

# ”Entwicklung, Testung und Anwendung von Verfahren zur nichtlinearen Analyse von kortikalen Aktivierungs- und Deaktivierungsmustern im EEG”

## Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung  
der Technischen Universität Ilmenau

von Dipl.-Math. Karin Schwab

geboren am 18. Juni 1967 in Greifswald

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. J. Haueisen
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. H. Witte
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. E. Schlußner

Tag der Einreichung: 20.02.2008

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 03.06.2008

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2007000429

# Kurzfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung zweier zeitvarianter nichtlinearer Verfahren (1) zur Quantifizierung der nichtlinearen Stabilität und (2) zur Detektion und Quantifizierung von quadratischen Phasenkopplungen (QPC). Ausgangspunkt der methodischen Entwicklung zur nichtlinearen Stabilität war die zeitinvariante Schätzung des größten Lyapunovexponenten. Diese wurde auf eine punktweise Betrachtung adaptiert und eine Optimierung der für die Schätzung wesentlichen Parameter mittels Simulationen und realer Daten vorgenommen. Nichtlineare Signalanteile in den untersuchten Daten wurde mittels eines Nichtlinearitätstestes unter Nutzung surrogater Daten quantifiziert. Ausgangspunkt der methodischen Entwicklung zur Quantifizierung von QPC war die zeitinvariante, parametrische Schätzung des Bisppektrums. Der Übergang zu einer zeitvarianten Schätzung erfolgte über die Bestimmung von AR-Parametern mit dem "recursive instrumental variable" Algorithmus. Die Optimierung der für diese Schätzung relevanten Parameter erfolgte über einen zweidimensionalen Ansatz mittels datengetriebener Simulationen. Das Ziel der Untersuchungen des EEGs (bzw. ECoGs) war die gemeinsamen Anwendung beider Verfahren. Untersucht wurden Schlafmuster sowie die Auswirkungen vibroakustischer Stimulationen (VAS) im fetalen ECoG, Burst-Interburst-Muster (BIM) im neonatalen EEG und Burst-Suppression-Muster (BSM) im EEG von sedierten Patienten. Die Analyse des fetalen ECoGs konnte das Auftreten zyklischer ECoG-Aktivität schon ab einem sehr frühen Gestationsalter zeigen und wesentlich zum Grundverständnis der zeitlichen Abfolge der Entwicklung von Schlafstadien beitragen. Im ECoG während VAS konnte eine Arousalreaktion während des NREM-Schlafes festgestellt und durch den Zeitverlauf des Parameters für die Kennzeichnung der nichtlinearen Stabilität quantifiziert werden. Durch die Analyse des neonatalen EEGs während BIM konnte ein 10-Sekunden-Rhythmus des QPC-Verlaufs nachwiesen werden. Im EEG der sedierten Patienten während BSM konnten hohe QPC-Werte detektiert und zeitlich quantifiziert werden. Die gemeinsame Anwendung beider nichtlinearer Verfahren konnte dabei entscheidend zum Erkenntnisgewinn beitragen und ergänzend bei der Interpretation der Ergebnisse eingesetzt werden.

**Schlüsselwörter:** zeitvariante nichtlineare Stabilität, zeitvariantes parametrisches Bisppektrum, fetales ECoG, Burst-Interburst-Muster, Burst-Suppression-Muster

## Abstract

The aim of this work was the development of two different time-variant nonlinear methods (1) to quantify the nonlinear stability and (2) to detect and quantify quadratic phase couplings (QPC). Starting point of the methodical investigation of the nonlinear stability was the time-invariant estimation of the largest Lyapunov exponent, which was adapted on a pointwise investigation. An optimization of critical parameter of this estimation was performed using simulations and real data. Nonlinear portions of the investigated data were detected by a test of nonlinearity using a surrogate data approach. Starting point of the methodical investigation of QPC was the time-invariant, parametric estimation of the bispectrum. The time-variant approach was carried out by an estimation of AR-parameters using the "recursive instrumental variable" algorithm. The optimization of critical parameters of the estimation occurred by data-driven simulations. A two-dimensional approach of optimization was used. The aim of the practical investigation of the EEG (and ECoG, respectively) was the combined application of both methods. Sleep pattern and the effect of vibroacoustic stimulations (VAS) in the fetal ECoG, burst-interburst pattern (BIP) in the neonatal EEG and burst-suppression pattern (BSP) in the EEG of sedated patients were examined. The analysis of the fetal ECoG showed the occurrence of cyclic ECoG activity already at a very young gestational age and contributed essentially to the understanding of the time course of the development of characteristic sleep states. VAS during NREM sleep caused an arousal reaction in the fetal ECoG. The time-course of this arousal could be quantified by the nonlinear stability. Investigating the neonatal EEG during BIP, the existence of a 10-seconds rhythmicity in the time-course of QPC could be proven. High QPCs in the EEG of the sedated patients during BSP could be detected and quantified in its time course. The combined application of both nonlinear methods was able to contribute fundamentally to the amount of findings and could be utilized complementary in the interpretation of the results.

**keywords:** time-variant nonlinear stability, time-variant parametric bispectrum , fetal ECoG, Burst-Interburst-Pattern, Burst-Suppression-Pattern

# Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena. An dieser Stellen möchte ich all denen danken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere danke ich

- Herrn Prof. Dr. Ing. habil J. Haueisen (Institut für Biomedizinische Technik und Informatik, Technische Universität Ilmenau) für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit,
- Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil H. Witte (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich-Schiller-Universität Jena) für die intensive inhaltliche Betreuung der Arbeit, insbesondere auf dem Gebiet der Methodenentwicklung,
- Herrn PD Dr. med. habil M. Eiselt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich-Schiller-Universität Jena) für die Bereitstellung der befundeten neonatalen EEG-Daten und die Unterstützung bei der Untersuchung dieser Daten und der physiologischen Diskussion der Ergebnisse,
- Herrn PD Dr. med. habil M. Schwab (Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena) für die Bereitstellung der fetalen ECoG-Daten und die Unterstützungen bei deren Analyse und der intensiven Diskussion zur Interpretation der Ergebnisse,
- Herrn Dr. med. C. Schelenz (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena) für die Bereitstellung der befundeten klinischen Daten und die medizinische Betreuung der Untersuchungen in der Intensivtherapie.

Großer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Physiologischer und klinischer Hintergrund</b>	<b>10</b>
2.1	Kortikale Aktivierung und Deaktivierung im EEG . . . . .	10
2.1.1	Schlafstadienentwicklung und fetale Arousalreaktionen im fetalen ECoG . . . . .	10
2.1.2	Schlafstadien und Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG . . .	12
2.1.3	Burst-Suppression-Muster im EEG . . . . .	13
<b>3</b>	<b>Stand der Forschung und Technik</b>	<b>14</b>
3.1	Zeitvariante lineare und nichtlineare Signalanalyse . . . . .	14
3.1.1	Nichtlineare chaotische Dynamik - Komplexitäts- und Stabilitätsmaße	18
3.1.2	Zeitvariante quadratische Phasenkopplungen . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>25</b>
4.1	Generelle Zielstellungen . . . . .	25
4.2	Zielstellungen der methodischen Entwicklung . . . . .	27
4.2.1	Nichtlineare Stabilitätsmaße . . . . .	27
4.2.2	Nichtlineare Phasenkopplungen . . . . .	27
<b>5</b>	<b>Methodische Voraussetzungen</b>	<b>29</b>
5.1	Nichtlineare Stabilitäts- und Komplexitätsmaße . . . . .	29
5.1.1	Chaotische Systeme . . . . .	29
5.1.2	Grundbegriffe aus der Theorie chaotischer Systeme . . . . .	30
5.1.3	Einbettung im Phasenraum . . . . .	32

5.1.4	Lyapunovexponenten . . . . .	33
5.1.5	Verfahren zur Schätzung von Lyapunovexponenten . . . . .	34
5.2	Nichtlineare Phasenkopplungen . . . . .	35
5.2.1	Momente und Spektren höherer Ordnung . . . . .	35
5.2.2	Modell der quadratischen Phasenkopplung und Darstellungsformen der Bispektralanalyse . . . . .	37
5.2.3	Direkte Schätzung des Bispektrums . . . . .	39
5.2.4	Parametrische Schätzung des Bispektrums . . . . .	40
5.2.5	Intervallbasierte zeitvariante Schätzverfahren: Die Gabortransfor- mation . . . . .	41
5.3	Statistische Verfahren zur univariaten und multiplen Testung . . . . .	44
<b>6</b>	<b>Neuentwicklung von nichtlinearen Verfahren zur zeitvarianten Analyse</b>	<b>45</b>
6.1	Allgemeine Vorgehensweise . . . . .	45
6.2	Neuentwicklung eines zeitvarianten Verfahrens zur Quantifizierung der nichtlinearen Vorhersagbarkeit . . . . .	47
6.2.1	Anpassung des Wolf-Algorithmus an eine punktweise Schätzung . . . . .	47
6.2.2	Optimierung der Schätzparameter mittels simulierter Signale . . . . .	49
6.2.3	Parameteruntersuchung mittels realer Signale . . . . .	55
6.2.4	Datengetriebene Nutzung surrogater Daten für einen Test auf Nichtlinearität . . . . .	57
6.2.5	Ergebnisse des Nichtlinearitätstests für das fetale EEG . . . . .	57
6.2.6	Verfahrensschema für die Entwicklung und Testung eines zeitvari- anten Verfahrens zur Analyse der nichtlinearen Vorhersagbarkeit . . . . .	58
6.3	Neuentwicklung eines zeitvarianten parametrischen Verfahrens zur Quan- tifizierung von nichtlinearen Phasenkopplungen . . . . .	60
6.3.1	Übergang von der zeitinvarianten zur zeitvarianten parametrischen Schätzung des Bispektrums . . . . .	60
6.3.2	Adaptive Schätzung von AR-Parametern unter Berücksichtigung von Momenten höherer Ordnung . . . . .	61
6.3.3	Simulationen zur Anpassung der Parameter . . . . .	63

6.3.4	Extraktion von Parametern und grafische Darstellungsformen . . . . .	70
6.3.5	Verfahrensschema für die Entwicklung und Testung der zeitvarian- ten Quantifizierung von QPCs . . . . .	73
<b>7</b>	<b>Datenmaterial und Datenvorverarbeitung</b>	<b>75</b>
7.1	Schlafstadien und Arousalreaktionen im fetalen ECoG . . . . .	75
7.1.1	Schlafentwicklung im fetalen ECoG . . . . .	75
7.1.2	Vibroakustische Stimulation (VAS) . . . . .	78
7.2	Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG . . . . .	83
7.3	Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten . . . . .	84
<b>8</b>	<b>Ergebnisse zur Testung der entwickelten Verfahren</b>	<b>87</b>
8.1	Anwendungsergebnisse zeitvarianter Verfahren zur Quantifizierung der nichtlinearen Vorhersagbarkeit . . . . .	89
8.1.1	Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Schlafmustern im fetalen EEG . . . . .	89
8.1.2	Studie zur Untersuchung von kortikalen Arousalreaktionen im feta- len EEG . . . . .	93
8.2	Ergebnisse zur Testung des zeitvarianten parameterischen Verfahrens zur Quantifizierung nichtlinearer Phasenkopplungen . . . . .	100
8.2.1	Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Schlafmustern im fetalen EEG . . . . .	100
8.2.2	Studie zur Untersuchung von kortikalen Arousalreaktionen im feta- len ECoG . . . . .	101
8.2.3	Studie zur Untersuchung von Burst-Interburst-Mustern im neona- talen EEG . . . . .	105
8.2.4	Studie zur Untersuchung von BIM im EEG von Intensivtherapiepa- tienten . . . . .	111
8.3	Ergebnisse, die sich aus der gemeinsamen Nutzung beider nichtlinearer Ver- fahren ergeben . . . . .	114
<b>9</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	<b>116</b>

9.1	Methodische Entwicklungen . . . . .	116
9.2	Applikationsergebnisse . . . . .	119
9.2.1	Untersuchungen des fetalen ECoGs . . . . .	119
9.2.2	BSM-Muster im EEG von sedierten Patienten . . . . .	123
9.2.3	BIM-Muster im neonatalen EEG . . . . .	124
9.3	Ausblick . . . . .	124

<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>127</b>
-----------------------------	------------



## Verwendete Abkürzungen

<b>AR</b>	Autoregressiv
<b>BA</b>	Biamplitude
<b>BC</b>	Bikohärenz
<b>BIM</b>	Burst-Interburst-Muster
<b>BSM</b>	Burst-Suppression-Muster
<b>CA</b>	”cortical activation” - kortikale Aktivierung
<b>CD</b>	”cortical deactivation” - kortikale Deaktivierung
<b>CAR</b>	”common average reference” - referenzfrei (referenzfreie Ableitung)
<b>dGA</b>	”day gestational age” - Gestationsalter
<b>EAL</b>	”electronic artificial larynx” - elektroakustischer Larynx
<b>ECoG</b>	Elektrocorticogramm
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EMG</b>	Elektromyogramm
<b>EOG</b>	Elektrookulogramm
<b>FEW</b>	”family-wise error rate”
<b>fMRT</b>	funktionelles Magnetresonanztomogramm
<b>IND</b>	”Indeterminate” - unbestimmt (unbestimmtes Schlafstadium)
<b>ITS</b>	Intensivtherapiestation
<b>IV</b>	”instrumental variable”
<b>KD</b>	Korrelationsdimension
<b>LE</b>	Lyapunov Exponent
<b>LLE</b>	”largest lyapunov exponent” - größter Lyapunovexponent
<b>mBA</b>	mittlere Biamplitude
<b>MEG</b>	Magnetenzephalogramm
<b>MSB</b>	”mean squared variance of theoretical biamplitude” - gemittelte Varianze der theoretischen Biamplitude
<b>MSE</b>	”mean squared errors” - gemittelte quadratische Fehler
<b>mSEF</b>	mittlere spektrale Eckfrequenz
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomogramm

<b>MVF</b>	mittlerer Punktvorhersagefehler
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NREM</b>	"non rapide eye movements" - keine schnelle Augenbewegungen
<b>QPC</b>	"quadratic phase coupling" - quadratische Phasenkopplung
<b>PBC</b>	Phasenbikohärenz
<b>PVF</b>	Punktvorhersagefehler
<b>RBFN</b>	"radial basis function network"
<b>REM</b>	"rapid eye movements" - schnelle Augenbewegungen
<b>REV</b>	"relative error of variance" - relative, auf die Varianz genormte Fehler
<b>ROI</b>	"region of interest" - Auswertregion
<b>SD</b>	"standard deviation" - Standardabweichung
<b>SEF</b>	spektrale Eckfrequenz
<b>SEM</b>	"standard error of mean" - Standardfehler des Mittelwertes
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>TDP</b>	"time differences of peaks" - zeitlicher Abstand zweier Maxima
<b>VAS</b>	Vibroakustische Stimulation
<b>VF</b>	Vorhersagefehler
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

## Formelzeichen und Symbole

$A$	Amplitude
$a$	Parameter des geschätzten AR-Modells
$\alpha$	Signifikanzniveau
$B$	Biamplitude
$c$	”forgetting factor”
$D_e$	Einbettungsdimension
$\Delta$	Euklidischer Abstand zweier Punkte im Phasenraum
$e$	Weißes Rauschen
$f$	Frequenz
$F$	Fouriertransformierte
$\Gamma$	Bikohärenz
$H$	Übertragungsfunktion des geschätzten AR-Modells
$K$	Anzahl der Beobachtungen der gemessenen Zeitreihe
$L$	Leistungsspektrum
$l$	Anzahl der Signifikanzwerte in einem multiplen Testproblem
$\lambda$	Lyapunovexponenten
$ML$	Momentanleistung
$MP$	Momentanphase
$m$	Entwicklungszeit
$N$	Länge der gemessenen Zeitreihe
$p$	beobachtete Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert)
$q$	Kumulantenordnung
$R$	Ordnung des AR-Modells
$S$	System
$t, t_i$	Zeit / Abtastpunkte des Signals
$\tau$	Zeitverzögerung
$\theta$	Phase
$\mathbf{V}$	Trajektorie im Phasenraum
$V$	Punkt auf einer Trajektorie im Phasenraum

$\omega$	Fensterfunktion
$W$	Stützstellen der Fouriertransformierten
$x$	Eingangssignal / gemessene Zeitreihe
$y$	Ausgangssignal / Signalmodell
$z$	"instrumental variable"

# Kapitel 1

## Einleitung

Für die Biosignalanalyse lässt sich in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung konstatieren, die mit Recht als Renaissance dieses Fachgebietes gesehen wird [75]. War die Biosignalanalyse in den letzten Jahrzehnten ein sehr akademisch geprägtes Forschungsgebiet, so haben hochinnovative Geräteentwicklungen zur Diagnose, Therapie und Therapieverlaufskontrolle dieses Gebiet unter "Innovationszwang" gebracht, so dass es heute eine Spitzenposition bei den innovativen Technologien der Biomedizinischen Technik und der Medizinischen Informatik einnimmt. Neue Methodenentwicklungen waren notwendig und haben von einer rechentechnisch-elektronischen Revolution profitierend dazu beigetragen, dass neue Fachgebiete wie z. B. die Computational Neuroscience entstehen konnten und dass z. B. die Grenzen zwischen Bild- und Signalverarbeitung fließender geworden sind. Man spricht heute von einem integrativen Konzept der Sensor-, Signal- und Bild-Informatik [68]. Für die Biosignalanalyse gilt, dass mit neuen Geräteentwicklungen (1) die Erweiterung des Anwendungsbereichs und (2) die Erhöhung des Grades der "Dimensionalität" der Anwendungen voranschreitet, was bereits jetzt zu einer neuen Qualität der Methodenentwicklungen geführt hat. Zur Erweiterung des Anwendungsbereichs sollen in Anlehnung an [68] folgende Beispiele genannt werden:

- Automatische Triggerung, Steuerung und Regelung von biomedizinischen Geräten (z. B. EEG-ereignisgetriggertes MRT [64], automatische Infusionsregelung auf der Grundlage der EEG-Analyse [164] und adaptive Steuerung von künstlichen Herzschrittmachern),

- Monitoring, Funktionsdiagnostik und Behandlungsunterstützung von Patienten sowie die Rehabilitation (z. B. Monitoring von Patienten auf Intensivtherapiestationen, biopotential-basierte Biofeedback-Strategien und funktionelle Stimulationen [142]),
- Unterstützung und Ersatz von Körperfunktionen (z. B. sensorische Substitution [10], Brain-Computer- und Gehirn-Geräte-Interfaces [81, 122]).

Aus diesen Hauptgebieten der Anwendung der Biosignalanalyse sind allgemeine Tendenzen ableitbar, die die zukünftigen Methodenentwicklungen in unterschiedlicher Kombination und Gewichtung beschreiben. Es spiegelt sich darin die Antwort auf die Erhöhung der Dimensionalität der Anwendungen wider:

- Es gibt einen Wechsel von zeitinvarianten Verfahren der Frequenzanalyse zu so genannten Zeit-Frequenzanalysen. Diese methodische Ausrichtung ist wegen der hohen zeitlichen Dynamik von Biosignalen folgerichtig, d. h. es ist keine Stationarität voraussetzbar. Die Quantifizierung von Biosignalen im Frequenzbereich entspricht ihrer natürlichen Zusammensetzung und ihrer biologischen Generierung.
- Die Verschiebung des Schwergewichtes der Methodenentwicklung von univariaten zu multivariaten Verfahren hat zwei Ursachen, die in einem engen Zusammenhang stehen. Die eine Ursache ist die hohe Anzahl der auszuwertenden Signalregistrierungen (hochdimensionale Signale). So fallen simultane MEG/EEG-Registrierungen mit einer Kanalanzahl von z. B. 306/128 an. Simultane fMRT/EEG-Registrierungen können in ihrer Datendimensionalität weit darüber hinausgehen. Bei der Wahl einer Schicht können im 100-ms-Abstand ein Bild (72 x 72 Pixel) und simultan 128 EEG-Kanäle (Abtastung  $>128\text{Hz}$ ) aufgenommen werden. Multivariat beschreibt aber nicht nur die hohe Dimensionalität, sondern die gegenseitige Abhängigkeit der registrierten Daten voneinander. Mit multivariaten Modellen der Signalanalyse werden diese Wechselwirkungen und Kopplungen analysiert, soweit sie von diagnostischer bzw. grundlagenwissenschaftlicher Bedeutung sind.
- Lineare Analysen werden durch nichtlineare ergänzt bzw. ersetzt.

- Die Analyse einer Signalmodalität wird in ihrer Bedeutung gegenüber der Analyse mehrerer Signalmodalitäten abnehmen. Die bereits oben genannten Möglichkeiten der simultanen Registrierung unterschiedlicher Signalmodalitäten, z. B. BOLD-Signal beim fMRT und Potentialmessungen des EEG, müssen zusammengeführt werden. Dies bedeutet die gemeinsame Analyse mit einer Zielstellung und die Fusion der Ergebnisse [52]. Signalmodalitäten werden zur Beschreibung unterschiedlicher Eigenschaften eines "Systems oder Netzwerkes" genutzt, wobei der Bedeutung unterschiedlicher Zeithorizonte bei der Analyse und Fusion Rechnung getragen werden muss. Ein Beispiel ist die EEG-Quellenmodellierung unter Einbeziehung von Aktivierungsarealen aus dem fMRT [45].
- Die Anwendung unterschiedlicher Analyseverfahren auf eine Modalität wird auch als multimodale Analyse bezeichnet, wobei die Abgrenzung gegenüber der Analyse unterschiedlicher Signalmodalitäten (Analyse multimodaler Daten) durch die Bezeichnung nur selten gewährleistet ist. Mit der Anwendung unterschiedlicher Analyseverfahren kommt man der Forderung nach, alle im Signal vorhandenen Informationen zu erfassen, um dann ihre Relevanz bei der Lösung eines Problems prüfen zu können. Zur Extraktion von Signaleigenschaften ist es oft notwendig, die Vorteile von Verfahren (z. B. Grad der Zeit- und Frequenzauflösung) gleichzeitig zur Anwendung zu bringen.
- Die Anwendung zeitvarianter, multivariater, linearer oder nichtlinearer Analyseverfahren unterschiedlicher Signalmodalitäten führt zu Ergebnissen mit hohem Komplexitätsgrad. Analyse und Fusion dienen der Identifikation biomedizinischer Systeme, die oft nur über modellbasierte Verfahren möglich ist. Als Beispiel können die aktuellen Anstrengungen dienen, aus simultan gemessenen fMRT- und EEG-Daten ein gemeinsames Konnektivitätsmodell (in Sinne des Dynamic Causal Modeling [36]) zu erstellen, das dann die gemessenen Daten erklärt und den neuronalen Struktur-Funktionsbeziehungen gerecht wird.

In diese Entwicklungstendenzen ordnen sich die Zielstellungen dieser Arbeit und damit die dargestellten Methodenentwicklungen und die Resultate der Anwendungen ein. Die Methodenentwicklungen können jedoch nicht isoliert gesehen werden, da durch die oben

beschriebenen Aspekte der Entwicklung neuer Verfahren und Verfahrensstrategien die gesamte Kette der Signalverarbeitung betroffen ist: (i) Vorverarbeitung und Sicherung der Datenqualität (z. B. Artefaktbehandlung), (ii) Verarbeitung mit Parameterreduktion und -extraktion, (iii) Mustererkennung, Klassifikation, Vorhersage, (iv) statistische Entscheidungen (Tests) zwischen Situationen, Konfigurationen (System und Modellsystem) und Populationen. Diese Kette lässt einen weiten Bereich von methodologischen Überlappungen und eine Veränderung der Reihenfolge zu, teilweise können die Grenzen zwischen den Stufen nur willkürlich (per definition) gezogen werden. So können Verfahren der Mustererkennung bei der Artefakterkennung (Vorverarbeitung), aber auch in komplexen Parameter-„Räumen“ eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden zwei (1) zeitvariante, (2) nichtlineare Verfahren der Signalverarbeitung entwickelt, die (3) unterschiedliche Eigenschaften von Signalen beschreiben: Stabilität eines Systemzustandes (im Sinne des Informationsverlustes über die Zeit bezüglich einer Anfangsbedingung aufgrund der Wirkung einer nichtlinearen Funktion) und Synchronizität innerhalb einzelner Frequenzkomponenten eines Systems (im Sinne des Auftretens von nichtlinearen Phasenkopplungen zwischen diesen Komponenten). Diese Verfahren sind je nach Anwendung (4) in Verarbeitungsketten eingebettet worden. Die Lösungsvorschläge können einerseits für die Biosignalverarbeitung verallgemeinert werden, andererseits sind sie in Bezug auf die speziellen Eigenschaften der untersuchten EEG-Signale optimiert worden (5). Beide neuen Verfahren ergänzen sich hinsichtlich der Quantifizierung von bestimmten Signaleigenschaften, wobei (6) die Präzision der Quantifizierung durch simulierte Signale festgestellt werden muss. Simulationen haben mehr oder weniger strukturierte Modelle als Basis (z. B. Zeitreihenmodelle, algebraische Gleichungssysteme, Differentialgleichungssysteme, physikalische Modelle, Systemmodelle). Ein Modell materialisiert eine Hypothese und dient der Hypothesentestung und der Weiterentwicklung der Hypothese. Eine bestimmte Hypothese über die vielfältigen bekannten bzw. unterstellten zeitabhängigen Kausalitäten und Wechselwirkungen in realen Signalen kann gezielt genutzt werden, um diese mit den jeweiligen Daten zu testen. Dazu dienen z. B. shuffle-Verfahren (allgemein: surrogate Daten), durch die die unterstellten Eigenschaften selektiv zerstört werden. Aus der Gegenüberstellung der Analyseergebnisse von realen und surrogaten Daten kann ebenfalls auf die Präzision der Quantifizierung von



Signaleigenschaften geschlossen werden. (7) Simulationen (Modellierung) von Daten sowie surrogate Daten wurden in dieser Arbeit zusätzlich genutzt, um Verfahren miteinander zu vergleichen. (8) Hiermit konnte auch entschieden werden, ob sich Verfahren ergänzen oder ob Verfahren überlegen, unterlegen bzw. überhaupt geeignet waren. In dieser Arbeit werden ausschließlich (9) Anwendungen im Bereich der EEG-Analyse dargestellt; die Ergebnisse von Methodenentwicklung, Methodeneinsatz und der Analyse wurden in internationalen peer-reviewed Fachzeitschriften publiziert. (10) Parallel dazu wurden die hier vorgestellten Methoden und Analysestrategien in angepasster Form für die Quantifizierung kardiorespiratorischer Daten (insbesondere Herzfrequenzvariabilität) eingesetzt. Es soll hier nur auf die Gesamtpublikationsliste im Anhang verwiesen werden. (11) Somit stellt diese Arbeit die ingenieurwissenschaftlich-mathematische Entwicklung und Testung zweier neuer Verfahren in den Mittelpunkt und beschreibt die damit gewonnenen neuen Erkenntnisse im Bereich der klinischen und experimentellen Neuroelektrophysiologie. Die Anwendungen sind sowohl als experimentelle als auch klinische Studien durchgeführt worden, dementsprechend ist die statistische Auswertung vorgenommen worden. (12) Die Vor- und Nachteile der eigenen Verfahren wurden diskutiert und in die aktuellen internationalen Entwicklungen eingeordnet.

# Kapitel 2

## Physiologischer und klinischer Hintergrund

### 2.1 Kortikale Aktivierung und Deaktivierung im EEG

#### 2.1.1 Schlafstadienentwicklung und fetale Arousalreaktionen im fetalen ECoG

Die Entwicklung von Schlafstadien ist ein fundamentales Ereignis in der Reifung der fetalen Hirnfunktionen. Trotz umfangreicher Untersuchungen ist die genaue zeitliche Abfolge der Entstehung von Schlafstadien immer noch unklar [78]. Menschliche Neugeborene entwickeln zwischen der 28. und 31. Schwangerschaftswoche (SSW) schnelle Augenbewegungen ("rapid eye movements" - REM) [95], so dass eine erste Differenzierung von Schlafstadien möglich ist. Diese sind von ersten Anzeichen zyklischer Herzfrequenzmuster und Körperbewegungen begleitet [91, 95]. Die Schlafstadien sind ca. ab der 36. SSW [91] voll ausgeprägt. Die am häufigsten auftretenden Stadien sind hier das 1F-Stadium, das dem postnatalen ruhigen bzw. NREM-Schlaf entspricht und das 2F-Stadium, das dem postnatalen aktiven bzw. REM-Schlaf entspricht. Weniger häufig sind das 3F-Stadium, der sogenannte Wachsamkeitszustand und das 4F-Stadium, das schon einem Wachzustand entspricht [152]. Zyklische elektrokorticale Aktivitäten, die zwischen einem hochamplitudigen, niedrigfrequenten ECoG, das mit dem NREM-Schlaf assoziiert ist, und einem niedrigamplitudigen, hochfrequenten ECoG, das mit dem REM-Schlaf assoziiert ist, wechseln,

stellen den wesentlichen Indikator für die Differenzierung der fetalen Schlafstadien dar. Mit der Entwicklung des fetalen Gehörs etwa von der 25. SSW an reagiert der Fetus auf externe Geräusche. Die Reaktion des Feten auf Geräusche als Zeichen der Weckbarkeit (Arousal) ist stark vom Schlafstadium abhängig. Der Fetus ist am leichtesten im Stadium F1 und am schwierigsten im Stadium F2 zu erreichen. Zeichen des Arousals sind eine Zunahme der mittleren fetalen Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität, eine Zunahme von Körper- und Augenbewegungen und eine Abnahme der fetalen Atembewegungen [37]. Ob diese Arousalreaktionen nur subkortikal sind, oder ob sie auch kortikal als Voraussetzung für eine "bewusste" Wahrnehmung stattfinden, ist unklar, da die menschliche fetale elektrokortikale Aktivität einer Registrierung nicht zugänglich ist.

Hierfür hat sich das fetale Schaf zum bevorzugten Tiermodell entwickelt, da eine chronische Instrumentierung mit Elektroden und damit Ableitungen vom nichtanesthetisierten Feten in utero möglich sind. Darüber hinaus ist der zeitliche Verlauf der Entwicklung der Gehirnfunktionen ähnlich der des Menschen. Das fetale Schaf entwickelt um den 115. Gestationstag zyklische elektrokortikale Aktivitäten, die zwischen einem NREM-Schlaf- und einem REM-Schlaf-ECoG wechseln [153]. Die Dauer eines solchen Schlafstadiums beträgt bis zu 45 min. Auch Schaffeten reagieren auf vibroakustische Stimulationen mit einem Arousal [12]. Die zerebrale Aktivierung wird durch eine Desynchronisation der ECoG-Aktivität bei Stimulation im NREM-Schlaf und eine Zunahme der Beta-Aktivität (13-30 Hz) im REM-Schlaf sichtbar [2, 12, 7].

Die Entwicklung der fetalen Schlafstadien ist ein Meilenstein der Hirnentwicklung, weil in der Schlafstadiengenerierung eine Vielzahl neuronaler Systeme involviert sind. Sie ist einfach nachweisbar und deshalb ein wichtiges klinisches Kriterium für die Beurteilung der fetalen Hirnfunktion. Die Weckbarkeit des Feten durch externe Geräusche wird zur Testung der fetalen Reaktionsfähigkeit und damit zur Bewertung des fetalen Gesundheitszustandes genutzt, indem man den Feten von der mütterlichen Bauchwand aus vibroakustisch stimuliert. Die sorgfältige Überwachung physiologischer Abläufe, die durch das reifende Zentrale Nervensystem (ZNS) zunehmend koordiniert werden, gehört zu den wichtigsten Aufgaben der modernen Geburtshilfe in Hinblick auf eine Verringerung der perinatalen Sterblichkeit.

### **2.1.2 Schlafstadien und Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG**

Die Genese der einzelnen Schlafphasen, insbesondere des ruhigen Schlafes, ist bis heute nicht vollständig geklärt [78]. Der Begriff des Verhaltenszustandes wird beim menschlichen Neugeborenen genutzt, um interindividuell konstante Muster bestimmter funktioneller und physiologischer Variablen zu beschreiben, die in ihrer zeitlichen Ausprägung relativ stabil sind und wiederkehrend auftreten [108]. Im Wesentlichen wird dabei zwischen zwei Phasen des Schlafes, dem aktiven und dem ruhigen Schlaf, differenziert.

Eine Definition der Verhaltenszustände kann durch zwei Gruppen von Parametern erfolgen:

1. neurophysiologische Parameter registriert mit dem EEG und EOG [22],
2. Verhaltensparameter, Muster der Atembewegungen, Augen (offen/geschlossen), Muster der Extremitäten- und Ganzkörperbewegungen [108].

Diese Unterscheidung ermöglicht eine auf den Verhaltenszustand bezogene Aussage zur Entwicklung und Organisation der kortikalen, subkortikalen, der Hirnstamm- und efferenten neurovegetativen Funktionen. In der Literatur lassen sich vielfältige Hinweise finden, die die Bedeutung dieser Differenzierung dokumentieren. So belegen Untersuchungen an unreifen Frühgeborenen, reifen Neugeborenen und Risikoneugeborenen, dass erst durch eine getrennte Betrachtung neurovegetativer Funktionen während des ruhigen und aktiven Schlafes die Erfassung geringer funktioneller Veränderungen möglich wird [27]. Insbesondere vor dem Hintergrund einer möglicherweise ursächlichen Bedeutung gestörter neurovegetativer Hirnstammfunktionen beim plötzlichen Kindstod wird die klinische Relevanz einer verhaltenszustandsbezogenen Analyse ersichtlich [97].

