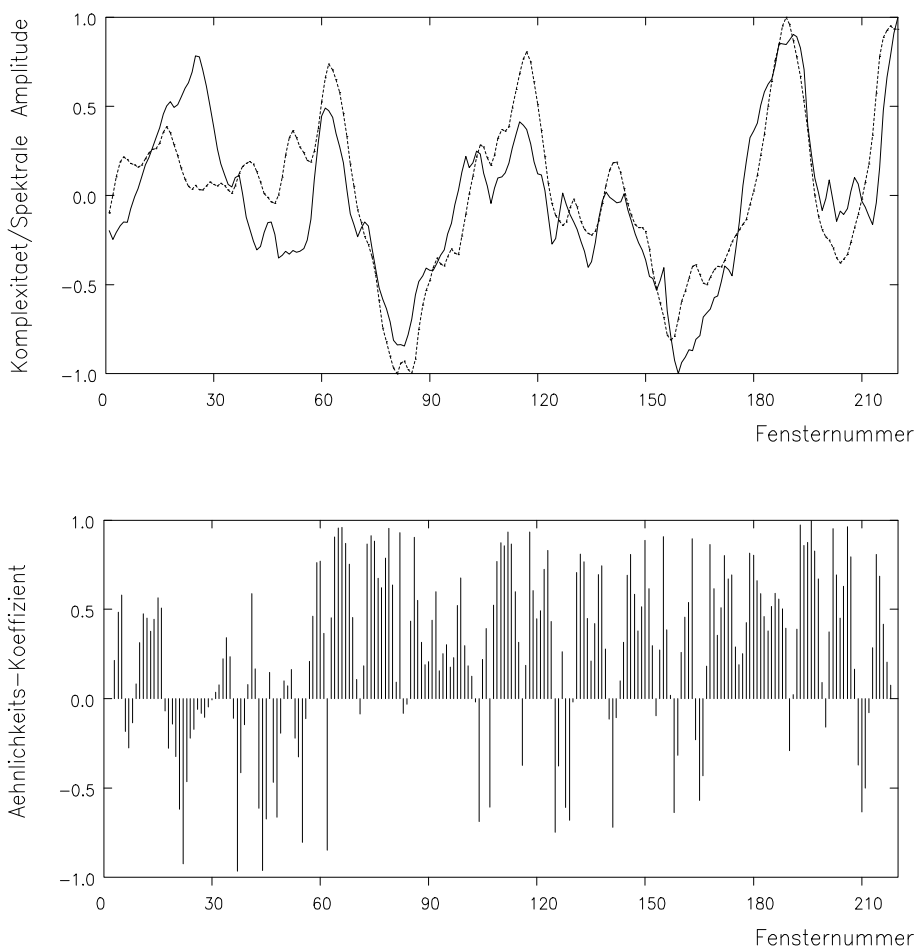


Abb. 80 Korrelation zwischen gleitender spektraler Alpha-Power und EEG-Komplexität, abgeleitet von der 4-min EEG-Epoche wie in Abb. 68. Länge des Analysefensters $L = 20$ sec. X-Achse: Zeit. Shiftlänge $\Delta t = 1$ sec.
Obere Abbildung: Normierte Zeitreihen der Korrelationsdimension mit einer einbettenden Dimension von 17 und der invertierten spektralen Amplitude im Alphaband (gestrichelte Linie). Filterung wie in Abb. 69, jedoch mit $a=0.4$.
Untere Abbildung: Zeitreihe der Ähnlichkeitskoeffizienten zwischen den beiden Zeitreihen. Die hohe Übereinstimmung der beiden Kurvenprofile spiegelt sich in dem hohen Anteil von 77 positiven gegenüber 19 negativen Koeffizienten und dem hohen Korrelationskoeffizienten von 0.81 wider.

Der Grund liegt darin, dass die Zeitreihen der spektralen Amplitude und der Korrelationsdimension, die einer einbettenden Dimension von 17 entspricht, zuerst zwischen -1 und +1 normiert und dann überlagert wurden, wie der obere Teil der Abbildung veranschaulicht. Für einen klaren Nachweis der inversen Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension wurde die Zeitreihe der spektralen Amplitude vorher invertiert. Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich, folgt die Kurve der invertierten spektralen Amplitude (gestrichelte Linie) ganz klar den zyklischen Änderungen der EEG-Komplexität. Die Ähnlichkeit zwischen den beiden Kurven wurde mit Hilfe eines einfachen, heuristischen Verfahrens (s. Kap. 3.6) quantifiziert. Wie der untere Teil von Abbildung 80 zeigt, ergaben sich bei einem Schwellwert von 0.5 77 positive und 19 negative lokale Ähnlichkeitskoeffizienten, was einem globalen Ähnlichkeitsmaß von 0.60 entspricht. Der große Anteil von positiven Ähnlichkeiten und der hohe Korrelationskoeffizient von 0.81 weisen eindeutig auf eine hohe Übereinstimmung der beiden Kurven, d.h. auf eine ausgeprägte negative Korrelation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension hin. Dieser Befund basiert auf den besonderen temporalen spektralen Eigenschaften des analysierten EEG-Signals, die durch eine ausgeprägte zyklische Alpha-Power und durch scharfe spektrale Peaks gekennzeichnet sind, wie das Chronospektrogramm in Abbildung 70 veranschaulicht.

Statistische Auswertung

In Hinblick auf eine statistische Absicherung der beobachteten inversen Kovariation gegenüber der Behauptung, dass diese nur zufällig sei, wurde die folgende heuristische Nullhypothese formuliert: "der aufgezeigte Zusammenhang ist nicht EEG-spezifisch und kann auch durch einen Rauschprozess generiert werden". Analog der Vorgehensweise in Kap. 4.2.2 wurde ein statistischer Vergleich der Ergebnisse der EEG-Daten mit denen von Gauß'schen Zufallsprozessen durchgeführt, wobei exemplarisch der 3. Kanal betrachtet wurde. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst, wobei auf der linken Seite die Ähnlichkeitsmaße η und Korrelationskoeffizienten r für die EEG-Stichproben, auf der rechten Seite die Werte für die Zufallsstichprobe aufgeführt sind. Die aus dieser Stichprobe resultierenden beiden Verteilungen für die Variablen η und r weisen Mittelwerte um Null auf, was besagt, dass bei den Rauschprozessen eine Kovariation im Mittel nicht nachgewiesen werden kann. Diese Verteilungen folgen näherungsweise ebenfalls einer Gauß'schen Normalverteilung, was durch einen adäquaten statistischen Test (Kolmogoroff-Smirnov) bestätigt wurde. Vergleicht man diese Verteilungen mit den entsprechenden Verteilungen der EEG-Stichproben mit Hilfe des zweiseitigen 2-Gruppen t -Tests, so unterscheiden sich die Mittelwerte hochsignifikant ($p < 0.001$). Somit kann die

Nullhypothese, dass die Mittelwerte der Ähnlichkeitsmaße und Korrelationskoeffizienten der EEG-Daten mit denen der Zufallsprozesse identisch sind, abgelehnt werden. Dieses Ergebnis bedeutet, dass die beobachtete Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und EEG-Komplexität nicht zufällig sondern EEG-spezifisch ist.

Fall	EEG-Signal		Pseudo-Random Signal		
	ID	η	r	η	r
1	101	-0.60 **	-0.81 **	-0.24	-0.55
2	201	-0.32	0.11	-0.01	-0.16
3	301	-0.70 **	-0.61 *	-0.02	-0.11
4	501	-0.57 **	-0.78 **	-0.30	-0.14
5	601	-0.18	-0.14	0.22	0.09
6	801	-0.59 **	-0.57 *	-0.07	0.25
7	kk02	-0.30	-0.38	-0.32	-0.24
8	ks03	-0.60 **	-0.72 **	0.52	0.58
9	mh04	-0.46 *	-0.58 *	-0.01	-0.25
10	rs06	-0.83 ***	-0.89 ***	0.07	0.15
11	svdd08	-0.38	-0.29	-0.05	-0.02
12	tr09	-0.53 *	-0.76 **	-0.26	-0.36
13	vn11	-0.36	-0.76 **	0.22	0.12
14	nu13	-0.55 **	-0.70 **	0.09	-0.09
15	jl14	-0.57 **	-0.74 **	-0.01	-0.18
16	ki17	-0.67 **	-0.48	0.12	0.36
17	kr18	-0.40	-0.63 *	-0.12	0.16
18	kw19	-0.55 **	-0.65 *	-0.10	0.00
19	ms24	-0.43 *	-0.78 **	0.24	-0.21
20	sst26	-0.10	-0.39	0.32	0.05
Mittelwert		-0.48 ***	-0.58 ***	0.01	-0.03
Standardabw.		0.18	0.25	0.22	0.26

Tab. 24 Ähnlichkeitsmaße η und Korrelationskoeffizienten r, abgeleitet von den Zeitreihen der mittleren spektralen Amplitude im Alphaband und der Korrelationsdimension (einbettende Dimension = 17) für den mittel-okzipitalen EEG-Kanal. Vergleich der EEG-Ergebnisse von 20 Probanden mit den Ergebnissen von 20 Gauß'schen Rauschprozessen. Die Gleichheit der Mittelwerte wurde mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests für unverbundene Stichproben auf Signifikanz getestet. Die Einzelsignifikanzen für die 20 Fälle zeigen das Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Ablehnung der Nullhypothese an, dass die Ähnlichkeitsmaße und Korrelationskoeffizienten der EEG-Daten der näherungsweise Normalverteilung der Zufallsstichprobe entstammen (zweiseitiger z-Test). Signifikanzen: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$).

Darüber hinaus wurden die Ähnlichkeits- und Korrelationskoeffizienten jeder einzelnen EEG-Registrierung mit Hilfe von zweiseitigen z-Tests gegenüber der Zufallsstichprobe getestet. Die entsprechende Prüfgröße wurde durch Anwendung der z-Transformation (s. Kap. 3.1.1.4) als Differenz zwischen dem Koeffizient der jeweiligen EEG-Kurve und dem Mittelwert der Zufallsstichprobe, dividiert durch die zugehörige Standardabweichung berechnet. Der resultierende z-Wert ist dimensionslos und wird in Einheiten der Standardabweichung angegeben. Wie aus Tabelle 24 ersichtlich, lagen in den meisten Fällen die Signifikanzen auf dem 0.1 bis 5 % Niveau. Somit kann die Nullhypothese abgelehnt werden, dass die Ähnlichkeits- und Korrelationskoeffizienten der EEG-Daten zufällig sind, d.h. sie entstammen der Normalverteilung der Zufallsstichprobe.

Die beobachtete ausgeprägte Kovariation zwischen den Zeitreihen der spektralen Amplitude im Alphaband und der Korrelationsdimension wurde auch durch die Anwendung der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen, wie sie in Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 praktiziert wurde, bestätigt. Dabei lag die Ähnlichkeit der endogenen Rhythmen der beiden Zeitreihen im Vordergrund. Hierzu wurden die entsprechenden Periodenlängen, die ebenfalls für den EEG-Kanal 3 berechnet wurden, mit Hilfe eines paarweisen t-Tests für verbundene Stichproben bei 20 Probanden miteinander verglichen. Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, gibt es zwischen den beiden Periodenlängen im Mittel keine signifikanten Unterschiede. Dies weist darauf hin, dass eine große Ähnlichkeit in der zyklischen Struktur der beiden Zeitreihen besteht. Wird anstelle der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen nur eine Spektralanalyse der Zeitreihen durchgeführt, so führt dies zu etwas schlechteren Ergebnissen, da diese Methode bezüglich der Periodik nicht so eine hohe Auflösung hat.

	Sinus-Fitting Periodenlängen			Powerspektrum Periodenlängen		
	T1 (sec)	T2 (sec)	ΔT	T1 (sec)	T2 (sec)	ΔT
Mittelwert	52.6	51.2	1.4	61.0	55.1	5.9
Standardabw.	16.8	15.2	18.9	23.6	12.6	28.8
P-Wert	0.74			0.37		

Tab. 25 Ergebnisse der t-Tests für verbundene Stichproben und der rechnergestützten Anpassung von Sinuswellen sowie der Spektralanalyse. Variable: Periodenlängen der Zeitreihen der EEG-Komplexität mit der einbettende Dimension=17 (T1) und der spektralen Alpha-Amplitude (T2), abgeleitet vom mittel-okzipitalen EEG-Kanal von 20 Probanden. Die hohen p-Werte weisen darauf hin, dass im Mittel keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Perioden bestehen.

Diskussion

Beziehung zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension

Die Analyse von Langzeit EEG-Ableitungen mit der gleitenden Spektral- und Komplexitätsanalyse ergab einen systematischen Zusammenhang zwischen den rhythmischen Variationen der spektralen Alpha-Power und der Komplexität des EEG-Signals. Das zeitliche Muster der spektralen Amplitude im Alphaband zeigte eine inverse Kovariation mit der simultan berechneten Korrelationsdimension, die in der okzipitalen EEG-Ableitung am meisten ausgeprägt war. Es gab aber auch Fälle, die nur eine geringe Kovariation mit fehlender Signifikanz aufwiesen. Dabei handelte es sich um EEG-Signale bei denen die Alpha-Aktivität weniger ausgeprägt, d.h. mehr verrauscht war. Vergleicht man die Ergebnisse der heuristischen Ähnlichkeitsmaße mit denen der Korrelationskoeffizienten, so schneiden letztere hinsichtlich der Signifikanzen etwas schlechter ab. Das mag daran liegen, dass diese aufgrund der inneren statistischen Bindungen der Zeitreihe nicht so eine diskriminative Wertigkeit besitzen und deshalb nur als deskriptiv anzusehen sind. Die beobachtete inverse Beziehung zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension ist konsistent mit den Ergebnissen von anderen Autoren, die ähnliche Phänomene fanden. So untersuchten Röschke & Basar [240] die Komplexität der hirnelektrischen Aktivität in verschiedenen Wach- und Schlafstadien. Dabei betrachteten sie die spektrale Power als ein Merkmal, das komplementäre Eigenschaften zur Korrelationsdimension aufweist. Weiterhin stellten Röschke & Aldenhoff [239] bei der Untersuchung von Schlaf-EEGs fest, dass die Analyse der Messdaten mit der Korrelationsdimension ein zusätzliches Werkzeug darstellt, das zu ähnlichen Ergebnissen wie bei der Spektralanalyse führt. Pritchard & Duke [228] fanden innerhalb einer multifaktoriellen Studie, bei der EEG-Epochen in Ruhe untersucht wurden, ein ähnliches, aber nicht identisches Muster zwischen den Ergebnissen der Spektralanalyse und der Komplexitätsanalyse. Über die gesamte Stichprobe beobachteten die Autoren eine hohe negative Korrelation zwischen der Alpha-Power und der Korrelationsdimension, die sich in einem Korrelationskoeffizienten von -0.622 manifestierte.

Die hier vorgestellte Studie ging aber einen Schritt weiter und untersuchte auch das zeitliche Muster der Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension. Mit Hilfe einer vom Verfasser entwickelten Software (s. Kap. 3.4) wurde eine zeitlich geordnete, zyklische Kovariation gefunden, die mit den Ergebnissen von Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 übereinstimmt und eine Periodizität von ca. 1 Minute aufzeigt. Während dieser Zyklen wurde eine stabile Beziehung zwischen der spektralen Power im Alphaband und der EEG-Komplexität mit hohen Korrelationen beobachtet. Darüber hinaus wurden die Periodenlängen der endogenen Rhythmen, abgeleitet von den Zeitreihen der spektralen

Amplitude und der Korrelationsdimension statistisch miteinander verglichen. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was darauf hinweist, dass die beiden Zeitreihen eine nahezu identische zeitliche Ordnung aufweisen. Insbesondere wurden statistische Testverfahren mit Gauß'schen Zufallsprozessen durchgeführt und die Nullhypothese auf dem 0.1 % Niveau abgelehnt, dass bei den EEG-Daten die beobachtete inverse Beziehung zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension zufällig ist. Vergleichbare Ergebnisse wurden bisher nicht beschrieben.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die eingangs aufgestellte Hypothese, dass bei Langzeit EEG-Ableitungen zyklische Änderungen der spektralen Alpha-Power mit entsprechenden Fluktuationen der Komplexität invers verbunden sind. Ein heuristischer Ansatz, der aus einem einfachen rausch-basierten Modell besteht und auch mit den Überlegungen von Lopes da Silva et al. [182] in Einklang ist, kann die beobachtete inverse Beziehung zwischen spektraler Alpha-Power und Komplexität für eine EEG-Ableitung mit ausgeprägter Alpha-Aktivität erklären. In diesem Modell wird ein konstantes Niveau an rauschartiger, irregulärer Aktivität angenommen, vergleichbar dem breitbandigen, thermischen Rauschen von elektrischen Widerständen. Diese wird von einer deterministischen, regelmäßigen oszillatorischen Aktivität wie der Alpha-Rhythmus überlagert, bei der die Amplitude moduliert ist. Eine Erhöhung der Amplitude und damit der spektralen Power des Signals, die eine Zunahme der neuronalen Synchronisation und Ordnung simuliert, bewirkt eine Abnahme der Komplexität des Gesamtsignals. Im Falle der Erniedrigung der Amplitude des überlagerten Signals, die eine Abnahme der Synchronisation widerspiegelt, spielt die rauschartige, unterlagerte Aktivität eine dominante Rolle und das Gesamtsignal wird zunehmend komplex. Letzten Endes ist die Komplexität des Systemausgangs eine Funktion des Signal-Rausch-Abstandes. Die Effekte einer Zunahme oder Abnahme der spektralen Power sind in Abbildung 81 nochmals zusammengefasst.