Durch die verhaltenszustandsbezogene Berücksichtigung des Mustercharakters des EEGs kann der physiologische Aussagewert des Neugeborenen-EEG in dieser Entwicklungsphase wesentlich gesteigert werden. Dies eröffnet die Möglichkeit der Charakterisierung der komplexen funktionellen Organisationen auch in dieser frühen Entwicklungsphase [29], was die Voraussetzung für die Erfassung von Veränderungen dieser z. T. hochkomplexen Funktion bildet. Die Bedeutung normaler kortikaler Funktionen für den Reifungsprozess des

Gehirns zeigen aktuelle experimentelle Untersuchungen, aus denen ersichtlich wird, dass die neuronalen Vernetzungen nicht ausschließlich genetisch determiniert sind, sondern die Funktion eine zentrale Rolle spielt [41].

### **2.1.3 Burst-Suppression-Muster im EEG**

Nach Noachtar et al. [93] versteht man unter einem Burst-Suppression-Muster den Wechsel von EEG-Entladungen aus langsamen Wellen (Burst), die gelegentlich mit höherfrequenten Wellen vermischt sind, und niederamplitudiger Aktivität ( $< 20 \mu V$ ) (Suppression). Das Burst-Suppression-Muster weist auf schwere Hirnschädigungen oder auf die Wirkung bestimmter Anästhetika hin. Mit zunehmender Narkosetiefe verändert sich die Zusammensetzung des EEGs. Das Burst-Suppression-Muster ist ein Zeichen für eine (unnötig) sehr tiefe bzw. zu tiefe Narkose. Für die automatische Quantifizierung der Narkosetiefe sind deshalb Detektionsalgorithmen für die Erkennung des Burst-Suppression-Musters vorzusehen (z. B. [131]). Bei der Sedierung z. B. von Patienten mit schwerem Schädel-Hirntrauma kennzeichnet das Burst-Suppression-Muster den Zustand einer adäquaten Hirnprotektion (minimaler Energieverbrauch bei zerebraler Vasokonstriktion und (noch) vorhandener elektrischer Aktivität) [121, 49]. Aus beiden Anwendungen lässt sich die Zielstellung ableiten, dass für die Optimierung der Narkose- und Sedierungstiefebestimmung die Signaleigenschaften des EEG-Bursts für unterschiedliche Anästhetika und Anästhetika-Kombinationen im Detail bekannt sein müssen (automatische Detektion). Zur Vorhersage des Burst-Suppression-Musters ist dies ebenfalls notwendig, da als Arbeitshypothese davon ausgegangen werden kann, dass sich vor der Ausbildung dieses Musters entweder burstähnliche Muster oder deren Signaleigenschaften im EEG nachweisen lassen.

# Kapitel 3

## Stand der Forschung und Technik

### 3.1 Zeitvariante lineare und nichtlineare Signalanalyse

Als **System** (bzw. **Systemmodell**) wird ein mathematisches Modell  $S$  bezeichnet, das in allgemeiner Weise zur Beschreibung und Untersuchung definierter Gebilde benutzt werden kann. **Signale** sind dabei auftretende und gemessene physikalische Größen, die mit Hilfe von Zeitfunktionen, z. B.  $x(t)$  (Eingangssignal) und  $y(t)$  (Ausgangssignal), dargestellt werden. Von einem **kontinuierlichen** oder **diskreten** Signal spricht man, wenn die betrachtete Zeitfunktion für alle  $t$ -Werte bzw. nur für diskrete Zeitpunkte vorhanden ist. Unter einem **dynamischen System** versteht man das mathematische Modell eines zeitabhängigen Prozesses.

Ein lineares, zeitinvariantes System  $S$  ist durch die folgenden Eigenschaften gekennzeichnet (LTI-Systeme).

- Linearität: Ein **lineares** System ist ein System, das das **Superpositions-Prinzip** erfüllt. Das Superpositions-Prinzip erfordert, dass der Ausgang eines Systems von der gewichteten Summe von Eingangssignalen gleich der gewichteten Summe aller Ausgänge des Systems eines jeden einzelnen Eingangssignales ist. Ein System  $S$  ist also genau dann linear, wenn  $S[A_1x_1(t)+A_2x_2(t)] = A_1S[x_1(t)]+A_2S[x_2(t)]$  für jedes Eingangssignal  $x_1(t)$  und  $x_2(t)$  und jede Konstante  $A_1$  und  $A_2$  gilt. Ein System wird **nichtlinear** genannt, wenn es nicht das Superpositions-Prinzip erfüllt.
- Zeitinvarianz (Verschiebungsinvarianz): Ein System wird **zeitinvariant** genannt,

wenn sich seine Eingangs-Ausgangs-Charakteristik zeitlich nicht ändert. Gegeben sei  $y(t) = S[x(t)]$ . Ein System  $S$  ist genau dann **zeitinvariant**, wenn  $x(t) \xrightarrow{S} y(t)$  bedeutet, dass auch  $x(t-\tau) \xrightarrow{S} y(t-\tau)$  für jedes Eingangssignal  $x(t)$  und jede Zeitverschiebung  $\tau$  gilt. Diese Eigenschaft wird auch **Verschiebungsinvarianz** genannt. Entsprechend wird ein System **zeitvariant** genannt, wenn sich seine Eingangs-Ausgangs-Charakteristik über die Zeit ändert.

Entsprechend dieser Definition können lineare Signaleigenschaften folgendermaßen definiert werden: Ein Signal mit linearen Signaleigenschaften lässt sich als Addition zeitinvarianter/stationärer (linear deterministischer<sup>1</sup> und stochastischer<sup>2</sup>) Signalkomponenten darstellen (Superpositionsprinzip). Ein Verfahren der linearen Signalanalyse basiert auf diesen Grundannahmen. Als Beispiel kann der Linearitätssatz der Fouriertransformation dienen:

$$x_1(t) \pm x_2(t) \circ - \bullet X_1(f) \pm X_2(f), \quad (3.1)$$

d. h. bei der Fouriertransformation resultiert aus der Summe (Differenz) der Signalkomponenten die Summe (Differenz) ihrer Fouriertransformierten. Dadurch sind linear überlagerte (addierte) Signalkomponenten  $x_1(t) \pm x_2(t) \pm \dots$  unterschiedlicher Frequenz (auch Frequenzkomponenten genannt) im Frequenzbereich separat quantifizierbar.

Ein System  $S$  ist dann linear, wenn das Superpositionsprinzip gilt. Alle anderen Systeme sind nicht linear und werden summarisch **nichtlineare Systeme** genannt. Dies gilt sinngemäß für die Begriffe **nichtlineare Signaleigenschaften**. Lineare und nichtlineare Signaleigenschaften können zeitinvariant (stationär) und zeitvariant (instationär) sein. Die Analyseverfahren werden dementsprechend in zeitinvariante bzw. zeitvariante (dynamische, adaptive) Verfahren der linearen bzw. nichtlinearen Signalanalyse (Zeitreihenanalyse) unterteilt.

Verfahren der zeitvarianten Signalanalyse sind für Analysen im Zeitbereich und im Fre-

---

<sup>1</sup>Ein Signal wird als **deterministisch** bezeichnet, wenn durch eine Zeitfunktion jedem Zeitpunkt  $t$ , in dem das Signal existiert, in eindeutiger Weise ein (reeller oder komplexer) Zahlenwert zugewiesen wird.

<sup>2</sup>Ein Signal wird als **stochastisch** bezeichnet, wenn jedem Zeitpunkt  $t$ , in dem das Signal existiert, eine Menge von möglichen Werten zugeordnet wird, aus der zufällig ein bestimmter aktueller Wert ausgewählt wird.

quenzbereich bekannt. Im Zeitbereich werden z. B. adaptiv [44] oder in einem gleitenden Analyseintervall Zeitbereichsparameter (z.B. Hüllkurven oder Hjorth Parameter) berechnet und miteinander verknüpft (z.B. zeitvariante Hüllkurvenkorrelation [16], zeitvariante Berechnung der Korrelationsdimension [69]). Verfahren im Zeitbereich dienen häufig zur Parametergewinnung für EEG-Segmentierungsverfahren [63]. Eine Übersicht wird in [13] gegeben. Für die EEG-Analyse werden zeitvariante, lineare Verfahren im Frequenzbereich bevorzugt (Zeit-Frequenz-Analyse). Eine Übersicht wird in Bild 3.1 gegeben, die die wesentlichen nichtparametrischen Verfahren (über Transformationen realisiert) umfasst. Es können damit zeitvariante Einzelspektren (Zeit-Frequenzdarstellungen) und Zeit-Frequenzdarstellungen der Kreuzspektralanalyse (Kohärenz, partielle und multiple Kohärenz) geschätzt werden. Ergänzt werden muss diese Übersicht durch zeit-

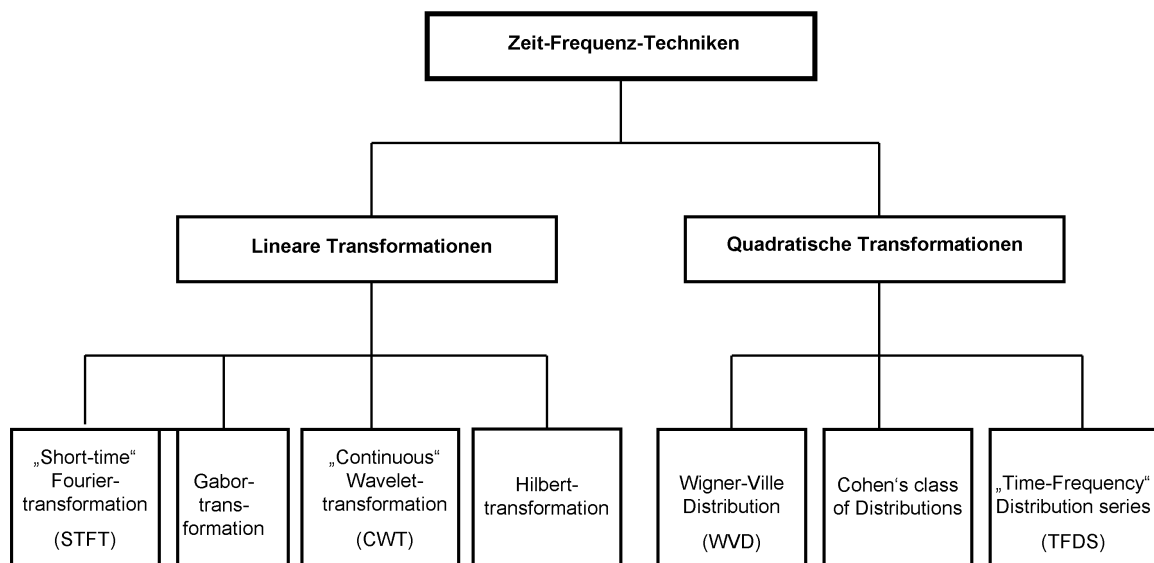


Bild 3.1: Übersicht der verschiedenen Formen der linearen und quadratischen Zeit-Frequenz-Analyse-Techniken.

variante parametrische Verfahren (z. B. zeitvariante AR- und ARMA-Modelle). Die zeitvarianten parametrischen Modelle können für multivariate, zeitvariante Ansätze der EEG-Kopplungsanalyse (gerichtete Wechselwirkungen) verwendet werden (Granger-Kausalitätsindex, gerichtete partielle Kohärenz, gerichtete Übertragungsfunktion). Eine erste Zusammenstellung und der Vergleich dieser zeitvarianten Verfahren wurde von Winterhalder et al. [166] vorgenommen.



Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der Verfahren zur Zeit-Frequenz-Analyse besteht darin, zwischen intervallbasierten und fortlaufenden Verfahren zu unterscheiden. In [47] wird entsprechend dieser Einteilung ein Überblick über zeitvariante EEG-Analysemethoden gegeben. Hier wird zwischen "multi-trial"- und "single-trial"-Schätzverfahren unterschieden. Dabei werden "multi-trial"-Schätzverfahren (z. B. für zeitvariante Spektren) immer intervallbasiert sein. "Single-trial"-Schätzverfahren können intervallbasiert und/oder fortlaufend sein. Bei zeitvarianten "multi-trial"-Verfahren werden Realisierungen in einem Intervall (endliche Beobachtungszeit, endliche Zeitreihe) eines (unterstellten) zeitvarianten Generierungsprozesses (oder instationären stochastischen Prozesses) genutzt, um konsistente Schätzungen von Prozessparametern zu erlangen. Dies kann z. B. durch Ensemblemittelung der für jede Realisierung geschätzten Parameterverläufe erfolgen. Bei "single-trial"-Verfahren kommt keine Ensemblemittelung zur Anwendung. Entweder wird auf konsistente Schätzungen verzichtet, oder es sollen deterministische Signaleigenschaften quantifiziert werden (transiente sinusoidale Frequenzkomponenten). Fortlaufende Zeit-Frequenz-Analysen können als fortlaufende Filterungen realisiert bzw. aufgefasst werden. Die Gabortransformation ist eine Kurzzeit-Fouriertransformation (short-time FT, STFT) bei der die Daten im gleitenden Analysefenster mit einem Gaußfenster multipliziert ("tapering") werden. Diese STFT kann als Bandpass-Filterbank aufgefasst (und realisiert) werden, wobei die Anzahl der Bandpässe identisch mit der Anzahl der diskreten Frequenzwerte entsprechend der Frequenzauflösung der STFT ist. Die Bandpasscharakteristik entspricht der Charakteristik der Frequenzauflösung der STFT. Die komplexen Filtergewichte für eine Frequenz sind identisch mit den komplexen Fourierbasisfunktionen ( $\cos$ ,  $\sin$ ) multipliziert mit der Gaußfunktion (= Gabor-Funktion oder -Wavelet). Für jeden Verschiebungsschritt des Filters resultieren die Fourier-Koeffizienten, die so zeitvariant über eine Faltung (Filterung) berechnet werden können. Für ein Analyseintervall (endliche Zeitreihe) kann die Gabortransformation im Frequenzbereich approximiert werden (siehe Kapitel Gabortransformation, Gaborerweiterung). Diese Approximation kann als "multi-trial"-Verfahren und die fortlaufenden "Filter- bzw. STFT-Realisierungen" als "single-trial"-Verfahren der Gabortransformation gesehen bzw. verwendet werden. Dies gilt für alle linearen Transformationen der Zeit-Frequenz-Analysen, d. h. für die kontinuierliche Wavelet-Transformation (insbesondere mit komplexen Morelet-Wavelets, die dem

Gabor-Wavelet entsprechen) und die Hilbert-Transformation (z. B. [55, 67, 20]). Die Äquivalenzbeziehungen zwischen diesen drei Verfahren wurden von Bruns [16] analysiert.

Die Zusammenhänge und Äquivalenzen zwischen den auf quadratischen Transformationen beruhenden Verfahren der Zeit-Frequenz-Analyse werden von Helbig et al. [48] aufgezeigt. Beide, Bruns (Göttingen) und Helbig (Ilmenau) haben ihre methodologischen Untersuchungen mit der Zielstellung der Entwicklung von zeitvarianten EEG-Analysemethoden durchgeführt.

Bei den parametrischen Verfahren, und hier insbesondere den auf zeitvariante AR(MA)-Modellen beruhenden Ansätzen, kann man diese nach der Methode der adaptiven Anpassung der AR(MA)-Parameter unterscheiden. Man unterscheidet zwischen LMS-, RLS- und Kalman-Methoden. Schlögl [128] implementierte die wichtigsten Methoden und verglich allein aus der Verfahrensklasse der univariaten Kalman-Filter insgesamt 7 unterschiedliche Varianten für die Varianzschätzung des Innovationsprozesses und 12 Varianten für die adaptive Schätzung der Kovarianzmatrix. Methodenentwicklungen für den multivariaten Fall liegen von Möller et al. [84, 85] (RLS und LMS) und Arnold et al. [5] (Kalman) vor. Auch diese Verfahren wurden für die zeitvariante EEG-Analyse entwickelt. Auf die Methoden zur Analyse nichtlinearer ("nicht linear", siehe oben) Signaleigenschaften soll nachfolgend eingegangen werden. Dabei werden schwerpunktmäßig die nichtlineare chaotische Dynamik (eigene Zielstellung: zeitvariante nichtlineare Stabilitätsparameter) und die quadratische Phasenkopplung (eigene Zielstellung: zeitvariante Bispektralanalyse) behandelt. Eine Übersicht zu nichtlinearen Signaleigenschaften wird durch Maragos [76] gegeben.

### **3.1.1 Nichtlineare chaotische Dynamik - Komplexitäts- und Stabilitätsmaße**

Als Entdecker der Chaos-Theorie gilt der französische Mathematiker Poincarè. Schon 1889 zeigt er mittels eines einfachen Gravitationsmodells dreier sich gegenseitig beeinflussender Körper, dass dieses Modell unvorhersagbar werden kann, obwohl die (nichtlinearen) Gleichungen, die das System beschreiben, rein deterministisch sind. Dieses paradoxe Phänomen der Unvorhersagbarkeit eines deterministischen dynamischen Systems wird

*deterministisches Chaos* genannt [71]. Poincarè war mit seiner Entdeckung seiner Zeit weit voraus. In den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts wurden Methoden der nichtlinearen Dynamik nur sehr langsam entwickelt und waren durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der Quantenphysik und Relativitätstheorie in den Hintergrund gerückt. Wichtige Arbeiten auf dem Gebiet der nichtlinearen Dynamik wurden in dieser Zeit von den russischen Mathematikern Lyapunov und Kolmogorov sowie dem holländischen Physiker Van der Pol geleistet. Die Bedeutung dieser Arbeiten sollte jedoch erst viel später deutlich werden.

Erst zwischen 1960 und 1980 erlaubten die Fortschritte der Computertechnik die Untersuchung nichtlinearer dynamischer Systeme mittels numerischer Integration. Diese rechenaufwendige Technik war eine der wenigen Möglichkeiten, den Zustand dynamischer Systeme zu untersuchen, wenn keine geschlossene Lösung der Bewegungsgleichung existiert. Weiterhin entdeckte der Meteorologe Edward Lorenz bei der Untersuchung eines einfachen nichtlinearen Modells der Atmosphäre die Untersuchungen von Poincarè wieder und veröffentlichte den ersten Graphen eines so genannten *seltsamen Attraktors* [73]. Dann zeigte Packard et al. [98], dass sich eine eindimensionale beobachtete Zeitreihe in eine Darstellung der Dynamik des Systems in einem mehrdimensionalen Zustands- oder Phasenraum transformieren lässt. Takens [154] bewies, dass dieser rekonstruierte Attraktor dieselben grundlegenden Eigenschaften wie der wahre Attraktor des Systems hat. Den Durchbruch erzielten Grassberger und Procaccia [42], die einen Algorithmus zur Berechnung der *Korrelationsdimension* (KD) eines solchen rekonstruierten Attraktors veröffentlichten. Es folgten die Arbeiten von Wolf et al. [171] und Eckman et al. [25], die zwei verschiedene Ansätze zur Berechnung der *Lyapunovexponenten* (LE) bzw. des *größten Lyapunovexponenten* (LLE) eines solchen Attraktors entwickelten. Dies ermöglichte eine Anwendung der Chaostheorie auf fast alle beobachteten Zeitreihen, so dass in kürzester Zeit erste Anwendungen der Chaostheorie auf das EEG erfolgten.

Die Geschichte der Analyse des EEG mit nichtlinearen Methoden begann 1985 mit der Veröffentlichung zweier Arbeiten von Rapp et al. [111] und Babloyantz et al. [9]. Rapp beschrieb Ergebnisse der "Chaos-Analyse" spontaner neuraler Aktivität im Motorkortex von Affen. Babloyantz stellte Untersuchungen des menschlichen Schlaf-EEGs mit der KD vor. In den 80er Jahren waren aufgrund des enormen Rechenaufwandes sogar für die

einfachsten Verfahren der nichtlinearen EEG-Analyse Supercomputer nötig, die zu dieser Zeit entwickelt wurden. Ausserdem zeichnete sich die damalige Zeit durch entscheidende Fortschritte in den theoretischen Betrachtungen zur Analyse nichtlinearer dynamischer Systeme aus.

Die erste Phase der nichtlinearen EEG-Analyse war durch die Suche nach niedrigdimensionalem Chaos in verschiedenen EEG-Signalen charakterisiert, die insbesondere durch die Anwendung der Algorithmen zur Schätzung der KD und des LLE gekennzeichnet war. Dabei ist die KD ein nichtlineares *Komplexitätsmaß* und der LLE ein nichtlineares *Stabilitätsmaß*. Nachdem um 1990 die ersten Einschränkungen in der praktischen Anwendbarkeit dieser Algorithmen auf reale Daten deutlich wurden, entstand die Notwendigkeit von Methoden zur *surrogaten Datentestung*, um die Validität der Ergebnisse zu überprüfen. Die wichtigsten Untersuchungen und Methoden zu surrogaten Daten sind in [96, 103, 159, 162] zu finden. Das führte dazu, dass das Gesamtkonzept "Chaos" für das EEG kritisch hinterfragt und oft abgelehnt wurde [109, 161, 163].

Daraus resultierte, dass die nichtlineare EEG-Analyse in zwei grundlegende Richtungen entwickelt wurde: (1) Die Erkennung, Charakterisierung und Modellierung nichtlinearer Dynamiken anstatt der Quantifizierung von deterministischem Chaos und (2) der Entwicklung neuer nichtlinearer Maße, die besser auf verrauschte, nichtstationäre und hochdimensionale EEG-Daten anwendbar waren. Dieser Ansatz hat zu einer Vielzahl neuer EEG-Analysegrößen und vielversprechenden Anwendungen z. B. im Schlafmonitoring [114, 115, 31, 32, 137], Monitoring von Anaesthesietiefe [89, 176] oder Anfallsmonitoring [69, 30, 72, 70, 33] geführt.

Auf dem Gebiet der klassischen nichtlinearen Komplexitäts- und Stabilitätsmaße wurde der von Grassberger und Procaccia [42] eingeführte Algorithmus zur Schätzung der KD modifiziert und verbessert [57, 43, 160, 165]. Modifikationen, die zur Verbesserung der Schätzung von verrauschten und nichtstationären Zeitreihen führen, sind in [46, 15, 94] zu finden. Ein Algorithmus zur Schätzung der Punkt-Korrelationsdimension, der eine lokale Schätzung der KD erlaubt, wurde von Skinner et al. [143] eingeführt. Bei der Schätzung des LLE erwies sich der Algorithmus von Wolf et al. [171] als der praktikabelste. Schnellere Algorithmen für diese Schätzung wurden z. B. von Kantz und Rosenstein et al. [59, 119] vorgestellt. Eine Modifikation zur zeitabhängige Schätzung des LLE

ist in Kowalik und Elbert [62] in Form eines intervallbasierten Ansatzes zu finden, ebenso das Konzept einer so genannten "lokalen exponentiellen Divergenz" in Gao und Zheng [39]. Hiermit wird das exponentielle "Auseinanderdriften" benachbarter Punkte im Phasenraum noch nicht für einzelne Zeitpunkte sondern für ein bestimmtes Zeitfenster untersucht.

Die oben beschriebenen klassischen Maße bieten zwar weitreichende theoretische Erkenntnisse über generelle Eigenschaften des untersuchten dynamischen Systems, können aber leicht zu Fehlinterpretationen führen [110]. Das ist dann der Fall, wenn sie auf Grundlage gefilterter, verrauschter und nichtstationärer Zeitreihen berechnet werden. Dieses führte zu der Entwicklung einer ganzen Reihe von neuen nichtlinearen EEG-Analysegrößen (Überblick in [144]).

### 3.1.2 Zeitvariante quadratische Phasenkopplungen

Entsprechend der Definition der quadratischen Phasenkopplung [92] kann bei deren Nachweis bei den verwendeten Modellen (z. B. Amplitudenmodulation) vorausgesetzt werden, dass die Einzelphasen zu Beginn des Musters *phase-locked* und die Phasen der modulierenden und der modulierten Komponente synchronisiert (phasengekoppelt) sind. Deshalb soll kurz auf lineare Maße zur Phasenkopplung eingegangen werden.

Die *Hilbert-Transformation* (oder Verfahren zur Komplexen Demodulation), die *Wavelet-Transformation* (Wavelet-Filter, [21]) und die *Gabor-Transformation* (siehe Bild 3.1 und Kapitel 5.2.5) erlauben eine Amplituden- und Phasendemodulation (Frequenzdemodulation) und können somit sehr gut für die Berechnung von Phasenkopplungs- bzw. Synchronisationsindizes (z. B. Phasen-Locking-Index/Phasen-Locking-Faktor PLI/PLF, [155]; Entropie-Index, [157]; n:m Phasensynchronisationsindex PSI, [118]; Phasen-Clustering-Index PCI, [100, 58]) und zur Untersuchung der Phasen-Rücksetzung (z. B. [35]) verwendet werden. Die Gabor-Erweiterung ermöglicht die PLI- und PSI-Berechnung für einzelne Fourier-Frequenzen [126]. Bruns und Eckhorn [17] schlagen ein Methodenspektrum zur Synchronisationsanalyse vor, das die meisten zeitvarianten Verfahren umfasst und auf der Berechnung des analytischen Signals

(hier Hilbert-Transformation) beruht: zeitvariante Kohärenz, Phasenkonsistenz (PLI), Hüllkurven-Hüllkurvenkorrelation und Hüllkurven-Signalkorrelation. Eine Methode zur EEG-Synchronisationsanalyse (s-estimator) mittels Zustandsraumanalyse wurde von Carmeli et al. [19] eingeführt und für die Analyse der Gamma-Aktivität eingesetzt. Eine Übersicht wird von Le Van Quyen und Bragin [66] gegeben.

Für die Analyse *zeitvarianter quadratischer Phasenkopplungen* wurde eine Reihe von Verfahren eingeführt, die auf der AR-Modellierung unter Berücksichtigung der statistischen Momente höherer Ordnung [133] und auf einer adaptiven Kumulantenschätzung basieren [48]. Zeitinvariante Verfahren wurden zur Detektion quadratischer Phasenkopplungen zwischen Frequenzbändern (Theta- und Gamma-Oszillationen) und EEG-Registrierkanälen (Kreuzbisppektralanalyse) eingesetzt [125]. Von Chorlian et al. [21] wurde der PCI zum bispektralen Clustering-Index (BCI) erweitert.

Das Modell der *Amplitudenmodulation* einer hochfrequenten durch eine niederfrequenten EEG-Signalkomponente ist das im Moment favorisierte Modell für quadratische Phasenkopplungen. Für die Analyse werden unterschiedliche Methoden angewandt, die insbesondere aus Methodenkombinationen bestehen. Adaptive Hilbert-Filter erlauben eine schnelle Anpassung an Veränderungen in der Frequenzcharakteristik der hochfrequenten Signalkomponente (z. B. Arnold et al. [6]), wodurch eine adaptive Amplituden- und Frequenzdemodulation erreicht werden kann. In Verbindung mit einer zeitvarianten Kohärenzanalyse zwischen der niederfrequenten Signalkomponente und dem Hüllkurvenverlauf (oder Momentanfrequenzverlauf) der hochfrequenten Komponente [170] kann eine zeitvariante Analyse der quadratischen Phasenkopplung auf der Grundlage eines Modulationsmodells erfolgen. Von Chorlian et al. [21] werden Hypothesen zur Interaktion von Alpha- und Gamma-Aktivitäten auf der Grundlage der Ergebnisse ihrer Photic-Driving-Experimente und der Resultate aus der Literatur (visuelle Stimulation) vorgestellt und diskutiert. Sie stellten eine Amplitudenmodulation der induzierten Gamma-Aktivität durch die Alpha-Oszillation fest. Von den Autoren wurden basierend auf der Amplituden- und Frequenzdemodulation (kontinuierliche Wavelet-Transformation, komplexe Morlet-Wavelets) lineare und nichtlineare (quadratische Phasenkopplungen) Synchronisationsanalysen durchgeführt.

Die kontinuierliche S-Transformation <sup>3</sup> [148] stellt eine Alternative insbesondere für die Phasenkopplungsanalyse (Frequenz- bzw. Phasendemodulation) dar. Die Vorteile gegenüber anderer zeitvarianter Verfahren (Wavelet- und Wigner-Ville-Transformation) werden von Assous et al. [8] diskutiert. Insbesondere wird die absolute Phase jeder Frequenzkomponente beibehalten (absolute referenzierte Phaseninformation <sup>4</sup>, [148]).

Durch Modifikation der Skalierung (statt  $1/|f|$  wird z.B.  $\sqrt{1/|f|}$  oder  $\sqrt[4]{1/|f|}$  verwendet) kann eine Optimierung der Analyse in verrauschten Signalanteilen mit hoher Frequenz erreicht werden [104]. Die Wahl der Fensterfunktion ermöglicht eine weitere Adaptation an spezielle Signaleigenschaften. Pinnegar und Manshina [104, 105] zeigen dies anhand der Frequenz- bzw. Phasendemodulation.

Die Amplitudenmodulation der Gamma-Aktivität durch niederfrequente EEG-Komponenten wird von Bruns und Eckhorn [17] so diskutiert, dass hochfrequente Aktivität mehr mit lokalen (funktionell: sensorischen) Prozessen verbunden ist, während räumlich weiterreichende Interaktionen (funktionell: komplexere Funktionen von Wahrnehmung bis zu höheren kognitiven Funktionen) durch niederfrequente Aktivität vermittelt werden. Somit könnte über die Amplitudenmodulation eine Integration von lokalen und globalen Prozessen vorgenommen werden.

Die Quantifizierung von quadratischen Phasenkopplungen zwischen einzelnen Signalkomponenten des EEGs wurde von Dummermuth et al. [61, 24] und Barnett et al. [11] eingeführt. Sie untersuchten quadratische Phasenkopplungen zwischen Harmonischen des Alpha-Bandes. Dies führte zu einer Vielzahl von EEG-Studien, die Spektren höherer Ordnung berücksichtigen (siehe Übersicht in [158]). Eine Hauptanwendung der Bispektralanalyse liegt dabei in der Bestimmung der Narkosetiefe [38, 38, 87, 88]. Diese Untersuchungen resultierten in einem kommerziell genutzten sogenannten Bispektralindex (BIS) [141], der

---

<sup>3</sup>Modifizierte Kurzzeit-Fouriertransformation, bei welcher die Breite des Analysefensters, in Analogie zur Wavelet-Transformation, invers zur Frequenz ( $1/|f|$ ) skaliert wird. Die S-Transformation vereint die für die zeitvariante EEG-Spektralanalyse vorteilhaften Eigenschaften mit den Eigenschaften der Kurzzeit-Fouriertransformation und der Wavelet-Transformation [156]

<sup>4</sup>Die Phasenlage wird auf den Beginn des Analysesegments referenziert, während die Referenzierung bei der Kurzzeit-Fouriertransformation und der Wavelet-Transformation immer auf den Beginn der Wavelet-Funktion bzw. des Analysefensters erfolgt.

die Ergebnisse der EEG-Bispektralanalyse mit denen der EEG-Zeitfrequenzanalyse verbindet. Ergebnisse der Bispektralanalyse des EEGs während Schlaf, Wachheit und Anfallsaktivität, Ischämie oder anderen funktionellen Zuständen des Gehirns können z.B. in [18, 175, 138] gefunden werden. Diese Untersuchungen waren jedoch fast ausschließlich auf eine zeitinvariante Betrachtung von Kopplungsmustern beschränkt. Zur zeitvarianten Quantifizierung quadratischer Phasenkopplungen soll hier insbesondere auf Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe verwiesen werden. Hier konnten Kopplungen während Burst-Suppression-Mustern im EEG von Intensivtherapiepatienten [169, 127, 133] und während Burst-Interburst-Mustern im neonatalen EEG [167, 135, 48] während des ruhigen Schlafes in ihrem Zeitverlauf mittels direkter (intervallbasierter) sowie indirekter (intervallbasierter und zeitkontinuierlicher) und parametrischer (zeitkontinuierlicher) Methoden beschrieben werden.



# Kapitel 4

## Zielstellung

### 4.1 Generelle Zielstellungen

Aus dem internationalen Stand der Forschung und Technik sowie aus den klinischen und experimentellen Zielstellungen der Anwendungen konnten für die Verfahrensentwicklungen folgende Zielstellungen abgeleitet werden:

1. Aufbauend auf dem Wolf'schen Algorithmus zur Schätzung des größten Lyapunov-Exponenten sollte eine lokale Schätzmethode zur Quantifizierung der Vorhersagbarkeit von Signalen im Sinne des Informationsverlustes bezüglich der Anfangsbedingung aufgrund der Wirkungsweise einer nichtlinearen Funktion entwickelt werden. Ihr Einsatz als zeitvariante, zeitkontinuierliche Methode war zu testen. Diese Testung sollte auch den Vergleich mit klassischen Verfahren beinhalten.
2. Eine Optimierung der Schätzparameter (Einbettungsdimension, Entwicklungszeit, Delayparameter und Datenlänge) war vorzunehmen.
3. Die Schätzeigenschaften waren durch geeignete Simulationen zu quantifizieren. Strategien zum Einsatz surrogater Daten waren im Zusammenhang mit den Applikationen zu entwickeln.
4. Das Verfahren war in eine Verarbeitungskette einzupassen und programmieretechnisch umzusetzen. Die Verfahrenskette besteht aus der Vorverarbeitung der Daten,

der Optimierung der Algorithmenparameter, der Verarbeitung und der Parameterextraktion sowie der statistischen Auswertung. Schnittstellen zu Standardprogrammen waren festzulegen und eine automatisierte Analyse softwaretechnisch durch Einbindung dieser Standardprogramme zu ermöglichen (Auswertungssystem).

5. Als Anwendungen waren die Analyse der Entwicklung von Schlafstadien und die Analyse von kortikalen Arousalreaktionen im fetalen ECoG vorgesehen.
6. Ein parametrisches Verfahren war zu entwickeln, mit dem quadratische Phasenkopplungen als spezielle Form der nichtlinearen Synchronisation von Signalkomponenten (i) zeitvariant und (ii) zeitkontinuierlich detektiert und quantifiziert werden können. Zeitkontinuierlich wird hier im Gegensatz zu intervallbezogen definiert; intervallbezogene Verfahren wurden auf der Grundlage der Gabortransformation vorgestellt.
7. Strategien zur optimalen Einstellung der Algorithmenparameter (Ordnung des parametrischen Prozesses, Adaptationsparameter) waren zu entwickeln.
8. Das Verfahren war im Sinne einer Verarbeitungskette (siehe Punkt 4) einzupassen und programmieretechnisch umzusetzen. Das Auswertungssystem hatte die flexible Adaptation an und die Nutzung für andere Anwendungen zu ermöglichen (z. B. kardiorespiratorische Daten).
9. Das Verfahren war hinsichtlich seiner Quantifizierungseigenschaften zu testen. Dies sollte durch geeignete Simulationen und surrogate Daten geschehen.
10. Ein Vergleich von zeitinvarianten ("klassischen") Verfahren zur Detektion und Quantifizierung quadratischer Phasenkopplungen in EEG-Daten (nichtparametrische und parametrische Ansätze) war vorzunehmen. Schwerpunkt war die Testung parametrischer Verfahren.
11. Als Anwendungen waren die Analyse von Schlafstadien und kortikalen Arousalreaktionen im fetalen ECoG, Schlafstadien und Burst-Interburst-Muster (BIM) im neonatalen EEG und Burst-Suppression-Muster (BSM) im EEG von Intensivtherapiepatienten vorgesehen.

12. Beide Verfahren sollten zur komplementären Analyse von komplexen, nichtlinearen EEG-Signaleigenschaften eingesetzt werden. Als Anwendung war die Analyse der Entwicklung von Schlafstadien und die Analyse von kortikalen Arousalreaktionen im fetalen ECoG vorgesehen.

## 4.2 Zielstellungen der methodischen Entwicklung

### 4.2.1 Nichtlineare Stabilitätsmaße

Obwohl zeitinvariante lineare Methoden wie z. B. die Spektralanalyse oft zur Quantifizierung des EEGs herangezogen werden, sind diese nicht in der Lage, das nicht-stationäre menschliche EEG adäquat zu quantifizieren. Es sind deshalb zeitvariante Methoden für eine Quantifizierung des EEGs zu fordern. Weiterhin ist das EEG ein hochkomplexes Signal, das dem Kriterium "Linearität" nicht entspricht. Aus diesem Grund werden nichtlineare Analyseverfahren in der EEG Analyse eingesetzt (siehe Kapitel 3.1.1). Häufig werden klassische nichtlineare Komplexitäts- und Stabilitätsmaße wie die KD oder der LLE genutzt. Diese sind jedoch nur auf stationäre Zeitreihen anwendbar und damit nicht zur Analyse von zeitlichen Änderungen im EEG geeignet. Daher war die Entwicklung eines Algorithmus nötig, der nicht nur Unterschiede in der Komplexität bzw. Stabilität einer Zeitreihe quantifiziert sondern auch Zeitabhängigkeiten in diesen Parametern beschreibt. Der so genannte Punktvorhersagefehler (PVF) basiert auf der Schätzung des größten Lyapunov-exponenten nach Wolf [171], schätzt aber nicht den globalen Verlauf aller Zeitpunkte im Phasenraum sondern die lokale exponentielle Divergenz benachbarter Punkte im Phasenraum für jeden einzelnen Zeitpunkt. Dieser Ansatz ist ähnlich dem Verfahren von Gao und Zheng [39], bei dem diese Vorgehensweise nicht für einzelne Zeitpunkte sondern für ein bestimmtes Zeitfenster genutzt wird.

### 4.2.2 Nichtlineare Phasenkopplungen

Zeitvariante parametrische Verfahren der Bispektralanalyse basieren auf einer rekursiven Berechnung und ermöglichen eine zeitfortlaufende Detektion und Quantifizierung von nichtlinearen Phasenkopplungen.

Grundlegende Ansätze für die dazu nötige parametrische Schätzung von AR-Parametern unter Berücksichtigung von Momenten höherer Ordnung wurden von Swami und Mendel [151] und Swami [150] mit der Einführung einer "double lattice" bzw. transversalen Form eines "rekursive instrumental variable" (RIV) Algorithmus vorgeschlagen. Eine optimierte, "fast transversal" Form des *RIV* Algorithmus ist in [151] zu finden.

Entscheidend für die Güte zeitvarianter parametrischer Verfahren sind Ansätze für eine adäquate Modellordnungsschätzung, wie z. B. von Giannakis und Mendel [40], die ebenfalls Momente höherer Ordnung berücksichtigen.

Aus der zeitvarianten Anpassung eines AR-Prozesses ergibt sich entsprechend Nikias und Petropulu [92] über die Schätzung von Momentenspektren höherer Ordnung mittels Übertragungsfunktion des geschätzten AR-Modells eine parametrische Schätzung des zeitvarianten Bispektrums, wenn die Geschwindigkeit der zeitvarianten Anpassung so gestaltet wird, dass damit die analyserelevanten zeitvarianten Veränderungen des Signals erfasst werden können. Damit können Änderungen quadratischer Phasenkopplungen in ihrem Zeitverlauf dargestellt werden.

# Kapitel 5

## Methodische Voraussetzungen

### 5.1 Nichtlineare Stabilitäts- und Komplexitätsmaße

#### 5.1.1 Chaotische Systeme

Obwohl sich deterministische Systeme durch eine eindeutige Vorschrift zur Berechnung der zeitlichen Entwicklung des Systemzustandes auszeichnen und damit die Bewegung des Systemes vollständig durch den Anfangszustand bestimmt ist, stellt sich bei Beobachtungen in realen Experimenten häufig heraus, dass sich der Zustand des Systems in äußerst komplexer Weise über die Zeit ändert. Diesen Systemen ist eine *empfindliche Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen* gemeinsam, d. h., sehr kleine Änderungen in den Anfangszuständen bewirken große Unterschiede über die Zeit. Solche Systeme werden chaotisch genannt. Chaotische Systeme sind untrennbar mit Nichtlinearität verbunden. Nichtlinearität ist notwendig, aber nicht hinreichend für das Auftreten von Chaos, welches weitgehend von den Parametern des nichtlinearen Systems und den Anfangsbedingungen abhängt. Im Zuge der zunehmenden Untersuchung nichtlinearer und insbesondere chaotischer Systeme ist die Unterscheidung zwischen deterministischem und stochastischem Verhalten eines Systems immer komplizierter geworden. Eine Möglichkeit der Unterscheidung und Quantifizierung dieser Systeme ist eine so genannte Phasenraumtransformation (siehe Kapitel 5.1.3 und 5.1.4) mit einer anschließenden Schätzung nichtlinearer Komplexitäts- und Stabilitätsmaße wie z. B. die KD, der LE oder die Kolmogorov-Entropie, die das Verhalten von Attraktoren und Trajektorien in diesem

Phasenraum hinsichtlich ihrer Stabilität bzw. Komplexität untersuchen (siehe Bild 5.1), wobei eine allgemeingültige Definition des Begriffes *Komplexität* nicht existiert. Klassische Komplexitätsmaße wie die oben genannten Dimensionen und Entropien bewerten eine *regelmäßig geordnete Struktur* als am wenigsten komplex und eine *vollständig ungeordnete Struktur* als hochkomplex. Der Begriff der *Stabilität* ist hingegen mit der *Vorausbestimmtheit* des untersuchten Systems verbunden. Klassische Stabilitätsmaße wie Lyapunovexponenten sind damit ein Maß für die *theoretische Vorhersagbarkeit* des untersuchten Systems.

### 5.1.2 Grundbegriffe aus der Theorie chaotischer Systeme

*Chaotische Systeme* zeichnen sich durch irreguläre aber deterministische Bewegungen aus, verfügen über ein breitbandiges Fourierspektrum und sind wegen ihrer empfindlichen Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen praktisch nicht vorhersagbar. Sie können durch Differentialgleichungen bzw. Differenzgleichungen modelliert werden. Diese *Modellgleichungen* geben wesentliche Eigenschaften des konkreten Systems wieder, gleiche Eigenschaften (z. B. bestimmte Bewegungsformen wie Fixpunkte, periodische oder chaotische Lösungen) existieren für beide Systeme im gleichen Parameterbereich. Charakteristische Größen wie Lyapunovexponenten, Dimensionen und Entropien nehmen für die Modellgleichung etwa die gleichen Werte wie für das reale System an.

Der *Phasenraum* ist ein ausschliesslich aus dem gemessenen Signal rekonstruierter Zustandsraum, der anstatt des theoretisch vorhandenen vollen multivariaten Zustandsraumes des Systems genutzt wird. Er wird aus den beobachteten Signalwerten und deren Zeitverzögerung gebildet. Die (immer ganzzahlige) *Einbettungsdimension*  $D_e$  ist hier die Anzahl der unabhängigen geometrischen Koordinaten im Phasenraum, die nötig ist, um das Verhalten eines Attraktors zu erfassen. Eine *Trajektorie* ist die Bahn, der ein so entstandener Signalvektor im Phasenraum folgt. Ein *Attraktor* ist eine Teilmenge des Zustandsraumes, die benachbarte Trajektorien anzieht und auf der die asymptotischen Bewegungen des Systems stattfinden. Einfache *reguläre Attraktoren* sind Punkte und geschlossene Kurven, *chaotische Attraktoren* zeichnen sich wiederum durch die sensi-

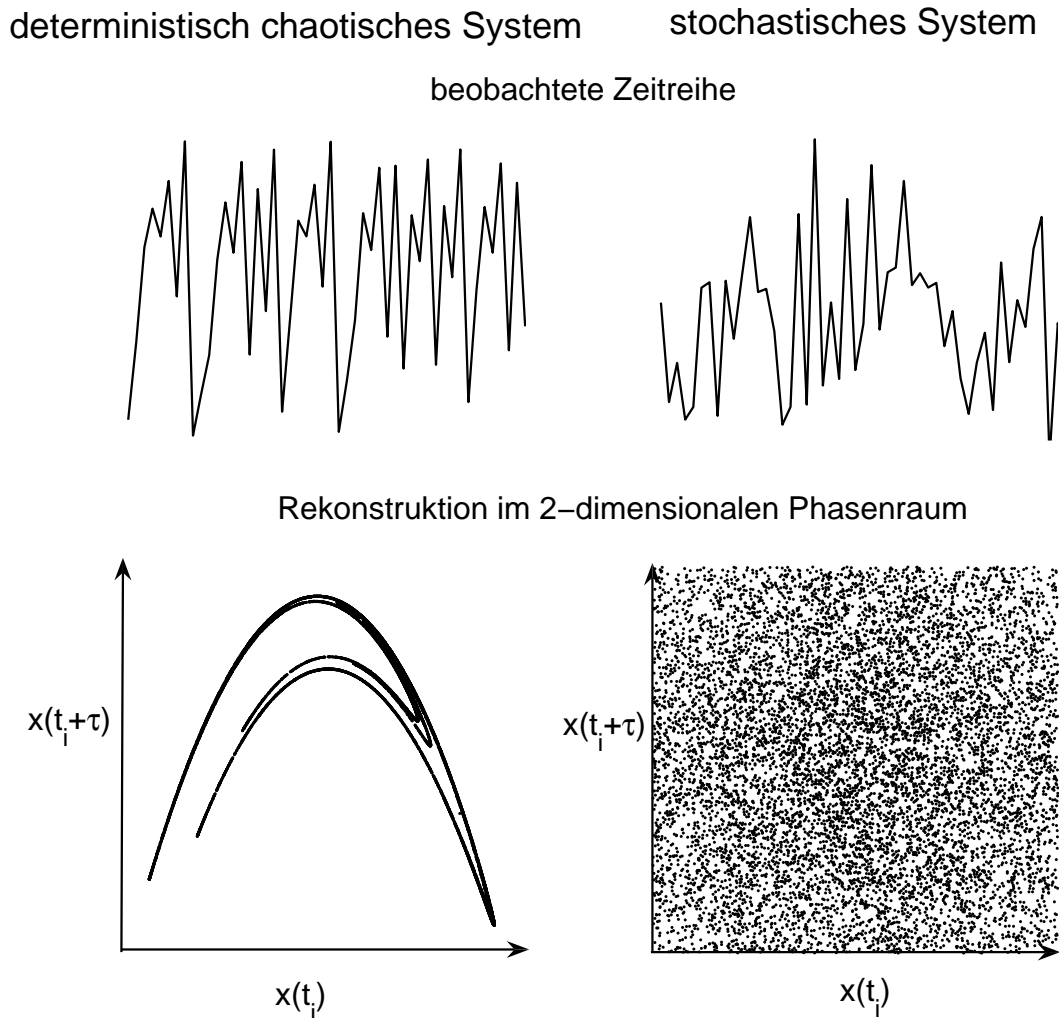


Bild 5.1: Unterscheidung zwischen einem deterministisch chaotischen und einem stochastischen Verhalten. Dargestellt sind die jeweils untersuchten Zeitreihen und deren Rekonstruktion im 2-dimensionalen Phasenraum.

tive Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen aus. Wegen der endlichen Ausdehnung des Attraktors können benachbarte Trajektorien nicht unendlich exponentiell divergieren, deshalb sind diese chaotischen Attraktoren kompliziert gefaltet. *Lyapunovexponenten* sind statistische Maße, die die Ungewissheit über den zukünftigen Zustand des Systemes quantifizieren. Sie definieren die mittlere Rate (über alle Punkte im Phasenraum), mit der sich benachbarte Trajektorien während ihrer Bewegung auf einem Attraktor entfernen.

### 5.1.3 Einbettung im Phasenraum

Die Phasenraumrekonstruktion aus den beobachteten Signalwerten von  $x(t_i)$  und deren Zeitverzögerung ist eine wichtige Methode zur Beschreibung der Eigenschaften eines nicht-linearen dynamischen Systems.

Theoretischer Ausgangspunkt unserer Betrachtungen ist eine eindimensionale Zeitreihe  $\{x(t_i)\}_{i=1,\dots,N}$ , die einen bestimmten zu untersuchenden physiologischen Prozess in Form von einer gemessenen Zustandsgrößen widerspiegelt. Gemäß Takens [154] ist es möglich, eine solche Zeitreihe mittels einer Zeitverschiebung  $\tau$  in einen mehrdimensionalen Phasenraum zu transformieren

$$\mathbf{V}(t_i) = \{x(t_i), x(t_i + \tau), \dots, x(t_i + (D_e - 1)\tau)\}. \quad (5.1)$$

Dabei gilt  $i = 1, \dots, N - (D_e - 1)\tau$ ,  $\tau =$  Zeitverzögerung,  $D_e =$  Einbettungsdimension,  $\{x(t_i)\}_{i=1,\dots,N} =$  gemessene Zeitreihe und  $\{\mathbf{V}(t_i)\}_{i=1,\dots,N-(D_e-1)\tau} =$  Trajektorie im Phasenraum. Die Zeit wird als Parameter vernachlässigt und die Punkte im  $D_e$ -dimensionalen Raum in ihrer zeitlichen Entwicklung nacheinander aufgetragen. Stabilität bedeutet, dass sämtliche Punkte in einem begrenzten Volumen des Phasenraums verbleiben. Dieser einfache Algorithmus ermöglicht einen praktischen Zugang zur Rekonstruktion des Phasenflusses eines mehrdimensionalen Systems auf Basis einer skalaren Messgröße und findet damit breite Anwendung bei der Analyse nichtlinearer Systeme. Allerdings sind die idealen theoretischen Ausgangsbedingungen (unendliche Datenlänge, Stationarität, Rauschfreiheit) in physiologischen Systemen nie gegeben. Hinzu kommt noch das Problem der nur indirekten Messbarkeit der zu untersuchenden Systemgrößen. Daher kann eine unkritische Anwendung ohne Betrachtung der relevanten Parameter zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Für eine ein-eindeutige Transformation der gemessenen Zeitreihe in den mehrdimensionalen Phasenraum ist theoretisch eine Einbettungsdimension von  $D_e \geq 2 \cdot KD + 1$  nötig [124]. Der am häufigsten verwendete Ansatz zur Wahl der Zeitverschiebung  $\tau$  ist die Nutzung der Autokorrelationsfunktion [4, 1] bzw. die der mutual information [34]. Die Zeitverschiebung  $\tau$  wird z. B. in Abhängigkeit vom ersten Nulldurchgang der Autokorrelationsfunktion gewählt.



### 5.1.4 Lyapunovexponenten

**Lyapunovexponenten** (LE) sind reelle Zahlen, die die Stabilitätseigenschaften von Trajektorien im Rahmen einer linearen Störungsanalyse beschreiben, indem sie das exponentiell konvergente oder divergente Verhalten benachbarter Trajektorien im Phasenraum quantifizieren. Nach einer Rekonstruktion im  $D_e$ -dimensionalen Phasenraum kann man dynamischen Systemen in Abhängigkeit von der Richtung der Anfangsstörung genau  $D_e$  Lyapunovexponenten zuordnen, die im **Spektrum der Lyapunovexponenten** der Größe nach geordnet zusammengefasst werden ( $\lambda_1, \lambda_2, \dots$  mit  $\lambda_i \geq \lambda_{i+1}$ ). Positive Lyapunovexponenten weisen auf exponentielle Separation von Anfangszuständen hin. Dieses Verhalten wird auch als chaotisch beschrieben. Sofern das Gesamtsystem in einem begrenzten Volumen des Phasenraumes bleibt, muss die Expansion einer oder mehrerer Richtungen von einer Rückfaltung in das Innere des Attraktors begleitet sein (siehe Bild 5.2). Ist die Sum-

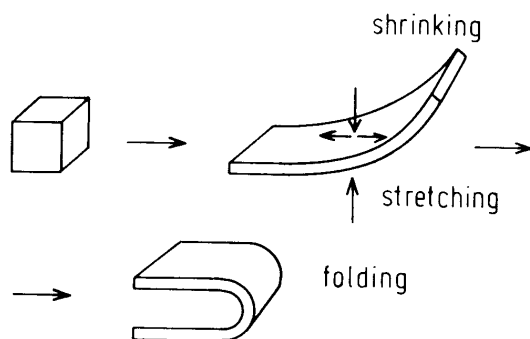


Bild 5.2: Schematische Darstellung der Rückfaltung im Inneren eines Attraktors. Aus Schuster [132].

me aller LE negativ, so hat man es mit so genannten dissipativen Systemen zu tun, bei denen das Volumen, das ein Attraktor im Phasenraum einnimmt, immer schrumpft. Ist die Summe gleich Null, spricht man von einem konservativen System, also ein System ohne Energieverlust. Irrelevant ist der Fall einer positiven Summe; das Volumen wächst über alle Grenzen, das System explodiert.

Wichtige Vorzeichentypen der einzelnen Lyapunovexponenten in den Lyapunov-Spektren einiger wichtiger deterministischer Prozesse sind in Bild 5.3 dargestellt (am Beispiel eines 3-dimensionalen Prozesses).

Die Divergenz bzw. Konvergenz von Trajektorien sind insbesondere für die Analyse chao-

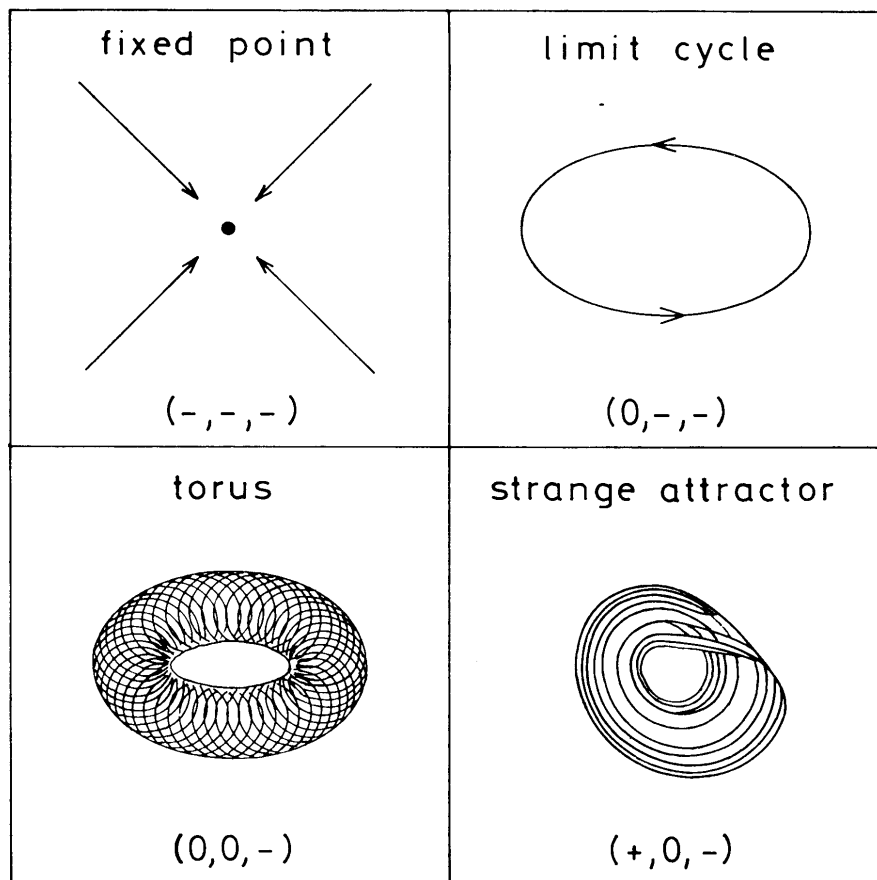


Bild 5.3: Darstellung der Vorzeichentypen der Lyapunovspektren für wichtige Fälle deterministischer Systeme (Fixpunkt, Grenzyklus, Torus und Chaotischer Attraktor). Aus Schuster [132].

tischer Systeme von Interesse. Generell wird hier der größte Lyapunovexponent  $\lambda_1$  untersucht. Es gilt  $\lambda_1 = 0$  für eine reguläre Dynamik,  $\lambda_1 > 0$  für eine chaotische Dynamik,  $\lambda_1 \rightarrow \infty$  für eine stochastische Dynamik und  $\lambda_1 < 0$  für einen stabilen Fixpunkt.

### 5.1.5 Verfahren zur Schätzung von Lyapunovexponenten

Bei der Schätzung von Lyapunovexponenten sind grundsätzlich zwei wesentliche Ansätze zu unterscheiden. Eckmann und Ruelle [26] entwickelten einen Ansatz, der mittels einer an den Phasenfluss anzupassenden Funktionalmatrix alle Lyapunovexponenten schätzt. Diese ist im Allgemeinen wegen des Auftretens von Rauschen und der Fehlerfortpflanzung für reale Daten schwierig. Wolf et. al. [171] entwickelten deshalb ein Verfahren, das zur Schätzung des *größten Lyapunovexponenten* direkt auf die gemessenen Daten angewandt werden kann. Dieser relativ einfach zu implementierende Ansatz findet dementsprechend

eine breite Anwendung bei der Analyse physiologischer Daten.

Im Weiteren soll nur der häufiger angewendete Wolf-Algorithmus betrachtet werden. Dieser basiert darauf, die mittlere Entwicklung des Abstandes von Punkten auf eng benachbarte Trajektorien im Phasenraum zu betrachten. Der Wolf-Algorithmus berechnet den (im Euklidischen Sinne) Abstand  $\Delta$  zweier benachbarter Punkte im Phasenraum und betrachtet dann die Entwicklung dieses Abstandes über ein bestimmtes Vorhersageintervall ("Entwicklungszeit")  $m$ . Dies wird für jeden Punkt im Phasenraum wiederholt. Nach  $NN = N - (D_e - 1)\tau - m$  Entwicklungsschritten ergibt sich die Schätzung des größten Lyapunovexponenten aus der Summe der logarithmischen Verhältnisse dieser Abstände dividiert durch die insgesamt analysierte Zeit  $t_{NN} - t_1$ :

$$\lambda_1 = \frac{1}{t_{NN} - t_1} \sum_{i=1}^{NN} \log_2 \frac{\Delta(t_i + m)}{\Delta(t_i)}. \quad (5.2)$$

Die nach diesem Ansatz geschätzten Lyapunovexponenten sind stark von der gewählten Einbettungsdimension, Zeitverschiebung, und Entwicklungszeit sowie der untersuchten Datenlänge abhängig. Daher erweist sich eine detaillierte Testung des Einflusses dieser Parameter anhand der zu untersuchenden physiologischen Daten als existenziell für eine erfolgreiche Anwendung des Schätzalgorithmus.

## 5.2 Nichtlineare Phasenkopplungen

### 5.2.1 Momente und Spektren höherer Ordnung

Ausführliche Definitionen und Beschreibungen von Momenten und Spektren höherer Ordnung sind in Nikias und Petropolu (S.7-23) [92] zu finden. Momente sind statistische Kenngrößen, deren Definitionen auf den charakteristischen Funktionen von Zufallsgrößen beruhen. Es sei  $\{x(t_i)\}_{i=0,1,2,\dots,N}$  eine reelle, stationäre Zufallsgröße. Existieren Momente bis zur Ordnung  $q$ , so sind diese nur von den Zeitdifferenzen  $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{q-1}$  mit  $\tau_{1,\dots,q-1} = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$  abhängig

$$Mom[x(t_i), x(t_i + \tau_1), \dots, x(t_i + \tau_{q-1})] = E\{x(t_i), x(t_i + \tau_1), \dots, x(t_i + \tau_{q-1})\}, \quad (5.3)$$

wobei  $Mom[x(t_i), x(t_i + \tau_1), \dots, x(t_i + \tau_{q-1})]$  im Weiteren mit  $mom_q^x(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{q-1})$  bezeichnet wird.

Die Momentenspektren  $q$ -ter Ordnung sind als  $(q-1)$ -dimensionale Fouriertransformation der Momente  $q$ -ter Ordnung

$$\begin{aligned} M_q^x(f_1, f_2, \dots, f_{q-1}) &= \\ &= \sum_{\tau_1=-\infty}^{+\infty} \dots \sum_{\tau_{q-1}=-\infty}^{+\infty} mom_q^x(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{q-1}) \cdot \exp(-j(2\pi f_1 \tau_1 + \dots + 2\pi f_{q-1} \tau_{q-1})) \end{aligned} \quad (5.4)$$

definiert.

Die Spektraldichte 2. Ordnung (Leistungsspektraldichte) ergibt sich also aus der Fouriertransformation der Momente 2. Ordnung und ist eine reelle Größe

$$L_{xx}(f) = M_2^x(f) = \sum_{\tau=-\infty}^{+\infty} mom_2^x(\tau) \cdot \exp(-j2\pi f \tau). \quad (5.5)$$

Die Spektraldichte 3. Ordnung (Bispektraldichte) resultiert hingegen aus der zweidimensionalen Fouriertransformation der Momente 3. Ordnung und ist eine komplexe Größe

$$B_{xxx}(f_1, f_2) = M_3^x(f_1, f_2) = \sum_{\tau_1=-\infty}^{+\infty} \sum_{\tau_2=-\infty}^{+\infty} mom_3^x(\tau_1, \tau_2) \cdot \exp(-j(2\pi f_1 \tau_1 + 2\pi f_2 \tau_2)). \quad (5.6)$$

Die Spektren deterministisch periodischer Signale lassen sich ebenfalls als  $(q-1)$ -dimensionale Fouriertransformationen der Momente  $q$ -ter Ordnung definieren. Hier wird von der Kenntnis der Grundwelle des Signals ausgegangen. Die Breite des Analysefensters (Stützstellen  $W$ ) ist ein ganzzahliges Vielfaches der Grundperiode. Damit gilt:

$$\begin{aligned} \tilde{M}_q^x(f_1, f_2, \dots, f_{q-1}) &= \\ &= \frac{1}{W^{q-1}} \sum_{\tau_1=1}^W \dots \sum_{\tau_{q-1}=1}^W mom_q^x(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{q-1}) \cdot \exp(-j(2\pi f_1 \tau_1 + \dots + 2\pi f_{q-1} \tau_{q-1})) \\ &= F\{x\}(f_1) \cdot F\{x\}(f_2) \cdot \dots \cdot F\{x\}(f_{q-1}) \cdot F\{x\}^*(f_1 + f_2 + \dots + f_{q-1}) \end{aligned} \quad (5.7)$$

mit

$$F\{x\}(f) = \frac{1}{W} \sum_{w=1}^W x(t_w) \cdot \exp(-j2\pi f t_w), \quad (5.8)$$

wobei  $F^*$  die konjugiert Komplexe der Fouriertransformation bezeichnet. Damit ergibt sich als Definition für das reelle Leistungsspektrum (Ordnung 2)

$$L(f) = \tilde{M}_2^x(f) = |F\{x\}(f)|^2 \quad (5.9)$$

und für das komplexe Bispektrum (Ordnung 3)

$$B(f_1, f_2) = \tilde{M}_3^x(f) = F\{x\}(f_1) \cdot F\{x\}(f_2) \cdot F\{x\}^*(f_1 + f_2). \quad (5.10)$$

Der Betrag des Bispektrums wird als Biamplitude bezeichnet.

## 5.2.2 Modell der quadratischen Phasenkopplung und Darstellungsformen der Bispektralanalyse

Eine quadratische Phasenkopplung existiert, wenn Signalkomponenten der Frequenz  $f_1$ ,  $f_2$ ,  $f_2 - f_1$  und/oder  $f_2 + f_1$  ( $f_2 > f_1$ ) vorhanden sind und sich zusätzlich die Phasenbeziehungen wie die Frequenzbeziehungen verhalten (d. h., es gilt  $\theta_1$ ,  $\theta_2$ ,  $\theta_2 - \theta_1$  und/oder  $\theta_2 + \theta_1$ ). In diesem Fall zeigen die verschiedenen Verfahren der Bispektralanalyse (z. B. die Biampplitude bzw. die Bikohärenz) einen Peak an den Koordinaten  $(f_1, f_2)$ . Peaks in der Darstellung des Bispektrums reflektieren sowohl eine feste Phasenbeziehung zwischen  $\theta_1$  und  $\theta_2$  (Phasenkoordination) als auch eine nichtlineare Kopplung, die durch die Phasenbeziehungen  $\theta_2 - \theta_1$ ,  $\theta_2 + \theta_1$  der resultierenden Komponenten  $f_2 - f_1$  und/oder  $f_2 + f_1$  gebildet wird.

Eine quadratische Phasenkopplung tritt z. B. bei folgendem Signalmodell auf: Amplitudenmodulation der Signalkomponente der Frequenz  $f_2$  durch die Signalkomponente der Frequenz  $f_1$ . Eine Superposition der amplitudenmodulierten Signalkomponente der Frequenz  $f_2$  und der modulierenden Signalkomponente der Frequenz  $f_1$  führt zu einem einfachen Signalmodell  $\{x(t_i)\}$  mit einer quadratischen Phasenkopplung (siehe Bild 5.4).

Dieses kann durch die Gleichung

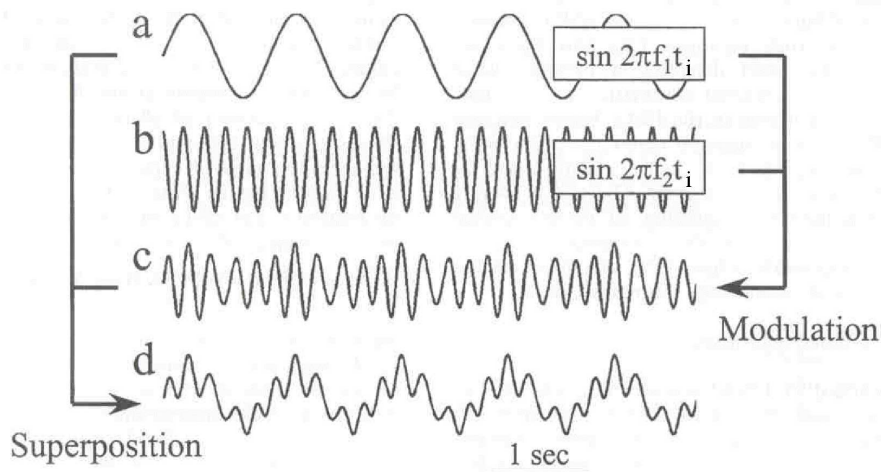


Bild 5.4: Schematische Darstellung des Amplitudenmodulationsmodells. (a) niedrigfrequente Komponente (z. B. EEG-Deltawellen), (b) hochfrequente Komponente (z. B. EEG-Alphaellen), (c) modulierte hochfrequente Komponente und (d) Superposition von (a) und (c).

$$x(t_i) = A_1 \sin(2\pi f_1 t_i + \theta_1) + A_2 [1 + \sin(2\pi f_1 t_i + \theta_1)] A_3 \sin(2\pi f_2 t_i + \theta_2), \quad (5.11)$$

( $A_1, A_2, A_3$ : Amplitudenwerte) beschrieben werden. Das resultierende Leistungsspektrum ist durch Peaks (Signalkomponenten) an den Frequenzen  $f_1, f_2, f_2 - f_1$  und  $f_2 + f_1$  gekennzeichnet. Im Bispektrum treten Peaks bei den Frequenzkomponenten  $f_1, f_2$  bzw.  $f_1$  und/oder  $f_2 - f_1$  und  $f_2 + f_1$  auf (siehe Bild 5.5).

Bei der Schätzung des Bispektrums wird zwischen dem direkten (FFT-basierten) Ansatz, dem parametrischen (auf die Anpassung eines *AR*-oder *ARMA*-Modell basierenden) Ansatz und dem indirekten (kumulanten-basierten) Ansatz unterschieden. Im Folgenden soll nur auf den später auch angewandten direkten und parametrischen Ansatz eingegangen werden. Ein schematischer Überblick zu den allgemein angewandten Darstellungsformen der Bispektralanalyse ist in Bild 5.5 zu finden.