Die nichtlineare Modellierung des EEG-Signals, wie sie in der hier beschriebenen Studie praktiziert wurde und die Interpretation des inversen Zusammenhangs zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension ermöglichen einen zusätzlichen Einblick in die integrative Funktionsweise des Gehirns.

Das Hirnstammsystem – Schrittmacher der zyklischen Kovariation ?

Die ausgeprägte, zyklische Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension legt auch die Vermutung nahe, dass ein zentraler Schrittmacher ('Pacemaker') für diese gemeinsame Rhythmik verantwortlich ist. Der Begriff 'Pacemaker' ist in der Literatur weit verbreitet und beschränkt sich nicht nur auf autonome Oszillatoren wie

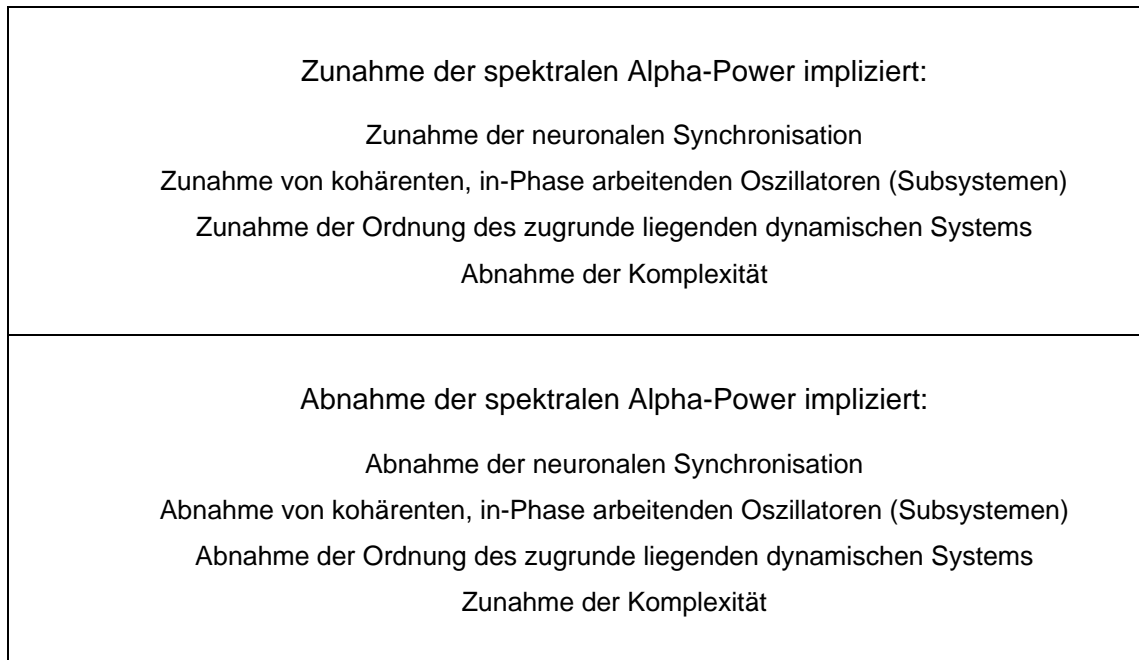


Abb. 81 Interpretationsmodell der inversen Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension.

das Herz oder die Atmung. Zahlreiche theoretische, tierexperimentelle und humanmedizinische Studien weisen auf die Existenz einer zentralen, oszillierenden Struktur, d.h. einer zentralen 'clock' mit wichtigen Steuerungsfunktionen hin.

Erste Berichte bezüglich dieses Themas wurden von Hoagland [121] im Jahre 1933 veröffentlicht. Er wies darauf hin, dass die physiologische Fähigkeit, zeitliche Muster zu generieren, von einer internen 'Uhr' abhängen könnte. Die Hypothese, dass der Alpha-Rhythmus und die Frequenz dieser Uhr durch einen einzigen, gemeinsamen Schrittmacher bestimmt wird, ist daraus abgeleitet. Holubar [123] folgerte aufgrund von Photostimulationen des Alpha-EEGs, dass der Alpha-Rhythmus auf einem zeitlichen Schrittmacher basiert.

Das Konzept des Alpha-Pacemakers wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Das klassische Konzept des thalamischen Pacemakers [15] beruht auf der Annahme, dass der Alpha-Rhythmus aufgrund von rekurrenten, inhibitorischen Schaltkreisen durch ein thalamisches Netzwerk mit weit verzweigten thalamo-kortikalen Verbindungen generiert wird. Nicolis [212] emulierte das Modell des "thalamo-kortikalen Pacemakers als einen hochamplitudigen, dissipativen, selbsterhaltenden, nichtlinearen Oszillator, der auf thalamo-kortikale und kortiko-thalamische Rück- und Vorwärtskopplungsschleifen basiert". Andersen & Andersson [15] identifizierten die thalamischen Nervenkerne als den Schrittmacher der Alpha-Aktivität. Ein Beweis, dass solche Oszillationen durch Pacemaker-Zellen verursacht

werden, wurde von Jahnsen & Llinas [127] erbracht. Sie demonstrierten, dass bestimmte thalamische Neurone *in vitro* ein oszillatorisches Verhalten aufzeigen – sogar nach Blockierung der synaptischen Übertragung. Solche Neurone können in Abhängigkeit von den Kontrollparametern spezifische Membran-Oszillationen, hauptsächlich im Frequenzbereich von 6 bis 10 Hz, generieren. Demgegenüber stellte Lopes da Silva [183] fest, dass diese Schrittmacher-Neurone nicht als autonome und kontinuierliche Schrittmacher wie beispielsweise beim Herz agieren. Anstelle des deterministischen Pacemaker-Konzepts schlugen Lopes da Silva et al. [181] ein stochastisches Modell vor, in dem neuronale Netzwerke mit entsprechenden Filtereigenschaften mit Rauschen beaufschlagt werden. Ebenso unterstützte Treisman [296] nicht die Hypothese eines gemeinsamen Pacemakers. Entsprechend diesen Modellen wurde in der hier beschriebenen Studie der Begriff 'Pacemaker' in Hinblick auf die Interpretation von langsameren Periodizitäten als der Alpha-Rhythmus verwendet. Da autonome, insbesondere kardiovaskuläre oder respiratorische Rhythmen [65,153,164] und auch andere Berichte [2,13,95,145,146,176,190,254,284] ähnliche Periodizitäten im 1-Minutenbereich aufweisen, ist es wahrscheinlich, dass eine oszillierende neuronale Struktur als gemeinsamer Pacemaker zugrunde liegt, wie von Hoagland [121] vorgeschlagen. Bezüglich der beschriebenen Periodik der Alpha-Aktivität des EEG scheint ein "neuronal modulierender Kontrollmechanismus das Gehirn aus einem einfachen, statischen Zustand zu steuern" [225]. Ähnliche Vorschläge erfolgten bereits von Lugaesi et al. [187], die einen gemeinsamen, zentralen, zugrunde liegenden Mechanismus annahmen und von Vassilevsky & Aleksanian [300], die einen 'adaptogenen' Biorhythmus im Gehirn postulierten. Weiterhin von Carpenter & Grossberg [50], die ein einfaches Netzwerkmodell des zircadianen, in den suprachiasmatischen Nervenkerne (SCN) des Hypothalamus lokalisierten Schrittmachers mit in Aktivitäts/Ruhe Zyklen manifestierten Signalmustern aufstellten und von Galambos & Makeig [95], die einen 'zyklischen Modulator' unter endogener Kontrolle mit unbestimmter anatomischer Lokalisation ableiteten. Ein einfaches 2-Modi Modell mit gekoppelten, nichtlinearen Oszillatoren, wobei einer davon selbsterregend ist und das für die Simulation von rhythmischen Prozessen im Gehirn von Interesse ist, wurde von Gapanov-Grekov & Rabinovich [96] vorgeschlagen. Das Konzept der gekoppelten Oszillatoren wurde auch für das Modell des sogenannten zentralen Mustergenerators [28] verwendet. Wenn man die Überlegungen von Erdi [79] und Achimowitz [3] in Betracht zieht, können die in der hier vorgestellten Studie beobachteten zyklischen, zeitlichen Muster der EEG-Komplexität als selbstorganisierte Rhythmicität interpretiert werden, die auf dem Einzelneuron-Niveau durch 'endogene Pacemaker Neurone' generiert wird. Dies kann mit einer Reihe von nichtlinearen, kortikalen Generatoren modelliert werden, die von interagierenden, subkortikalen Schrittmachern angetrieben werden.

Entsprechend dem vereinfachten Ansatz von Keidel et al. [142,143,145], in dem auch zyklische Interaktionen des EEGs mit dem motorischen System (z.B. VMG) im 1-Minutenbereich einbezogen sind, kann gefolgert werden, dass ein 'gemeinsames Hirnstammsystem' mit seiner 'dynamischen Spezifität' und auch andere subkortikale Strukturen (z.B. thalamische) als ein gemeinsames, oszillierendes Netzwerk agieren, das für die beobachteten Rhythmen der EEG-Komplexität verantwortlich sein könnte. Dieses Konzept wird durch die Hinweise von Lenard et al. [171] unterstützt, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den respiratorischen Zyklen und der EEG-Periodizität fanden. Daraus folgerten sie ebenfalls, dass Hirnstammstrukturen eine Schrittmacherfunktion aufweisen. Burioka et al. [43] stellten den gleichen Zusammenhang fest, wobei sie die Korrelationsdimension verwendeten. Dementsprechend fanden Sandmann et al. [248] und Walker & Walker [302] eine Kopplung zwischen dem Blutdruckgradienten und dem Alpha-Rhythmus. Ebenso unterstützte Achimowicz [2] das Konzept des gemeinsamen Hirnstammsystems, das als gemeinsamer Pacemaker fungiert. Dabei beschrieb er eine funktionelle Kopplung zwischen dem autonomen System (ANS) und dem ZNS. Er wies darauf hin, dass langsame periodische Änderungen der rhythmischen EEG-Aktivität (Modulationen) mit niederfrequenten Oszillationen der kortikalen Erregung korreliert sind, die von respiratorischen und cardiavaskulären Kontrollzentren des Hirnstammes gesteuert werden. Ein theoretisches Konzept der Integration von ANS und ZNS wurde von Jennings & Coles [133] vorgestellt. Die Hypothese des 'gemeinsamen Hirnstammsystems' wird weiterhin durch die Berichte von Langhorst et al. [163,164] unterstützt. Sie fanden Hinweise, dass retikuläre Neurone des unteren Hirnstammes nicht nur das cardiovaskuläre, sondern auch das respiratorische sowie motorische System und darüber hinaus den Grad der EEG-Synchronisierung beeinflussen. Untersuchungen von Moruzzi [207] und Moruzzi & Magoun [208] konnten zeigen, dass die *Formatio reticularis* – ein diffuses Neuronennetzwerk, das vertikal den gesamten Hirnstamm durchzieht – als ein *Arousal-System* bzw. *aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem* die Fähigkeit besitzt, den globalen Grad der kortikalen Erregbarkeit zu modulieren.

Folgt man diesen Überlegungen, so besteht die Annahme, dass die retikuläre Formation als ein aufsteigend und auch absteigend (spinal) aktivierendes, zentrales Kontrollorgan im Sinne eines zentralen 'master networks' oder 'zentralen Mustergenerators' fungiert. Dafür gibt es auch anatomische Hinweise [45]. Insbesondere wird die Hypothese eines gemeinsamen Kontrollmechanismus der kortikalen Aktivität durch die Ergebnisse des Friedmann Tests unterstützt, wobei bezüglich der Rhythmizität der EEG-Komplexität keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Hirnregionen existierten. Allerdings kann die postulierte zentrale Generierung der beobachteten Rhythmen der EEG-Komplexität in der hier beschriebenen Studie nicht vollständig bewiesen werden. Deshalb sind noch weitere

systematische Untersuchungen mit zusätzlichen Registrierungen anderer physiologischer Parameter wie Herzrate, Atemfrequenz, EMG und EOG erforderlich. Zur Bestätigung, dass dieser Kontrollmechanismus als autonomer Pacemaker arbeitet, sind Korrelationen der zyklischen Variation dieser Parameter mit entsprechenden Änderungen der EEG-Komplexität notwendig.

Kapitel 5

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die zahlreichen Möglichkeiten des Einsatzes der rechnergestützten EEG-Analyse aufgezeigt. Die biomedizinische Relevanz bzw. klinische Bedeutung der hier beschriebenen Methoden und Ergebnisse der automatischen EEG-Analyse wird im Folgenden näher erläutert.

Bei der altersspezifischen Klassifikation von EEG-Daten im Kindesalter mit Hilfe von spektral-, intervallanalytischen und autoregressiven Parametern kann aufgrund der Fehlklassifikationen festgestellt werden, ob Abweichungen zwischen dem chronologischen Alter und dem elektrophysiologischen Reifungsalter des Gehirns bestehen.

Durch die allgemeine Verfügbarkeit von Methoden der rechnergestützten EEG-Analyse ergab sich die Notwendigkeit der Darstellung standardisierter Daten der normalen Entwicklung des EEG vom Neugeborenen bis in das Erwachsenenalter [261]. Die umfassende Darstellung des altersspezifischen Normal-EEGs mit Hilfe von spektralanalytischen EEG-Parametern stellt für den Pädiater ein zusätzliches Werkzeug bei der Beurteilung von Normvarianten und Normabweichungen dar. Ein entsprechendes PC-basiertes System, das auf der z-Transformation von spektralen Parametern beruht (s. Kap. 3.1.1.4), ist bereits im klinischen Einsatz.

Die rechnergestützte Bestimmung von Vigilanzstadien mit Hilfe intervall-amplitudenanalytischer Parameter ermöglicht eine Feinanalyse von kurzzeitigen Vigilanzänderungen beim Menschen, die mit leichten Veränderungen der EEG-Hintergrundtätigkeit einhergehen. Die Quantifizierung solcher Änderungen in Form von Vigilosomnogrammen, die Aufschluss über den Wachheitsgrad geben, ist von klinischer Bedeutung u.a. bei Einfluss von Medikamenten, bei Kurznarkose, bei Narkolepsie, nach Gehirnerschütterung oder bei Verdacht auf Sekundenschlaf mit erhöhtem Unfallrisiko. Der Einsatz des hier beschriebenen Echtzeitsystems zur maschinellen Schlafstadienklassifikation mit Hilfe autoregressiver Parameter könnte den hohen zeitlichen Aufwand der visuellen Auswertung durch mehrere Befunder drastisch reduzieren und eine Schlafuntersuchung wesentlich vereinfachen sowie objektivieren. Dabei besteht der klinische Anwendungsaspekt u.a. in der Untersuchung des Schlafprofils bei Patienten mit Schlafstörungen oder neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.