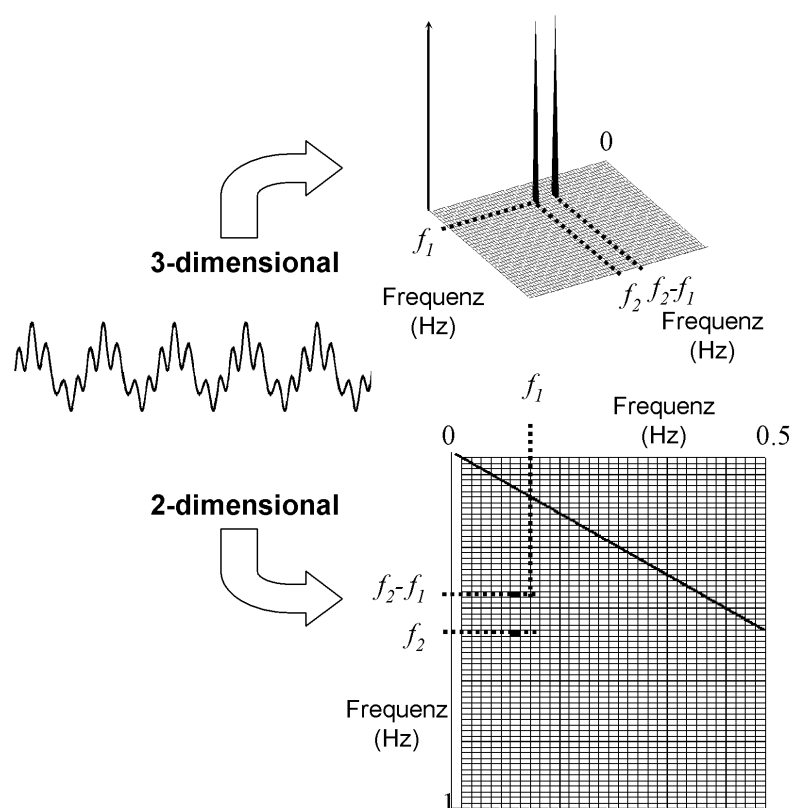


Bild 5.5: 2- und 3-dimensionale Darstellung der Ergebnisse der Bispektralanalyse (im Falle einer Amplitudenmodulation nach der Signalmodellgleichung 5.4).

### 5.2.3 Direkte Schätzung des Bispektrums

Es seien  $\{x^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N;k=1,\dots,K}$  die gemessenen Werte einer Zeitreihe, wobei  $K$  die Anzahl der vorhanden Realisierungen und  $N$  die Anzahl der Datenpunkte in den einzelnen Realisierungen bezeichnet. Weiterhin sei  $F\{\mathbf{x}^k\}(f)$  die Fouriertransformierte der  $k$ -ten Realisierung  $\{x^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N} = \mathbf{x}^k$ . Die direkte Schätzung des Bispektrums [92] berechnet das folgende Produkt für jedes Frequenzpaar  $(f_1, f_2)$

$$B_{dir}^k(f_1, f_2) = F\{\mathbf{x}^k\}(f_1) \cdot F\{\mathbf{x}^k\}(f_2) \cdot F^*\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2), \quad (5.12)$$

wobei  $F^*\{\mathbf{x}^k\}(f)$  die konjugiert Komplexe der Fouriertransformation bezeichnet. Die Ensemblemittelung von  $B_{dir}^k(f_1, f_2)$  über alle Realisierungen  $k$  führt zu der direkten Schätzung des Bispektrums

$$\hat{B}_{dir}(f_1, f_2) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K B_{dir}^k(f_1, f_2). \quad (5.13)$$

Das Bispektrum hängt von der Amplitude der untersuchten Signalkomponenten ab. Um diesen Einfluss auszuschließen und ein statistisch vergleichbares Maß für die quadratische Phasenkopplung zu erhalten, wird die folgende Schätzung der Bikohärenz [60] genutzt

$$\hat{\Gamma}_{dir}(f_1, f_2) = \frac{|\hat{B}_{dir}(f_1, f_2)|}{\frac{1}{K} \sqrt{\sum_{k=1}^K |F\{\mathbf{x}^k\}(f_1) \cdot F\{\mathbf{x}^k\}(f_2)|^2 \cdot \sum_{k=1}^K |F\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2)|^2}}. \quad (5.14)$$

Die entsprechend Gleichung 5.14 geschätzte direkte Bikohärenz ist eine normalisierte Größe ( $0 \leq \hat{\Gamma}_{dir}(f_1, f_2) \leq 1$ ). Hohe Werte von  $\hat{\Gamma}_{dir}(f_1, f_2)$  definieren eine starke quadratische Phasenkopplung zwischen zwei Signalkomponenten unterschiedlicher Frequenz. Shils [139] stellte anhand numerischer Simulationen fest, dass der 95 % Konfidenzwert für die Bikohärenz (unter der Nullhypothese, dass keine signifikanten Beziehungen zwischen den untersuchten Frequenzen vorhanden ist) näherungsweise  $\sqrt{\frac{3}{K}}$  ist, wobei  $K$  die Anzahl der Realisierungen in der Mittelung 5.13 ist. Der 99 % Konfidenzwert der Bikohärenz ist näherungsweise  $\sqrt{\frac{4,6}{K}}$ .

### 5.2.4 Parametrische Schätzung des Bispektrums

Um Spektren höherer Ordnung mittels eines parametrischen Ansatzes zu berechnen, kann die Übertragungsfunktion des geschätzten AR-Prozesses (Modell) genutzt werden [92], wobei beachtet werden muss, dass Momente höherer Ordnung bei der Schätzung berücksichtigt werden müssen. Dabei wird der zu schätzende AR-Prozess als AR-Generator, also als ein IIR-Filter genutzt. Ausgangspunkt dieses Ansatzes ist wiederum ein Signal  $\{x^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N;k=1,\dots,K}$ , das durch  $\{y^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N;k=1,\dots,K}$  ( $N$  Anzahl der Datenpunkte,  $K$  Anzahl der Realisierungen, siehe oben) modelliert werden soll. Ein skalarer AR-Prozess der Ordnung  $R$  ist für jede Realisierung  $k$  gegeben durch

$$y^k(t_i) = - \sum_{r=1}^R a_r^k y^k(t_i - r) + e(t_i), \quad (5.15)$$

wobei  $e(t_i)$  als Folge unabhängiger und normalverteilter zufälliger Variablen mit einem Erwartungswert Null und einer Varianz  $\sigma_{t_i}^2$  angenommen wird. Es sei  $H\{\mathbf{x}^k\}(f)$  die Übertragungsfunktion des geschätzten AR-Modells der  $k$ -ten Realisierung des Signals  $\{x^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N}$ . Entsprechend zu Gleichung 5.12 wird ein parametrischer Ansatz durch die Berechnung des folgenden Produktes für jedes Paar von Frequenzen  $(f_1, f_2)$  entwickelt

$$B_{par}^k(f_1, f_2) = H\{\mathbf{x}^k\}(f_1) \cdot H\{\mathbf{x}^k\}(f_2) \cdot H^*\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2), \quad (5.16)$$

wobei  $H^*\{\mathbf{x}^k\}(f)$  die konjugiert Komplexe der Übertragungsfunktion des geschätzten AR-Filters der  $k$ -ten Realisierung bezeichnet. Die Mittelung der Gleichungen 5.16 über alle Realisierungen führt zu der parametrischen Schätzung des Bispektrums

$$\hat{B}_{par}(f_1, f_2) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K B_{par}^k(f_1, f_2). \quad (5.17)$$

Entsprechend Gleichung 5.14 kann die parametrische Bikohärenz als

$$\hat{\Gamma}_{par}(f_1, f_2) = \frac{|\hat{B}_{par}(f_1, f_2)|}{\frac{1}{K} \sqrt{\sum_{k=1}^K |H\{\mathbf{x}^k\}(f_1) \cdot H\{\mathbf{x}^k\}(f_2)|^2 \cdot \sum_{k=1}^K |H\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2)|^2}} \quad (5.18)$$

definiert werden. Numerische Simulationen, die die 95 % oder 99 % Konfidenzwerte für die parametrische Bikohärenz beschreiben, sind bisher nicht durchgeführt worden.



### 5.2.5 Intervallbasierte zeitvariante Schätzverfahren: Die Gabortransformation

Die Gabortransformation ist eine spezielle Form der STFT, die in der kontinuierlichen Form

$$STFT(f, \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \cdot \omega(t - \tau) \cdot e^{-j2\pi f(t-\tau)} dt \quad (5.19)$$

als Fouriertransformation eines mit einer Fensterfunktion  $\omega(t - \tau)$  multiplizierten Signals  $\mathbf{x} = \{x(t_i)\}_{i=1, \dots, N}$  geschrieben werden kann. Das Analysefenster wird über das Signal  $\mathbf{x}$  verschoben, so dass eine zeitkontinuierliche Berechnung der Fouriertransformierten in einem gleitenden Analysefenster erfolgt. Das Ergebnis  $STFT(f, \tau)$  in einem Intervall enthält die Frequenzkomponenten von  $\mathbf{x}$  in der Umgebung des Verschiebungszeitpunktes  $\tau$  (Zeitpunkt in der Mitte des Intervalls) [79]. Die Gabortransformation nutzt als Fensterfunktion die Gaußglocke

$$\omega(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}. \quad (5.20)$$

Die Verwendung der Gaußfunktion hat den Vorteil, dass

1. die Auflösungsunschärfe  $\Delta t \cdot \Delta f$  minimal ist und
2. die Fouriertransformation des Gaußfensters wieder eine Gaußfunktion im Frequenzbereich ergibt.

Der zweite Punkt ermöglicht für endliche Signale  $\mathbf{x}$  eine Approximation der kontinuierlichen Gabortransformation im Frequenzbereich [20]. Die Implementierung der für die eigenen Untersuchungen verwendeten Gabortransformation (Approximation im Frequenzbereich) findet sich in [169] und hat für jede Frequenz  $f_c$  (Zentrumsfrequenz für die "Ausbildung"/Multiplikation mit fouriertransformierte Gaußfunktion) der Frequenzkomponente ein komplexes Signal (Zeitreihe)  $x_G(f_c, t_i)$

$$x_G(f_c, t_i) = F^{-1} \{ F \{ x(t_i) \} \cdot G(f_c, f_k) \} \quad (5.21)$$

mit der fouriertransformierten Gaußfunktion

$$G(f_c, f_k) = \begin{cases} 2 \cdot e^{-\eta^2 \cdot (2\pi f_k)^\beta \cdot \left(\frac{f_c - f_k}{f_k}\right)^2} & \text{für } f_c > 0 \\ 0 & \text{für } f_c \leq 0. \end{cases} \quad (5.22)$$

Mit den Parametern  $\eta$  und  $\beta$  kann die Zeitfrequenzauflösung verändert werden. Mit  $\eta = 1$  und  $\beta = 2$  erhält man die klassische Gabortransformation. Das komplexe Signal

$$x_G(f_c, t_i) = \operatorname{Re} \{x_G(f_c, t_i)\} + j \operatorname{Im} \{x_G(f_c, t_i)\} \quad (5.23)$$

ist ein analytisches Signal, d.h. es besitzt nur positive Frequenzen.

Es kann verwendet werden, um die Momentanleistung (-amplitude)  $ML(f_c, t_i)$  und die Momentanphase  $MP(f_c, t_i)$  für jede Frequenz  $f_c$  gemäß

$$ML_{xx}(f_c, t_i) = [\operatorname{Re} \{x_G(f_c, t_i)\}]^2 + [\operatorname{Im} \{x_G(f_c, t_i)\}]^2 \quad (5.24)$$

und

$$MP_{xx}(f_c, t_i) = \arctan \left( \frac{\operatorname{Im} \{x_G(f_c, t_i)\}}{\operatorname{Re} \{x_G(f_c, t_i)\}} \right) \quad (5.25)$$

zu berechnen. Die Momentanleistung aller Frequenzen bildet das Spektrogramm. Die Quadratwurzel aus der Momentanleistung ist die Hüllkurve

Ein Beispiel für eine solche Gabortransformation und der daraus resultierenden Zeit-Frequenz-Darstellung ist im Bild 5.6 zu finden. Dargestellt sind die Ergebnisse für einen 2-Sekunden-Abschnitt im EEG eines Intensivtherapiepatienten während des Auftretens von Burst-Suppression-Mustern.

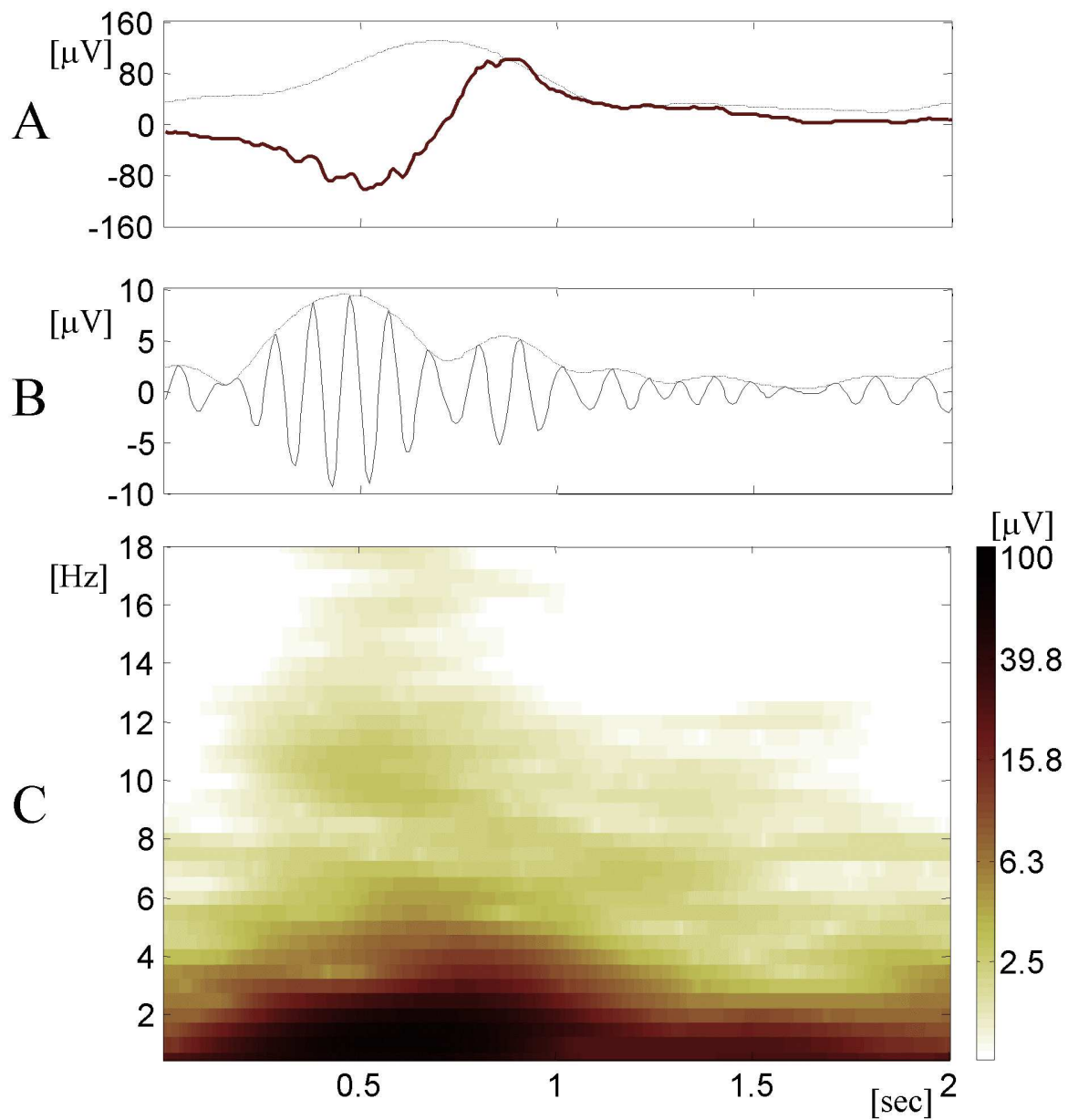


Bild 5.6: Beispielhafte Darstellung der Gabortransformation. A: Originalsignal eines 2 Sekunden Burst-Abschnittes im EEG eines Intensivtherapiepatienten (fett) und dessen Hüllkurve, B: Hochfrequenter Anteil (8 - 12 Hz) in diesem Burst-Abschnitt und dessen Hüllkurve, C: Zeit-Frequenz-Darstellung der Gabortransformation des Originalsignals (gemittelttes Spektrogramm für  $K = 85$  Realisierungen).

### 5.3 Statistische Verfahren zur univariaten und multiplen Testung

Bei den meisten klinischen Fragestellungen handelt es sich um multiple Testprobleme, d.h. es sollen gleichzeitig mehrere Hypothesen ( $l$  Anzahl der Hypothesen) getestet werden. Würde man jeden der interessierenden Vergleiche auf dem Niveau  $\alpha$  testen, müsste man mit vielen irrtümlich abgelehnten Hypothesen rechnen. Um die Anzahl der irrtümlich abgelehnten Hypothesen (d. h. Fehler 1. Art) zu beschränken, existieren viele verschiedene Fehlerkriterien. Das bekannteste Fehlerkriterium ist die "family-wise error rate" (FWE). Dabei wird gefordert, dass kein Fehler 1. Art zugelassen wird. Das einfachste Einschrittverfahren ist das von Bonferroni [51]. Bei dieser Methode werden alle  $l$  Signifikanzwerte (p-Werte) mit demselben lokalen Signifikanzniveau  $\alpha/l$  verglichen. Es kontrolliert die FWE durch  $\alpha$ . Das bekannteste und sicherlich am häufigsten verwendete Step-down Verfahren ist die Prozedur von Holm [50]. Es verwendet die lokalen Niveaus  $\alpha_i = \alpha/(l-i+1)$  ( $i = 1, \dots, l$ ) und kontrolliert ebenfalls die FWE durch  $\alpha$ . Offenbar besitzt es eine höhere Power als das Bonferroni-Verfahren, denn seine lokalen Niveaus sind für  $i = 2, \dots, l$  größer als  $\alpha/l$ .

Das Verfahren von Holm wurde bei der Analyse der in Kapitel 6 und Kapitel 8 beschriebenen Ergebnissen der Analyse simulierter und realer Daten zur Korrektur des multiple Testproblem eingesetzt. Die konkret verwendeten statistischen Tests und Angaben zur beobachteten Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  sind für die simulierten Daten in Kapitel 6 und für die realen Daten in Kapitel 7 (Datenvorverarbeitung und -analyse) zu finden.

# Kapitel 6

## Neuentwicklung von nichtlinearen Verfahren zur zeitvarianten Analyse

### 6.1 Allgemeine Vorgehensweise

Ausgehend von den in Kapitel 5 erläuterten *zeitinvarianten* nichtlinearen Verfahren sollen zwei *zeitvarianten* nichtlineare Verfahren entwickelt werden, die sowohl Änderungen in den nichtlinearen Stabilitätseigenschaften eines Systemzustandes als auch Änderungen von nichtlinearen Phasenkopplungen im Zeitverlauf quantifizieren. Die generelle Vorgehensweise bei der Entwicklung und Testung dieser Verfahren ist in Bild 6.1 zusammengefasst. Die Entwicklung ist für beide Verfahren getrennt in Kapitel 6.2 und 6.3 dargestellt. Dort werden auch die Testung mittels Signalsimulationen, surrogaten Daten und/oder realen EEG- bzw. ECoG-Daten und die sich daraus ergebenden Ergebnisse zur Optimierung der Verfahrensparametern und zur Bestimmung der Schätzeigenschaften dargestellt. Weiterhin werden Darstellungsformen und Möglichkeiten der Parameterextraktion aus den zum Teil sehr schwer zu interpretierenden Ergebnissen der Schätzroutinen eingeführt. Die angewandten Verfahrensschemata sind in Kapitel 6.2.6 und 6.3.5 zu finden. Exemplarische Ergebnisse zur Anwendung der neuentwickelten Verfahren auf reale EEG- bzw. ECoG-Daten sowie ein Vergleich der Analyseergebnisse mit denen zeitvarianter bzw. zeitinvarianter linearer Verfahren (Standardverfahren) sind in Kapitel 8.1 und 8.2 dargestellt.

## Entwicklung und Testung

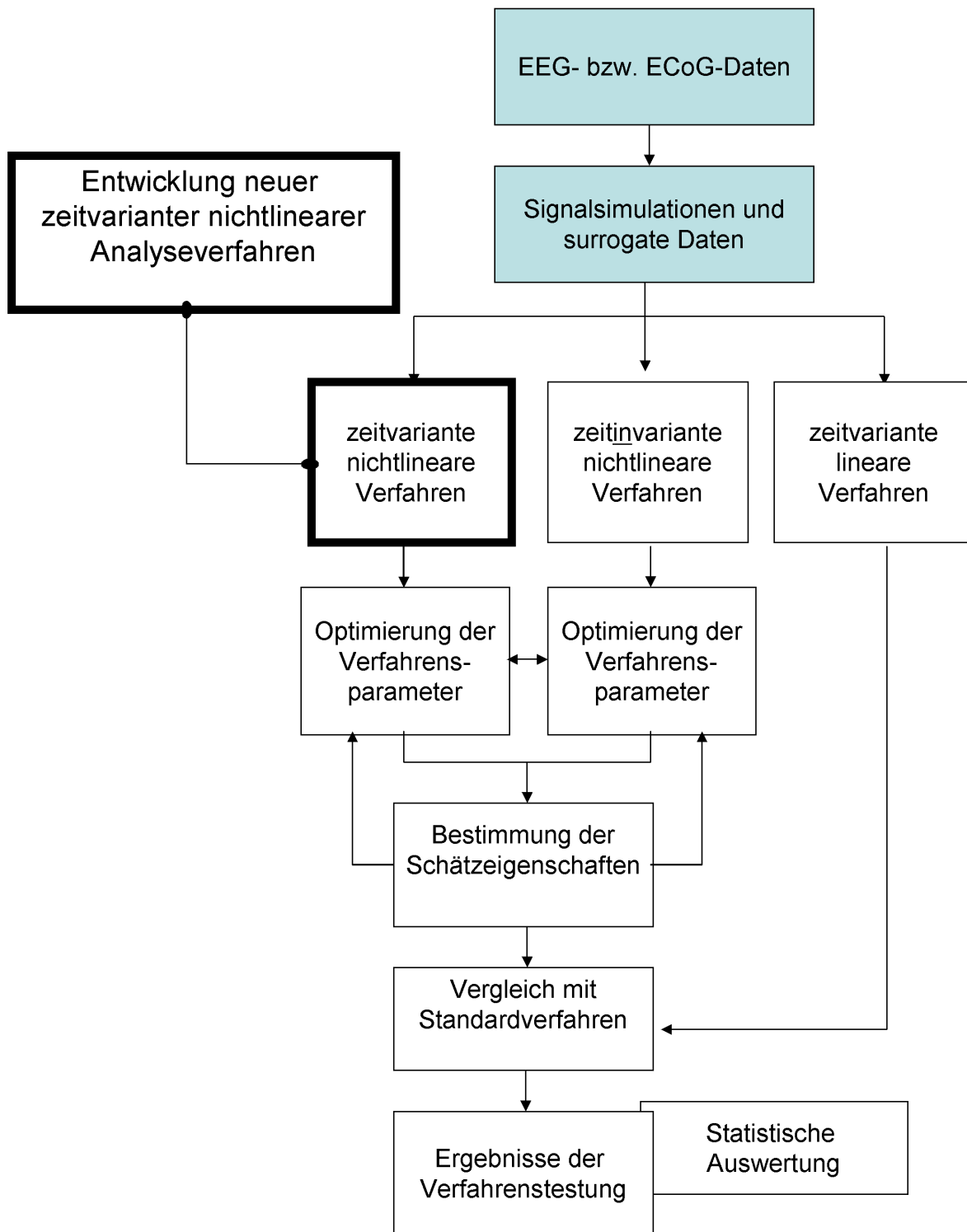


Bild 6.1: Allgemeine Vorgehensweise bei der Entwicklung der neuen nichtlinearen Verfahren zur zeitvarianten Analyse.

## 6.2 Neuentwicklung eines zeitvarianten Verfahrens zur Quantifizierung der nichtlinearen Vorhersagbarkeit

### 6.2.1 Anpassung des Wolf-Algorithmus an eine punktweise Schätzung

Der gewählte Zugang basiert auf der Schätzung des größten Lyapunov Exponenten gemäß Wolf et al. [171]. Er quantifiziert die lokale exponentielle Divergenz ähnlich des Ansatzes von Gao und Zheng [39], wobei dieser nicht auf einzelne Zeitpunkte sondern auf ein definiertes, kurzzeitiges Zeitfenster angewandt wurde. "Lokale exponentielle Divergenz" ist hier in dem Sinne zu verstehen, dass punktweise die Schnelligkeit des Auseinanderdriftens benachbarter Punkte im Phasenraum untersucht wird.

Dazu ist als erstes eine Transformation der gemessenen, eindimensionalen Zeitreihe  $\{x(t_i)\}_{i=1,\dots,N}$  in einen mehrdimensionalen Phasenraum nötig (siehe Kapitel 5.1.3). Beginnend mit einem beliebigen Punkt  $V(t_i)$  auf einer Trajektorie  $\mathbf{V}$  im Phasenraum wird nach dem (im euklidischen Sinne) nächsten Nachbarn gesucht. Der Abstand dieses Punktes vom Anfangspunkt ist  $\delta(t_i)$ . Nach einer definierten Entwicklungszeit  $m$  vorwärts haben die betrachteten Punkte einen Abstand von  $\Delta(t_i + m)$ . Diese Prozedur wird für jeden beliebigen Punkt  $v(t_i)$  im Phasenraum wiederholt. Damit sind wir in der Lage, einzelne Punktvorhersagefehler PVF entsprechend

$$PVF_i = \frac{1}{m} \log_2 \frac{\Delta(t_i + m)}{\Delta(t_i)} \quad (6.1)$$

zu schätzen, wobei  $i = 1, \dots, N - (D_e - 1)\tau - m$  gilt und  $t_i$  den aktuellen Zeitpunkt,  $\Delta(t_i)$  den kleinsten euklidischen Abstand zum Zeitpunkt  $t_i$ ,  $\Delta(t_i + m)$  den entwickelten Abstand zum Zeitpunkt  $t_{i+m}$ ,  $m$  die Entwicklungszeit vorwärts und  $PVF_i$  die entstehende Zeitreihe aus den einzelnen PVF bezeichnet. Eine schematische Darstellung dieser punktweisen Schätzung ist in Bild 6.2 zu finden. Die durch die logarithmische Gleichung 6.1 geschätzten PVF beschreiben die theoretische Vorhersagbarkeit. Sie drücken den Grad der Sensitivität eines beliebigen definierten Punktes im Phasenraum auf Änderungen in den

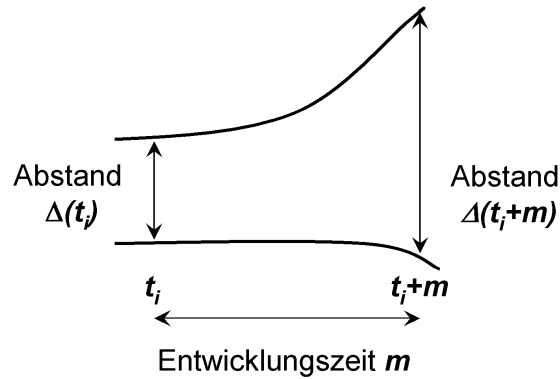


Bild 6.2: Prozedur zur Schätzung des Punktvorhersagefehlers.

Anfangsbedingungen aus. Damit quantifizieren sie das Verhalten von Punkten benachbarter Trajektorien im Phasenraum.  $\Delta(t_i + m) > \Delta(t_i)$  ist äquivalent zu einer Divergenz der untersuchten Punkte und resultiert in  $PVF_i > 0$ . D. h. kleine Anfangsabstände  $\Delta(t_i)$  resultieren nach einer gewissen Zeitverschiebung vorwärts in große Abstände  $\Delta(t_i + m)$ . Dies wird auch unter dem Begriff "sensitive Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen" zusammengefasst. Kleine Änderungen in den Anfangsbedingungen bewirken große Änderungen über die Zeit. So entspricht ein hoher positiver Wert von  $PVF_i$  einer sehr geringen Vorhersagbarkeit und hohen Komplexität. Hingegen bedeutet ein  $\Delta(t_i + m) < \Delta(t_i)$  Konvergenz der Abstände oder keine Änderung der Abstände über die Zeit. Das resultiert in  $PVF_i < 0$  und repräsentiert einen periodischen bzw. quasiperiodischen Prozess oder Konvergenz zu einem stabilen Zustand.

Wie bei allen nichtlinearen Komplexitäts- und Kausalitätsmaßen ist der numerische Wert des Vorhersagefehlers stark von einer ausreichenden Datenlänge  $N$  sowie der Einbettungsdimension  $D_e$ , der Zeitverschiebung  $\tau$  und der Entwicklungszeit  $m$  abhängig. Deshalb wurden Untersuchungen zur Optimierung dieser Parameter sowohl anhand künstlicher Signale (siehe Kapitel 6.2.2) als auch anhand realer Signale (siehe Kapitel 6.2.3) vorgenommen.

Die Implementierung des beschriebenen Algorithmus erfolgte auf der Grundlage eines C-Programmes.



## 6.2.2 Optimierung der Schätzparameter mittels simulierter Signale

Zu betrachten ist hier der Einfluss der Datenlänge  $N$ , der Einbettungsdimension  $D_e$ , der Zeitverschiebung  $\tau$  und der Entwicklungszeit  $m$ . Untersucht wurde ein einfaches deterministisches Signal, das im Phasenraum einen Grenzyklus erreicht (Sinus mit  $LLE = 0$ ), ein chaotisches Signal, das im Phasenraum einen seltsamen Attraktor bildet (Henon-Attraktor mit  $LLE > 0$ ) und ein stochastisches Signal, das den Phasenraum komplett ausfüllt (Weißes Rauschen mit  $LLE \rightarrow \infty$ ) sowie die Übergänge dieser Signale untereinander.

Der Henon-Attraktor stellt ein einfaches Beispiel für einen seltsamen Attraktor dar. Als diskretes System im zweidimensionalen Raum ist er durch folgende Gleichungen definiert:

$$\begin{aligned}x(t_{i+1}) &= y(t_{i+1}) - a \cdot x(t_i)^2 \\y(t_{i+1}) &= b \cdot x(t_i).\end{aligned}\tag{6.2}$$

Bei der Wahl der Parameter  $a = 1,4$  und  $b = 0,3$  ergibt sich im Phasenraum das typische Bild des Henon-Attraktors (siehe Bild 6.3 Mitte unten im Vergleich zum typischen Bild des Weißen Rauschens im Phasenraum rechts unten und des Sinus links unten).

Bevor Parameteruntersuchungen für die Schätzung der PVF vorgenommen werden können, soll die Abhängigkeit der Schätzung des größten Lyapunovexponenten  $LLE$  des Henon-Attraktors von den Parametern Einbettungsdimension  $D_e$  und Entwicklungszeit  $m$  dargestellt werden (bei einem in diesem Fall bekannten  $LLE = 0,42$ ). Dazu wurden Einbettungsdimensionen von  $D_e = 3, 4, \dots, 10$  und Entwicklungszeiten von  $m = 10, 11, \dots, 25$  untersucht. Die Ergebnisse dazu sind in Bild 6.4 zu finden. Dargestellt ist das Ergebnis der Schätzung für den  $LLE$  (Y-Achse) für eine steigende Anzahl von Datenpunkten  $t_i$ , die in diese Schätzung eingehen (X-Achse).

Bei der Betrachtung des Einflusses der Entwicklungszeit  $m$  wird sichtbar, dass ein zu kleines  $m$  deutliche Schwankungen im Zeitverlauf der Schätzung bewirkt. Hier wird nur noch das Systemrauschen und nicht mehr der eigentliche Systemzustand analysiert. Ab einer bestimmten Entwicklungszeit  $m$  (für den untersuchten Henon-Attraktor ab  $m = 21$ ;

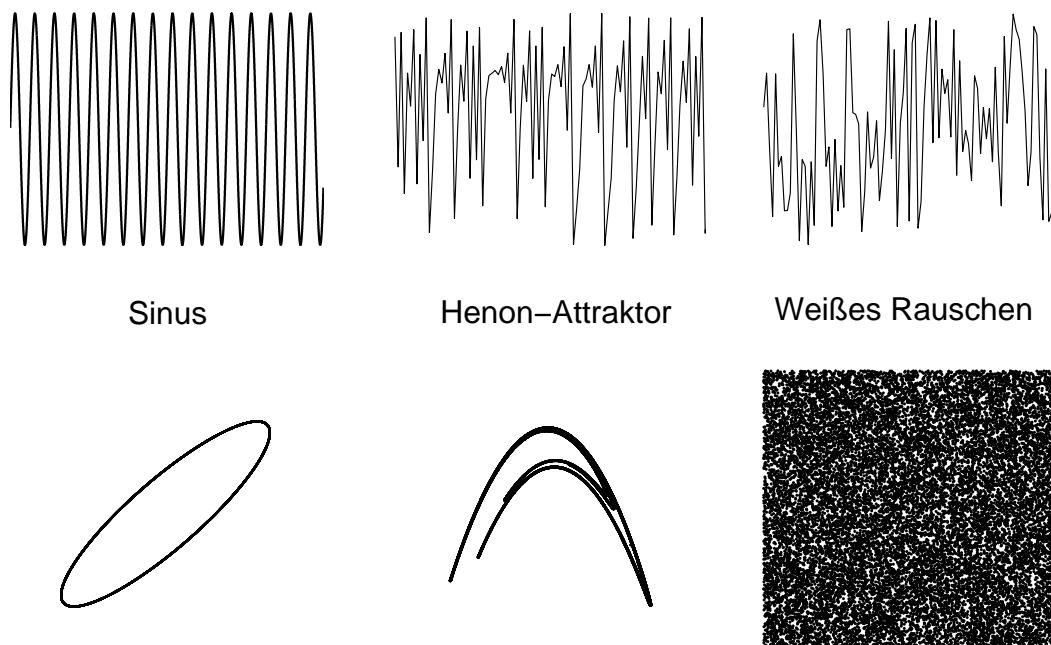


Bild 6.3: Darstellung des Sinus (links), des Henon-Attraktors (Mitte) und des Weißen Rauschens (rechts) als diskrete Zeitreihe (oben) und im zweidimensionalen Phasenraum (unten).

in Bild 6.4 oben durch eine fette lila Linie gekennzeichnet) können diese Schwankungen vernachlässigt werden. Ein zu großes  $m$  liefert zwar eine relativ stabile Schätzung, ergibt jedoch einen zu kleinen Wert für den LLE (im Verhältnis zum bekannten theoretischen LLE des Henonen-Attraktors). Hier werden zu schnell die Grenzen eines Attraktorzyklus erreicht bzw. überschritten und damit ein quasiperiodischer Einfluss vorgetäuscht, der im eigentlichen Systemzustand nicht vorhanden ist.