Der ausgeprägte Zusammenhang zwischen spektralen EEG-Parametern und den Ergebnissen von Intelligenztests bei Kindern lässt den Schluss zu, dass spektralanalytische Befunde intellektuelle Fähigkeiten widerspiegeln. Dabei besteht die Annahme, dass die Höhe des IQ mit dem EEG-Reifegrad, d.h. mit der Anzahl der Synapsen und Neurone sowie der Ausprägung der interneuronalen Verbindungen korreliert ist. Somit stellt diese Methode ein zusätzliches Instrument zur Diagnose von Entwicklungsstörungen dar. Bei Kindern, bei denen die Durchführung eines Intelligenztests nicht möglich ist, können durch die maschinelle Auswertung des EEG Rückschlüsse auf den IQ gemacht werden. Dabei führen ein Verlassen der klassischen, klinischen Frequenzbänder und eine Bevorzugung von spektralen Einzelwerten zu einer verbesserten klinischen Interpretation der EEG-Daten. Inwieweit die bisherigen Ergebnisse auf das Erwachsenen-EEG übertragbar sind, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Ein ebenfalls ausgeprägter Zusammenhang besteht zwischen entwicklungsneurologischen Defiziten und spektralen EEG-Veränderungen. Dies betrifft leichtere Entwicklungsstörungen wie die sogenannten Teilleistungsdefizite und schwere Störungen wie das Down-Syndrom. Dabei kann die standardisierte Darstellung der Abweichung des jeweiligen spektralen EEG-Parameters vom entsprechenden Normwert mit Hilfe der z-Transformation, in der der Grad der EEG-Abweichung numerisch angegeben ist, dem Pädiater Auskunft über den Schweregrad der Entwicklungsstörung geben. Insbesondere kann mit Hilfe dieser Methode die meist schwierige Differenzierung von Verhaltensstörungen erleichtert werden, da bei dieser Art von klinischen Störungen die geringe Quantität der EEG-Veränderungen von der visuellen Auswertung normalerweise nicht erfasst wird.

Bei der neurologische Phänotypisierung mutanter Mauslinien mit Hilfe der rechnergestützten EEG-Analyse weisen die spektralen EEG-Parameter eine hohe, diskriminative Wertigkeit auf. Diese Methode ermöglicht die Charakterisierung von definierten Mausmodellen für die Erforschung von paroxysmalen neurologischen Erkrankungen, wie z.B. Epilepsie, im Rahmen des neurologischen Screens der German Mouse Clinic (GMC).

Die beobachteten Oszillationen der EEG-Komplexität könnten einen pathognostischen bzw. prediktiven Wert bei funktionellen Störungen des Hirnstammsystems haben, z.B. beim Syndrom des plötzlichen Säuglingstodes (SIDS), bei Hirnstammischämie nach Schlaganfall, Hirnstammkontusion nach Schädel-Hirntrauma, Hirnstammhypoxie nach akuten Sauerstoffmangel, bei einer Hirnstammenzephalitis oder beim Monitoring von komatösen Patienten mit beeinträchtigter Hirnstammfunktion. Somit könnten Störungen der temporalen Struktur des EEG bei neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern eine pathogenetische Bedeutung haben, da es möglich sein kann, dass *'zeitliche Läsionen'* früher evident werden als *'strukturelle Läsionen'* bzw. morphologische Veränderungen.

Bis Mitte der 80er Jahre war die rechnergestützte EEG-Analyse weitgehend auf wissenschaftliche Institutionen mit Großrechnern beschränkt. Erst die Entwicklung leistungsfähiger PCs im letzten Jahrzehnt ermöglichte den individuellen Einsatz der rechnergestützten Analyse in Klinik und Praxis und erleichterte den Übergang von der visuellen Diagnostik zur computer-gestützten EEG-Diagnostik. Seit mehreren Jahren haben alle modernen EEG-Geräte neben der Registrierung des EEGs auf Papierstreifen die Möglichkeit der digitalen Datenerfassung, die sich als Standardmethode immer mehr durchgesetzt hat. Mit der heute verfügbaren Computer-Hardware ist die Implementierung der entsprechenden Analyse-Software auch mit aufwendigen Rechenvorgängen auf einem angeschlossenen PC problemlos möglich, was schon mehrfach realisiert wurde. Insbesondere ist die Neuropädiatrie bezüglich der äußerst variablen und problematischen Definition des Norm-EEGs in der Entwicklungsphase des Menschen für die rechnergestützte EEG-Analyse geradezu prädestiniert, da entwicklungsneurologische Störungen und Variationen visuell nur unzureichend differenziert werden können. Trotzdem hat sich die rechnergestützte EEG-Analyse in Klinik und Praxis noch nicht vollständig durchgesetzt. Das mag daran liegen, dass die Ergebnisse der rechnergestützten EEG-Analyse die visuelle Diagnose nicht völlig ersetzen können. Es bleibt daher festzustellen, dass die beschriebenen maschinellen EEG-Parameter lediglich eine Hilfestellung bei der Differenzierung von psychogenen, neurologischen und entwicklungsbedingten Erkrankungen bieten können. Somit sind die Parameter der rechnergestützten EEG-Analyse bei der Diagnostik von morphologischen und funktionellen Störungen nicht krankheitsdefinierend einzusetzen, sondern als ergänzende Faktoren zur Diagnosefindung heranzuziehen.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Möglichkeiten und biomedizinische Relevanz der rechnergestützten, quantitativen EEG-Analyse aufzuzeigen. Dies erfolgte mit Hilfe von geeigneten Methoden der Signalverarbeitung, Nachrichtentechnik, Mustererkennung, Chaostheorie und Statistik an Hand von EEG-Daten aus verschiedenen Forschungsbereichen. Folgende Methoden wurden beschrieben und sind zur Anwendung gekommen: Spektralanalyse (SP), Intervall-Amplitudenanalyse (IA), Autoregressives Modell (AR), Chaosanalyse und lineare Filterung. Die entsprechende Analyse-Software wurde in Fortran 77 erstellt. Ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten wurde beschrieben.

Die altersspezifische Trennung des kindlichen EEGs mit Hilfe von SP-, IA- und AR-Merkmalen und Cluster- sowie Diskriminanzanalysen führte zu klaren Ergebnissen. Dabei wurden für die Loève-Karhunen (LK) transformierten Parameter Klassifikationsraten bis zu 98% erzielt. Eine standardisierte Darstellung der Normalentwicklung des kindlichen EEGs bis in das Erwachsenenalter mit der Festlegung von Normwerten konnte mit Hilfe von spektralanalytischen Parametern wie absolute und relative Power sowie Kohärenz geschaffen werden. Diese Normbeschreibung des kindlichen EEGs trägt der Violdimensionalität der EEG-Parameter bei der visuellen Analyse Rechnung. Ebenso wurde mit Hilfe intervall-amplitudenanalytischer Parameter ein rechnergestütztes Verfahren zur Klassifikation von Vigilanzstadien im Sekundenbereich erarbeitet, das visuellen Auswertestrategien folgt und ein sogenanntes Vigilosomnogramm erstellt.

Zur automatischen Schlafstadienklassifikation wurde ein Echtzeitsystem entwickelt, das auf nur 6 LK-transformierten *reflection* Koeffizienten der Lattice Formulierung des autoregressiven Modells basiert. Dabei wurde für Teststichproben von 6-kanaligen EEG-Nachtschlafableitungen von Kindern eine maximale, mittlere Erkennungsrate von 87 % erzielt. Für das REM-Stadium wurde ohne Einbeziehung von EMG und EOG, was für die visuelle Befundung unverzichtbar ist, eine Trefferrate von maximal 95 % erreicht.

Eine weitere Möglichkeit des Einsatzes der quantitativen EEG-Analyse besteht darin, die Abhängigkeit von EEG-Veränderungen bezüglich des weiblichen Menstruationszyklus mit Hilfe spektralanalytischer Parameter zu untersuchen. Dabei steigt bei Frauen mit Spontanzyklus die gewichtete, mittlere Frequenz im Alphaband während der Lutealphase signifikant an ($p < 0.01$). Dieses Phänomen konnte bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva nicht beobachtet werden.

Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0.0001$ bis $p < 0.05$) zwischen spektralen EEG-Parametern und Intelligenztestvariablen wurde mit Hilfe von t-Tests sowie univariaten und multiplen Korrelationsanalysen aufgezeigt. Kinder mit einem höheren Intelligenzgrad weisen eine niedrigere relative Power im Subdelta-, Delta- und Thetaband sowie eine höhere Power im Alphaband auf. Hierbei wurde ein mehrstufiges Verfahren entwickelt, das auf einer multiplen Regressionsanalyse basiert und in einer explorativen Weise die relevanten spektralen Parameter und Variablen der Einzeltests aus den Daten extrahiert. Als besonders sensitiv haben sich dabei die spektralen Einzelparameter im Alphaband erwiesen.

Was den pathophysiologisch-diagnostischen Anwendungsbereich betrifft, wurde bei Kindern im Vorschulalter der Zusammenhang zwischen entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten und spektralen EEG-Veränderungen untersucht. Der varianzanalytische Vergleich von Subgruppen mit entwicklungsneurologisch auffälligen 4- und 5-jährigen Kindern mit den entsprechenden Normgruppen ergab, dass bei den auffälligen Kindern die z-transformierte, relative spektrale Power in den langsamen Frequenzbändern erhöht und in den schnellen Bändern, hauptsächlich im Alphaband signifikant erniedrigt ist (bis $p < 0.0001$). Für die Extraktion der relevanten spektralen Einzelparameter wurde ein mehrstufiges, adaptives Verfahren entwickelt. Dabei manifestierten sich die hochsignifikanten Alpha-Defizite in dem schmalen Frequenzbereich von 9.0-9.4 Hz, der auch bei der Korrelation von EEG und Intelligenz eine signifikante Bedeutung hat. Der Befund, dass mit zunehmendem entwicklungsneurologischen Defizit eine graduelle Verstärkung des Alpha-Defizites festzustellen ist, ließ sich in seiner größten Ausprägung am Beispiel des Down Syndroms ebenfalls mit Hilfe der z-Transformation von spektralen Parametern zeigen. Betrachtet man das auf die gesunden Kontrollgruppen bezogenen Defizit an relativer Alpha-Power in der längsschnittlichen Entwicklung vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter, so nimmt es bis zum 5. Lebensjahr zu (bis $p < 0.0001$) und dann wieder ab. Dagegen nimmt das Defizit der fronto-zentralen interhemisphärischen Kohärenz bis zum Erwachsenenalter in allen Frequenzbändern als Ausdruck einer Entwicklungsretardierung zu (bis $p < 0.0001$).

Die Phänotypisierung mutanter Mauslinien im Rahmen des neurologischen Screens der German Mouse Clinic mit Hilfe spektraler EEG-Parameter resultierte in einer klaren Trennung zwischen der Gruppe der knock-out Mäuse und den Gruppen der Wildtyp sowie heterozygoten Mäuse. Dabei wiesen die spektralen Merkmale wie Peakfrequenz des Powerspektrums und Steilheit des Peaks eine hohe diskriminative Wertigkeit auf.

Zur Untersuchung der rhythmischen Veränderungen von quantitativen EEG-Merkmalen wurde zunächst die gleitende Spektralanalyse auf das normale Erwachsenen-EEG angewandt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die spontane EEG-Aktivität im entspannten Wachzustand nicht stationär verhält, sondern zyklische Änderungen der spektralen Power

im Alphaband mit einer ultradianen zeitlichen Ordnung von ca. einer Minute aufweist. Ausgehend von der Überlegung, dass eine Zunahme der Alpha-Power eine EEG-Synchronisierung impliziert und vice versa, wurde eine begleitende Zunahme bzw. Abnahme der Ordnung des spontan aktiven Netzwerkes des ZNS postuliert. Da die nichtlineare, dynamische Systemtheorie (Chaosanalyse) bei experimentellen Zeitreihen wie das EEG Informationen über das zugrunde liegende dynamische System liefert, wobei eine erhöhte Ordnung des Systems sich in einer erniedrigten Komplexität des neuronalen Netzwerkes und damit des EEG-Signals und umgekehrt ausdrückt, wurde zur Klärung dieser Frage ein Verfahren zur gleitenden Berechnung der EEG-Komplexität bzw. Korrelationsdimension entwickelt.

Die Anwendung dieses Verfahrens auf EEG-Zeitreihen ergab eine ähnliche Periodik wie bei der spektralen Power und einen inversen Zusammenhang zwischen der Alpha-Power und der EEG-Komplexität, der sich in einer kovariaten Dynamik der beiden Merkmale ausdrückt. Zur Überprüfung der Hypothesen, ob die beobachtete ca. 1-min Periodik der Komplexität und die inverse Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und Korrelationsdimension zufällig und nicht biologisch-physiologisch determiniert sind, wurden zum Vergleich Gauß'sche Zufallsprozesse herangezogen und varianzanalytische Verfahren eingesetzt. Dabei konnten die Hypothesen auf dem 0.01 bis 0.1 % Niveau abgelehnt und somit die physiologische Begründbarkeit bestätigt werden. Bezüglich der zyklischen Transienten der EEG-Komplexität, die funktionelle Zustandsänderungen des ZNS widerspiegeln, wurde ein neurales Modell der Informationsverarbeitung mit serieller und paralleler Verarbeitung erstellt. Die ausgeprägte zyklische Kovariation zwischen spektraler Alpha-Power und EEG-Komplexität und der Befund, dass bezüglich der Periodik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hirnregionen bestehen, wurden neurophysiologisch dahingehend interpretiert und diskutiert, dass das Hirnstammsystem als Schrittmacher für diese Phänomene verantwortlich sein könnte. Bezüglich der klinischen Bedeutung dieser Methoden und Ergebnisse wurden zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten, z.B. bei Hirnstammläsionen unterschiedlicher Pathogenese vorgeschlagen.

Wie in dem Bereich der Rhythmizität von EEG-Veränderungen wurde auch in den anderen Anwendungsbereichen die biomedizinische Relevanz bzw. klinische Bedeutung der rechnergestützten EEG-Analyse erläutert. Insbesondere in der Neuropädiatrie können viele EEG-Veränderungen aufgrund ihrer geringen Quantität visuell nur unzureichend differenziert werden. Damit tragen die quantitativen Parameter der rechnergestützten EEG-Analyse zu einer erheblich differenzierten Betrachtungsweise des EEG bei und eröffnen zusätzliche diagnostische, therapeutische und verlaufsbeurteilende Perspektiven für die klinische Elektroenzephalographie.