Im Vergleich dazu ist der Einfluss der Einbettungsdimension  $D_e$  weniger ausgeprägt. Hier werden mit einer zu kleinen  $D_e$  zu große Werte für den LLE des Henon-Attraktors geschätzt, eine zu große  $D_e$  führt durch eine Übereinbettung des Systems (es gilt  $D_e > 2 \cdot KD + 1$ ; für den untersuchten Henon-Attraktor gilt  $KD = 1,26$ ) und damit zu einer instabileren Schätzung. Die optimale Einbettungsdimension  $D_e$  ist in Bild 6.4 unten durch eine fette grüne Linie gekennzeichnet ( $D_e=4$ ). Für beide durch die fetten Linien als optimal gefundenen Parameter ist sichtbar, dass sich der theoretische Wert der Schätzung schon nach ungefähr 20 - 30 für die Schätzung vorhandenen Datenpunkten einstellt. Der

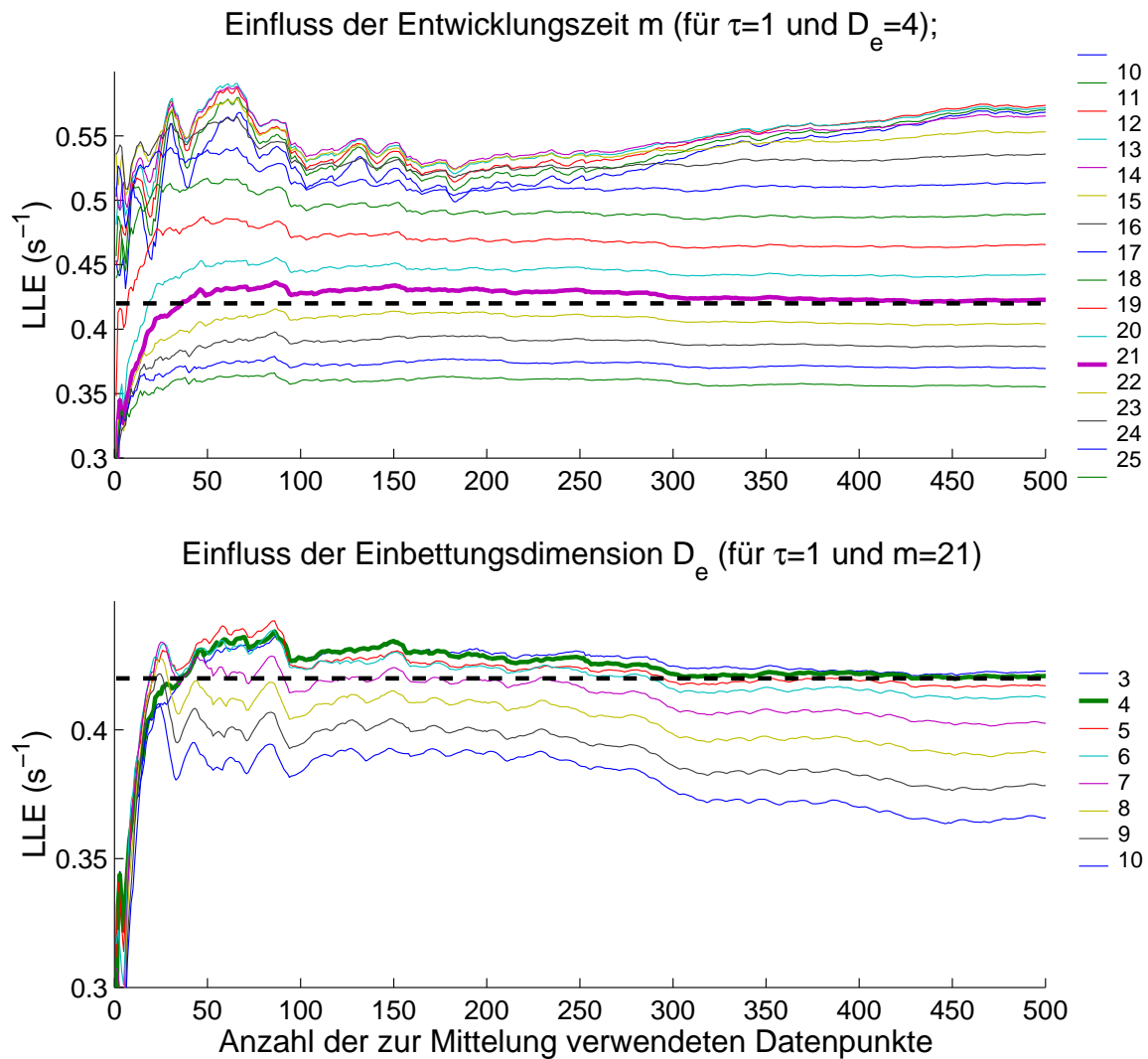


Bild 6.4: Untersuchung des Einflusses der Entwicklungszeit (oben) und der Einbettungsdimension (unten) auf den Zeitverlauf der Schätzung des größten Lyapunovexponenten. Der theoretische Wert für den größten Lyapunovexponenten des hier untersuchten Henon-Attraktors ist  $LLE = 0,42$ .

für die Rekonstruktion des Phasenraumes wichtige Zeitverschiebungsparameter  $\tau$  (nicht dargestellt) hatte für den untersuchten Henon-Attraktor nur einen sehr geringen Einfluss auf den konkreten Wert der Schätzung für den LLE.

Entscheidend für die Anwendung der Schätzung des LLE ist eine gemeinsame Optimierung der kritischen Parameter Einbettungsdimension und Entwicklungszeit. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Bild 6.5 zu finden.

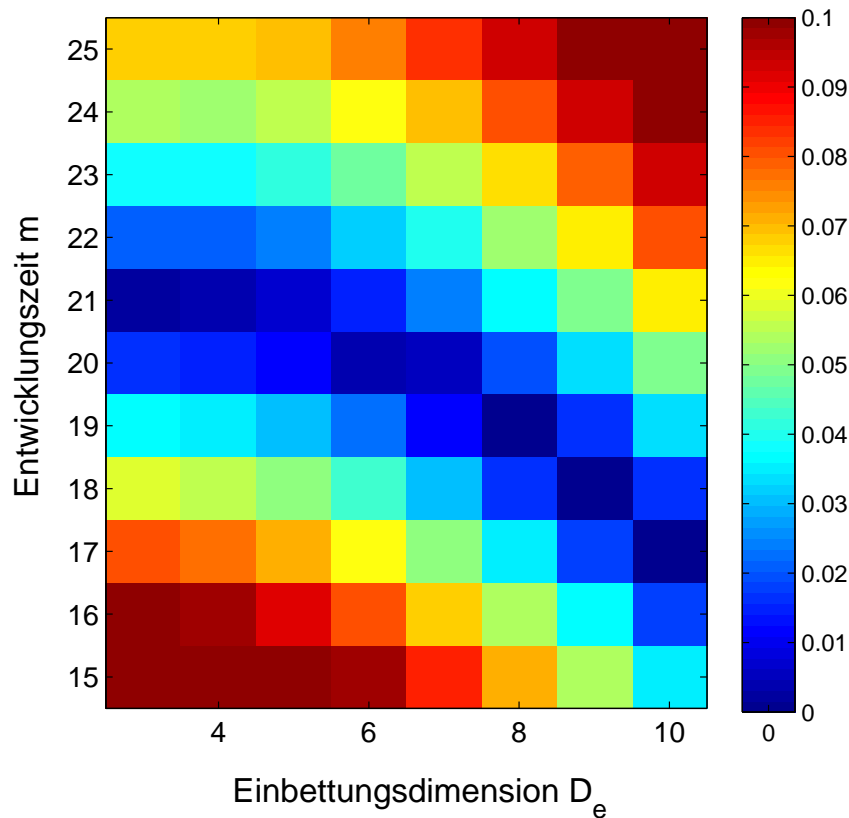


Bild 6.5: 2-dimensionale-Fehlerdarstellung für die gemeinsame Optimierung von Entwicklungszeit  $m$  und Einbettungsdimension  $D_e$ .

Dazu wurden alle Kombinationen aus  $D_e = 3, 4, \dots, 10$  und  $m = 15, 11, \dots, 25$  untersucht (bei einer festen Datenlänge von  $N = 10000$  und einem festen Zeitverschiebungsparameter von  $\tau = 1$ ) und der quadratische Fehler der Schätzung aus der Differenz vom realen und theoretischen Wert der Schätzung bestimmt. Optimale Werte für den hier untersuchten Fehler bilden sich für den Bereich  $D_e = 3, 4, 5$  und  $m = 20, 21, 22$  heraus. Weiterhin ist sichtbar, dass der Fehler, der durch die Wahl einer zu hohen Einbettungsdimension (z.B.  $D_e = 10$ ) entsteht, durch die Wahl einer kleineren Entwicklungszeit (z. B.  $m = 17$  anstatt  $m = 21$ ) kompensiert werden kann.

Neben den Untersuchungen zur Stabilität der Schätzung des LLE und den ermittelten Abweichungen zum theoretischen Wert der Schätzung sollen nun in einem nächsten Schritt die Übergänge zwischen verschiedenen Systemzuständen und damit die Güte der Schätzung des PVF bei diesen Übergängen getestet werden. Dazu wurden

- das Sinussignal
- der Henon-Attraktor
- Weißes Rauschen
- der Übergang vom Sinussignal zum Henon-Attraktor
- der Übergang vom Sinussignal zum Weißen Rauschen

verglichen. Es wurde jeweils eine Zeitreihe mit einer Gesamtlänge von  $N = 20000$  Datenpunkten verwendet. Bei den Übergängen wechselt der Systemzustand bei  $N = 10000$ . Bei der Interpretation der Ergebnisse waren sowohl die schnelle Adaption auf den neuen Zustand als auch das Erreichen des theoretischen Wertes der Schätzung (Sinus:  $PVF = 0$ ; Henon:  $PVF = 0,42$ ; Weißes Rauschen:  $PVFRauschen > PVFHenon$ ) von Bedeutung. Die Ergebnisse der Untersuchung zum Sinus und Henon-Attraktor sind in Bild 6.6 zu finden. Sie ergeben sich für folgende Parameterkonstellationen:

- Sinussignal:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 21$
- Henon-Attraktor:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 21$
- Übergang vom Sinussignal zum Henon-Attraktor:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 21$ .

Zu beachten ist hier, dass die Schätzung für das Sinussignal sehr unempfindlich auf Änderungen der kritischen Parameter reagiert. Deshalb konnten die Parameter auf den Henon-Attraktor angepaßt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung zum Sinus und Weissen Rauschen sind in Bild 6.7 zu finden. Diese ergeben sich für folgende Parameterkonstellationen:

- Sinussignal:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 5$
- Weißes Rauschen:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 5$
- Übergang vom Sinussignal zum Weißen Rauschen:  $N = 20000$ ;  $\tau = 1$ ;  $D_e = 4$ ;  $m = 5$ .

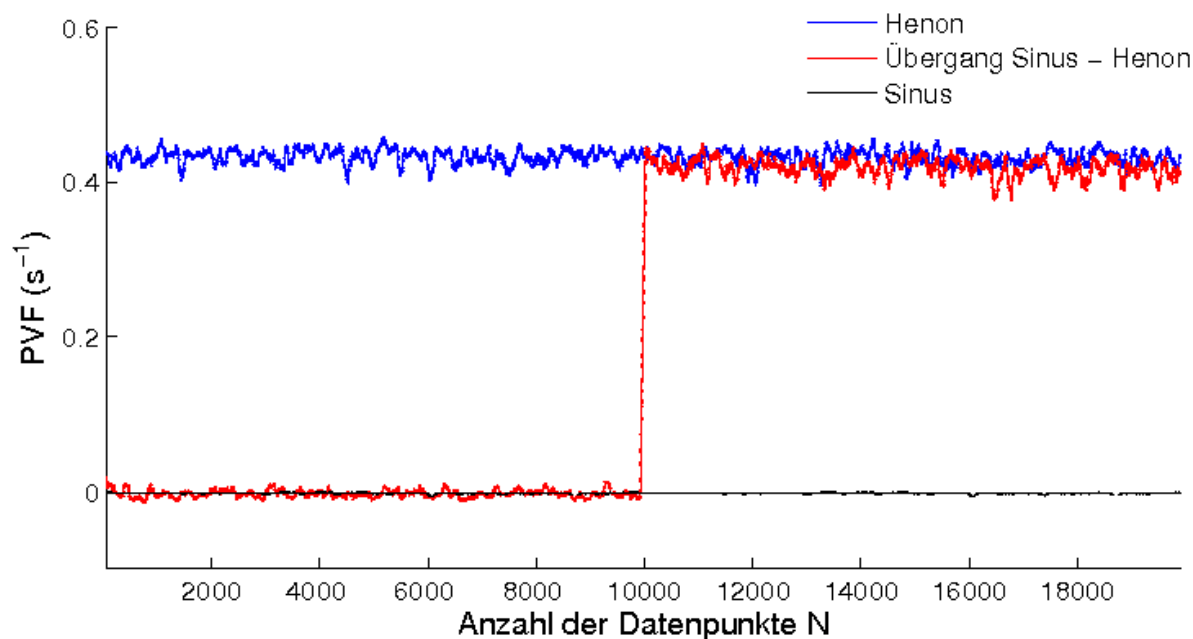


Bild 6.6: Untersuchung des PVF beim Übergang vom Sinussignal zum Henon-Attraktor.

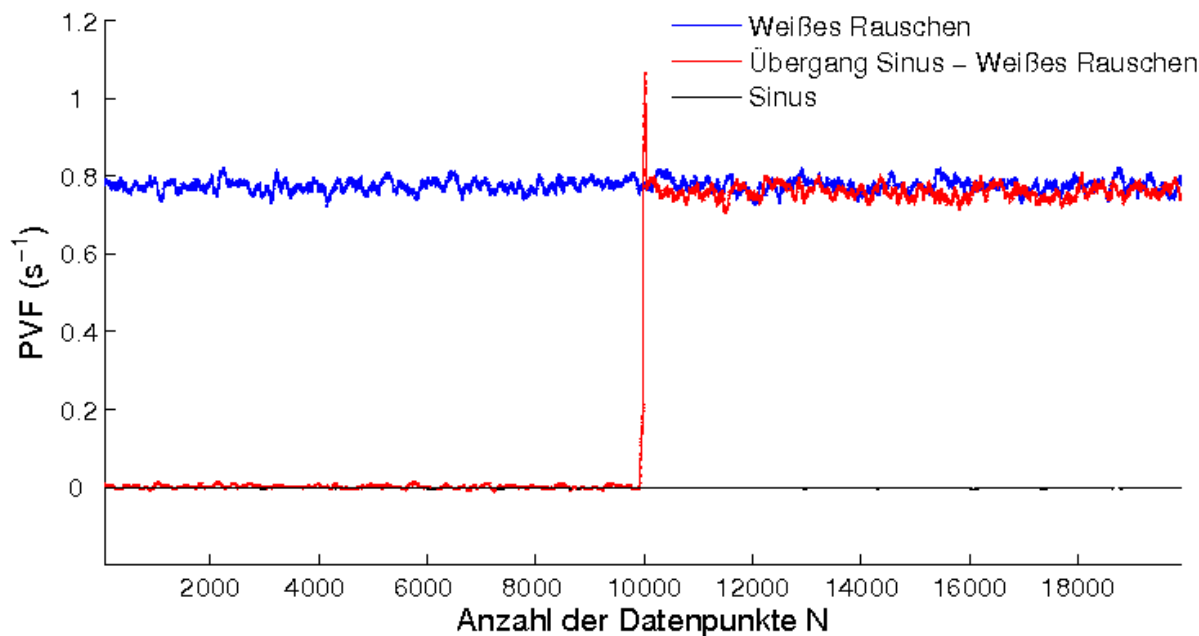


Bild 6.7: Untersuchung des PVF beim Übergang vom Sinussignal zum Weissen Rauschen.

Deutlich wird hier, dass prinzipiell der PVF für alle untersuchten Signale dem theoretisch wahren Wert der Schätzung entspricht. Der PVF nach Übergang vom Sinus zum Henon-Attraktor weicht nur geringfügig vom wahren Wert des PVF des Henon-Attraktors ab. Dasselbe gilt für das Weiße Rauschen. Die Schätzung des PVF reagiert sofort auf die

Änderung des Systems, die durch den Übergang zum Henon-Attraktor bzw. zum Weißen Rauschen erzeugt wird. Nur am direkten Punkt des Überganges ( $N = 10000$ ) treten insbesondere beim Übergang zum Weißen Rauschen kurzzeitige Störungen in der Schätzung auf, die allerdings für praktische Anwendungen (insbesondere für das EEG und die dort vorhandene Abtastfrequenz von 128 bzw. 64 Hz) kaum eine Rolle spielen sollten.

### 6.2.3 Parameteruntersuchung mittels realer Signale

Nachdem anhand von simulierten Signalen wichtige Eigenschaften der Schätzungen untersucht wurden und optimale Parameter gefunden werden konnten, sollen zusätzlich Parameteruntersuchungen mittels realer Signale vorgenommen werden. Untersucht werden soll das fetale ECoG während des NREM- und REM-Schlafes. Wichtig ist hier insbesondere, dass die für die Schätzung verwendeten Parameter den gesamten Aktivitätsumfang der untersuchten Signale repräsentieren. Insbesondere bei der Zustandsänderung vom REM- zum NREM-Schlaf oder umgekehrt müssen die verschiedenen Frequenzverteilungen dieser beiden Signale berücksichtigt werden (der REM-Schlaf weist deutlich höhere Frequenzen als der NREM-Schlaf auf, siehe Kapitel 2.1.1). Außerdem sollte der NREM-Schlaf als synchronisierter ECoG-Zustand prinzipiell eine höhere Stabilität und damit geringere PVF als der REM-Schlaf aufweisen.

Untersucht wurden sowohl die Datenlänge  $N$  als auch die Einbettungsdimension  $D_e$ , die Entwicklungszeit  $m$  und die Zeitverzögerung  $\tau$  (Bild 6.8) jeweils für ein Signalbeispiel des fetalen ECoGs während NREM- und REM-Schlaf (Abtastfrequenz 64 Hz). Zur einfacheren Darstellbarkeit wurden die einzelnen PVF über den vorhandenen Zeitverlauf gemittelt. Es resultiert ein so genannter "mittlere Vorhersagefehler" (MVF). Bei der Untersuchung zur Datenlänge  $N$  (Bild 6.8 links oben) erwiesen sich ECoG Abschnitte von 10 min ( $N = 38400$  Datenpunkte) als ausreichend für die Berechnung des PVF. Dabei würden für die Untersuchung des NREM-Schlafes schon 3 min ausreichen, der REM-Schlaf zeigt jedoch noch deutliche Änderungen im Übergang zu 5 min bzw. 10 min. Bei der Einbettungsdimension  $D_e$  (Bild 6.8 rechts oben) stellt sich nach anfänglich sehr hohen Werten der PVF (für  $D_e = 8$ ) langsam eine Sättigung ein. Es wurde eine Einbettungsdimension von  $D_e = 16$  gewählt. Die Untersuchung der Entwicklungszeit  $m$  (Bild 6.8 links unten) lie-

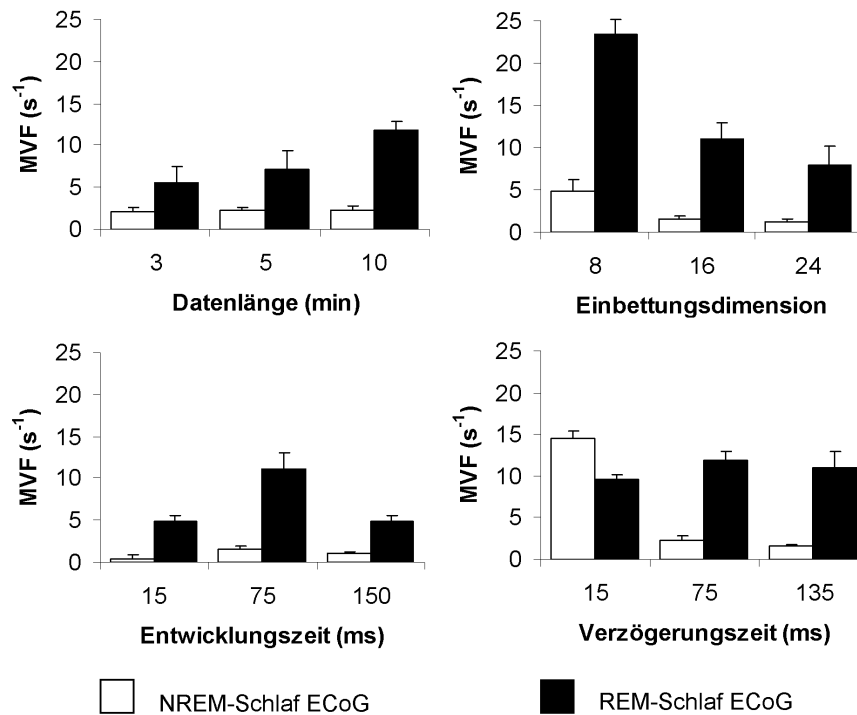


Bild 6.8: Einfluß der Parameter Datenlänge, Einbettungsdimension, Entwicklungszeit und Zeitverzögerung auf die Schätzung des PVF. Dargestellt ist jeweils der MVF vom fetalen ECoG während des NREM- und REM-Schlafes

ferte keine Sättigung dieser Art. Deshalb wurde hier ein "Zeitraster"  $m$  entsprechend des Frequenzbereiches gesucht, in dem sowohl der NREM- als auch der REM-Schlaf spektrale Leistungen aufweisen (ca. 10 Hz). Dies entspricht einer Entwicklungszeit von  $m = 75$  ms (bzw. 5 Datenpunkte vorwärts). Bei der Verzögerungszeit  $\tau$  stellt sich wiederum eine Sättigung ein, wobei der PVF für den NREM-Schlaf mit steigendem  $\tau$  zunimmt, der PVF des REM-Schlafes jedoch mit steigendem  $\tau$  abnimmt. Hier wurde  $\tau = 135$  ms (bzw. 9 Datenpunkte) gewählt. Dies entsprach auch dem Kriterium des ersten Nulldurchganges der Autokorrelationsfunktion, wie es von Albano et al. oder Abarbanel et al. [4, 1] vorgeschlagen wurde.



### 6.2.4 Datengetriebene Nutzung surrogater Daten für einen Test auf Nichtlinearität

Ein Test auf Nichtlinearität in den untersuchten Daten erweist sich für die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse nichtlinearer Analyse als außerordentlich wichtig. Dabei kann z. B. rein lineares Verhalten und rein stochastisches Verhalten datengetrieben simuliert und das Verhalten dieser Zeitreihen unter Nutzung der gleichen nichtlinearen Analysemethoden im Verhältnis zu den realen Daten untersucht werden.

Für die Simulation des Vorhandenseins von rein linearem Verhalten wurde ein AR-Modell der Ordnung  $R = 25$  an den unbeeinflussten NREM- und den unbeeinflussten REM-Schlaf angepasst. Die gewonnenen Parameter der AR-Modelle für beide untersuchten Schlafstadien wurden verwendet, um einen Übergang vom NREM- zum REM-Schlaf zu simulieren, der nur die linearen Signaleigenschaften im Sinne des AR-Modells enthält. Weißes Rauschen als Eingangssignal des adaptierten AR-Modells führt zu einem Signalmodell, das statistisch äquivalent zum verwendeten Originalsignal, das für die AR-Modell Anpassung verwendet wurde, ist. Die Schätzung der AR-Parameter und die Simulation des adäquaten AR-Modells wurde mittels MATLAB<sup>®</sup> Routinen aus der Signal Processing Toolbox<sup>®</sup> durchgeführt.

Für die Simulation des rein stochastischen Verhaltens wurden surrogate Daten mittels eines "random shufflings" der Originaldaten entsprechend des Ansatzes von Theiler und Rapp [163] verwendet. Bei dieser Routine wird bei den surrogaten Daten unter Beibehaltung des Signalleistungsspektrums komplett die Zeitstruktur des untersuchten Signals zerstört.

### 6.2.5 Ergebnisse des Nichtlinearitätstests für das fetale EEG

Im NREM-Schlaf unterschied sich der PVF der simulierten linearen AR-Signale nicht vom PVF des ECoGs (Bild 6.9). Dies spiegelt den nur kleinen Anteil an nichtlinearen Eigenschaften des ECoGs im NREM-Schlaf wider. Für den REM-Schlaf war der PVF der simulierten linearen AR-Signale dagegen signifikant niedriger als der PVF des ECoGs (Bild 6.9;  $p < 0,05$ ; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur). Dies zeigt die schlechtere Vorhersagbarkeit des REM-Schlaf-ECoGs im Vergleich zur linearen Simulation und somit den

hohen Anteil an nichtlinearen Strukturen im REM-Schlaf-ECoG.

Der PVF des simulierten Zufallsignals (surrogate Daten nach der Routine von Thei-

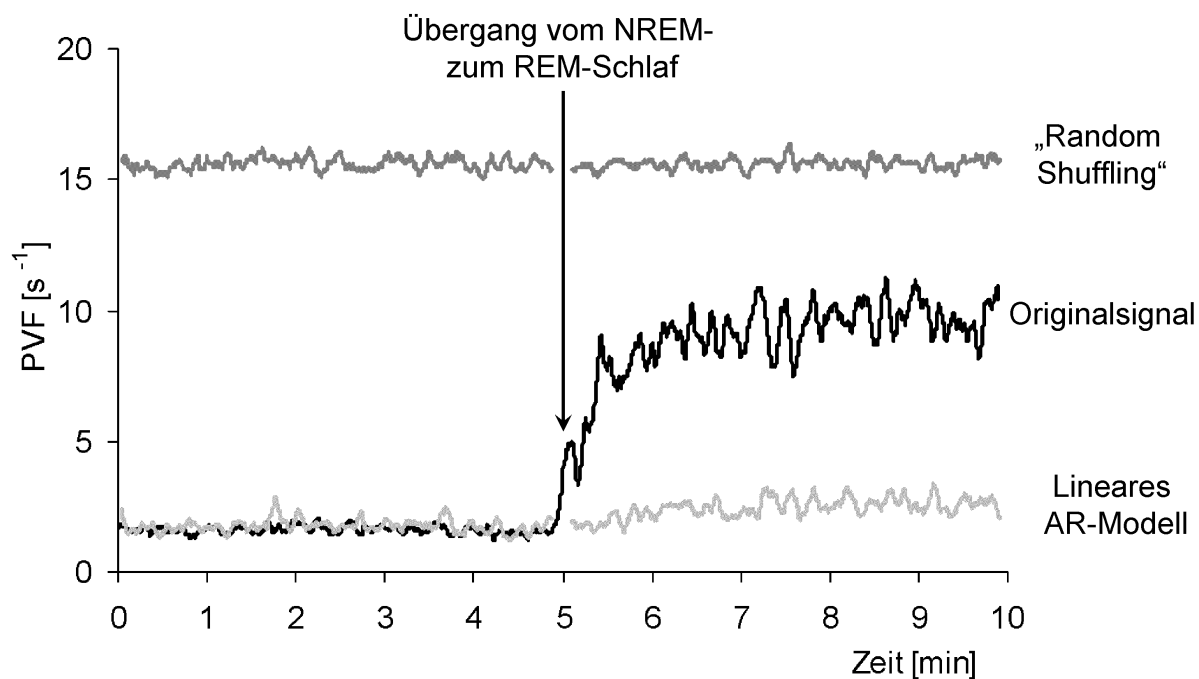


Bild 6.9: Ergebnisse der Schätzung des PVF für die simulierten AR-Signale (hellgrau), die realen ECoG-Daten (schwarz) und die surrogaten Daten (dunkelgrau) für den Übergang vom NREM- (links) zum REM-Schlaf (rechts).

ler) war signifikant höher als der PVF der Originaldatensätze und hatte ein annähernd gleiches hohes Niveau in beiden Schlafstadien (Bild 6.9;  $p < 0,05$ ; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur). Dieser Unterschied spiegelt das Vorhandensein eines deterministischen Anteils in unseren Originaldaten wider.

### 6.2.6 Verfahrensschema für die Entwicklung und Testung eines zeitvarianten Verfahrens zur Analyse der nichtlinearen Vorhersagbarkeit

Das in Bild 6.1 dargestellte allgemeine Schema zur Entwicklung und Testung der zeitvarianten nichtlinearen Analyseverfahren wird hier noch einmal für das erste Verfahren, die Schätzung eines zeitvarianten nichtlinearen Vorhersagefehlers, zusammengefasst.

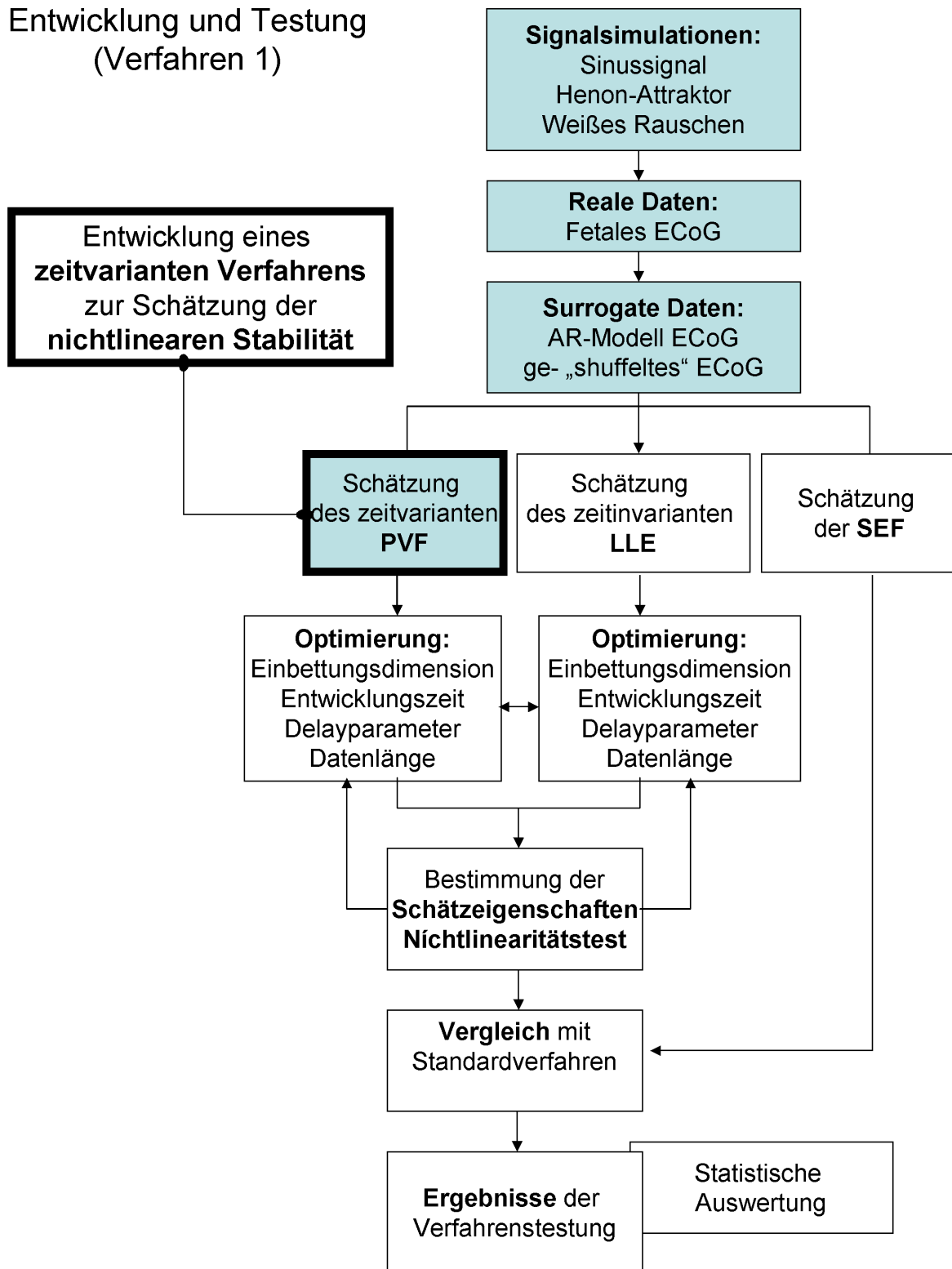


Bild 6.10: Verfahrensschemat zur Entwicklung und Testung eines zeitvarianten Verfahrens zur Analyse der nichtlinearen Vorhersagbarkeit

## 6.3 Neuentwicklung eines zeitvarianten parametrischen Verfahrens zur Quantifizierung von nichtlinearen Phasenkopplungen

Die Entwicklung und Testung des zeitvarianten parametrischen Verfahrens zur Quantifizierung von nichtlinearen Phasenkopplungen wurde bereits publiziert <sup>1</sup>.