Literaturverzeichnis

- [1] Accardo, A.; Affinito, M.; Carrozzi, M.; Bouquet, F.:
Use of fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series. *Biol. Cybern.* 77, 339-350 (1997)
- [2] Achimowicz, J.Z.:
Evaluation of pilot psychophysiological state in real time by analysis of spectral dynamics in EEG and ERP correlates of sensory and cognitive brain functions and its possible coupling with autonomic nervous system. Research Proposal Draft Version 10.5.1992, Human System Division H.G. Armstrong Aero-Space Medical Research Laboratory Wright – Petterson Air Force Base, Ohio
- [3] Achimowicz, J.Z.:
On the deterministic brain states revealed by VEP classification in phase domain. In: *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics* (Eds.: I. Dvořák, A.V. Holden). Manchester University Press, Manchester, pp. 209-230 (1991)
- [4] Ackermann, P.T.; Dykman, R.A.; Oglesby, D.M.; Newton, J.E.:
EEG Power spectra of children with dyslexia, slow learners, and normally reading children with ADD during verbal processing. *J. Learn. Disabil.* 27, 619-630 (1994)
- [5] Ackermann, P.T.; Dykman, R.A.; Oglesby, D.M.; Newton, J.E.:
EEG power spectra of dysphonetic and nondysphonetic poor readers. *Brain Lang* 49, 140-152 (1995)
- [6] Adak, S.:
Time-dependent spectral analysis of nonstationarity time series. *J. Am. Stat. Assoc.* 93, 1488-1501 (1998)
- [7] Adey, R.W.:
Neurophysiological correlates of information transaction and storage of brain tissue. In: *Progress in Physiological Psychology*, Vol. 1 (Eds.: E. Stellar, J.M. Sprague). Academic Press, New York, pp. 1-43 (1966)
- [8] Adey, R.W.:
Organization of brain tissue: is the brain a noisy processor ? *Int. J. Neurosci.* 3, 271-284 (1972)
- [9] Agnew, H.W.; Parker, J.C.; Webb, W.B.; Williams, R.L.:
Amplitude measurement of the sleep electroencephalogram. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 22, 84-86 (1967)

- [10] Ahn, H.; Prichep, L.S.; John, E.R.; Baird, A.; Treptin, M.; Kaye, H.:
Developmental equations reflect brain dysfunctions. *Science* 210, 1259-1262 (1980)
- [11] Aizawa, Y.:
Chaos-chaos phase transition and dimension fluctuation. In: *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems, Quantification of Complex Behavior* (Ed.: G. Mayer-Kress). Springer Series in Synergetics 32, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 34-41 (1986)
- [12] Aladjalova, N.A. (Ed.):
Slow Electrical Processes in the Brain. *Prog. Brain Res.* 7, Elsevier, Amsterdam (1964)
- [13] Aladjalova, N.A.:
Infraslow oscillations of the steady potential of the cerebral cortex. *Nature* 179, 957-961 (1957)
- [14] Andersen, P.; Andersson, S.A.:
Thalamic origin of the cortical rhythmic activity. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 2, Part C: The Neuronal Generation of the EEG* (Ed.: A. Rémond). Elsevier, Amsterdam, pp. 90-118 (1974)
- [15] Andersen, P.; Andersson, S.A.:
Physiological Basis of the Alpha Rhythm. *Appleton- Century-Crofts*, New York (1968)
- [16] Äschbach, D.; Matthews, J.R.; Postolache, T.T.; Jackson, M.A.; Giesen, H.A.; Wehr, T.A.:
Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *Am. J. Physiol.* 277, R1771-1779 (1999)
- [17] Babloyantz, A.:
Estimation of correlation dimension from single and multichannel recordings: a critical view. In: *Brain dynamics - Progress and Perspectives* (Eds.: E. Basar, T.H. Bullock). Springer Series in Brain Dynamics 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 122-131 (1989)
- [18] Babloyantz, A.; Destexhe, A.:
Strange attractors in the human cortex. In: *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems* (Eds.: L. Rensing, U. an der Heiden, M.C. Mackey). Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 48-55 (1987)
- [19] Babloyantz, A.; Destexhe, A.:
Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 3513-3517 (1986)

- [20] Barlow, J.S.:
Methods of analysis of nonstationary EEGs, with emphasis on segmentation techniques: a comparative review. *J. Clin. Neurophysiol.* 2, 267-304 (1985)
- [21] Basar, E. (Ed.):
Chaos in Brain Function. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1990)
- [22] Basar, E.:
Toward a physical approach to integrative physiology. *Am. J. Physiol.* 245, R510-533 (1983)
- [23] Basar, E.:
Synergetics of neural populations. A survey on experiments. In: *Synergetics of the Brain* (Eds.: E. Basar, H. Flohr, H. Haken, A.J. Mandell). Springer Series in Synergetics 23, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 183-200 (1983)
- [24] Basar, E.:
Chaotic dynamics and resonance phenomena in brain function: progress, perspectives and thoughts. In: *Chaos in Brain Function* (Ed.: E. Basar). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 1-30 (1990)
- [25] Basar, E.; Basar-Eroglu, C.; Röschke, J.; Schult, J.:
Chaos- and alpha preparation in brain function. In: *Models of Brain Function* (Ed.: R. Cotteril). Cambridge University Press, Cambridge, pp. 365-395 (1989)
- [26] Basar, E.; Basar-Eroglu, C.; Röschke, J.; Schütt, A.:
The EEG is a quasi-deterministic signal anticipating sensory-cognitive tasks. In: *Brain dynamics - Progress and Perspectives* (Eds.: E. Basar, T.H. Bullock). Springer Series in Brain Dynamics 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 43-71 (1989)
- [27] Baumer, H.; Eichmeier, J.:
Relationship between the pulse rate of atmospherics and the diffusion time of ions in gelatine films. *Int. J. of Biometeorol.* 24, 271-275 (1980)
- [28] Bay, S.J.; Hemami, H.:
Modelling of a neural pattern generator with coupled nonlinear oscillators. *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 34, 297-306 (1987)
- [29] Bendat, J.S.; Piersol, A.G.:
Measurement and Analysis of Random Data. John Wiley & Sons, New York (1966)
- [30] Bente, D.; Ferner U.:
Die digitale Intervall-Amplitudenanalyse des Elektroenzephalogramms. *Nervenarzt* 40, 129-133 (1969)

- [31] Berger, H.:
Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 87, 527-570 (1929)
- [32] Berger, H.:
Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Nova Acta Leopoldina 6, 173-309 (1938)
- [33] Blackman, R.B.; Tukey, J.W.:
The Measurement of Power Spectra from the Point of View of Communication Engineering. Dover Publications, New York (1958)
- [34] Blume, W.T.:
Atlas of Pediatric Electroencephalography. Raven Press, New York (1982)
- [35] Bodenstein, G.; Praetorius, H.M.:
Feature extraction from the electroencephalogram by adaptive segmentation. Proc. IEEE 65, 642-652 (1977)
- [36] Borisyuk, R.; Borisyuk, G.; Kazanovich, Y.:
Temporal structure of neural activity and modelling of information processing in the brain. In: Chapter in Time and the Brain (Ed.: R. Miller). Harwood Acad. Publ., pp. 331-349 (2000)
- [37] Box, G.E.P.; Jenkins, G.M.:
Time Series Analysis – Forecasting and Control. Holden-Day, San Francisco (1970)
- [38] Brenner, R.P.; Schaul, N.:
Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. J. Clin. Neurophysiol. 7, 249-267 (1990)
- [39] Brisinski von, S.: EEG und psychischer Befund. Forum der Kinder- und Jugendpsychiatrie 2(11), 49-80 (2001)
- [40] Brodsky, B.E.; Darkhovsky, B.S.:
Nonparametric Statistical Diagnosis. Problems and Methods. Kluwer, Dordrecht, (2000)
- [41] Brugger, P.W.:
Die Anwendung der Karhunen-Loève-Entwicklung im Hinblick auf die Klassifizierung von Elektroencephalogrammen. Diplomarbeit vom 12. April 1973, ausgeführt am Institut für Medizinische Datenverarbeitung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München-Neuherberg
- [42] Burch, N.R.:
Period analysis of the electroencephalogram on a general-purpose digital computer. Ann. NY Acad. Sci. 115, 827-843 (1964)

- [43] Burioka, N.; Cornélissen, G.; Halberg, F.; Kaplan, D.T.:
Relationship between correlation dimension and indices of linear analysis in both respiratory movement and electroencephalogram. *Electroen. Clin. Neuro.* 112, 1147-1153 (2001)
- [44] Burns, S.K.; Borbely, A.A.; Hall, R.D.:
Evoked potentials: Three-dimensional display. *Science* 157, 457-459 (1967)
- [45] Büttner-Ennever, J.; Holstege, G.:
Anatomy of premotor centers in the reticular formation controlling oculomotor, skeletomotor and autonomic motor system. In: *The Oculomotor and Skeletomotor Systems: Differences and Similarities* (Eds.: H.-J. Freund, U. Büttner, B. Cohen, J. Noth). *Prog. Brain Res.* 64, Elsevier, Amsterdam, pp. 89-98 (1986)
- [46] Callaway, E.; Naghdi, S.:
An information processing model for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 349, 339-347 (1982)
- [47] Callner, D.A.; Dustman, R.E.; Madsen, J.A.; Schenkenberg, T.; Beck, E.C.:
Life span changes in the averaged evoked responses of Down's syndrome and nonretarded persons. *Am. J. Ment. Defic.* 82, 398-405 (1978)
- [48] Capute, A.J.; Niedermeyer, E.F.M.; Richardson, F.:
The electroencephalogram in children with minimal cerebral dysfunction. *Pediatrics* 41, 1104-1114 (1968)
- [49] Carpenter, G.A.:
A comparative analysis of structure and chaos in models of single nerve cells and circadian rhythms. In: *Synergetics of the Brain* (Eds.: E. Basar, H. Flohr, H. Haken, A.J. Mandell). *Springer Series in Synergetics* 23, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 311-329 (1983)
- [50] Carpenter, G.S.; Grossberg, S.:
A neural theory of circadian rhythms: the gated pacemaker. *Biol. Cybern.* 48, 35-59 (1983)
- [51] Caspers, H.:
Die Entstehungsmechanismen des EEG. In: *Klinische Elektroenzephalographie* (Hrsg.: R. Janzen). Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, pp. 4-26 (1961)
- [52] Caspers, H.; Speckmann, E.J.:
Postsynaptische Potentiale einzelner Neurone und ihre Beziehung zum EEG. *Z. EEG-EMG* 1, 55-65 (1970)
- [53] Chabot, R.J.; Merkin, H.; Wood, L.M.; Davenport, T.L.; Serfontein, G.:
Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit or specific developmental learning disorders. *Clin. Electroencephal.* 27, 26-34 (1996)

- [54] Clausen, J.; Sersen, E.A.; Lidsky, A.:
Sleep patterns in mental retardation: Downs's syndrome. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 43, 183-191 (1977)
- [55] Cooley, J.W.; Tukey, J.W.:
An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math. Comput.* 19, 297-301 (1965)
- [56] Creutzfeld, O.; Houchin, J.:
Neuronal basis of the EEG waves. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 2, Part C: The Neuronal Generation of the EEG* (Ed.: A. Rémond). Elsevier, Amsterdam, pp. 5-55 (1974)
- [57] Creutzfeldt, O.; Arnold, P.; Becker, D.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.; Wilhelm, H.; Wuttke, W.:
EEG-changes during the spontaneous and controlled menstrual cycles and their correlation with psychological performance. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 40, 113-131 (1976)
- [58] Creutzfeldt, O.D.; Fuster, J.M.; Lux, H.D.; Nacciminto, A.:
Experimenteller Nachweis von Beziehungen zwischen EEG-Wellen und Aktivität kortikaler Nervenzellen. *Naturwissenschaften* 51, 166-167 (1964)
- [59] Crowell, D.H.; Jones, R.H.; Kapunia, L.E.; Leung, P.:
Autoregressive representation of infant EEG for the purpose of hypothesis testing and classification. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 43, 317-324 (1977)
- [60] Dahlhaus, R.:
Maximum likelihood estimation and model selection for locally stationary processes. *J. Nonparametr. Stat.* 6, 171-191 (1996)
- [61] Dement, W.C.; Kleitman, N.:
Cyclic variations in the EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 9, 73-690 (1957)
- [62] Dietsch, G.:
Fourier-Analyse von Elektroenzephalogrammen des Menschen. *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.* 230, 106-112 (1932)
- [63] Digital Signal Processing Committee of IEEE Acoustics, Speech and Signal Processing Society (Ed.):
Programs for digital signal processing. IEEE Press, New York (1979)
- [64] Ding, M.; Grebogi, C.; Ott, E.; Sauer, T.; Yorke, J.A.:
Estimating correlation dimension from a chaotic time series: when does plateau onset occur? *Physica D* 69, 494-424 (1993)

- [65] Dirnagl, U.; Einhäupl, K.M.; Schmieder, G.; Franz, P.; Garner, C.; Pfister, H.W.: Etiology and significance of 0.5-2/Min rhythm in intracranial pressure without periodic respiration. In: *Chronobiology and Chronomedecine - Basic Research and Applications* (Eds.: G. Hildebrandt, R. Moog, F. Raschke). Peter Lang, Frankfurt, pp. 209-213 (1987)
- [66] Dixon, W.J.: *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley, CA: University of California Press (1988)
- [67] Duffy, F.H. (Ed.): *Topographic Mapping of Brain Electrical Activity*. Butterworths, Boston (1986)
- [68] Dumermuth, G.: *Electroenzephalographie im Kindesalter, Einführung und Atlas*. Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
- [69] Dumermuth, G.: Numerical spectral analysis of the electroencephalogram. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 5, Part A: Frequency and Correlation Analysis* (Ed.: A. Rémond). Elsevier, Amsterdam, pp. 33-60 (1973)
- [70] Dumermuth, G.; Gasser, T.; Lange, B.: Aspects of EEG analysis in the frequency domain. In: *CEAN – Computerized EEG Analysis* (Eds.: G. Dolce, H. Künkel). G. Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 429-457 (1975)
- [71] Dumermuth, G.; Huber, P.J.; Gasser, T.: Numerical analysis of electroencephalographic data. *IEEE Trans. Audio Electroacoustics* AU-18, 404-411 (1970)
- [72] Dusser de Barenne, D.; Gibbs, F.A.: Variations in the EEG during menstrual cycle. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 44, 687-690 (1942)
- [73] Dvořák, I.; Holden, A.V.: *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics*. Manchester University Press, Manchester (1991)
- [74] Eccles, J.C.: The properties of dendrites. In: *Structure and Function of the Cerebral Cortex* (Eds.: D.B. Tower, J.P. Schadé). Elsevier, Amsterdam, pp. 192-202 (1960)
- [75] Eckmann, J.P.; Ruelle, D.: Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev. Mod. Phys.* 57(3), Part I, 617-656 (1985)

- [76] Eckmann, J.P.; Ruelle, D.:
Fundamental limitations for estimating dimensions and Liapunov exponents in dynamical systems. Preprint IHES/P/90/11, Institut des Hautes Etudes Scientifiques, Bures-sur-Yvette, France (1990)
- [77] Eichmeier, J.; Baumer, H.:
Das natürliche elektromagnetische Impulsfrequenzspektrum der Atmosphäre. Arch. Met. Geophys. Biocl. A 31, 249-261 (1982)
- [78] Ellingson, R.J.; Peters, J.F.:
Development of EEG and daytime sleep patterns in trisomy-21 infants during the first year of life: Longitudinal observations. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 50, 457-466 (1980).
- [79] Erdi, P.:
Self-organization in the nervous system: Network structure and stability. In: Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics (Eds.: I. Dvořák, A.V. Holden). Manchester University Press, Manchester, pp. 31-43 (1991)
- [80] Esser, G.; Schmid, M.H.; Allehoff, W.; Geisel, B.:
Zerebrale Funktionsstörungen bei Achtjährigen: Mehrebenenfalldefinition in einer epidemiologischen Untersuchung. Z. Kinder- und Jugendpsychiatrie 9, 399-411 (1981)
- [81] Farmer, J.D.; Ott, E.; Yorke, J.A.:
The dimension of chaotic attractors. Physica D 7, 153-180 (1983)
- [82] Feige, B.:
Oscillatory brain activity and its analysis of MEG and EEG. Waxmann, Münster-New York (1999)
- [83] Fell, J.; Kaplan, A.; Darkhovsky, B.; Röschke, J.:
EEG analysis with nonlinear deterministic and stochastic methods: a combined strategy. Acta Neurobiol. Exp. 60, 87-108 (2000)
- [84] Fenwick, P.B.C., Michie, P., Dollimore, J.; Fenton, G.W.:
Mathematical simulation of the electroencephalogram using an autoregressive series. Biomed. Comput. 2, 281-307 (1971)
- [85] Fingelkurts, A.A.; Fingelkurts, A.A.:
Operational architectonics of the human brain biopotential field: towards solving the mind-brain problem. Brain and Mind 2, 261-296 (2001)
- [86] Fingelkurts, A.A.; Fingelkurts, A.A.; Kaplan, A.Y.:
The regularities of the discrete nature of multi-variability of EEG spectral patterns. Int. J. Psychophysiol. 47, 23-41 (2003)

- [87] Flühler, H.:
Statistische Analyse von Zufallsprozessen mit spezieller Anwendung auf das Elektroencephalogramm. Dissertation an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (1967)
- [88] Foley, D.H.:
The probability of error and the design set as a function of sample size and feature size. Ph. D. dissertation, University of Syracuse, Syracuse N.Y. (1971)
- [89] Fraser, A.M.; Swinney, H.L.:
Using mutual information to find independent coordinates for strange attractors. *Phys Rev A* 33, 1134-1140 (1986)
- [90] Freeman, W.J.:
The physiology of perception. *Sci. Am.* 264, 78-85 (1991)
- [91] Freeman, W.J.:
Dynamics of image formation by nerve cell assemblies. In: *Synergetics of the Brain* (Eds.: E. Basar, H. Flohr, H. Haken, A.J. Mandell). Springer Series in Synergetics 23, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 102-121 (1983)
- [92] Freeman, W.J.; Skarda, C.A.:
Spatial EEG patterns, non-linear dynamics and perception: the neo-Sherringtonian view. *Brain Res. Rev.* 10, 147-175 (1985)
- [93] Fujimori, B.; Yokata, T.; Ishibashi, Y.; Takei, T.:
Analysis of the electroencephalogram of children by histogram method. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10, 241-252 (1958)
- [94] Gailus-Durner et al.:
Introducing the German Mouse Clinic: open access platform for standardized phenotyping. *Nat. Methods* 2(6), 403-404 (2005)
- [95] Galambos, R.; Makeig, S.:
Dynamic changes in steady-state responses. In: *Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain* (Ed.: E. Basar). Springer Series in Brain Dynamics 1, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 103-122 (1988)
- [96] Gaponov-Grekhov, A.V.; Rabinovich, M.I.:
Nonstationary structures – chaos and order. In: *Synergetics of the Brain* (Eds.: E. Basar, H. Flohr, H. Haken, A.J. Mandell). Springer Series in Synergetics 23, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 227-237 (1983)
- [97] Gasser, T.; Verleger, R.; Bächer, P.; Sroka, L.:
Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 69, 91-99 (1988)

- [98] Gasser, T.; von Lucadou-Müller, I.; Verleger, R.; Bacher, P.:
Correlating EEG and IQ: a new look at an old problem using computerized EEG parameters. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 55, 493-504 (1983)
- [99] Gersch, W.:
Spectral analysis of EEG's by autoregressive decomposition of time series. *Math. Biosci.* 7, 205-222 (1970)
- [100] Gersch, W.; Yonemoto, J.:
Parametric time series models for multivariate EEG analysis. *Comput. Biomed. Res.* 10, 113-125 (1977)
- [101] Gibbs, E.L.; Gibbs, F.A.:
Atlas of Electroencephalography, Vol. 2. Addison-Wesley, Cambridge, MA (1952)
- [102] Glass, L.; Mackey, M.C. (Eds.):
From Clocks to Chaos – The Rhythms of Life. Princeton University Press, Princeton, NJ (1988)
- [103] Godinova, A.M.:
Electroencephalographic changes in Down's syndrome. *Zhurnal Nevropatologii I Psikhiatrii S.S. Korsakova* 63, 1058-1064 (1963)
- [104] Grass, A.M.; Gibbs F.A.:
A fourier transform of the electroencephalogram. *J. Neurophysiol.* 1, 521-526 (1938)
- [105] Grassberger, P.; Procaccia, I.:
Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 9, 189-208 (1983)
- [106] Gregson, R.A.M.; Britton, L.A.; Campell, E.A.; Gates, R.G.:
Comparisons of the non-linear dynamics of electroencephalograms under various task loading conditions: a preliminary report. *Biol. Psychol.* 31, 173-191 (1990)
- [107] Grenander, U.; Rosenblatt, M.:
Statistical Analysis of Stationary Time Series. John Wiley & Sons, New York (1957)
- [108] Hafezparast, M.; Ahmad-Annur, A.; Wood, N.W.; Tabrizi, S.J.; Fisher, E.M.C.:
Mouse models for neurological diseases. *Lancet Neurol.* 1(4), 215-24 (2002)
- [109] Haken, H.:
Synergetics: An introduction. Springer Series in Synergetics 1, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1977)

- [110] Haken, H.:
Synopsis and Introduction. In: Synergetics of the Brain (Eds.: E. Basar, H. Flohr, H. Haken, A.J. Mandell). Springer Series in Synergetics 23, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 3-25 (1983)
- [111] Haken, H.:
Information and Self-Organization: A Macroscopic Approach to Complex Systems. Springer Series in Synergetics 40, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1988)
- [112] Halberg, F.; Tong, Y.L.; Johnson, E.A.:
Circadian system phase – An aspect of temporal morphology; Procedures and illustrative examples. In: The Cellular Aspects of Biorhythms (Ed.: H. von Mayersbach). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 20-48 (1967)
- [113] Havel, I.M.:
Artificial Intelligence and connectionism: Some philosophical implications. In: Advanced Topics in AI (Eds.: Mařík, Štěpánková, Trappl). Lecture Notes in Artificial Intelligence, Springer, Berlin-Heidelberg, pp. 25-41 (1992)
- [114] Havstad, J.W.; Ehlers, C.:
Attractor dimension of non-stationary dynamical systems from small data sets. Phys. Rev. A 39(2), 845-853 (1989)
- [115] Hayashi, M.; Sato, K.; Hori, T.:
Ultradian rhythms in task performance, self evaluation, and EEG activity. Percept. Motor Skills 29, 791-800 (1994)
- [116] Head, H.:
The conception of nervous and mental energy – vigilance: a physiological state of the nervous system. Brit. J. Psychol. 14, 126-147 (1923)
- [117] Herrmann, G.; Krämer, F.; Pöpl, S.J.:
Nonlinear filters for ECG preprocessing. In: Computer ECG Analysis: Towards Standardization (Eds.: J.H. van Bommel, C. Zywiez). Elsevier, Amsterdam, pp. 135-138 (1986)
- [118] Hesselmann, N.:
Digitale Signalverarbeitung: rechnergestützte Erfassung, Analyse und Weiterverarbeitung analoger Signale. Vogel, Würzburg (1983)
- [119] Hildebrandt, G.:
The autonomous time structure and its reactive modifications in the human organism. In: Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems (Eds.: L. Rensing, U. an der Heiden, M.C. Mackey). Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 160-175 (1987)

- [120] Hildebrandt, G.; Moog, R.; Raschke, F. (Eds.):
Chronobiology and Chronomedecine – Basic Research and Applications. Peter Lang, Frankfurt (1987)
- [121] Hoagland, H.:
The physiological control of judgements of durations: Evidence for a chemical clock. *J. Gen. Psychol.* 9, 267-287 (1933)
- [122] Hoffmann, G.; Vogl, S.; Baumer, H.; Kemski, O.; Ruhstroht-Bauer, G.:
Significant correlations between certain spectra of atmospheric and different pathological parameters. *Int. J. of Biometeorol.* 34, 247-250 (1991)
- [123] Holubar, J.:
The Sense of Time. MIT Press, Cambridge, MA (1969)
- [124] Homma, I.:
Automatic analyser of the EEG. Digest 9th Int. Conf. Med. Biol. Eng., Melbourne, pp. 86 (1971)
- [125] Hoppensteadt, F.C.; Izhikevich, E.M.:
Synaptic organizations and dynamical properties of weakly connected neural oscillators. *Biol. Cybern.* 75, 117-127 (1996)
- [126] Itil, T.M.; Shapiro, D.M.; Fink, M.; Kassebaum.:
Digital computer classification of EEG sleep stages. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 27, 76-83 (1969)
- [127] Jahnsen, H.; Llinas, R.:
Ionic basis for the electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurons in vitro. *J. Physiol.* 349, 227-247 (1984)
- [128] Jansen, B.H.; Cheng, Wei-Kang:
Structural EEG analysis: an explorative study. *Int. J. Biomed. Comput* 23, 221-237 (1988)
- [129] Jansen, B.H.; Hasman, A.; Lenten R.; Visser, S.L.:
Usefulness of autoregressive models to classify EEG-segments. *Biomed. Tech.* 24, 216-223 (1979)
- [130] Jasper, H.H.:
The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 10, 371-375 (1958)
- [131] Jausovec, N.; Jausovec, K.:
Differences in event-related and induced brain oscillations in the Theta and Alpha frequency bands related to human intelligence. *Neurosci. Lett.* 293, 191-194 (2000)

- [132] Jenkins, G.M.; Watts, D.G.:
Spectral Analysis and its Applications. Holden-Day, San Francisco (1968)
- [133] Jennings, J.R.; Coles, M.G.H. (Eds.):
Handbook of Cognitive Psychophysiology: Central and Autonomic Nervous System Approaches. John Wiley & Sons, New York (1991)
- [134] John, E.R.; Ahn, H.; Princhip, L.; Trepetin, M.; Brown, D.; Kaye, H.:
Developmental equations for the electroencephalogram. *Science* 210, 1255-1258 (1980)
- [135] John, E.R.; Karmel, B.Z.; Princhip, L.S.; Ahn, H.; John, M.:
Neurometrics applied to the quantitative electrophysiological measurement of organic brain dysfunction in children. In: *Psychopathology and Brain Dysfunction* (Eds.: C. Shagass, S. Gershon, A.L. Friedhoff). Raven Press, New York, pp. 291-331 (1977)
- [136] Johnson, L.; Naitoh, P.; Nute, C.; Lubin, A.; Martin, W.B.; Viglione, S.:
EEG spectral and coherence analysis during awake and sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 31, 293-294 (1971)
- [137] Jouvet, M.:
Neurophysiologische Mechanismen im Schlaf. In: *Der Schlaf, Neurophysiologische Aspekte* (Hrsg.: U.J. Jovanovic). J.A. Barth, München, pp. 103-135 (1969)
- [138] Kalman, R.E.; Bucy, R.S.:
New results in linear filtering and prediction theory. *J. Basic Engineering* 83, 95-107 (1961)
- [139] Kaplan, A.Y.:
Nonstationary EEG: methodological and experimental analysis. *Usp. Physiol. Nayk (Success in Physiological Sciences)*, 29(1998) 35-55
- [140] Karameh, F.N.; Dahleh, M.A.; Brown, E.N.; Massaquoi, S.G.:
Modeling the contribution of lamina 5 neuronal and network dynamics to low frequency EEG phenomena. *Biol. Cybern.* 95, 289-310 (2006)
- [141] Katz, L.; Cracco, R.Q.:
A review of the cerebral rhythms in the waking EEG. *Am. J. EEG Technol.* 11, 77-100 (1971)
- [142] Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöppel S.J.:
Studying temporal order in human CNS by means of 'running' frequency and coherence analysis. In: *Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems* (Eds.: L. Rensing, U. an der Heiden, M.C. Mackey). Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 69-78 (1987)

- [143] Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöppel S.J.: Possible central oscillators synchronizing brain waves and muscle oscillators in man. In: *Chronobiology and Chronomedecine - Basic Research and Applications* (Eds.: G. Hildebrandt, R. Moog, F. Raschke). Peter Lang, Frankfurt, pp. 202-208 (1987)
- [144] Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöppel S.J.: Amplitude cycles of tremor, muscle oscillations and EEG by means of 'running' frequency analysis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 69, 14P (1988)
- [145] Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöppel S.J.: Temporal pattern with circa 1-minute cycles in the running coherence function between EEG and VMG in man. *J. Interdiscipl. Cycle Res.* 21(1), 33-50 (1990)
- [146] Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.: Circa-minute rhythm of human vibratory output. *Naturwissenschaften* 76, 576-577 (1989)
- [147] Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.: Psychophysiological aspects of motor related brain activity. *J. Psychophysiol.* 3 (3), 308-309 (1989)
- [148] Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.; Radmacher, M.: Circa 1-minute periodicity in brain dynamics. In: *Psychophysiological Brain Research* (Eds.: C.H.M. Brunia, A.W.K. Gaillard, A. Kok). Tilburg University Press, Tilburg, pp. 59-64 (1990)
- [149] Keidel, W.-D.: The physiological background of the electric response audiometry. In: *Handbook of Sensory Physiology, Vol. 5, Part 3: Clinical and Special Topics* (Eds.: W.-D. Keidel, W.D. Neff). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 105-231 (1976)
- [150] King, C.C.: Fractal and chaotic dynamics in nervous systems. *Prog. Neurobiol.* 36, 279-308 (1991)
- [151] Kiroi, V.N.; Voinov, V.B.; Vasil'eva, V.V.: The electroencephalographic correlates of the intellectual abilities of adolescents. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova* 45(4), 669-775 (1995)
- [152] Kleitman, N.: Basic rest-activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: *Sleep: Physiology and Pathology* (Ed.: A. Kales). Lippincott, Philadelphia, pp. 33-38 (1969)
- [153] Koepchen, H.P.; Hilton, S.M.; Trzebski, A.: *Central Interaction between Respiratory and Cardiovascular Control Systems*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1980)

- [154] Kraus-Oversohl, B.:
Frequenzanalytische Verlaufsuntersuchung des Elektroenzephalogramms bei Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr. Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1977)
- [155] Kripke, D.F.; Bert, J.:
Techniques for telemetry of chimpanzee sleep electroencephalogram. *J. appl. Psychol.* 25, 461-462 (1968)
- [156] Kugler, J.:
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 204 Seiten (1981)
- [157] Künkel, H.:
Die Spektraldarstellung des EEG. *Z. EEG-EMG* 3, 15-24 (1972)
- [158] Künkel, H.:
Simultane Vielkanal-online-EEG-Analyse in Echtzeit. *Z. EEG-EMG* 3, 30-38 (1972)
- [159] Lachenbruch, P.A.:
On expected probabilities of misclassification in discriminant analysis, necessary sample size, and a relation with the multiple correlation coefficient. *Biometrics* 24, 823-834 (1968)
- [160] Lacroix, B.; Stanus, E.; Servoz, G.; Mendlewicz, J.:
Linear and nonlinear models for sleep cycles and ultradian oscillations in EEG spectral parameters. In: *Sleep '84* (Eds.: W.P. Koella, E. Rüther, H. Schulz). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, pp. 265-268 (1985)
- [161] Lagerlund, T.D.; Sharbrough, F.W.:
Computer simulation of the generation of the electroencephalogram. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 72, 31-40 (1989)
- [162] Lamb, W.M.; Ulett, G.A.; Masters, W.H.; Robinson, D.W.:
Premenstrual tension: EEG, hormonal, and psychiatric evaluation. *Amer. J. Psychiat.* 109, 840-848 (1953)
- [163] Langhorst, P.; Schulz, P.; Lambertz, M.; Schulz, G.; Camerer, H.:
Dynamic characteristics of the "unspecific brain stem system". In: *Central Interaction between Respiratory and Cardiovascular Control System* (Eds.: H.P. Koepchen, S.M. Hilton, A. Trzebski). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 30-41 (1980)
- [164] Langhorst, P.; Stroh-Werz, M.; Dittmar, K.; Camerer, H.:
Facultative coupling of reticular neuronal activity with peripheral cardiovascular and central cortical rhythms. *Brain Research* 87, 407-418 (1975)

- [165] Larsen, L.E.; Walter, D.O.:
On automatic methods of sleep staging by EEG spectra. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 28, 459-467 (1970)
- [166] Leader, H.S.; Cohn, R.; Wehrer, A.L.; Caceres, C.A.:
Pattern reading of the clinical electroencephalogram with a digital computer. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 23, 566-570 (1967)
- [167] Lechle, M.; Mann, H.; Michels, P.; Müllner, E.; Pöppel, S.J.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Ansätze zur maschinellen Erkennung der altersgemäßen Entwicklung des kindlichen EEGs im Rahmen einer 5-Jahres-Längsschnittstudie. *Neuropediatrics* 11(4), 303-322 (1980)
- [168] Legewie, H.; Probst, W.:
On-line analysis of EEG with a small computer (period-amplitude analysis). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 27, 533-535 (1969)
- [169] Lehnertz, K.; Arnhold, J.; Grassberger, P.; Elger, C.E. (Eds.):
Chaos in Brain ? Proceedings of the 1999 Workshop. World Scientific, London (2000)
- [170] Lejeune, M.J.; Gautier, M.; Turpin, R.:
Le mongolisme, maladie chromosomique (trisomie). *Bull. Acad. Natl. Med. (Paris)* 143, 256-265 (1959)
- [171] Lenard, H.G.; Yaneza, P.L.; Reimer, M.:
Polygraphic recordings in subacute sclerosing panencephalitis. A study of the pathophysiology of the periodic EEG complexes. *Neuropädiatrie* 7, 52-56 (1976)
- [172] Lindsley, D.B.:
A longitudinal study of the occipital alpha rhythm in normal children: frequency and amplitude standards. *J. Genet. Psychol.* 55, 197-213 (1939)
- [173] Lindsley, D.B.; Rubinstein, B.B.:
Relationship between brain potentials and some other physiological variables. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 35, 5-58 (1937)
- [174] Linkenkaer-Hansen, K.; Nikouline, V.V.; Palva, J.M.; Ilmoniemi, R.J.:
Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J. Neurosci.* 21, 1370-1377 (2001)
- [175] Lippold, O.:
The Origin of the Alpha Rhythm. Churchill Livingstone, Edinburgh (1973)
- [176] Lips, U.; Schultz, A.; Pichlmayr, I.:
Cyclic changes in absolute power of the dominant frequency band in the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 69, 18P (1988)