### 6.3.1 Übergang von der zeitinvarianten zur zeitvarianten parametrischen Schätzung des Bispektrums

Wenn man voraussetzt, dass die zu untersuchenden Signale zeitveränderliche spektrale Eigenschaften aufweisen, so ist anzunehmen, dass die in Kapitel 5.2.4 eingeführten Koeffizienten des AR-Prozesses (siehe Gleichung 5.15) zur Schätzung des Bispektrums zeitveränderlich sein können und damit in der zeitvarianten Form

$$y^k(t_i) = - \sum_{r=1}^R a_r^k(t_i) y^k(t_i - r) + e(t_i) \quad (6.3)$$

dargestellt werden müssen. Es sei nun  $H\{\mathbf{x}^k\}(f, t_i)$  die Transferfunktion des geschätzten AR Filters der  $k$ -ten Realisierung des Signals  $\{x^k(t_i)\}_{i=1, \dots, N; k=1, \dots, K} = \mathbf{x}^k$  zum Zeitpunkt  $t_i$ . Entsprechend der Gleichungen 5.16, 5.17 und 5.18 kann man das zeitvariante parametrische Bispektrum dann mittels

$$\begin{aligned} \hat{B}_{par}(f_1, f_2, t_i) &= \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K B_{par}^k(f_1, f_2, t_i) \\ &= \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K H\{\mathbf{x}^k\}(f_1, t_i) \cdot H\{\mathbf{x}^k\}(f_2, t_i) \cdot H^*\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2, t_i) \end{aligned} \quad (6.4)$$

---

<sup>1</sup>**K. Schwab**, M. Eiselt, C. Schelenz, and H. Witte, "Time-variant parametric estimation of transient quadratic phase couplings during electroencephalographic burst activity", *Methods of Information in Medicine*, vol. 44, pp. 374-383, 2005.

und die zeitvariante Bikohärenz über

$$\hat{\Gamma}_{par}(f_1, f_2, t_i) = \frac{|\hat{B}_{par}(f_1, f_2, t_i)|}{\frac{1}{K} \sqrt{\sum_{k=1}^K |H\{\mathbf{x}^k\}(f_1, t_i) \cdot H\{\mathbf{x}^k\}(f_2, t_i)|^2 \cdot \sum_{k=1}^K |H\{\mathbf{x}^k\}(f_1 + f_2, t_i)|^2}} \quad (6.5)$$

bestimmen. Unbekannt in den Gleichungen 6.4 und 6.5 sind die zeitvarianten Transferfunktionen  $H\{\mathbf{x}^k\}(f, t_i)$ . Aufbauend auf einen Ansatz von Swami [150], dem so genannten "recursive instrumental variable" (RIV) Algorithmus, muss dafür die zeitrekursive Schätzung von AR-Parametern unter Nutzung von Momenten höherer Ordnung daran angepasst werden, dass mehrfach auftretende Ereignisse (Realisierungen  $k=1, \dots, K$ ) untersucht werden. Die dazu nötige Einführung einer so genannten "instrumental variable" und die anschließende AR-Parameterschätzung wird im folgenden Kapitel 6.3.2 erläutert.

### 6.3.2 Adaptive Schätzung von AR-Parametern unter Berücksichtigung von Momenten höherer Ordnung

Zur adaptiven Schätzung der AR-Parameter unter Berücksichtigung von Momenten höherer Ordnung ist die Einführung einer so genannten "instrumental variable" (IV) unerlässlich. Eine ausführliche Betrachtung des IV-Ansatzes ist in [150], eine Diskussion optimaler IV in [149] zu finden. Grundsätzlich wird die IV entsprechend der Korrelation bzw. des diagonalen Anteils der Kumulanten  $q$ -ter Ordnung berechnet. Allgemein bedeutet dies bei Betrachtung einer Zeitreihe  $\{x(t_i)\}_{i=1, \dots, N}$ , dass für die IV  $\{z(t_i)\}_{i=1, \dots, N}$  bis zur Kumulantenordnung  $q = 3$  folgendes gilt:

$$z(t_i) = \begin{cases} \text{sign}(x(t_i)) & \text{für } q = 1 \\ x(t_i) & \text{für } q = 2 \\ x^2(t_i) & \text{für } q = 3. \end{cases}$$

Eine zusätzliche Einführung eines Zeitverzögerungsparameters  $\tau$  [151] und die Anpassung auf die Betrachtungen von mehreren Realisierungen  $k$  führt zu der IV

$$z^k(t_i) = x^k(t_i)x^k(t_i - \tau), \quad (6.6)$$

wobei im Weiteren für die betrachtete Zeitreihe und die IV die Abkürzungen  $\{x^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N;k=1,\dots,K} = \mathbf{x}^k$  und  $\{z^k(t_i)\}_{i=1,\dots,N;k=1,\dots,K} = \mathbf{z}^k$  verwendet werden.

Die adaptive Schätzung der Parametervektoren

$$\left\{ a_r^k(t_i) = [1, -w^k(t_i)]^T = [1, -(w_1^k(t_i), \dots, w_p^k(t_i))]^T \right\}_{k=1,\dots,K} \quad (6.7)$$

mit einer Modellordnung von  $R$  wird für alle Realisierungen  $k = 1, \dots, K$  entsprechend folgenden Ansatzes durchgeführt

$$\begin{aligned} \mathbf{w}^k(t_i) &= \mathbf{w}^k(t_i - 1) + \mathbf{g}^k(t_i)\beta^k(t_i) \\ \text{mit} \\ \mathbf{g}^k(t_i) &= \frac{c^{-1}\mathbf{P}^k(t_i - 1)\mathbf{z}^k(t_i)}{1 + c^{-1}\mathbf{x}^{kT}(t_i - 1)\mathbf{P}^k(t_i - 1)\mathbf{z}^k(t_i)} \\ \beta^k(t_i) &= d^k(t_i) - \mathbf{w}^{kT}(t_i - 1)\mathbf{x}^k(t_i) \\ \mathbf{P}^k(t_i) &= c^{-1}\mathbf{P}^k(t_i - 1) - c^{-1}\mathbf{g}^k(t_i)\mathbf{x}^{kT}(t_i)\mathbf{P}^k(t_i - 1). \end{aligned} \quad (6.8)$$

Für die  $k$ -te Realisierung bezeichnet  $\mathbf{g}^k(t_i)$  den Zuwachsvektor und  $\mathbf{w}^k(t_i)$  den Gewichtsvektor,  $c$  bezeichnet den so genannten "forgetting factor" ( $0 < c < 1$ ). Weiterhin gilt  $\mathbf{P}^k = (\Phi^k)^{-1}(t_i)$ , wobei  $\Phi^k(t_i)$  die Korrelationsmatrix der  $k$ -ten Realisierung ist.  $\beta^k(t_i)$  spezifiziert den a priori Vorhersagefehler. Das benötigte Signal ist  $d^k(t_i) = x^k(t_i + 1)$ ,  $x^k(t_i)$  ist das beobachtete Signal und  $z^k(t_i)$  die instrumental Variable. Für  $z^k(t_i) = x^k(t_i)$  wird der RIV-Algorithmus zu einem normalen RLS-Problem reduziert. Die Anfangswerte sind  $\mathbf{w}(0) = 0$  und  $\mathbf{P}(0) = \delta^{-1}\mathbf{I}$ , wobei  $\delta$  eine kleine, positive Konstante bezeichnet. Die Güte der Schätzung, insbesondere hinsichtlich der Zeit- und Frequenzauflösung des Leistungs- und Bispektrums, hängt stark von der Modellordnung  $R$  und dem "forgetting factor"  $c$  ab. Im nächsten Kapitel werden deshalb datengetriebene Simulationen zur Optimierung dieser Parameter vorgestellt.

Die verwendeten Schätzroutinen wurden in ein MATLAB<sup>©</sup> Programm implementiert.

### 6.3.3 Simulationen zur Anpassung der Parameter

**Simulationen und Fehlerdefinitionen:** Eine optimale Festlegung der Modellordnung  $R$  und des "forgetting factor"  $c$  ist entscheidend für die erfolgreiche Detektion und Quantifizierung von quadratischen Phasenkopplungen (QPC) in ihrem Zeitverlauf. Giannakis et. al. [40] schlugen einen Ansatz vor, der die Ordnung eines AR-Prozesses unter Nutzung von Kumulanten 2., 3. bzw. 4. Ordnung schätzt. Dieser Ansatz ist in einer MATLAB<sup>®</sup> Routine der HOSA toolbox implementiert. Ein Test mit den von uns verwendeten klinischen Daten (Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten und Burst-Interburst-Muster im Neugeborenen-EEG während des ruhigen Schlafes) zeigt als Ergebnis dieser Schätzung relative kleine Modellordnungen zwischen  $R = 4$  und  $R = 6$  für die verschiedenen untersuchten klinischen EEG-Zustände. Diese Modellordnungen  $R$  ermöglichen aber nur eine ungenügende Zeit-Frequenz-Auflösung für die zeitvariant parametrischen Bispektralmaße. Deshalb wurden Simulationen für die Bestimmung einer optimalen Modellordnung  $R$  und eines "forgetting factor"  $c$  entsprechend der zu untersuchenden klinischen Daten durchgeführt.

Simulationen wurden für zwei verschiedene Datengruppen entwickelt: Eine Simulation  $Sim_{BSM}$  wurde auf die Testung des mehrmaligen Vorhandenseins von Realisierungen (getriggerte Muster) wie es bei der Untersuchung der Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten auftrat, angepasst, eine zweite Simulation  $Sim_{BIM}$  wurde für die Untersuchung der fortlaufenden Ableitungen während der Burst-Interburst-Muster im neonatal EEG verwendet.

Wenn man die Frequenz- und Zeitverteilung und die Region of Interest (ROI) der angenommenen Phasenkopplungen in den klinischen Daten betrachtet, so bietet sich folgende Frequenz- und Zeitkonstellation (Abtastrate=128 Hz) an:  $Sim_{BSM}$  besteht aus 100 Realisierungen. Jede dieser Realisierungen besteht aus 128 Datenpunkten (1 s) dreier ungekoppelter Frequenzen (1 Hz, 4 Hz und 10 Hz), gefolgt von 128 Datenpunkten (1 s) zweier phasengekoppelter Frequenztriplets (1 Hz  $\Leftrightarrow$  4 Hz  $\Rightarrow$  5 Hz / 1 Hz  $\Leftrightarrow$  10 Hz  $\Rightarrow$  11 Hz), wiederum gefolgt von 128 Datenpunkten (1 s) dreier ungekoppelter Frequenzen (1 Hz, 4 Hz and 10 Hz) (Bild 6.11 (A)). Für den phasengekoppelten Teil wurden  $k = 100$

unabhängige Realisierungen der Form

$$\begin{aligned} x_1^k(t_i) &= 5 \cdot \cos(2\pi \cdot 1 \cdot t_i + \phi_1^k) + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 4 \cdot t_i + \phi_2^k) \\ &\quad + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 5 \cdot t_i + \phi_3^k) + 5 \cdot \cos(2\pi \cdot 1 \cdot t_i + \phi_4^k) \\ &\quad + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 10 \cdot t_i + \phi_5^k) + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 11 \cdot t_i + \phi_6^k) + e^k(t_i) \end{aligned} \quad (6.9)$$

mit  $\phi_3^k = \phi_1^k + \phi_2^k$ ,  $\phi_6^k = \phi_5^k + \phi_4^k$  und  $e^k(t_i)$  Weißes Rauschen berechnet.

Für den ungekoppelten Teil wurden  $k = 100$  unabhängige Realisierungen der Form

$$\begin{aligned} x_2^k(t_i) &= 5 \cdot \cos(2\pi \cdot 1 \cdot t_i + \phi_1^k) + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 4 \cdot t_i + \phi_2^k) \\ &\quad + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 10 \cdot t_i + \phi_3^k) + e^k(t_i) \end{aligned} \quad (6.10)$$

mit  $\phi_1^k, \phi_2^k, \phi_3^k$  unabhängig und gleichverteilt über  $[0, 2\pi)$  und  $e^k(t_i)$  Weißes Rauschen verwendet.

$Sim_{BIM}$  besteht aus einer Realisierung von 512 Datenpunkten (4 s) zweier ungekoppelter Frequenzen (1 Hz und 4 Hz) und 512 Datenpunkten (4 s) eines phasengekoppelten Triplets (1 Hz  $\Leftrightarrow$  4 Hz  $\Rightarrow$  5 Hz), gefolgt von wiederum 512 Datenpunkten zweier ungekoppelter Frequenzen und so weiter (Bild 6.11 (B)).

Für den phasengekoppelten Teil wurde eine Realisierung der Form

$$\begin{aligned} x_1(t_i) &= 5 \cdot \cos(2\pi \cdot 1 \cdot t_i + \phi_1) + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 4 \cdot t_i + \phi_2) \\ &\quad + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 5 \cdot t_i + \phi_3) + e(t_i) \end{aligned} \quad (6.11)$$

erzeugt, wobei  $\phi_3 = \phi_1 + \phi_2$  und  $e(t_i)$  Weißes Rauschen galt.

Für den ungekoppelten Teil wurde eine Realisierung der Form

$$x_2(t_i) = 5 \cdot \cos(2\pi \cdot 1 \cdot t_i + \phi_1) + 2 \cdot \cos(2\pi \cdot 4 \cdot t_i) + e(t_i) \quad (6.12)$$

verwendet mit  $\phi_1, \phi_2$  unabhängig und gleichverteilt über  $[0, 2\pi)$  und  $e(t_i)$  Weißes Rauschen.

Die grafische Darstellung der genutzten Simulationen  $SIM_{BSM}$  und  $SIM_{BIM}$  ist in Bild 6.11 zu finden. Um die optimale Kombination aus der Modellordnung  $R$  und dem "forgetting factor"  $c$  zu bestimmen, wurden unter Verwendung der Simulationen  $Sim_{BSM}$  und  $Sim_{BIM}$  die Abhängigkeiten für alle möglichen Kombinationen aus  $R = 5; 10; 15; \dots; 70$



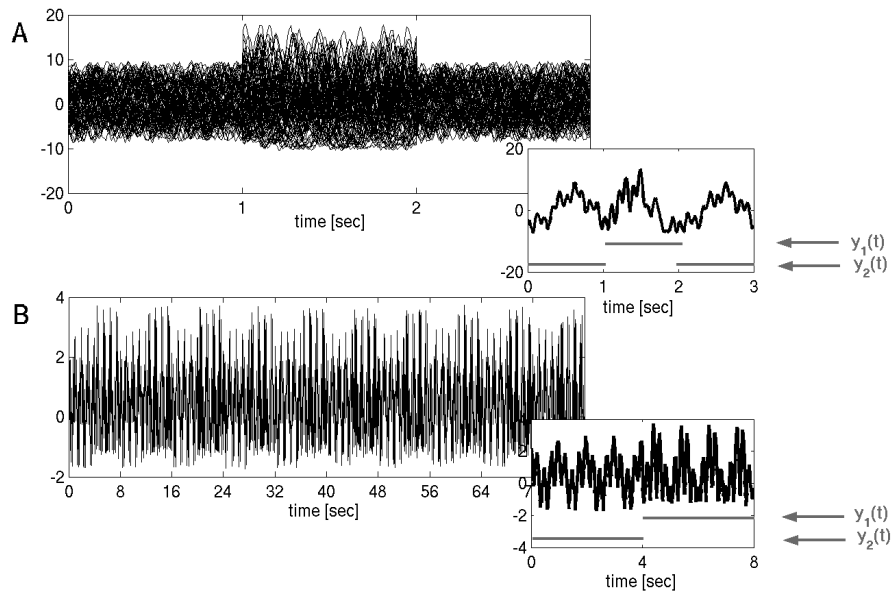


Bild 6.11: Genutzte Simulationen  $SIM_{BSM}$  (A) und  $SIM_{BIM}$  (B).

und  $c = 1; 0,99; 0,98; \dots; 0,90$  untersucht. Zielfunktion der Fehlerberechnung ist dabei der bekannte theoretische Biamplitudenanteil in der ROI von  $x_1(t_i)$  und  $x_2(t_i)$ . Dieser soll zudem mit dem zeitvariant, parametrisch geschätzten Biamplitudenanteil in der ROI für  $Sim_{BSM}$ , und für  $Sim_{BIM}$  verglichen werden. Die entsprechenden Biamplitudenanteile werden im Kapitel 6.3.4 erläutert. Der gemittelte quadratische Fehler wurde über alle vorhandenen Zeit- und Frequenzpunkte berechnet.

Als insgesamt zu minimierender Fehler wurde ein Ansatz von Schlögl [128] verwendet. Ein zu minimierender relativer Fehler REV wurde aus dem Quotienten der oben erläuterten gemittelten quadratischen Fehler MSE und der gemittelten Varianz des theoretischen Biamplitudenanteils MSB für jede Kombination von  $R$  und  $c$  bestimmt durch  $REV = MSE / MSB$ .

**Ergebnisse der Festlegung der Parameter für die Analyse Burst-Interburst-Muster im EEG von Neugeborenen während des ruhigen Schlafes:** Die Untersuchung der Parameter für die Analyse der BIM zeigte ein Minimum für die Kombination  $R = 50$  und  $c = 0,95$  (siehe Bild 6.12). Es ist deutlich zu erkennen, dass die Schätzung wesentlich sensitiver auf die Modellordnung  $R$  als auf den "forgetting factor"  $c$  reagiert. Erst ab einer Modellordnung von  $R > 40$  ist ein Sättigungsbereich für den definierten

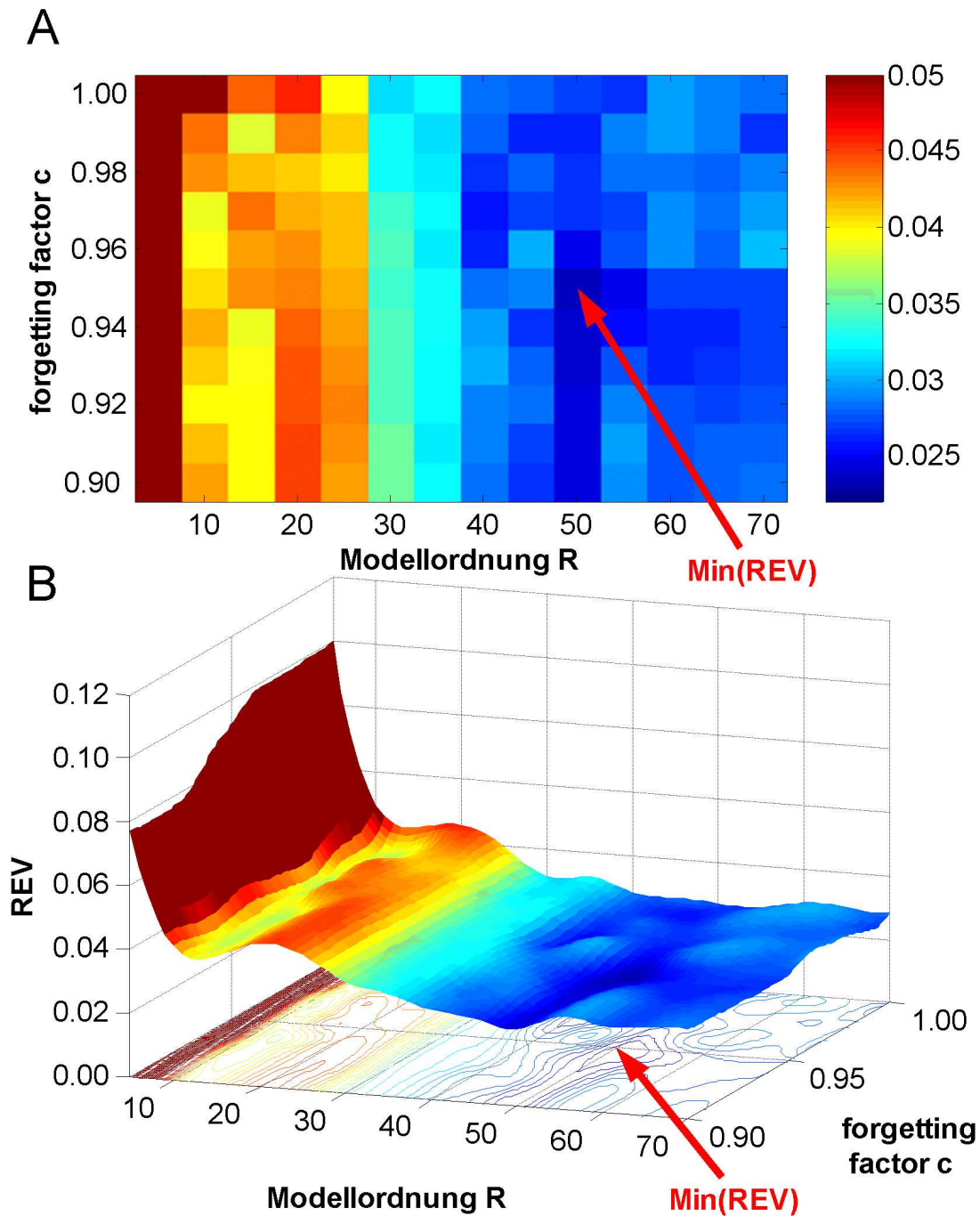


Bild 6.12: Grafische Darstellung der Fehlerfunktion REV für die Untersuchung von  $SIM_{BIM}$ . Dargestellt ist REV in Abhängigkeit von  $R$  und  $c$ .

Fehler (REV) sichtbar. Die Anwendbarkeit der ermittelten Parameterkonstellation kann noch einmal anhand ausgewählter Biamplitudendarstellungen in der Untersuchung von

$SIM_{BIM}$  verdeutlicht werden (Bild 6.13). Erst für  $R = 50$  ist eine ausreichende Frequenzauflösung in der Biamplitude erreicht.

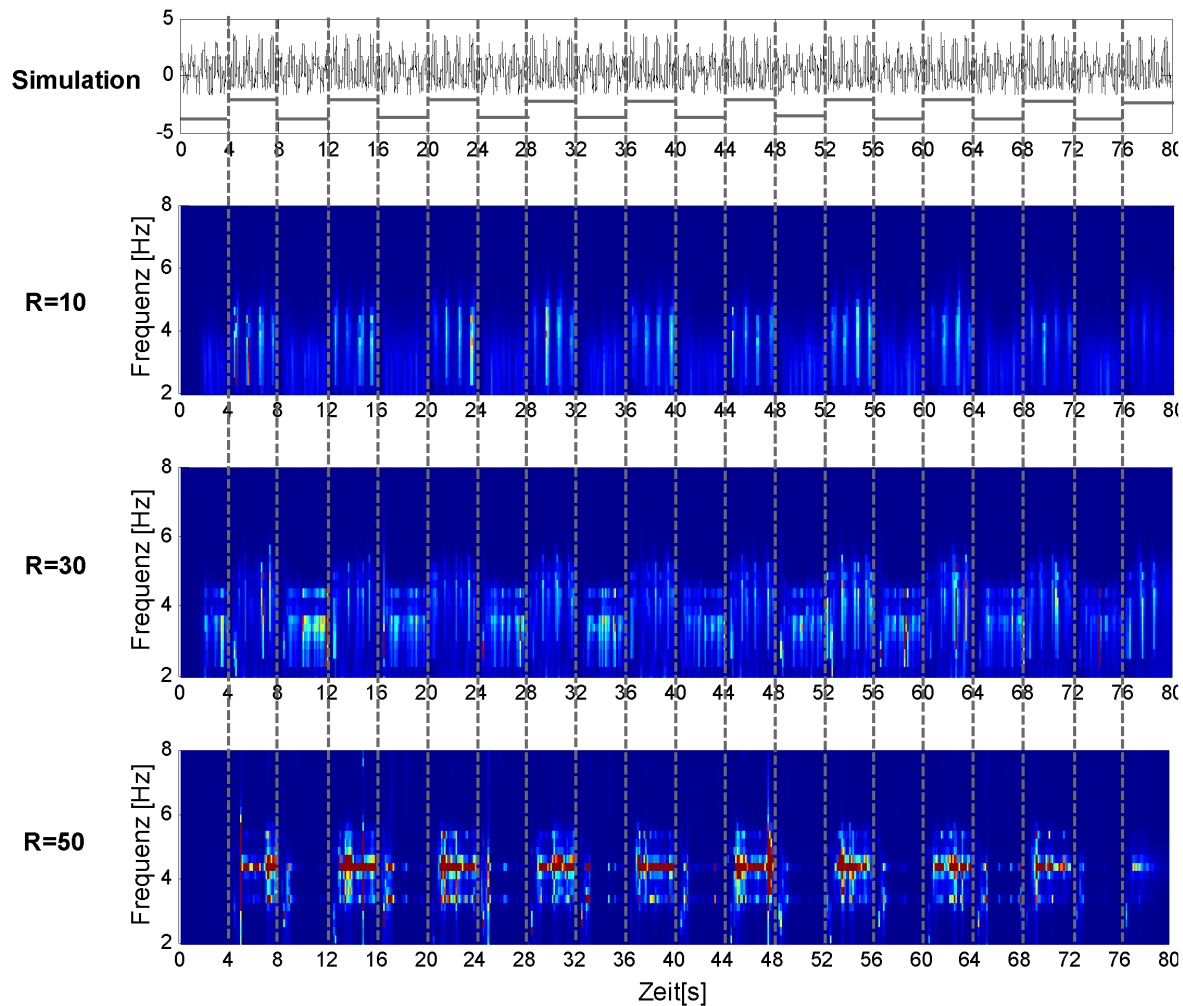


Bild 6.13: Beispiele für den Zeit- und Frequenzverlauf der geschätzten Biamplitude von  $SIM_{BIM}$  für verschiedene Modellordnungen  $R$ .

**Ergebnisse der Festlegung der Parameter für die Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten:** Die Untersuchung der Parameter für die Analyse von  $SIM_{BSM}$  zeigte ebenfalls ein Minimum für  $R = 50$  und  $c = 0,95$  (siehe Bild 6.14). Die ermittelte Parameterkonstellation soll wiederum anhand ausgewählter Biamplitudendarstellungen verdeutlicht werden (Bild 6.15). Für  $R = 50$  und  $c = 0,95$  ist eine ausreichende Frequenz- und Zeitauflösung in der BA sichtbar.

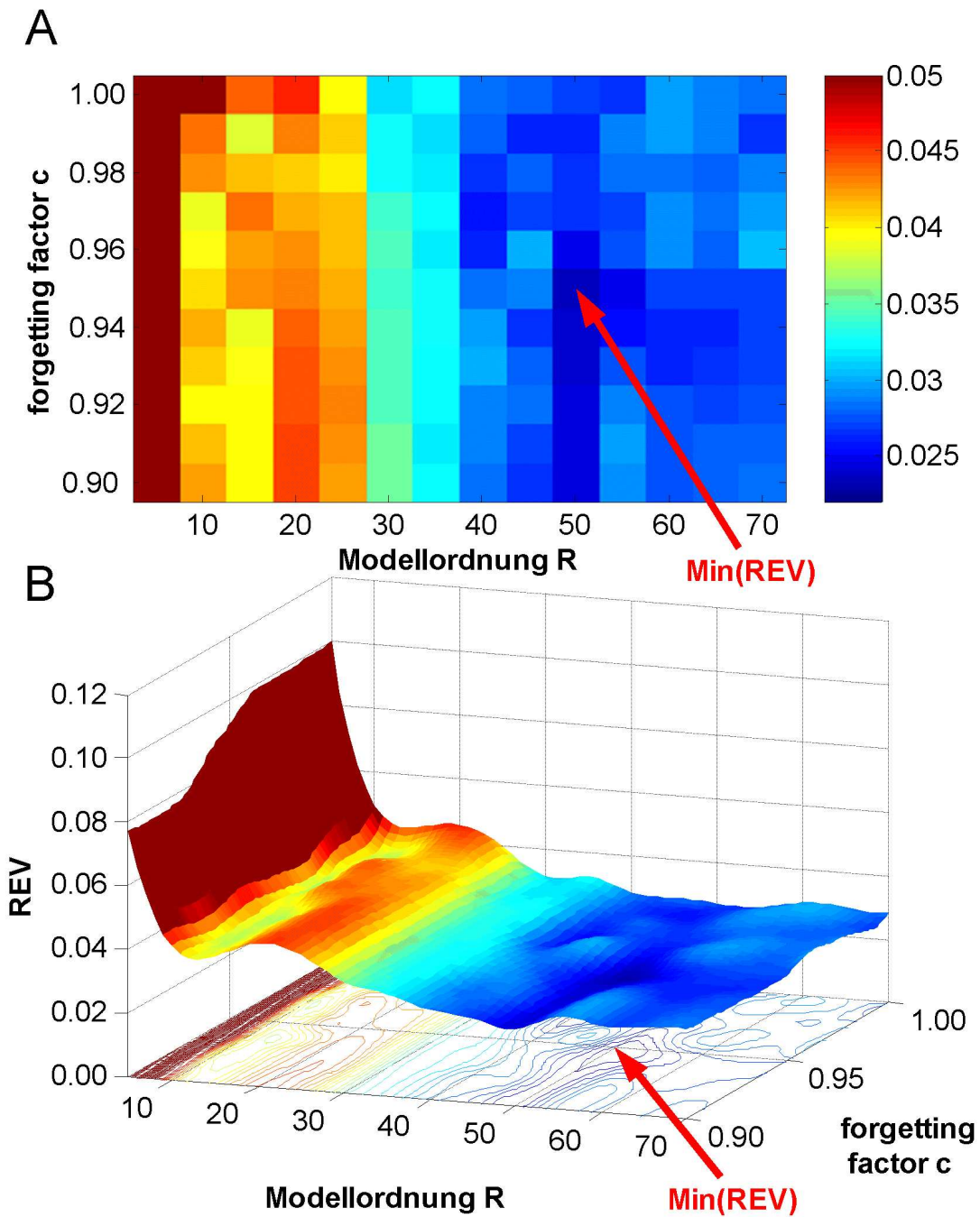


Bild 6.14: Grafische Darstellung der Fehlerfunktion REV für die Untersuchung von  $SIM_{BSM}$ . Dargestellt ist REV in Abhängigkeit von  $R$  und  $c$ .

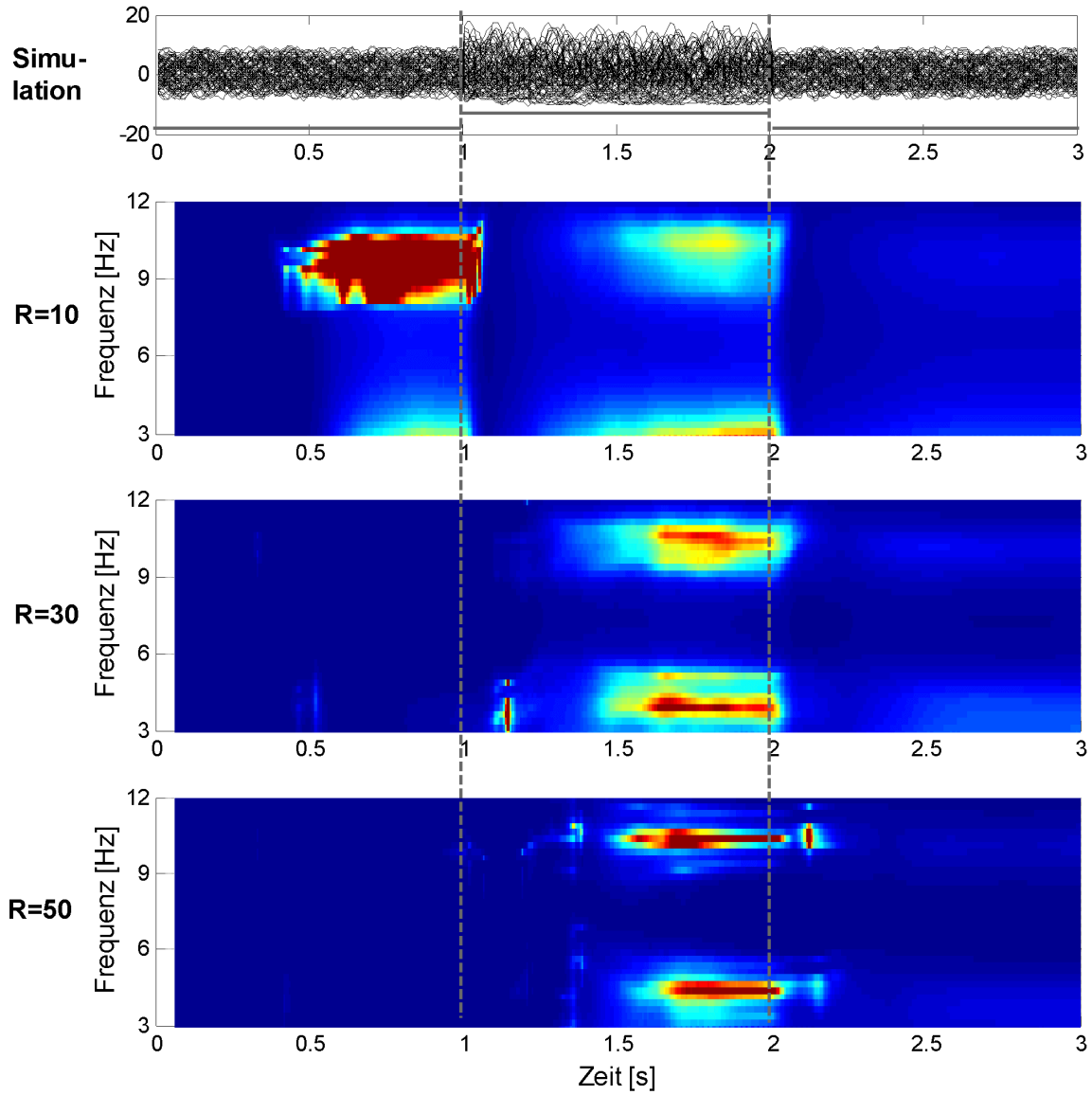


Bild 6.15: Beispiele für den Zeit- und Frequenzverlauf der geschätzten Biamplitude von  $SIM_{BSM}$  für verschiedene Modellordnungen  $R$ .