- [177] Llinas, R.R.:
The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242, 1654-1664 (1988)
- [178] Loomis, A.L.; Harvey, E.N.; Hobart, G.A.:
Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81, 597-598 (1935)
- [179] Lopes da Silva, F.H.:
Neural mechanism underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 79, 81-93 (1991)
- [180] Lopes da Silva, F.H.; Duquesnoy, A.; van Hulten, K.; Lommen, J.G.:
Analysis of nonstationary electroencephalograms. In: *Quantitative Analysis of the EEG. Methods and Applications* (Eds.: M. Matejcek, G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 421-432 (1976)
- [181] Lopes da Silva, F.H.; Hoeks, A.; Zetterberg, L.H.:
Model of brain rhythmic activity. The alpha-rhythm of the thalamus. *Kybernetik* 15, 27-37 (1974)
- [182] Lopes da Silva, F.H.; Kamphuis, W.; van Neerven, J.M.A.M.; Pijn, P.M.:
Cellular and network mechanisms in the kindling model of epilepsy: the role of GABAergic inhibition and the emergence of strange attractors. In: *Machinery of the mind* (Eds.: E.R. John, T. Harmony, L. Prichep, M. Valdes-Sosa, P. Valdes-Sosa). Birkhauser, Boston, MA, pp. 115-139 (1990)
- [183] Lopes da Silva, F.H.; Pijn, J.P.M.; Gortier, J.A.; van Vliet, E.; Daalman, E.W.; Blanes, W.:
Rhythms of the brain: between randomness and determinism. In: *Chaos in Brain ? Proceedings of the 1999 Workshop* (Eds.: K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger, C.E. Elger). World Scientific, London, pp. 63-76 (2000)
- [184] Lopes da Silva, F.H.; Storm van Leeuwen, W.:
The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci. Lett.* 6, 237-241 (1977)
- [185] Lopes da Silva, F.H.; van Lierop, T.H.M.T.; Schrijer, C.F.; Storm van Leeuwen, W.:
Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 35, 627-639 (1973)
- [186] Lopes da Silva, F.H.; van Rotterdam, A.; Barts, P.; van Heusden, E.; Burr, W.:
Models of neuronal populations: the basic mechanisms of rhythmicity. In: *Perspectives of Brain Research* (Eds.: M.A. Corner and D.F. Swaab). *Prog. Brain Res.* 45, Elsevier, Amsterdam, pp. 281-308 (1976)
- [187] Lugaresi, E.; Coccagna, G.; Mantovani, M.; Lebrun, R.:
Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 32, 701-705 (1972)

- [188] Lux, H.D.:
Die Entstehung des Elektroenzephalogramms. In: Das Elektroenzephalogramm. Einführung und Atlas (Hrsg.: O. Simon). Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, pp. 1-15 (1977)
- [189] Mackey, M.C.; Glass, C.:
Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science* 197, 287-289 (1977)
- [190] Makeig, S.; Inlow, M.:
Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 86, 23-35 (1993)
- [191] Makoul, J.:
Stable and efficient lattice methods for linear prediction. *IEEE Trans. Acoustics, Speech and Signal Processing ASSP-25*, 423-428 (1977)
- [192] Mané, R.:
On the dimension of the compact invariant sets of certain non-linear maps. In: *Dynamical Systems and Turbulence* (Eds.: D.A. Rand, L.S. Young). *Lecture Notes in Mathematics*, Vol. 898, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 230-242 (1981)
- [193] Mann, H.; Pöppel, S.J.; Michels, P.; Lechle, M.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Münchener pädiatrische Längsschnittstudie: Früherkennung entwicklungsgefährdender Störungen mittels Vorsorgeuntersuchungen. In: *Beschreibung und erste Ergebnisse des Teilvorhabens 'EEG- Untersuchungen'*. BPT-Bericht 9/78. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München-Neuherberg, Bereich Projektträgerschaften (1978)
- [194] Markel, J.D.; Gray, A.H.:
On autocorrelation equations as applied to speech analysis. *IEEE Trans. Audio Electroacoustics AU-21*, 69-79 (1973)
- [195] Marosi, E.; Rodriguez, H.; Harmony, T.; Yanez, G.; Rodriguez, M.; Bernal, J.; Fernandez, T.; Silva, J.; Reyes, A.; Guerrero, V.:
Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ measurements. *Int. J. Neurosci.* 97, 17-27 (1999)
- [196] Mars, N.J.I.; van Arragon, G.W.:
Time delay estimation in non-linear systems using average amount of mutual information analysis. *Signal processing* 4, 139-153 (1982)
- [197] Mathieu, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.:
Multichannel on-line EEG-analysis by means of an autoregressive model, with applications. In: *Quantitative Analysis of the EEG. Methods and Applications* (Eds.: M. Matejcek, G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 475-486 (1976)

- [198] Matoušek, M.; Petersen, I.:
Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: Automation of Clinical Electroencephalography (Eds.: P. Kellaway, I. Petersen). Raven Press, New York, pp. 75-102 (1973)
- [199] Mulsby, R.L.; Frost, J.D.; Graham, M.H.:
A simple electronic method für graphing EEG sleep patterns. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 21, 501-503 (1966)
- [200] Mayer-Kress, G.:
Non-linear mechanisms in the brain. *Z. Naturforsch. C* 53, 677-685 (1998)
- [201] Mayer-Kress, G.; Holzfuss, J.:
Analysis of the human electroencephalogram with methods from non-linear dynamics. In: Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems (Eds.: L. Rensing, U. an der Heiden, M.C. Mackey). Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 57-68 (1987)
- [202] Mayer-Kress, G.; Layne, P.S.:
Dimensionality of the human electroencephalogram. In: Perspectives in Biological Dynamics and Theoretical Medicine (Eds.: S.H. Koslow, A.J. Mandell, M.F. Shlesinger). *Ann. NY Acad. Sci.* 504. The New York Academy of Sciences, New York, pp. 62-87 (1987)
- [203] Mayer-Kress, G.; Yates, F.E.; Benton, L.; Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.:
Dimensional analysis of non-linear oscillations in brain, heart and muscle. *Math. Biosci.* 90, 155-182 (1988)
- [204] Meneses, O.S.; Corsi, C.M.:
Ultradian rhythms in the EEG and task performance. *Chronobiologia* 17, 183-194 (1990)
- [205] Moiseeva, N.I.; Aleksanian, Z.A.:
Slow-wave oscillations or the multi-unit activity average frequency in the human brain during drowsiness and sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 63, 431-437 (1986)
- [206] Molnar, C.E.; Weiss, T.F.:
Repetitive cortical responses to acoustic clicks. *Quart. Progr. Rep. MIT Cambridge* 57, 55-182 (1960)
- [207] Moruzzi, G.:
Reticular influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 16, 2-17 (1964)
- [208] Moruzzi, G.; Magoun, H.W.:
Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1, 455-473 (1949)

- [209] Mpitsos, G.J.:
Chaos in brain function and the problem of nonstationarity: a commentary. In: Brain dynamics - Progress and Perspectives (Eds.: E. Basar, T.H. Bullock). Springer Series in Brain Dynamics 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 521-539 (1989)
- [210] Müllner, E.; Tirsch, W.S.:
Das Seriellogramm - ein Programmsystem zur Quantifizierung der Dynamik von EEG-Änderungen vom Kurzzeit- bis in den Langzeitbereich. EDV in Medizin und Biologie 13 (4), 97-109 (1982)
- [211] Nelson, M.E.; Bower, J.M.:
Brain maps and parallel computers. Trends Neurosci. 13, 403-408 (1990)
- [212] Nicolis, S.N.:
Chaotic Dynamics Applied to Biological Information Processing. Akademie-Verlag, Berlin (1987)
- [213] Niedermeyer, E.; Lopes da Silva, F.:
Electroencephalography. William and Wilkins, Baltimore (1993)
- [214] Orr, W.C.; Hoffmann, H.J.:
A 90-min cardiac biorhythm: methodology and data analysis using modified periodograms and complex demodulation. IEEE T. Bio-Med. Eng. 21, 130-134 (1974)
- [215] Ortiz-Alonso, T.; Exposito, F.J.:
EEG topography during letters discrimination in normal and dyslexic children. Eur. Rev. Appl. Psychol. 42, 199-208 (1992)
- [216] Othahara, S.:
Neurophysiological development during infancy and childhood. In: Recent Advances in EEG and EMG Data Processing (Eds.: N. Yamaguchi, K. Fujisawa). Elsevier, North-Holland Biomedical, pp. 369-375 (1981)
- [217] Packard, N.H.; Crutchfield, J.P.; Farmer, J.D.; Shaw, R.S.:
Geometry from a time series. Phys. Rev. Lett. 45(9), 712-715 (1980)
- [218] Pechstein, J.:
Entwicklung der Grundaktivität im frühkindlichen EEG. Der Theta-Alpha-Medianwert als brauchbare Dominanz im Wach-EEG der ersten Lebensjahre. Fortschr. Med. 88, 1170-1176 (1970)
- [219] Petersen, I.; Eeg-Olofsson, O.:
The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Non-paroxysmal activity. Neuropädiatrie 2, 247-304 (1971)

- [220] Petsche, H.:
EEG Topography. In: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 5, Part B (Ed.: A. Rémond). Elsevier, Amsterdam (1972)
- [221] Petsche, H.:
Die flirrende Welt der Aufmerksamkeit: Zur Neurophysiologie kognitiver Prozesse. Z. EEG-EMG 26, 1-18 (1995)
- [222] Petsche, H.; Müller-Paschinger, I.B.; Pockberger, H.; Prohaska, O.; Rappelsberger, P.; Vollmer, R.:
Depth profiles of electrocortical activities and cortical architectonics. In: Architectonics of the Cerebral Cortex (Eds.: M.A.B. Brazier, H. Petsche). IBRO Monograph Series 3, Raven Press, New York, pp. 257-280 (1978)
- [223] Pöppel, S.J.:
Abbildungsstrategien im Hinblick auf die Klassifikation von EEG-Variablen. In: Klinisch-Statistische Forschung (Hrsg.: S. Koller; J. Berger). Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, pp. 403-430 (1976)
- [224] Pöppel, S.J.; Tirsch, W.S.:
Ein Echtzeitsystem zur automatischen EEG-Schlafstadienklassifikation. In: Informatik-Fachberichte, Modelle und Strukturen (Hrsg.: B. Radig). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 395-402 (1981)
- [225] Poupard, L.; Sartène, R.:
Scaling behavior in the β -wave amplitude modulation and its relationship to alertness. Biol. Cybern. 85, 19-26 (2001)
- [226] Prechtl, H.F.R.:
The behavioural states of the newborn infant (a review). Brain Research 76, 185-212 (1976)
- [227] Pritchard, W.S.; Duke, D.W.:
Measuring chaos in the brain: a tutorial review of non-linear dynamical EEG analysis. Int. J. Neurosci. 67, 31-80 (1992)
- [228] Pritchard, W.S.; Duke, D.W.:
Dimensional analysis of no-task human EEG using the Grassberger-Procaccia method. Psychophysiology 29, 182-192 (1992)
- [229] Purpura, D.P.:
Nature of electrocortical potentials and synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex. Int. Rev. Neurobiol. 1, 47-163 (1959)
- [230] Purpura, D.P.; Grundfest, H.:
Nature of dendritic potentials and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat. J. Neurophysiol. 19, 573-595 (1956)

- [231] Rapp, P.E.; Bashore, E.T.; Mertinerie, J.; Albano, A.; Zimmermann, A.; Meed, A.: Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topograph.* 2 (1990), 99-118.
- [232] Rappelsberger, P.; Petsche, H.: Berechnung von EEG-Spektren mittels autoregressiver Zerlegung von Zeitreihen. Anwendung auf epi- und intrakortikale Ableitungen bei Kaninchen. In: Beiträge zum Symposium "Die Quantifizierung des EEG" (Hrsg.: G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 409-424 (1973)
- [233] Rappelsberger, P.; Pockberger, H.; Petsche, H.: Computer aided EEG analysis: Evaluation of changes during cognitive processes and topographic mapping. *EDV in Medizin und Biologie* 17(3), 45-53 (1986)
- [234] Rechtschaffen, A.; Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH Publication No. 204 (1968)
- [235] Renshaw, E.: Modelling Biological Populations in Space and Time. Cambridge University Press, Cambridge (1991)
- [236] Rensing, L.; an der Heiden, U.; Mackey, M.C. (Eds.): Temporal disorder in Human oscillatory systems. Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1987)
- [237] Robinson, E.A.: Statistical Communication and Detection with Special Reference to Digital Data Processing of Radar and Seismic Signals. Hafner Publishing, New York , pp. 274-279 (1967)
- [238] Roessler, R.; Collins, F.; Ostman, R.: A period analysis classification of sleep stages. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 29, 358-362 (1970)
- [239] Röschke, J.; Aldenhoff, J.: The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep. *Biol. Cybern.* 64, 307-313 (1991)
- [240] Röschke, J.; Basar, E.: Correlation dimension in various parts of the cat and human brain in different states. In: *Brain dynamics - Progress and Perspectives* (Eds.: E. Basar, T.H. Bullock). Springer Series in Brain Dynamics 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 131-148 (1989)
- [241] Rössler, O.E.; Hudson, J.L.: Self-similarity in hyperchaotic data. In: *Brain dynamics - Progress and Perspectives* (Eds.: E. Basar, T.H. Bullock). Springer Series in Brain Dynamics 2, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 113-121 (1989)

- [242] Ruhenstroht-Bauer, G.:
Verfahren und Vorrichtung zur Beeinflussung derjenigen Eigenschaften biologischen Materials, die mit dem Auftreten bestimmter atmosphärischer Impulsstrahlung (Atmospherics) korrelieren. Deutsche Patentanmeldung Nr. P4329884.2 vom 06.09.1993
- [243] Ruhenstroht-Bauer, G.; Baumer, H.; Burkel, E.M.; Sönning, W.; Filipiak, B.:
Myocardial infarction and the weather: a significant positive correlation between the onset of heart infarct and 28 kHz atmospherics – a pilot study. *Clin. Cardiol.* 8, 149-151 (1985)
- [244] Ruhenstroht-Bauer, G.; Baumer, H.; Kugler, J.; Spatz, R.; Sönning, W.; Filipiak, B.:
Epilepsy and weather: a significant correlation between the onset of epileptic seizures and specific atmospherics – a pilot study. *Int. J. of Biometeorol.* 28, 333-340 (1984)
- [245] Ruhenstroht-Bauer, G.; Rösing, O.; Baumer, H.; Sönning, W.; Lehmacher, W.:
Correlation between the 8 kHz Atmospherics and the inflammation reactions of rats after carrageenan injection. *Naturw.* 73, 625 (1986)
- [246] Sadowsky, K.; Müllner, E.; Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Evaluation of normative EEG-spectral parameters in normal children. A five-year follow-up study. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 52, S27 (1981)
- [247] Sadowsky, K.; Weinmann, H.-M.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.; Schmid, R.G.:
Die Entwicklung des kindlichen Elektroenzephalogramms. Vergleich visueller und maschineller Auswertung. *Z. EEG-EMG* 14, 134-142 (1983)
- [248] Sandman, C.A.; Walker, B.B.; Berka, C.:
Influence of afferent cardiovascular feedback on behavior and the cortical evoked potentials. In: *Perspectives in cardiovascular psychophysiology* (Eds.: J.T. Cacioppo and R.E. Petty). Guilford Press, New York, pp. 189-222 (1982)
- [249] SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, Version 9.1. Cary NC: SAS Institute Inc. (1999)
- [250] Satterfield, J.H.; Sesser, L.I.; Saul, R.E.; Cantwell, D.P.:
EEG aspects in the diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction. *Ann. NY Acad. Sci.* 205, 274-282 (1973)
- [251] Schadé, J.P.; van Groeningen, W.B.:
Structural organization of the human cerebral cortex. 1. Maturation of the middle frontal gyrus. *Acta Anat.* 47, 74-111 (1961)

- [252] Schanz, M.:
Anwendung der Theorie des deterministischen Chaos auf die Analyse komplexer Systeme, insbesondere physiologischer. Diplomarbeit vom 27. September 1989, ausgeführt am Institut für Theoretische Physik und Synergetik der Universität Stuttgart
- [253] Schenk, G.K.:
Die Quantifizierung des EEG mittels der vektoriellen Iterationstechnik, einer Simulationsmethode der visuellen Analyse. In: Beiträge zum Symposium "Die Quantifizierung des EEG" (Hrsg.: G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 307-342 (1973)
- [254] Scheuler, W.; Rappelsberger, P.; Schmatz, F.:
Periodicities of the alpha sleep pattern. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 70, 70P-71P (1988)
- [255] Scheuler, W.; Rappelsberger, P.; Schmatz, F.; Pastelak-Price, C.; Petsche, H.; Kubicki, S.:
Periodicity analysis of sleep EEG in the second and minute ranges – example of application in different alpha activities in sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 76, 222-234 (1990)
- [256] Schienle, A.; Stark, R.; Vaitl, D.:
Sferics provoke changes in EEG power. *Int. J. Neurosci.* 107, 87-102 (2001)
- [257] Schirm, H.; Sadowsky, K.; Faus-Keßler, Th.:
Münchener Pädiatrische Längsschnittstudie. Gustav Fischer, Stuttgart, New York (1986)
- [258] Schlack, H.G.; Schmidt-Schuh, H.:
Neurophysiological and behaviour changes during mental work in children with Downs' syndrome. *Neuropädiatrie* 8, 374-386 (1977)
- [259] Schmid, R.G.:
Zur Differenzierung zerebraler Störungen mittels automatischer EEG-Analyse am Beispiel des Down-Syndroms. Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München (1984)
- [260] Schmid, R.G.; Tirsch, W.; Rappelsberger, P.; Weinmann, H.-M.; Pöppel, S.J.:
Comparative coherence studies in healthy volunteers and Down's syndrome patients from childhood to adult age. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 83, 112-123 (1992)
- [261] Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.:
Klinische Elektroenzephalographie des Kindes- und Jugendalters. Ein Atlas der EEG-Aktivität: Altersbezogene Normkurven und Pathologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 287 Seiten (1995)

- [262] Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.:
Correlation of developmental neurological findings with spectral analytical EEG evaluations in pre-school age children. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 103, 516-527 (1997)
- [263] Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.; Sadowsky, K.; Weinmann, H.-M.:
Spektralanalytische Untersuchungen bei neuromotorischen Auffälligkeiten – eine Vergleichende Studie an 536 Kindern. *Z. EEG-EMG* 16, 43 (1985)
- [264] Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Scherb, H.:
Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in school-age children. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1647-1656 (2002)
- [265] Schmid, R.G.; Weinmann, H.-M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.:
Z-transformed EEG power spectra of children with Down syndrome vs a control group. *Neuropediatrics* 16(4), 218-224 (1985)
- [266] Schneider, I.; Tirsch, W.S.; Faus-Keßler, T.; Becker, L.; Kling, E.; Busse, R.-L. A.; Fuchs, H.; Gailus-Durner, V.; Englmeier, K.-H.; Hrabé de Angelis, M.; Klopstock, T.:
Systematic, standardized and comprehensive neurological phenotyping of inbred mice strains in the German Mouse Clinic. *J. Neurosci. Meth.* 157, 82-90 (2006)
- [267] Schulte, F.J.; Bell, E.F.:
Bioelectric brain development. An atlas of EEG power spectra in infants and young children. *Neuropädiatrie* 4, 30-45 (1973)
- [268] Schuster, H.G.:
Deterministic Chaos: An Introduction. VCH, Weinheim (1984)
- [269] Schweiger, H.G.:
Die biologische Uhr, circadiane Organisation der Zelle. *Arzneimittelforschung* 27, 202-208 (1977)
- [270] Sebestyen, G.S.:
Decision Making Processes in Pattern Recognition. Macmillan, New York (1962)
- [271] Shannon, C.E.; Weaver, W.:
The Mathematical Theory of Communication. University of Illinois Press, Chicago, IL (1948)
- [272] Shaw, J.C.; O'Connor, K.; Ongley, C.:
EEG coherence as a measure of the cerebral functional organisation. In: *Architectonics of the Cerebral Cortex* (Eds.: M.A.B. Brazier, H. Petsche). IBRO Monograph Series 3, Raven Press, New York, pp. 245-256 (1978)

- [273] Shaw, R.S.:
The Dripping Faucet as a Model Chaotic System. Ariel Press, Santa Cruz, CA (1984).
- [274] Skinner, J.E.; Molnar, M.:
Event-related dimensional reductions in the primary auditory cortex of the conscious cat are revealed by new techniques for enhancing the non-linear dimensional algorithms. *Int. J. Psychophysiol.* 34, 21-35 (1999)
- [275] Smith, J.; Probst, W.; Schuh, H.:
A computer analysis of the aperiodic amplitude-interval parameters of the electroencephalogram. *EDV in Medizin und Biologie* 1, 8-15 (1973)
- [276] Smith, J.R.; Negin, M.; Nevis, A.H.:
Automatic analysis of sleep electroencephalograms by hybrid computation. *IEEE Trans. Systems Science and Cybernetics SSC-5*, 278-284 (1969)
- [277] Somsen, R.J.; van't Klooster, B.J.; van der Molen, M.W.; van Leuwen, H.M.; Licht, R.:
Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biol. Psychol.* 44(3), 187-209 (1997)
- [278] Spehr, W.:
Spectral analysis and Hjorth's EEG descriptors; data selection and data concentration in comparative studies. In: *Quantitative Analysis of the EEG. Methods and Applications* (Eds.: M. Matejcek, G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 45-56 (1976)
- [279] Steriade, M.; Gloor, P.; Llinas, R.R.; Lopes da Silva, F.H.; Mesulam, M.M.:
Basic report on cerebral rhythmic activities. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 76, 481-508 (1990)
- [280] Strogatz, S.H.:
Exploring complex networks. *Nature* 410 (2001) 268-276
- [281] Suetsugu, M.; Mehraein, P.:
Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome. A quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.* 50, 207-210 (1980)
- [282] Szentágothai, J.; Erdi, P.:
Self-organization in the nervous system. *J. Soc. Biol. Struct.* 12, 367-384 (1989)
- [283] Takens, F.:
Detecting strange attractors in turbulence. In: *Dynamical Systems and Turbulence* (Eds.: D.A. Rand, L.S. Young). *Lecture Notes in Mathematics*, Vol. 898, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 365-381 (1981)

- [284] Terzano, M.G.; Parrino, L.; Spaggiari, M.C.:
The cyclic alternating pattern sequences in the dynamic organization of sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 69, 437-447 (1988)
- [285] The NAG Fortran Library. Numerical Algorithms Group Ltd, Oxford, UK (2006)
- [286] Theiler, J.:
Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Phys. Rev. A* 34(3), 2427-2432 (1986)
- [287] Theiler, J.:
Estimating fractal dimension. *J. Opt. Soc. Am. A* 7 (6), 1055-1073 (1990)
- [288] Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Perz, S.; Scherb, H.; Sommer, G.:
Inverse covariation of spectral density and correlation dimension in cyclic EEG dynamics of the human brain. *Biol. Cybern.* 82, 1-14 (2000)
- [289] Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Pöpl, S.J.:
Computer-aided detection of temporal patterns in human CNS dynamics. In: *Progress in Computer-Assisted Function Analysis* (Eds.: J.L. Willems, J.H. van Bommel, J. Michel). Elsevier, Amsterdam, pp. 109-118 (1988)
- [290] Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Radmacher, M.; Pöpl, S.J.:
Correlation between spectral density and fractal dimensionality in cyclic CNS dynamics. In: *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics* (Eds.: I. Dvořák, A.V. Holden). Manchester University Press, Manchester, pp. 387-404 (1991)
- [291] Tirsch, W.S.; Lechle, M.; Michels, P.; Mann, H.; Weinmann, H.-M.; Müllner, E.:
Comparison of separability of interval amplitude, spectral and autoregression features by means of computer allocation rules for EEG in early childhood with respect to age-adequate development. In: *Proceedings of 9th International Congress of Electroenceph. and clin. Neurophysiol* (Eds.: M.A.B. Brazier, P. Buser). Elsevier, Amsterdam, pp. 570-571 (1977)
- [292] Tirsch, W.S.; Müllner, E.:
Eine EEG-Analysemitode mit stufenweiser, kontinuierlicher Intervall-Amplitudenvermessung. *EDV in Medizin und Biologie* 13(3), 65-78 (1982)
- [293] Tirsch, W.S.; Stude, Ph.; Scherb, H.; Keidel, M.:
Temporal order of nonlinear dynamics in human brain. *Brain Res. Rev.* 45, 79-95 (2004)
- [294] Tirsch, W.S.; Ulbert, V.; Pöpl, S.J.:
Quantitative computerized evaluation of short-term EEG changes for automatic calculation of vigili-somnograms. In: *Biotelemetry VIII* (Eds.: H.P. Kimmich, H.-J. Klewe). Döring-Verlag, Braunschweig, pp. 447-452 (1984)

- [295] Townsend, J.T.:
Serial vs parallel processing. *Psychol. Sci.* 1, 46-54 (1990)
- [296] Treisman, M.:
Temporal rhythms and cerebral rhythms. In: *Timing and Time Perception* (Eds.: J. Gibbon, L. Allan). *Ann. NY Acad. Sci.* 423, pp. 542-565 (1984)
- [297] Trepel, M.:
Neuroanatomie: Struktur und Funktion, 2. Auflage. Urban und Fischer Verlag (1999)
- [298] Tukey, J.W.:
Mathematics 596: An Introduction to the Frequency Analysis of Time Series. In: *The Collected Works of J.W. Tukey, Vol. 1, Time Series: 1949-1964* (Ed.: J.A. Brillinger). *Wadsworth Statistics/Probability Series, Wadsworth Advanced Books & Software*, Belmont, CA, pp. 503-650 (1984)
- [299] Uoashi, T.:
The electroencephalogram in cases with Down's syndrome. *Bull. Osaka Med. Sch.* 16, 1-22 (1970)
- [300] Vassilevsky, N.N.; Aleksanian, Z.A.:
The adaptive regulation of vegetative functions. *Phiziol. Zh. SSSR* 7, 948-952 (1982)
- [301] Von Stein, A.; Rappelsberger, P.; Filz, O.; Petsche, H.:
EEG-Korrelate bildlicher Vorstellung: eine Amplituden- und Kohärenzuntersuchung. *Z. EEG-EMG* 24, 217-224 (1993)
- [302] Walker, B.B.; Walker, J.M.:
Phase relationship between carotid pressure and ongoing electrocortical activity. *Int. J. Psychophysiol.* 1, 65-73 (1983)
- [303] Walter, D.O.; Rodes, J.M.; Brown, D.; Adey, W.R.:
Comprehensive spectral analysis of human EEG generators in posterior cerebral regions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 20, 224-237 (1966)
- [304] Watase, K.; Zoghbi, H.Y.:
Modelling brain diseases in mice: the challenges of design and analysis. *Nat. Rev. Genet.* 4, 296-307 (2003)
- [305] Weinmann, H.M.:
Das EEG. Folge 1: Biologische Entwicklung des Hirnstrombildes. *Fortschr. Med.* 87, 1289-1291 (1969)

- [306] Welch, P.D.:
The use of Fast Fourier Transformation for the estimation of power spectra. A method based on time averaging over short modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoustics* AU-15, 70-73 (1967)
- [307] Westfall, P.H.; Young, S.S.:
Resampling-based multiple Testing. John Wiley & Sons, New York (1993)
- [308] Whitney, H.:
Differentiable manifolds. *Ann. Math.* 37, 645-680 (1936)
- [309] Wiener, N.:
The Extrapolation, Interpolation, and Smoothing of Stationary Time Series with Engineering Applications. John Wiley & Sons, New York (1949)
- [310] Winfree, A.T.:
Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators. *J. Theor. Biol.* 16, 15-42 (1967)
- [311] Wishard, D.:
Clustan: User manual. London: University College (1977)
- [312] Wright, J.J.; Kydd, R.R.; Lees, G.J.:
State-changes in the brain viewed as linear steady-states and non-linear transitions between steady-states. *Biol. Cybern.* 53, 11-17 (1985)
- [313] Wuttke, W.; Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.:
Circulating hormones, EEG and performance in psychological tests in women with and without oral contraceptiva. *Psychoneuroendocrino.* 1(2), 141-151 (1975)
- [314] Wuttke, W.; Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.:
Hormonal profiles and variations of the EEG and of performances in psychological tests in women with spontaneous menstrual cycles and under oral contraceptives. In: *Psychotropic Action of Hormones* (Eds.: T.M. Itil, G. Laudahn, W.M. Herrmann). Spectrum Publications, New York, pp. 169-182 (1976)
- [315] Zetterberg, L.H.:
Estimation of parameters for a linear difference equation with application to EEG analysis. *Math. Biosci.* 5, 227-235 (1969)
- [316] Zetterberg, L.H.:
Recent advances in EEG data processing. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* (34), 19-36 (1979)

Danksagung

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Karl-Hans Englmeier, kommissarischer Leiter des Institutes für Medizinische Informatik des GSF-Forschungszentrums in München-Neuherberg, der mir zahlreiche wertvolle Hinweise gegeben und durch seine Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ronald G. Schmid, Vorstand des Sozialpädiatrischen Zentrums Inn-Salzach, der als klinischer Kooperationspartner im Rahmen der Münchener Pädiatrischen Längsschnittstudie und der Folgestudien die analogen EEG-Daten zur Verfügung stellte und für fachliche Fragen immer ein offenes Ohr hatte.

Weiterhin danke ich den zahlreichen klinischen Kooperationspartnern, die aufgrund ihrer Fragestellungen und Ideen zu dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Matthias Keidel, Chefarzt der Klinik für Neurologie am Bezirkskrankenhaus Bayreuth nennen, der mich auf die Möglichkeit einer retrospektiven, kumulativen Arbeit aufmerksam machte. Darüber hinaus stand er mir jederzeit für methodische und inhaltliche Fragen zur Verfügung. Deshalb möchte ich mich ganz besonders bei ihm für die fruchtbare, langjährige Zusammenarbeit und für die vielen wertvollen Anregungen und interessanten Diskussionsbeiträge in Hinblick auf die biokybernetischen Interpretationen der elektrophysiologischen Phänomene bedanken. In diesem Zusammenhang gilt mein besonderer Dank auch Herrn Dr. med. Volker Ulbert, mit dem ich eine gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Vigilanzforschung hatte und der durch sein Engagement zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Großen Dank schulde ich weiterhin Herrn Prof. Dr.-Ing. Gert Hauske vom Lehrstuhl für Nachrichtentechnik der Technischen Universität München, der mich bei meinem wissenschaftlichen Werdegang immer förderte, begleitete und mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand. Ihm verdanke ich zahlreiche inhaltliche Anregungen um den biokybernetischen Aspekt dieser Arbeit nicht aus dem Auge zu verlieren.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Hagen Scherb vom GSF-Institut für Biomathematik und Biometrie, der mich insbesondere bei den mathematisch-statistischen Fragestellungen mit fachlicher Kompetenz und großem Verständnis unterstützt und beraten hat. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihm für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Herrn PD Dr. rer. nat. Michael Schanz vom IPVS-Institut der Universität Stuttgart möchte ich für die freundliche Beratung bei Fragen zur Chaosanalyse danken.