### 6.3.4 Extraktion von Parametern und grafische Darstellungsformen

Für den zeitvarianten Ansatz wurden die AR-Parameter entsprechend Gleichung 6.8 für jeden Zeitpunkt  $t_i$  geschätzt. Dann wurde an definierten Zeitpunkten die parametrische Biamplitude und die parametrische Bikohärenz entsprechend der Gleichungen 6.4 und 6.5 geschätzt. Eine Frequenzauflösung von 0,25 Hz wurde für alle Simulationen und Anwendungen verwendet, die Zeitauflösung lag entsprechend des benötigten Rechenaufwandes bei einem Zeitpunkt (7,8125 ms) für die Analyse von  $Sim_{BSM}$ , bei 8 Zeitpunkten (62,5 ms) bei der Analyse von BSM, bei 8 Zeitpunkten (62,5 ms) bei der Analyse von  $Sim_{BIM}$  und bei 32 Zeitpunkten (250 ms) bei der Analyse von BIM. Die vermuteten Phasenkopplungen wurden in der ROI  $F_1 \times F_2$  untersucht. Die ROI wurden auf  $F_1 = [0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}]$ ;  $F_2 = [3 \text{ Hz}; 7,5 \text{ Hz}]$  bzw.  $F_1 = [0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}]$ ;  $F_2 = [8 \text{ Hz}, 12 \text{ Hz}]$  sowohl für  $Sim_{BSM}$  als auch BSM gesetzt. Für  $Sim_{BIM}$  und BIM wurde die ROI als  $F_1 = [1 \text{ Hz}; 1,5 \text{ Hz}]$ ;  $F_2 = [3 \text{ Hz}; 4,5 \text{ Hz}]$  fixiert.

**Mittlere Bispektralmaße:** Als Ergebnis der Schätzung erhält man eine dreidimensionale Schätzung der parametrischen Biamplitude  $\hat{B}_{par}(f_1, f_2, t_i)$  und Bikohärenz  $\hat{\Gamma}_{par}(f_1, f_2, t_i)$ . Für eine bessere Darstellung der Phasenkopplungen wurden folgende Parameter aus dem zeitvarianten Ansatz extrahiert:

*mittlere Biamplitude (Bikohärenz) in einem Frequenzband  $F_1$ :*

$$\begin{aligned}\hat{B}_{par}^{Band}(f_2, t_i) &= \left\langle \hat{B}_{par}(f_1, f_2, t_i) \right\rangle_{f_1} \\ \hat{\Gamma}_{par}^{Band}(f_2, t_i) &= \left\langle \hat{\Gamma}_{par}(f_1, f_2, t_i) \right\rangle_{f_1},\end{aligned}\tag{6.13}$$

wobei  $\langle \dots \rangle_{f_1}$  die Mittelung über  $f_1$  in einem definierten Frequenzband  $F_1$  kennzeichnet und

*mittlere Biamplitude (Bikohärenz) in der ROI  $F_1 \times F_2$ :*

$$\begin{aligned}\hat{B}_{par}^{ROI}(t_i) &= \left\langle \left\langle \hat{B}_{par}(f_1, f_2, t_i) \right\rangle_{f_1} \right\rangle_{f_2} \\ \hat{\Gamma}_{par}^{ROI}(t_i) &= \left\langle \left\langle \hat{\Gamma}_{par}(f_1, f_2, t_i) \right\rangle_{f_1} \right\rangle_{f_2},\end{aligned}\tag{6.14}$$

wobei  $\langle \langle \dots \rangle_{f_1} \rangle_{f_2}$  die Mittelung über  $f_1$  und  $f_2$  in einer definierten ROI  $F_1 \times F_2$  kennzeichnet.

**Grafische Darstellungsformen:** Die mittels Gleichung 6.13 extrahierten Parameter ergeben eine zweidimensionale Darstellung zeitvarianter Phasenkopplungen (Bild 6.16 links), während die mittels Gleichung 6.14 extrahierten Parameter eine eindimensionale Darstellung ergeben (Bild 6.16 rechts). Beide Parameter können einfach zu weiterführenden

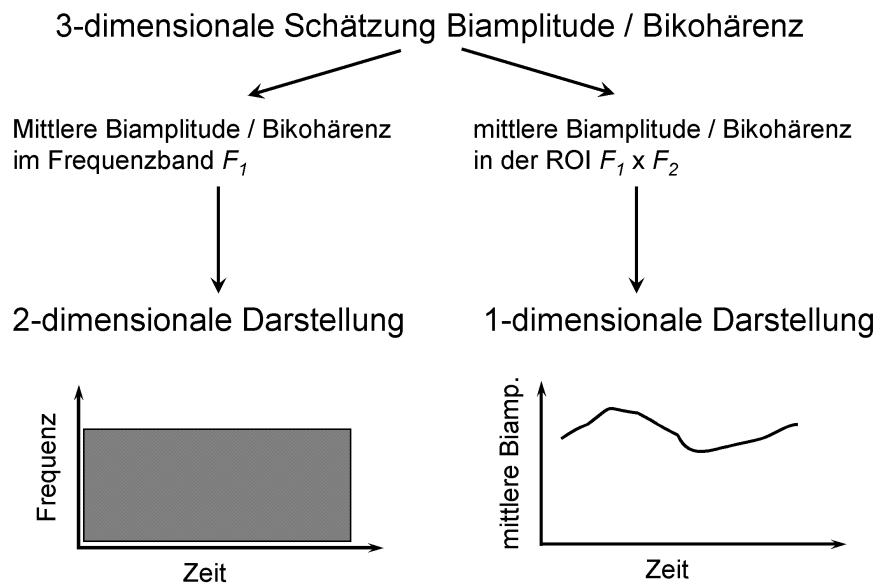


Bild 6.16: Grafische Darstellungsformen

den statistischen Untersuchungen und Verarbeitungsprozeduren verwendet werden. Da im Weiteren ausschliesslich die nach 6.14 berechnete mittlere Biamplitude in der ROI verwendet wird, soll diese zur Vereinfachung als "mittlere Biamplitude" (mBA) bezeichnet werden oder, wenn ausdrücklich auf deren zeitveränderlichen Verlauf hingewiesen werden soll, auch als  $mBA(t)$ .

**Anpassung eines "Radial Basis Function" Netzwerks (RBFN) und Bestimmung der Zeitabstände zweier aufeinanderfolgender Maxima ("Time Differences" der Peaks - TDP):** Eine wichtige weitere Verarbeitungsprozedur ist die automatisierte Detektion von Peaks (Maxima) im Verlauf der mittleren Biamplitude in der ROI und die dadurch mögliche Quantifizierung von Rhythmisizitäten im Auftreten von

nichtlinearen Phasenkopplungen. Dazu wurde eine optimale Glättungsprozedur mittels Anpassung eines "radial basis functions network" (RBFN) angewandt [106]. Der typische Verlauf der mittleren Biamplitude in der ROI ist durch das Auftreten kurzzeitiger, der der Gaußkurve ähnlicher Bispektralverläufe (Bild 6.17) gekennzeichnet. Diese sind von hochfrequenten Signalanteilen (Rauschen) überlagert, was eine sichere Bestimmung der lokalen Maxima erschwert. Daher erweist sich eine Glättungsprozedur als notwendig, für die aufgrund der speziellen Struktur des Signals ein modellbasierter Ansatz verwendet wurde, der in der Nutzung der den Gaußkurven ähnlichen Basisfunktionen bestand. Das führt direkt zur Anwendung von RBFNs.

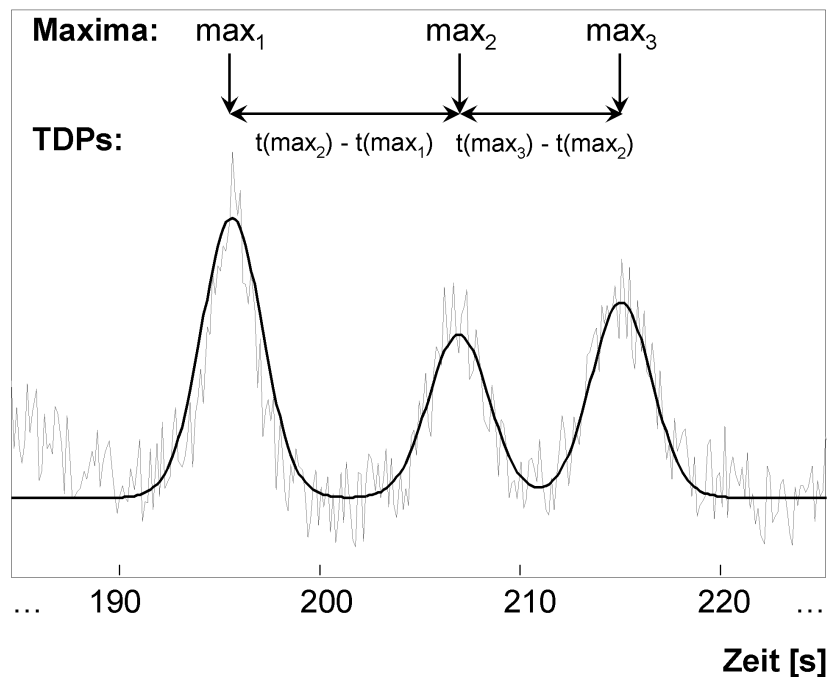


Bild 6.17: Signalbeispiel zur Anpassung von RBFNs, der Bestimmung der Maxima und der Berechnung von TDPs.



### 6.3.5 Verfahrensschema für die Entwicklung und Testung der zeitvarianten Quantifizierung von QPCs

Der konkrete Ablauf der Schätzung der zeitvarianten AR-Parameter, parametrischen Biamplitude/Bikohärenz und der daraus folgenden Parameterextraktionen ist in Bild 6.18 zu finden. In Bild 6.19 wird die Vorgehensweise bei der Entwicklung und Testung der zeitvarianten parametrischen Quantifizierung von QPCs zusammengefasst.

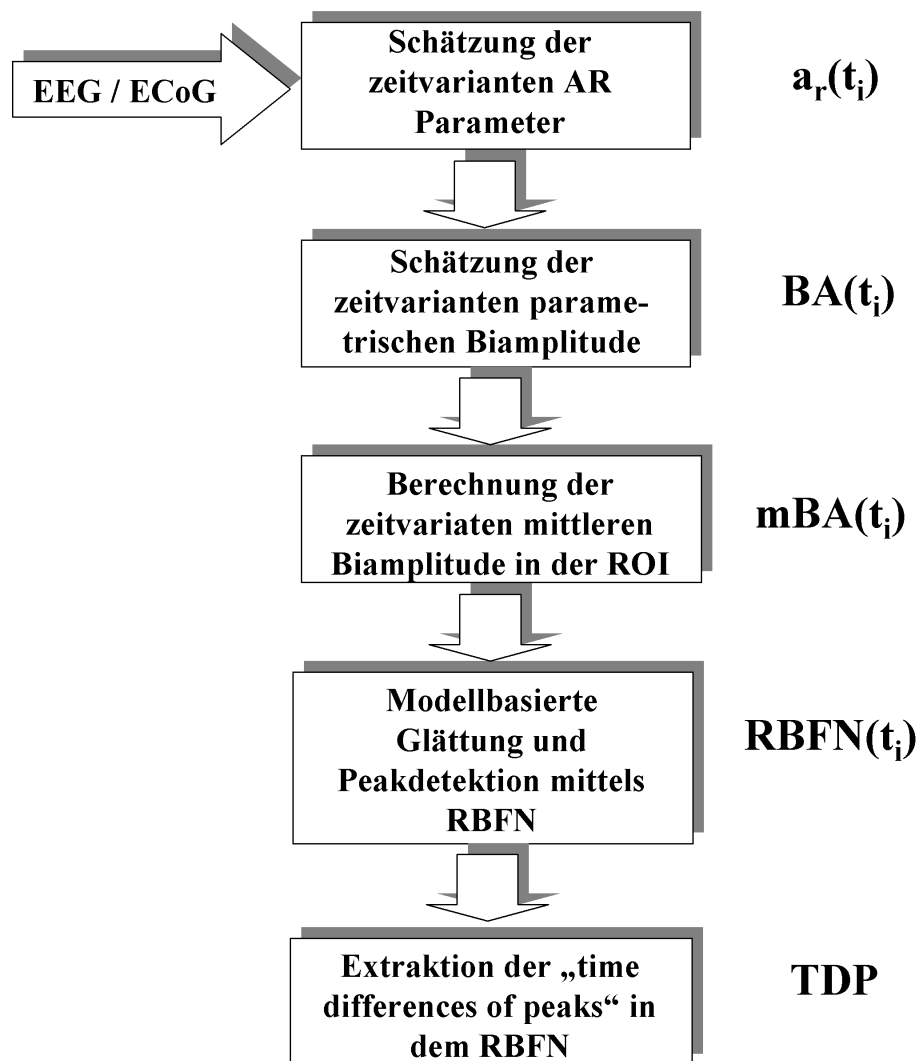


Bild 6.18: Schema für die Schätzung der zeitvarianten parametrischen Biamplitude (bzw. Bikohärenz) und die Peakdetektion und -auswertung innerhalb der mittleren Biamplitude (-kohärenz) in der ROI.

## Entwicklung und Testung (Verfahren 2)

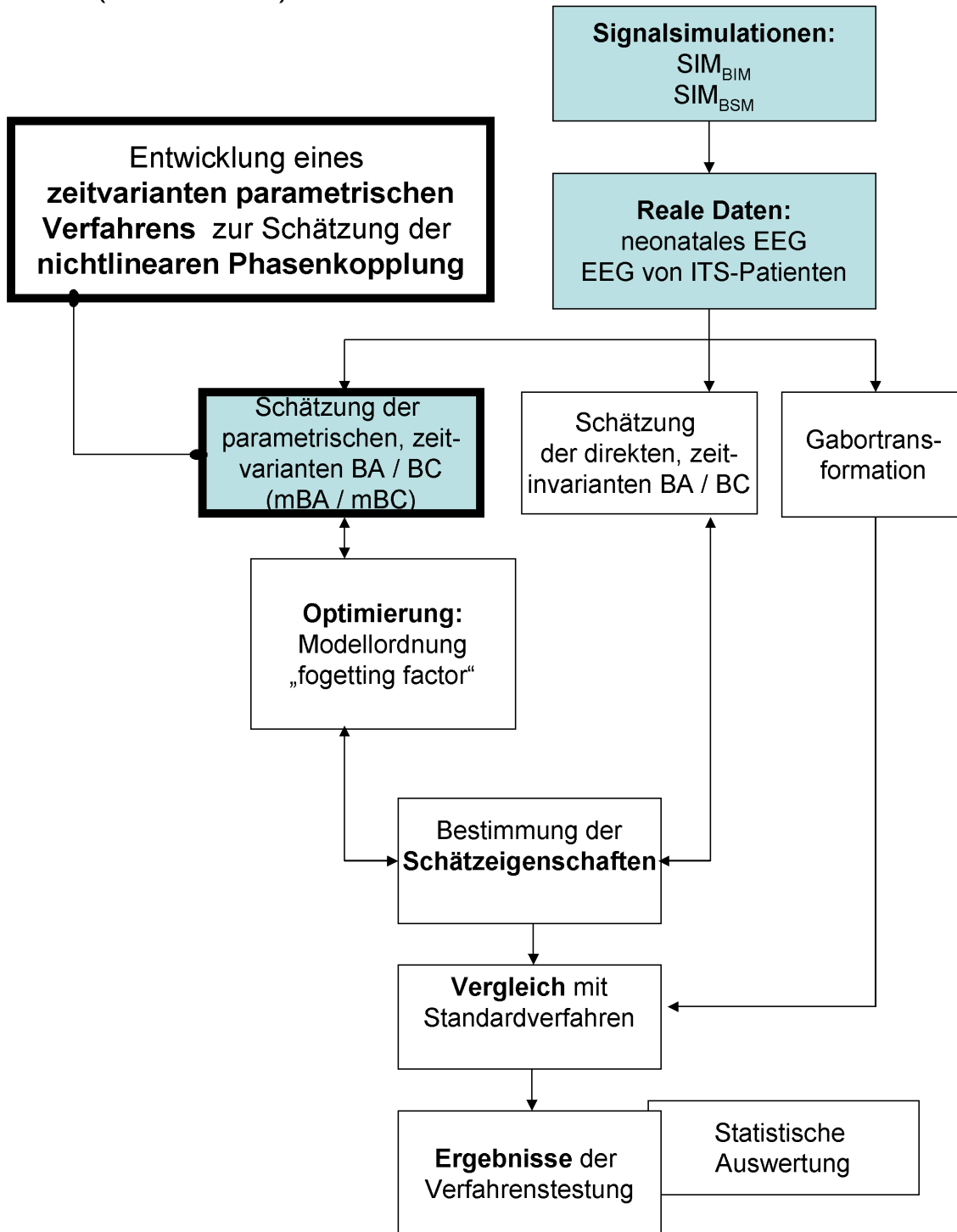


Bild 6.19: Verfahrensschema zur Entwicklung und Testung eines zeitvarianten Verfahrens zur Analyse der QPC

# Kapitel 7

## Datenmaterial und Datenvorverarbeitung

### 7.1 Schlafstadien und Arousalreaktionen im fetalen ECoG

Die Untersuchungen wurden an chronisch instrumentierten fetalen Schafen zwischen dem 105. and 141. Gestationstag (dGA; Gestationsdauer 146 Tage) durchgeführt. Die Tiere wurden 5-12 Tage vor den Experimenten operiert, um Schraubelektroden für die ECoG-Aufzeichnung in den fetalen Schädel (über dem parietalen Kortex) und Elektroden für eine Aufzeichnung des EOGs und des Nacken-EMGs zu setzen. Diese Messgrößen werden für eine exakte Bestimmung des fetalen Verhaltenszustandes benötigt. Bei den zur Analyse der Arousalreaktionen instrumentierten Tieren wurde weiterhin ein Hydrophon in der Nähe des Ohres implantiert, um den intrauterinen Lärm Spiegel während der vibroakustischen Stimulation zu quantifizieren. Die Elektrodenkabel wurden durch einen schmalen Einschnitt aus dem Uterus und dem Mutterschaf herausgeleitet.

#### 7.1.1 Schlafentwicklung im fetalen ECoG

**Experimentelles Protokoll:** Diese Studie wurde mit den Daten einer Gruppe von 7 chronisch instrumentierten Schafen zwischen dem 105. und 136. dGA durchgeführt. Die Tiere wurden in Räumen mit einem 14h-Hell- und 10h-Dunkel-Rhythmus gehalten.

Das fetale ECoG und das uterine EMG (zur Erkennung von ECoG-Artefakten, die auf uterine Kontraktionen beruhen) wurden fortlaufend am nichtanästhesierten Fetus über 24 h registriert. Die Aufzeichnungen begannen 5 Tage nach Erholung von der Operation und fanden in der Zeit vom  $105. \pm 1$  bis  $136. \pm 1$  dGA statt. Das fetale ECoG-Signal wurde bipolar abgeleitet. ECoG und EMG wurden verstärkt, gefiltert (Bandpass: ECoG 0,5-100 Hz, EMG 1-10 Hz) und fortlaufend mittels Magnetbandgerät aufgezeichnet. Das ECoG wurde mit einer Abtastfrequenz von 128 Hz, das EMG mit 256 Hz digitalisiert.

**Datenvorverarbeitung und -analyse:** Die gewonnen Daten wurden sowohl mittels linearer Leistungsspektralanalyse als auch zeitvarianter nichtlinearer Stabilitätsanalyse an jedem 2. bis 4. Tag zwischen dem 105. und 136. dGA analysiert. Vom 106. dGA an, wenn noch keine zyklische ECoG-Aktivität durch visuelle Inspektion sichtbar war, wurden zufällig sechs artefaktfreie 10-minütige ECoG-Epochen (aufgezeichnet in den frühen Morgenstunden) für jeden Fetus ausgewählt. Ab dem 118. dGA, wenn zyklische ECoG-Aktivität in den Originalableitungen des ECoGs sichtbar waren, wurden jeweils sechs artefaktfreie 10-minütige ECoG-Epochen des REM- und NREM-Schlafes für jeden Fetus ausgewählt. Zusätzlich wurden 6-stündige ECoG-Epochen (aufgezeichnet zwischen 0:00 und 6:00 h) am 106., 112., 118. und 130. dGA für die Leistungsspektralanalyse, die nichtlineare Stabilitätsanalyse, die Bispektralanalyse und die Bestimmung der Schlafstadienlängen und prozentualen Schlafstadienanteile ausgewählt. Eine Übersicht zum analysierten Datenmaterial ist in Bild 7.1 zu finden.

Für die Leistungsspektralanalyse wurden die ausgewählten 10-minütigen ECoG-Epochen fortlaufend mittels Fast Fourier Transformation (FFT) analysiert, indem die spektralen Bandleistungen (Gesamtband 1,5 - 30 Hz; Deltaband 1,5 - 4 Hz; Thetaband 4 - 8 Hz; Alphanband 8 - 13 Hz und Betaband 13 - 30 Hz) sowie die spektrale Eckfrequenz (SEF, 95 % des Gesamtspektrums) berechnet und jeweils über 4 s summiert wurden. Die mittlere spektrale Eckfrequenz (mSEF) entstand als Mittelung der vorhandenen SEF über die jeweils klassifizierten ECoG-Epoche. Für die nichtlineare Stabilitätsanalyse wurde nach einer Tiefpassfilterung (FIR-Filter) mit einer oberen Grenzfrequenz von 32 Hz die Abtastrate der Daten auf 64 Hz verringert. Die Punktvorhersagefehler (PVF) wurden für jeden Zeitpunkt berechnet und die erhaltene Zeitreihe über 256 Datenpunkte (4 s) mittels eines

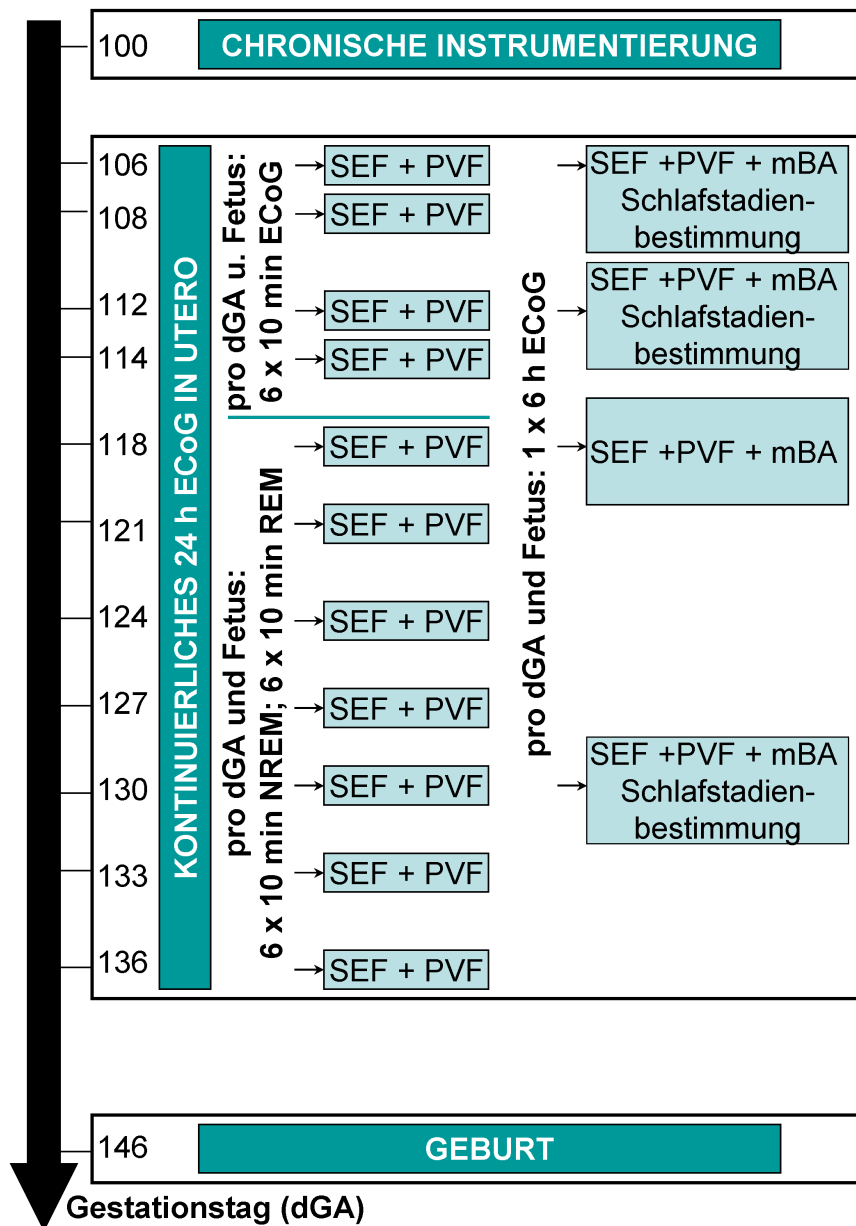


Bild 7.1: Übersicht zu dem analysierten Datenmaterial bei der Untersuchung der Schlafentwicklung im fetalen ECoG.

gleitenden Rechteckfensters geglättet. Mittlere Vorhersagefehler (MVF) wurden als Mittelung der vorhandenen PVF über die jeweilige klassifizierte ECoG-Epoche bestimmt. Für die zeitvariante Bispektralanalyse wurden für jeden Zeitpunkt AR-Parameter geschätzt und daraus die zeitvariante Biampplitude (BA) berechnet. Es wurde eine Frequenzauflösung von 0,25 Hz genutzt. Zeitvariante mittlere Biampplituden (mBA) wurden in der ROI  $F_1 \times F_2$  mit  $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 3 \text{ Hz}]$  und  $F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$  berechnet.

Schlafmuster im ECoG wurden ab dem 118. dGA visuell und über die SEF klassifiziert. NREM-Schlaf (ruhiger Schlaf) ist durch hochamplitudige, niedrigfrequente ECoG-Muster, das Fehlen von schnellen Augenbewegungen und das gelegentliche Auftreten eines Tonus der Nackenmuskulatur charakterisiert. Der REM-Schlaf (aktiver Schlaf) hingegen ist durch das Vorhandensein niedrigamplitudiger, hochfrequenter ECoG Muster, das Auftreten schneller Augenbewegungen und ein generelles Fehlen eines Tonus der Nackenmuskulatur (siehe Bilder 7.2 und 7.3 im Kapitel 7.1.2) gekennzeichnet. Ab dem 106. dGA, wenn noch keine zyklischen ECoG-Aktivitäten sichtbar waren, wurden "unreife" Schlafmuster über den nichtlinearen PVF bestimmt. Epochen von mindestens 2-minütiger Länge und einem PVF von mindestens 10 % höher als der mittlere PVF der entsprechenden ECoG-Epoche wurden als Zustand der "kortikalen Aktivierung" (CA), einer unreifen Form des REM-Schlafes, klassifiziert. Epochen von mindestens 2-minütiger Länge und einem PVF von mindestens 10 % niedriger als der mittlere PVF der entsprechenden ECoG-Epoche wurden als Zustand der "kortikalen Deaktivierung" (CD), einer unreifen Form des NREM-Schlafes angesehen. Alle anderen ECoG-Epochen wurden als "Indeterminates" (IND) klassifiziert. Die Länge dieser Epochen und ihr prozentualer Anteil am Gesamtdatenmaterial wurden bestimmt.

Zur statistischen Analyse wurde als nichtparametrischer Test ein einseitiger Vorzeichen-test angewandt. Änderungen in den MVF und in der mSEF wurden (1) zwischen den REM- und NREM-Schlaf-Phasen (bzw. denen der kortikalen Aktivierung und Deaktivierung) und (2) zwischen dem 106. dGA und allen anderen untersuchten dGA verglichen ( $p < 0,05$ ). Die Länge der Schlafstadien wurde (3) zwischen dem 106. und 112. dGA und (4) zwischen dem 112. und 130. dGA getestet ( $p < 0,05$ ). Die Holm-Korrektur wurde eingesetzt, um die FWE auf dem 5 % Signifikanzniveau zu halten [50].

### 7.1.2 Vibroakustische Stimulation (VAS)

**Experimentelles Protokoll:** Diese Studie wurde mit den Daten einer Gruppe von 7 chronisch instrumentierten Schafen zwischen dem 133. und 141 dGA durchgeführt. Am Tag des Experimentes wurden die Elektroden mit einem Physiograph (Gould Instruments, Model 24005, Dayton, Ohio) und einem Magnetbandgerät (Bruel and Kjaer, Model 7005)

verbunden. Das fetale ECoG, EOG und das Nacken-EMG Signal wurden verstärkt, gefiltert (Bandpassfilter: ECoG and EOG 0,3-30 Hz, EMG 30-300 Hz) und fortlaufend mittels Magnetbandgerät aufgezeichnet.

Nach mindestens einer Stunde Aufzeichnung wurden 6 bis 10 vibroakustische Stimulationen abwechselnd sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf durchgeführt. Die Stimulationen hatten jeweils eine Dauer von 3 Minuten und wurden mit einem industriellen Vibrationsgerät (MB Electronics, model PM50, Cleveland, Ohio), das vorsichtig gegen die Flanke des Mutterschafes gedrückt wurde, ausgeführt. Das industrielle Vibrationsgerät wurde von einem Sinusgenerator (EDP Ltd., model GNAT, Oxford, UK) gesteuert, der ein pulsierendes Signal (7,7 Impulse/Sekunde) erzeugte [2]. Der Stimulus wurde jeweils 2 Minuten nach Beginn des entsprechenden Schlafstadiums appliziert. Mindestens ein kompletter Zyklus von REM- und NREM-Schlaf wurde abgewartet, bevor der nächste Stimulus appliziert wurde.

Die Klassifikation der fetalen Schlafstadien erfolgte durch visuelle Bewertung der komprimierten Aufzeichnungen (Stripchart) (Bild 7.2). NREM-Schlaf ist wiederum durch ein hochamplitudiges, niedrigfrequentes ECoG, das Fehlen von schnellen Augenbewegungen und das gelegentliche Auftreten eines Tonus der Nackenmuskulatur, der REM-Schlaf durch ein niedrigamplitudiges, hochfrequentes ECoG, das Auftreten schneller Augenbewegungen und Fehlen eines Tonus der Nackenmuskulatur (Bild 7.2) gekennzeichnet. Die spezielle Charakteristik der ECoG-Muster im NREM- und REM-Schlaf wird in dem in Bild 7.3 dargestellten Beispiel noch einmal verdeutlicht. Zwischenstadien, in denen keines dieser beiden Kriterien zutrif, wurden wiederum als "Indeterminates" (IND) bezeichnet.

**Datenvorverarbeitung und -analyse:** Die mittels Magnetband gespeicherten Daten wurden mit einem 16-kanaligen A/D Wandlers (Data Translation, DT2801F) mit einer Abtastfrequenz von 128 Hz digitalisiert.

Von jedem der untersuchten 7 Feten wurden fünf artefaktfreie 10-minütige Abschnitte während des unbeeinflussten REM- und NREM-Schlafes und fünf 10-minütige Abschnitte mit Übergängen zwischen beiden Schlafstadien vor dem Beginn der ersten Stimulation aus den digitalisierten ECoG Aufzeichnungen ausgewählt. Fünf 10-minütige Abschnitte für jeden Fetus während der Stimulationen wurden so ausgewählt, dass sie jeweils 1,5

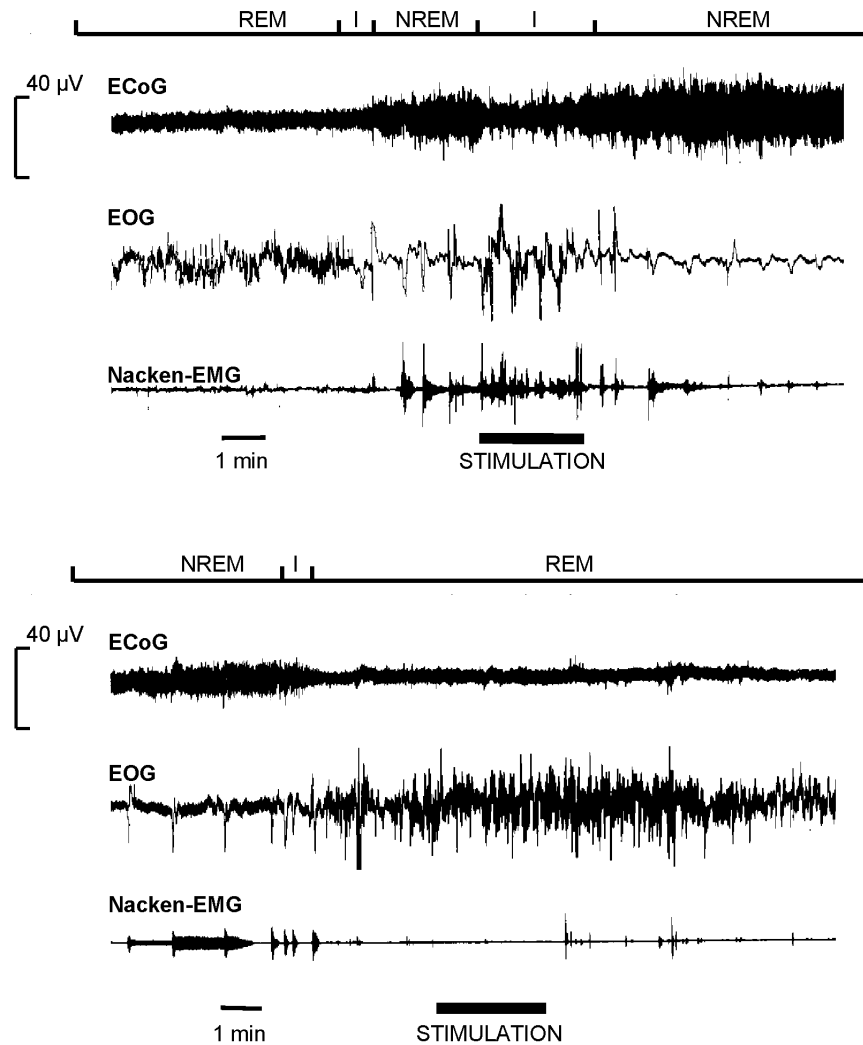


Bild 7.2: Stripchart mit ECoG, EOG und Nacken-EMG.

min vor, 3 min während und 5,5 min nach der Stimulation umfassten. Für diese Daten wurden sowohl eine lineare Leistungsspektralanalyse als auch die nichtlineare Stabilitätsanalyse durchgeführt. Für die Bispektralanalyse wurden zusätzlich von jedem Fetus je eine 10-minütige ECoG-Epoche im unbeeinflussten NREM- und unbeeinflussten REM-Schlaf und fünf 2-minütige ECoG-Epochen während VAS im NREM-Schlaf ausgewählt. Eine Übersicht zum analysierten Datenmaterial ist in Bild 7.4 zu finden.