Zum Schluss danke ich Frau Imke Tiemann und Herrn Dipl.-Math. Johannes Tritschler, beide vom GSF-Rechenzentrum, sowie Herrn Dr. Markus Siebert für die Hilfe und Unterstützung bei der graphischen Gestaltung und dem Layout meiner Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Werner Tirsch
Geburtsdatum	25. September 1943
Geburtsort	Görkau/Sudetenland
Nationalität	Deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Kind
Eltern	Vater: Erich Tirsch, Konstruktionsingenieur Mutter: Ilse Tirsch, Lehrerin

Schulbildung

1949 – 1953	Grundschule Tutzing/Starnberger See
1953 – 1962	Klenze-Gymnasium München
1962	Abitur

Hochschulstudium

1962 – 1969	Elektrotechnik, Fachrichtung Nachrichtentechnik an der Technischen Hochschule München
1969	Hauptdiplom

Beruflicher Werdegang

1970 – 1972	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Abt. für Neurophysiologie)
Seit 1972	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am GSF-Institut für Medizinische Informatik in München-Neuherberg. Mitarbeit und Federführung bei diversen interdisziplinären Forschungsprojekten, z.B. mit dem Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians- Universität München

Publikationen

Erstautor:

1. Tirsch, W.S.; Lechle, M.; Michels, P.; Mann, H.; Weinmann, H.-M.; Müllner, E.: Comparison of separability of interval amplitude, spectral and autoregression features by means of computer allocation rules for EEG in early childhood with respect to age-adequate development. In: Proceedings of 9th International Congress of Electroenceph. and clin. Neurophysiol (Eds.: M.A.B. Brazier, P. Buser). Elsevier, Amsterdam, pp. 570-571 (1977)
2. Tirsch, W.S.; Müllner, E.: A method of EEG analysis by stepwise continuous interval-amplitude measurement. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 42, 434P (1977)
3. Tirsch, W.S.; Michels, P.; Müllner, E.; Pöpl, S.J.; Sadowsky, K.; Wegener, H.; Weinmann, H.-M.: Automatic recognition of sex-specific differences in the EEG of early childhood. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 52, 41P (1981)
4. Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.; Sadowsky, K.: Vergleich der Klassifikationsraten der linearen, schrittweisen Diskriminanzanalyse mit einer Zufallsklassifikation, angewandt auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede des kindlichen EEGs. In: Schriftenreihe der Österreichischen Computergesellschaft, Medizinische Informatik (Hrsg.: K.P. Adlassnig, W. Dorda, G. Grabner). Oldenbourg-Verlag, Wien - München, pp. 352 (1981)
5. Tirsch, W.S.; Müllner, E.: Eine EEG-Analysemethode mit stufenweiser, kontinuierlicher Intervall-Amplitudenvermessung. *EDV in Medizin und Biologie* 13(3), 65-78 (1982)
6. Tirsch, W.S.; Ulbert, V.; Pöpl, S.J.: Quantitative computerized evaluation of short-term EEG changes for automatic calculation of vigilosomnograms. In: *Biotelemetry VIII* (Eds.: H.P. Kimmich, H.-J. Klewe). Döring-Verlag, Braunschweig, pp. 447-452 (1984)
7. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Keidel, W.D.; Pöpl, S.J.: Methodische Aspekte der Spektralanalyse, insbesondere der "running" Kohärenz, in der Biosignalverarbeitung. *Z. EEG-EMG* 18, 140 (1987)
8. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Pöpl, S.J.: Computer-aided detection of temporal patterns in human CNS dynamics. In: *Progress in Computer-Assisted Function Analysis* (Eds.: J.L. Willems, J.H. van Bommel, J. Michel). Elsevier, Amsterdam, pp. 109-118 (1988)

9. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Radmacher, M.; Pöpl, S.J.:
Correlation between spectral density and fractal dimensionality in cyclic CNS dynamics. In: *Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnostics* (Eds.: I. Dvorak, A.V. Holden). Manchester University Press, Manchester, pp. 387-404 (1991)
10. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Sommer, G.:
Time order of brain chaos. In: *Viability of mathematical models in the social and behavioural sciences* (Eds.: M.A. Croon, F.J.R. van de Vijver). Swets & Zeitlinger, Lisse, pp. 55-97 (1994)
11. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Siebert, M.; Perz, S.; Doktor, L.; Diener, H.C.:
Nichtlineare Analyse der Herzfrequenz zur Objektivierung kardio-autonomer Dysfunktion. *Biomedizinische Technik* 43 (3), 145-148 (1998)
12. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Perz, S.; Scherb, H.; Sommer, G.:
Evidence of inverse covariation between alpha power and correlation dimension in human brain dynamics. In: *Chaos in Brain ? Proceedings of the 1999 Workshop* (Eds.: K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger, C.E. Elger). World Scientific, London, pp. 271-274 (2000)
13. Tirsch, W.S.; Keidel, M.; Perz, S.; Scherb, H.; Sommer, G.:
Inverse covariation of spectral density and correlation dimension in cyclic EEG dynamics of the human brain. *Biol. Cybern.* 82, 1-14 (2000)
14. Tirsch, W.S.; Stude, Ph.; Scherb, H.; Keidel, M.:
Temporal order of nonlinear dynamics in human brain. *Brain Research Reviews* 45, 79-95 (2004)

Co-Autor:

1. Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Müllner, E.; Brugger, P.:
Testing computer allocation rules for automatic EEG classification. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 34, 779 (1973)
2. Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.; Wutke, W.:
Veränderungen im EEG und im Leistungsbereich während des Menstrualzyklus bei Frauen mit und ohne orale Kontrazeptiva. In: *Bericht über den 29. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Salzburg/Österreich, 1974* (Hrsg.: W.H. Track). Verlag für Psychologie Hogreve, Göttingen, pp. 144-146 (1975)
3. Wutke, W.; Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.:
Circulating hormones, EEG and performance in psychological tests in women with and without oral contraceptiva. *Psychoneuroendocrino.* 1(2), 141-151 (1975)

4. Wuttke, W.; Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.:
Changes in the EEG during menstrual cycle of women with and without oral contraceptives. *Prog. Brain. Res.* 42, 322 (1975)
5. Mathieu, M.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Multichannel on-line EEG-analysis by means of an autoregressive model, with applications. In: *Quantitative Analysis of the EEG. Methods and Applications* (Eds.: M. Matejcek, G.K. Schenk). AEG-Telefunken, Konstanz, pp. 475-486 (1976)
6. Creutzfeldt, O.; Arnold, P.; Becker, D.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.; Wilhelm, H.; Wuttke, W.:
EEG-changes during the spontaneous and controlled menstrual cycles and their correlation with psychological performance. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 40, 113-131 (1976)
7. Wuttke, W.; Arnold, P.; Becker, D.; Creutzfeldt, O.; Langenstein, S.; Tirsch, W.S.:
Hormonal profiles and variations of the EEG and of performances in psychological tests in women with spontaneous menstrual cycles and under oral contraceptives. In: *Psychotropic Action of Hormones* (Eds.: T.M. Itil, G. Laudahn, W.M. Herrmann). Spectrum Publications, New York, pp. 169-182 (1976)
8. Pöpl, S.J.; Kernchen, W.; Gstettner, K.; Tirsch, W.S.:
Ein zentrales System zur medizinischen Analog-Datenerfassung. In: *Interaktive Datenverarbeitung in der Medizin - Bericht über die 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Dokumentation, Informatik und Statistik, Heidelberg* (Hrsg.: C. Wagner, C.O. Köhler). Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, pp. 237 (1976)
9. Lechle, M.; Pöpl, S.J.; Michels, P.; Tirsch, W.S.; Mann, H.; Weinmann, H.-M.; Müllner, E.:
Computer-aided analysis for brain dysfunction in infancy and early childhood. A five year follow-up study. In: *MEDINFO 77* (Eds.: D.B. Shires, H. Wolf). North Holland Publishing Company, Amsterdam-New York-Oxford, pp. 763-767 (1977)
10. Mann, H.; Pöpl, S.J.; Michels, P.; Lechle, M.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Münchener pädiatrische Längsschnittstudie: Früherkennung entwicklungsgefährdender Störungen mittels Vorsorgeuntersuchungen. In: *Beschreibung und erste Ergebnisse des Teilvorhabens 'EEG- Untersuchungen'*. BPT-Bericht 9/78. Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München-Neuherberg, Bereich Projektträgerschaften (1978)
11. Pöpl, S.J.; Michels, P.; Tirsch, W.S.; Lechle, M.; Mann, H.; Weinmann, H.-M.; Müllner, E.:
Ansätze zur maschinellen Erkennung der altersgemäßen Entwicklung des kindlichen EEGs im Rahmen einer 5-Jahres-Längsschnittstudie. *Sitzungsbericht der 23. Jahrestagung der Deutschen EEG-Gesellschaft, Göttingen. Z. EEG-EMG* 1, 38 (1979)

12. Lechle, M.; Mann, H.; Michels, P.; Müllner, E.; Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Ansätze zur maschinellen Erkennung der altersgemäßen Entwicklung des kindlichen EEGs im Rahmen einer 5-Jahres-Längsschnittstudie. *Neuropediatrics* 11(4), 303-322 (1980)
13. Sadowsky, K.; Müllner, E.; Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Evaluation of normative EEG-spectral parameters in normal children. A five-year follow-up study. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 52, S27 (1981)
14. Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.:
Ein Echtzeitsystem zur automatischen EEG-Schlafstadienklassifikation. In: *Informatik-Fachberichte, Modelle und Strukturen* (Hrsg.: B. Radig). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 395-402 (1981)
15. Sadowsky, K.; Michels, P.; Müllner, E.; Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Wegener, H.; Weinmann, H.-M.:
Comparison of 3 methods of automatic EEG analysis regarding redundancy rates. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 52, 40P (1981)
16. Müllner, E.; Tirsch, W.S.:
Das Seriellogramm - ein Programmsystem zur Quantifizierung der Dynamik von EEG-Änderungen vom Kurzzeit- bis in den Langzeitbereich. *EDV in Medizin und Biologie* 13 (4), 97-109 (1982)
17. Sadowsky, K.; Weinmann, H.-M.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.; Schmid, R.G.:
Die Entwicklung des kindlichen Elektroenzephalogramms. Vergleich visueller und maschineller Auswertung. *Z. EEG-EMG* 14, 134-142 (1983)
18. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Sadowsky, K.; Weinmann, H.-M.; Pöpl, S.J.:
Comparison of EEG spectral analysis in the first 5 years of life in normal children with Down's syndrome. In: *Bulletin de la Societe des Sciences Medicales du Grand-Duché de Luxembourg* 120, pp. 45-46 (1983)
19. Schmid, R.G.; Weinmann, H.-M.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.; Steenpass, C.; Schaeffer, J.B.:
Comparison of EEGs of normal children and children with Down's syndrome by means of z-transformed spectral parameters. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 58, 98P (1984)
20. Schmid, R.G.; Weinmann, H.-M.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Z-transformed EEG power spectra of children with Down syndrome vs a control group. *Neuropediatrics* 16(4), 218-224 (1985)
21. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.; Sadowsky, K.; Weinmann, H.-M.:
Spektralanalytische Untersuchungen bei neuromotorischen Auffälligkeiten – eine Vergleichende Studie an 536 Kindern. *Z. EEG-EMG* 16, 43 (1985)

22. Keidel, M.; Keidel, W.D.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Possible central oscillators synchronizing brain waves and muscle oscillations in man ? J. Interdiscipl. Cycle Res. 16(4), 269-270 (1986)
23. Sadowsky, K.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.; Schmid, R.; Pöpl, S.J.:
Zur Genetik der EEG-Entwicklung am Beispiel von Zwillingsuntersuchungen. Z. EEG-EMG 17, 98 (1986)
24. Pöpl, S.J.; Tirsch, W.S.; Sadowsky, K.; Schmid, R.; Weinmann, H.-M.:
Entwicklung des kindlichen EEGs bis 5 Jahre. Ergebnisse einer quantitativ ausgerichteten Längsschnittstudie. Z. EEG-EMG 17, 98 (1986)
25. Schmid, R.; Weinmann, H.-M.; Sadowsky, K.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Untersuchung der EEG-Entwicklung bei Gesunden und beim Down-Syndrom mit Hilfe der Spektralanalyse. Z. EEG-EMG 17, 99 (1986)
26. Keidel, M.; Flick, Th.; Tirsch, W.S.:
Abnormal vibromyogram spectra in motor disorder. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 66, S122 (1987)
27. Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöpl S.J.:
Possible central oscillators synchronizing brain waves and muscle oscillators in man ? In: Chronobiology and Chronomedecine - Basic Research and Applications (Eds.: G. Hildebrandt, R. Moog, F. Raschke). Peter Lang, Frankfurt, pp. 202-208 (1987)
28. Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöpl S.J.:
Studying temporal order in human CNS by means of 'running' frequency and coherence analysis. In: Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems (Eds.: L. Rensing, U. an der Heiden, M.C. Mackey). Springer Series in Synergetics 36, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 69-78 (1987)
29. Keidel, M.; Keidel, W.D.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Spektralanalytisch ermittelte Amplituden-Periodizität von Tremor- und Muskel-schwingung und EEG. Z. EEG-EMG 18, 141 (1987)
30. Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöpl S.J.:
Amplitude cycles of tremor, muscle oscillations and EEG by means of 'running' requency analysis. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 69, 14P (1988)
31. Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Methodological aspects of 'running' coherence and power spectra in human CNS. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 69, 14P (1988)
32. Keidel, M.; Mayer-Kress, G.; Tirsch, W.S.; Pöpl, S.J.:
Chaos-Analyse von Tremor und Muskelschwingung. Z. EEG-EMG 19, 200, (1988)

33. Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Roos, R.; Pöppel, S.J.:
Stereoskopische Vektor-Darstellung triaxial registrierter Tremor- und Muskel-
schwingungen. *Z. EEG-EMG* 19, 200, (1988)
34. Keidel, M.; Mayer-Kress, G.; Tirsch, W.S.; Flick, Th.; Pöppel, S.J.:
Characterisation of chaotic dynamics in human vibratory output. *Electroenceph.
clin. Neurophysiol.* 70, 59P (1988)
35. Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Roos, R.; Pöppel, S.J.:
Stereoscopic vector-imaging of triaxially recorded muscle vibrations. *Electroen-
ceph. clin. Neurophysiol.* 70, 59P (1988)
36. Mayer-Kress, G.; Yates, F.E.; Benton, L.; Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.;
Geist, K.:
Dimensional analysis of nonlinear oscillations in brain, heart and muscle. *Math.
Biosciences* 90, 155-182 (1988)
37. Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.:
Psychophysiological aspects of motor-related brain activity. *J. Psychophysiol.* 3(3),
308-309 (1989)
38. Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.; Radmacher, M.:
Novel approaches in tremor analysis. *Neurology India* 37, 72 (1989)
39. Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Pöppel, S.J.:
Circa minute rhythm in human vibratory output. *Naturwissenschaften* 76, 576-577
(1989)
40. Keidel, M.; Keidel, W.-D.; Tirsch, W.S.; Pöppel S.J.:
Temporal pattern with circa 1-minute cycles in the running coherence function
between EEG and VMG in man. *J. Interdiscipl. Cycle Res.* 21(1), 33-50 (1990)
41. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Rappelsberger, P.; Weinmann, H.-M.; Pöppel, S.J.:
Comparative coherence studies in healthy volunteers and Down's syndrome patients
from childhood to adult age. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 83, 112-123 (1992)
42. Bax, R.; Czetztritz, v.G.; Eckardt, T.; Weinmann, H.-M.; Keidel, M.; Tirsch, W.S.:
Amplitude cycles in the EEG of premature infants during quiet sleep by means of
'running' frequency analysis. *J. Neurol.* 239, Suppl. 2, S36 (1992)
43. Eckardt, T.; Czetztritz, v.G.; Bax, R.; Keidel, M.; Tirsch, W.S.; Weinmann, H.-M.:
Simultaneous changes of the periodic breathing cycle duration and the EEG rhyth-
micity of preterm infants. *J. Neurol.* 239, Suppl. 2, S36 (1992)
44. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.:
Klinische Elektroenzephalographie des Kindes- und Jugendalters. Ein Atlas der
EEG-Aktivität: Altersbezogene Normkurven und Pathologie. Springer, Berlin-
Heidelberg-New York, 287 Seiten (1995)

45. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.:
EEG-Diagnostik - Von der visuellen Befundung zur Computeranalyse.
Monatszeitschrift Kinderheilkunde 145, 946-959 (1997)
46. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.:
Correlation of developmental neurological findings with spectral analytical EEG
evaluations in pre-school age children. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 103,
516-527 (1997)
47. Schmid, R.G.; Tirsch, W.S.; Scherb, H.:
Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in
school-age children. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1647-1656 (2002)
48. Schneider, I.; Tirsch, W.S.; Faus-Keßler, T.; Becker, L.; Kling, E.; Busse, R.-L. A.;
Fuchs, H.; Gailus-Durner, V.; Englmeier, K.-H.; Hrabé de Angelis, M.; Klopstock,
T.:
Systematic, standardized and comprehensive neurological phenotyping of inbred
mice strains in the German Mouse Clinic. *J. Neurosci. Meth.* 157, 82-90 (2006)