Für die Leistungsspektralanalyse wurden die ausgewählten 10-minütigen ECoG fortlaufend mittels Fast Fourier Transformation (FFT) analysiert und spektrale Leistungen (spektrale Bandleistungen: Gesamtband 1,5 - 30 Hz, Deltaband 1,5 - 4 Hz, Thetaband 4 - 8 Hz,



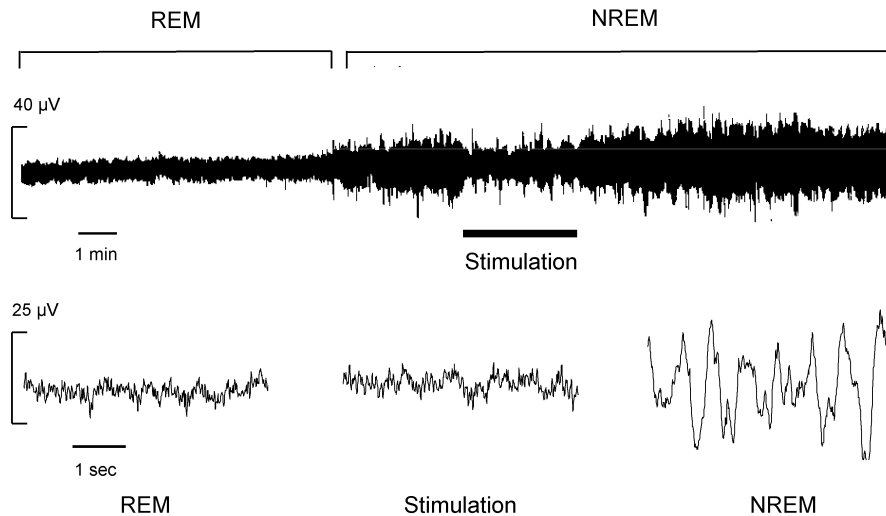


Bild 7.3: Komprimierte Aufzeichnung (Stripchart) mit ECoG.

Alphaband 8 - 13 Hz und Betaband 13 - 30 Hz; spektrale Eckfrequenz) berechnet und jeweils über 4 s summiert. Für die interindividuellen Vergleiche wurden aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede in der gemessenen elektrokortikalen Absolutleistung, die methodisch auf den nicht gleich tiefen Sitz der Schraubenelektroden in der Kalotte bzw. auf Dickenunterschiede des Schädelknochens zurückzuführen waren, die Absolutleistung normiert, indem sie zur absoluten Ausgangsleistung vor der Stimulation ins Verhältnis gesetzt wurden. Gleichfalls wurde die relative spektrale Leistung als der prozentuale Anteil der spektralen Leistung in den einzelnen Frequenzbändern an der Gesamtleistung ermittelt.

Für die nichtlineare Analyse wurde nach einer Tiefpassfilterung (FIR-Filter) mit einer oberen Grenzfrequenz von 32 Hz die Abtastfrequenz der Daten auf 64 Hz verringert. Die Punktvorhersagefehler (PVF) wurden für jeden Zeitpunkt berechnet und die erhaltene Zeitreihe über 256 Datenpunkte (entspricht 4 s) mittels eines gleitenden Rechteckfensters geglättet. Mittlere Vorhersagefehler (MVF) entstanden als Mittelung der vorhandenen PVF über den gesamten Analysebereich (10 min).

Für die Bispektralanalyse wurden die 10-minütigen NREM- und REM-Schlaf-Epochen bzw. die 2-minütigen VAS-Epochen während des NREM-Schlafes in  $K = 150$  Realisierungen (Beobachtungen) von 4 Sekunden Länge (256 Datenpunkte) zerlegt. Die Schätzung der zeitinvarianten, direkten Biamplitude und Bikohärenz erfolgte gemäß der Gleichungen

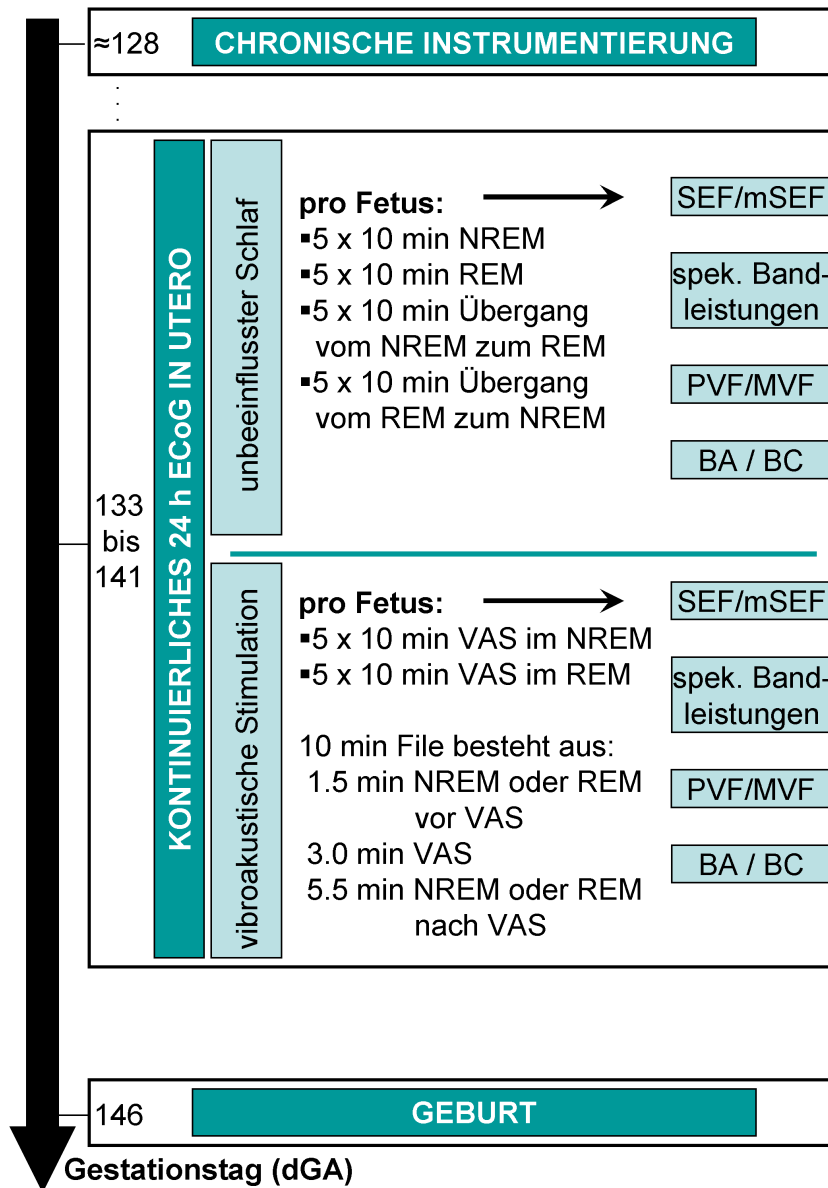


Bild 7.4: Übersicht zu dem analysierten Datenmaterial bei der Untersuchung der vibroakustischen Stimulationen im fetalen ECoG.

5.13 und 5.14 im Kapitel 5.2.3 mit einer Frequenzauflösung von 0.25 Hz.

Zur statistischen Analyse wurde als nichtparametrischer Test ein einseitiger Vorzeichentest angewandt. Änderungen in den MVF, den SEF sowie den untersuchten relativen spektralen Bandleistungen wurden zwischen dem NREM-Schlaf, dem REM-Schlaf sowie der VAS im NREM- und REM-Schlaf getestet ( $p < 0,05$ ). Die Holm-Korrektur wurde eingesetzt, um die FWE auf dem 5 % Signifikanzniveau zu halten [50].

## 7.2 Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG

**Klinisches Protokoll:** Diese Studie wurde mit den Daten aus einer Gruppe von 6 klinisch und neurologisch gesunden, reifen Neugeborenen (mittleres Konzeptionsalter 39,3 Wochen, Range 38-41 Wochen; mittleres Geburtsgewicht 3152 g, Range 2670-3420 g; 5 min APGAR-score  $\geq 8$ ) durchgeführt. Die Aufzeichnungen wurden während des Schlafes zwischen 09:00 und 12:00 Uhr vormittags sofort nach dem Füttern vorgenommen. Keines der Neugeborenen zeigte EEG-Abnormalitäten. Das EEG wurde über eine unipolare Ableitung (Referenz verbundene Ohren) als 8-kanaliges EEG nach dem internationalen 10-20-System mit den Elektroden  $Fp_1$ ,  $Fp_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $O_1$ ,  $O_2$  aufgezeichnet. Die Abtastrate betrug 128 Hz. Weiterhin wurden EKG, die Herzfrequenz, die Atembewegungen und das EOG gemessen. Für die Studie wurden nur EEG-Ableitungen während des ruhigen Schlafes ausgewählt. Eine solche EEG-Ableitung über alle Kanäle ist beispielhaft für ein Neugeborenes in Bild 7.5 dargestellt.

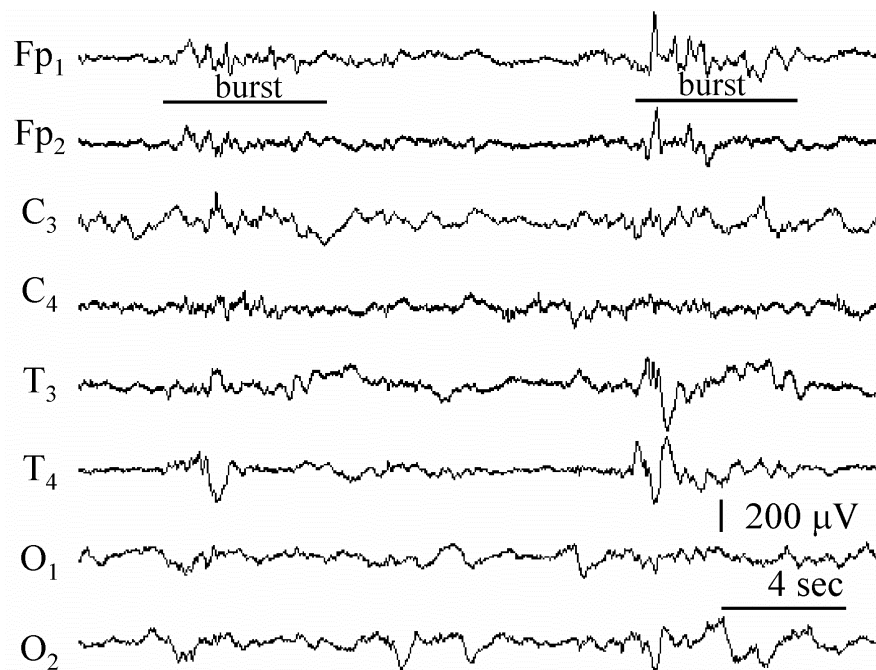


Bild 7.5: EEG-Ableitung über alle Kanäle (CAR) in einem Neugeborenen.

**Datenvorverarbeitung und -analyse:** Von jedem Neugeborenen wurden vier bis sechs fortlaufende EEG-Ableitungen für die Analyse ausgewählt. Es wurden nur

Ableitungen an der Elektrode  $Fp_1$  analysiert. Das EEG wurde von einem für die Neonatalpolygraphie ausgebildeten Arzt in Burst- und Interburstmuster klassifiziert. Bursts wurden durch das gleichzeitige Auftreten von einer Gruppe hochamplitudiger ( $>50 \mu\text{V}$ ) und niedrigfrequenter Wellen (0,5-3 Hz) in mehr als 75 % der Aufzeichnungskanäle definiert. Diese Wellen sind überlagert von niedrigamplitudigen ( $<50 \mu\text{V}$ ), hochfrequenten Wellen (4-15 Hz). Interbursts wurden durch niedrigamplitudige ( $<50 \mu\text{V}$ ), hochfrequente Wellen ( $>4$  Hz) und separate niedrigfrequente Wellen (0,5-3 Hz), die gleichzeitig in mehr als einem Aufzeichnungskanal auftraten, definiert.

Für die auf die Gabortransformation beruhende intervallbasierte Analyse von QPC wurden 10-sekundige EEG-Abschnitte ausgewählt. Dabei wurde die untersuchten Interburst-Burst-Interburst-Muster auf den Beginn des Burst-Onsets ausgerichtet. 4 s bevor dem Onset (Interburst) und 6 s nach dem Onset (Burst, der in Abhängigkeit von der Länge des Burst-Musters wieder von einem Interburst gefolgt wird) wurde für die Analyse verwendet ( $K=17$  Realisierungen, entsprechend der in allen untersuchten Neugeborenen maximal vorhandenen Anzahl an Mustern).

Für die zeitvariante, parametrische Bispektralanalyse wurden die fortlaufenden EEG-Abschnitte verwendet. Die sich aus den vier bis sechs vorhandenen Abschnitten ergebendes Gesamtableitungslänge pro Neugeborenen betrug hier 326-832 s.

Bei der Gabortransformation wurden die mBA, die mBC und die mPBC (mittlere Phasen-Bikohärenz) und bei der fortlaufenden, parametrischen Analyse die mBA mit einer Frequenzauflösung von 0.25 Hz berechnet. Die ROI war  $F_1=[1 \text{ Hz}; 1,5 \text{ Hz}] \times F_2=[3,5 \text{ Hz}; 4,5 \text{ Hz}]$ .

### 7.3 Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten

**Klinisches Protokoll:** Diese Studie wurde mit einer Gruppe von 12 Patienten mit verschiedensten neurochirurgischen Krankheitsbildern durchgeführt. Zur Absicherung einer kontrollierten mechanischen Beatmung und eines sicheren Pflegestatus wurde allen

Patienten eine individuelle Basissedierung verabreicht. Ein zunehmender intrakranieller Druck, der nicht durch eine konventionelle Therapie beeinflusst werden konnte (ventricular drainage - wenn möglich, Hyperventilation bis zu einem  $\text{PaCO}_2$  von unter 4,6 kPa und Verabreichung von Mannitol<sup>®</sup>) wurde als Indikator zur Erhöhung der Basissedierung mittels i.v.-Hypnotika genutzt. Das EEG wurde mit einem achtkanaligen analogen EEG-Gerät (Neurofax 5610G, Nihon Kohden, Japan) registriert. Die Elektroden wurden nach dem internationalem 10-20-System in der Hauptlängsrichtung ( $Fp_1$ ,  $F_3$ ,  $C_3$ ,  $P_3$ ,  $Fp_2$ ,  $F_4$ ,  $C_4$ ,  $P_4$ ) mit  $C_z$  als Referenz platziert. Diese Methode ist die bevorzugte Aufzeichnungsart bei standardisierten klinischen Studien. Die Zeitkonstante der EEG-Aufzeichnung war 0,3 s, was einer unteren Grenzfrequenz von 0,5 Hz entspricht, die obere Grenzfrequenz war auf 70 Hz festgelegt. Ein typisches Beispiel einer solchen EEG Ableitung ist für einen Patienten und alle aufgezeichneten Kanäle in Bild 7.6 zu sehen.

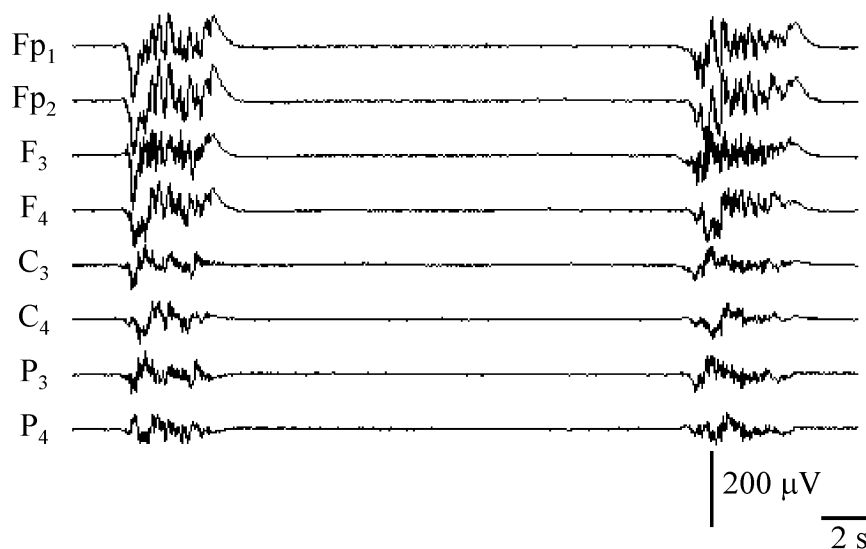


Bild 7.6: Typische EEG-Ableitung während des Auftretens von BSM. Dargestellt sind alle Kanäle am Beispiel eines Patienten.

**Datenvorverarbeitung und -analyse** Das EEG wurde verstärkt und fortlaufend digitalisiert. Die Abtastrate betrug 256 Hz. Diese wurde nach einer digitalen Tiefpassfilterung mit einer oberen Grenzfrequenz von 64 Hz auf 128 Hz halbiert. Nur die ersten 2 Sekunden der jeweiligen EEG-Muster wurden für die Analyse verwendet.

Spezielle Mustererkennungsmethoden wurden eingeführt und angepasst [23], um den

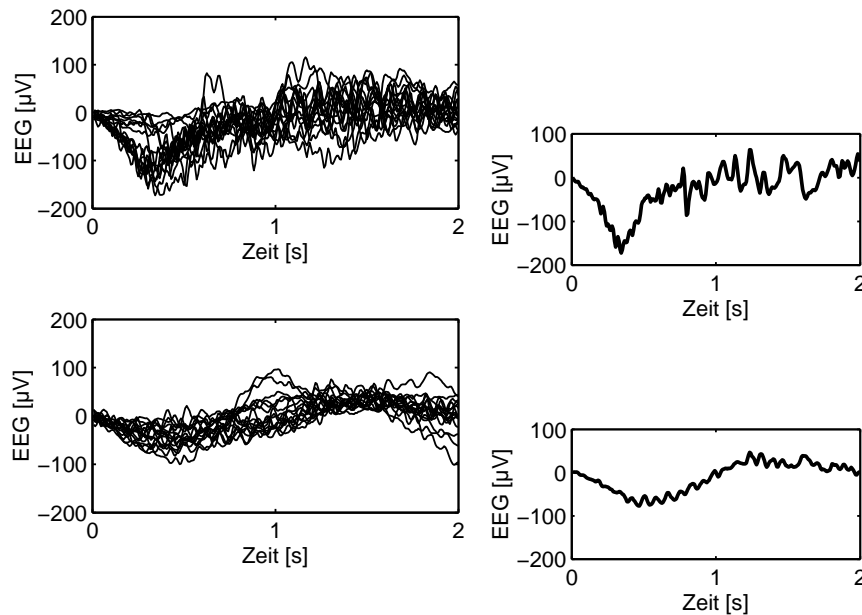


Bild 7.7: Zeitverlauf der einzelnen (rechts) und der mittleren (links) analysierten Burst-Muster (oben) und burstähnlichen Muster (unten). Dargestellt ist jeweils ein Patient.

Burstbeginn während der Burst-Suppression-Muster im EEG der sedierten Intensivtherapiepatienten zu detektieren (Elektroden  $Fp_1$  und  $Fp_2$ ). Dementsprechend konnte der Burstbeginn automatisch bestimmt werden. Der Beginn der burstähnlichen Muster im EEG (vor Eintritt in die Burst-Suppression-Phase) wurde manuell mittels einer visuellen Inspektion des EEG durch Nutzung eines speziellen interaktiven Computerprogramms festgelegt. Für jeden Patienten wurden 16 bis 126 2-Sekunden-Perioden von Burst-Mustern und 21 bis 100 2-Sekunden-Perioden von burstähnlichen Mustern aus den fortlaufenden EEG-Aufzeichnungen ausgewählt. Für die Analyse wurden Daten der Elektrode  $Fp_1$  genutzt. Ein Beispiel der analysierten Burst- und burstähnlichen Muster an der Elektrode  $Fp_1$  eines Patienten ist in Bild 7.7 zu finden.

Die zeitvariante  $mBA(t)$  und  $mBC(t)$  wurde für die Auswertregionen  $ROI(I) F_1=[0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}] \times F_2=[3 \text{ Hz}; 7,5 \text{ Hz}]$  und  $ROI(II) F_1=[0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}] \times F_2=[8 \text{ Hz}; 12 \text{ Hz}]$  berechnet (Frequenzauflösung 0,25 Hz). Unterschiede im Verlauf der über alle Patienten gemittelten  $mBC(t)$  zwischen den Burst-Mustern und den burstähnlichen Mustern in beiden ROIs wurden statistisch mit einem einseitigen Vorzeichentest ( $p < 0,05$ ) geprüft. Zur Korrektur des multiplen Signifikanzniveaus wurde die Methode von Holm [50] angewandt.

# Kapitel 8

## Ergebnisse zur Testung der entwickelten Verfahren

Beide neu entwickelten Verfahren sollten auf EEG- bzw. ECoG-Muster, die durch verschiedene kortikale Aktivierungs- und Deaktivierungsmuster charakterisiert sind, angewandt werden. Ein allgemeiner Überblick zur Anwendung der Verfahren ist in Bild 8.1 gegeben. Die Vorgehensweise für die einzelnen Anwendungen wird darauf aufbauend in einzelnen Übersichtsschemata konkretisiert. In Kapitel 8.1 werden alle Ergebnisse zur zeitvarianten Quantifizierung der nichtlinearen Vorhersagbarkeit dargestellt. Dieses Verfahren wurde insbesondere auf unbeeinflusste Schlafmuster und kortikale Aktivierungsmuster im fetalen ECoG angewandt. In Kapitel 8.2 werden alle Ergebnisse zur zeitvarianten parameterischen Quantifizierung der nichtlinearen Phasenkopplungen dargestellt. Hierfür wurden Schlaf- und kortikalen Aktivierungsmuster im fetalen ECoG, Burst-Interburst-Mustern während des ruhigen Schlafes im neonatalen EEG und Burst-Suppression-Mustern im EEG von Intensivtherapiepatienten zur Testung verwendet. Kapitel 8.3 soll dann noch einmal den Erkenntnisgewinn verdeutlichen, der durch die gemeinsame Anwendung beider Verfahren entsteht.

## Anwendung der Verfahren

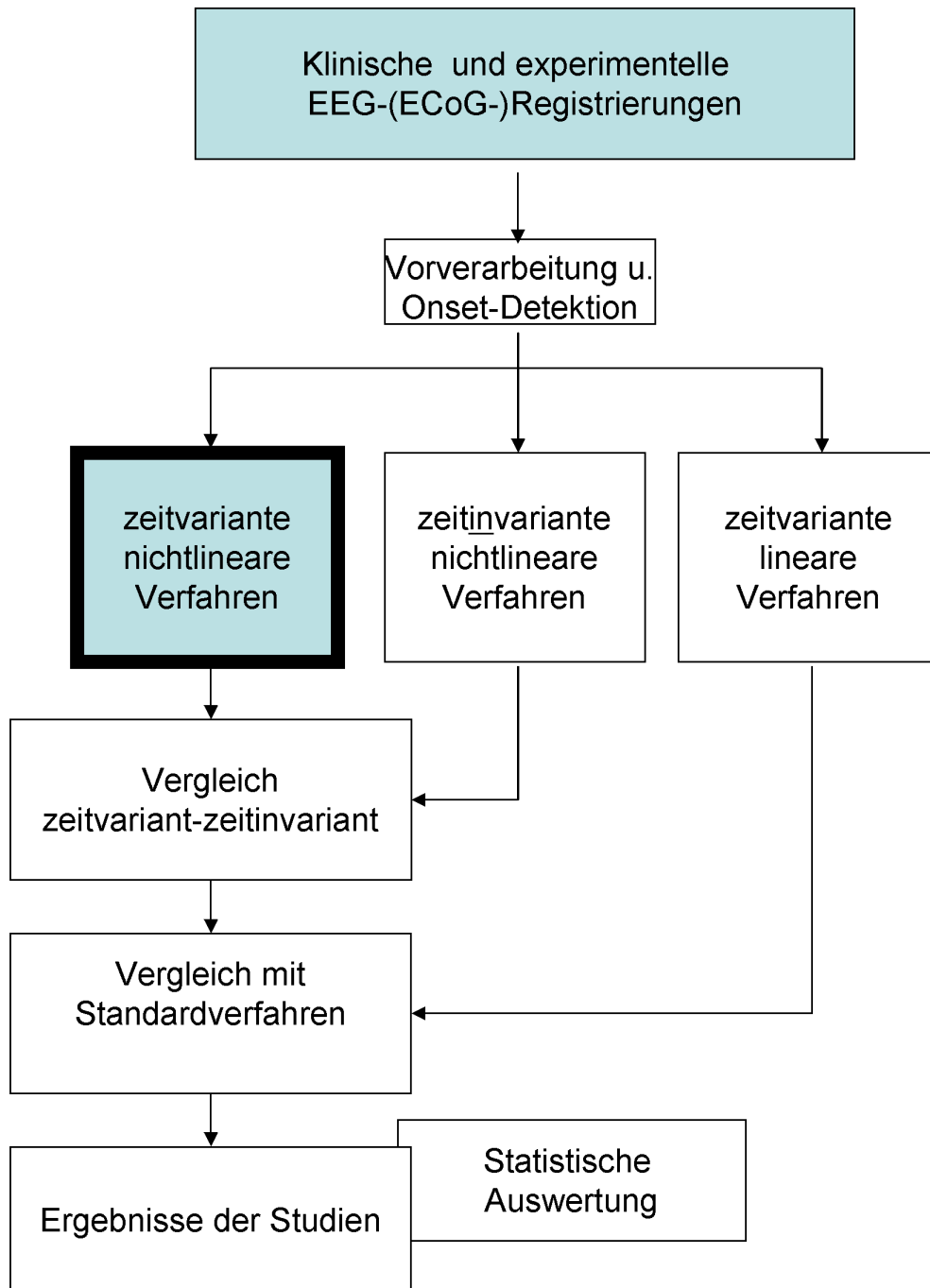


Bild 8.1: Allgemeine Vorgehensweise bei der Anwendung der neuen nichtlinearen Verfahren zur zeitvarianten Analyse.



## 8.1 Anwendungsergebnisse zeitvarianter Verfahren zur Quantifizierung der nichtlinearen Vorhersagbarkeit

### 8.1.1 Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Schlafmustern im fetalen EEG

Die Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert <sup>1</sup>.

Visuell waren Zyklizitäten im originalen ECoG-Signal, die durch das Auftreten von niedrigamplitudigen und hochfrequenten bzw. hochamplitudigen und niedrigfrequenten ECoG-Mustern gekennzeichnet waren und die Entwicklung von REM- und NREM-Schlaf wiedergeben, erst vom 118. dGA sichtbar (siehe Bild 8.2 A). Die Untersuchung der linearen SEF zeigte, dass diese zyklische ECoG-Aktivität bereits ab dem 112. dGA als Ausdruck eines noch "unreifen" Schlaf-Musters entwickelt ist (siehe Bild 8.2 B). Mittels nichtlinearer PVF konnte verschiedene Zustände in der elektrokortikalen Aktivität schon ab dem 106. dGA nachgewiesen werden (siehe Bild 8.2 C). ECoG-Epochen mit einem hohen PVF kennzeichnen einen Zustand der kortikalen Aktivierung, Epochen mit einem niedrigen PVF einen Zustand der kortikalen Deaktivierung. Diese Aktivierungen bzw. Deaktivierungen kennzeichnen noch "unreife" Schlafmuster und sind im weiteren Verlauf der Schlafstadienreifung mit REM- bzw. NREM-Schlaf assoziiert. Die Epochen der unreifen Schlafmuster waren mit einer Länge von ungefähr 3,5 min am 106. dGA noch relativ instabil (siehe Bild 8.2 C und Bild 8.3 A) und traten überhaupt nur zu ungefähr 50 % der gesamten untersuchten Zeit am 106. dGA auf (Bild 8.3 B). Als entwickeltes (oder reifes) REM- und NREM-Schlaf-ECoG können diese Epochen noch nicht betrachtet werden, weil sie noch nicht von den typischen Frequenz- bzw. Amplitudenänderungen im ECoG begleitet waren. Die Länge dieser Epochen von kortikaler Aktivierung und Deaktivierung im ECoG wurde am 112. dGA mit  $18,1 \pm 0,53$  min bzw.  $14,2 \pm 0,59$  min stabiler und nahmen

---

<sup>1</sup>**K. Schwab**, T. Groh, M. Schwab, and H. Witte, "Time-variant analysis of nonlinear stability and bispectral measures to quantify the development of fetal sleep states", *Conference Proceedings of the IEEE EMBS*, vol. 1, pp. 1454-1457, 2006.

**K. Schmidt**, M. Kott, T. Muller, H. Schubert, and M. Schwab, "Developmental changes in the complexity of the electrocortical activity in foetal sheep", *Journal of Physiology-Paris*, vol. 94, pp. 435-443, 2000.

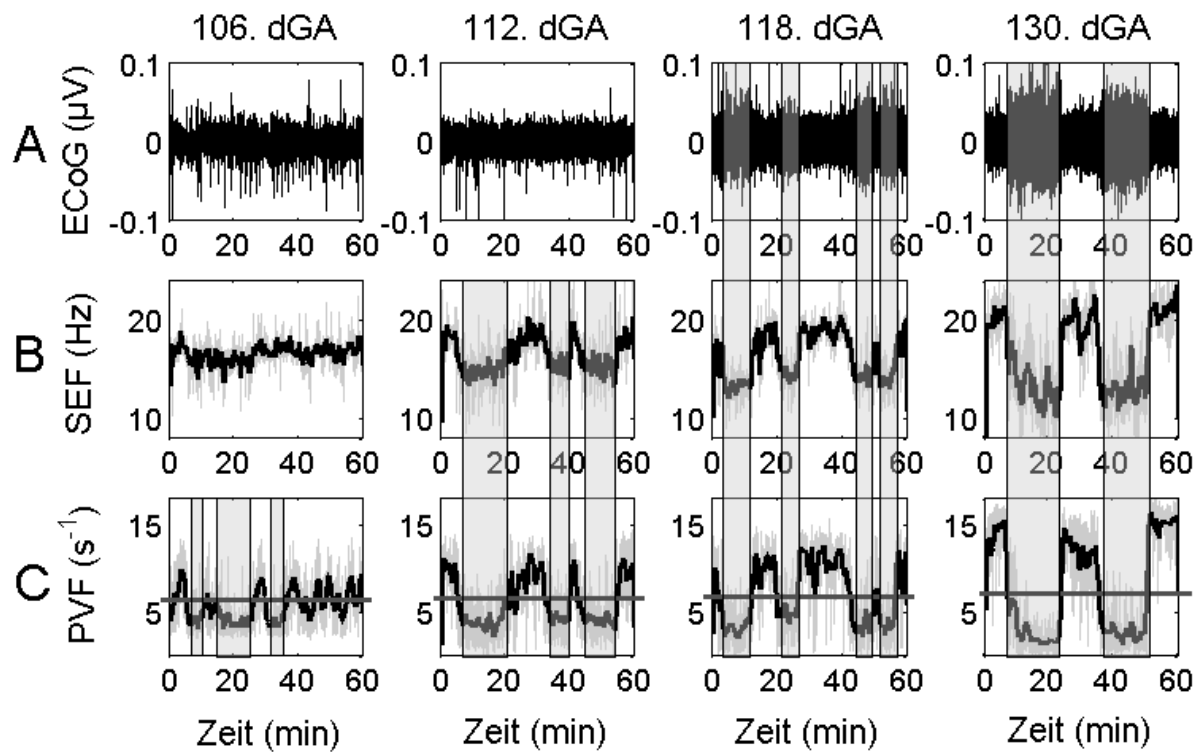


Bild 8.2: Exemplarisches Beispiel eines 60-minütigen Zeitverlaufes des fetalen ECoG (A), des linearen SEF (B) und des nichtlinearen PVFs (C) am 106., 112., 118. und 130. dGA. Epochen der kortikalen Deaktivierung am 106. dGA und des sich entwickelnden bzw. entwickelten NREM-Schlafes am 112., 118. und 130. dGA sind durch transparente graue Balken gekennzeichnet. Die horizontale graue und fette Linie in (C) definiert den Schwellwert für die Klassifizierung von kortikalen Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmustern oder REM- und NREM-Schlafphasen.

auch schon ungefähr 80 % der Gesamtzeit ein ( $p < 0.05$ , Bild 8.2 C und Bild 8.3). Die Perioden der kortikalen Aktivierung waren länger als die der kortikalen Deaktivierung ( $p < 0.05$ , Bild 8.3). Zu diesem Gestationsalter war die kortikale Deaktivierung schon von hochamplitudigen, niedrigfrequenten Mustern begleitet, die auf eine beginnende "Reifung" des NREM-Schlafes hinweisen (Bild 8.2 B).

Ab dem 112. Gestationstag nahm die mSEF während dieser hochamplitudigen, niedrigfrequenten ECoG-Muster, die auf die Entwicklung einer synchronisierten NREM-Schlaf-ECoG-Aktivität hinweist, kontinuierlich ab ( $p < 0.05$ , Bild 8.4). Ab dem 118. dGA nahm der MVF während der Perioden einer hohen Vorhersagbarkeit bzw. Stabilität, die parallel zur Entwicklung der hochamplitudigen und niedrigfrequenten ECoG-Muster auftraten, kontinuierlich ab ( $p < 0.05$ , Bild 8.5). Damit kennzeichnete der MVF ebenfalls die "Rei-

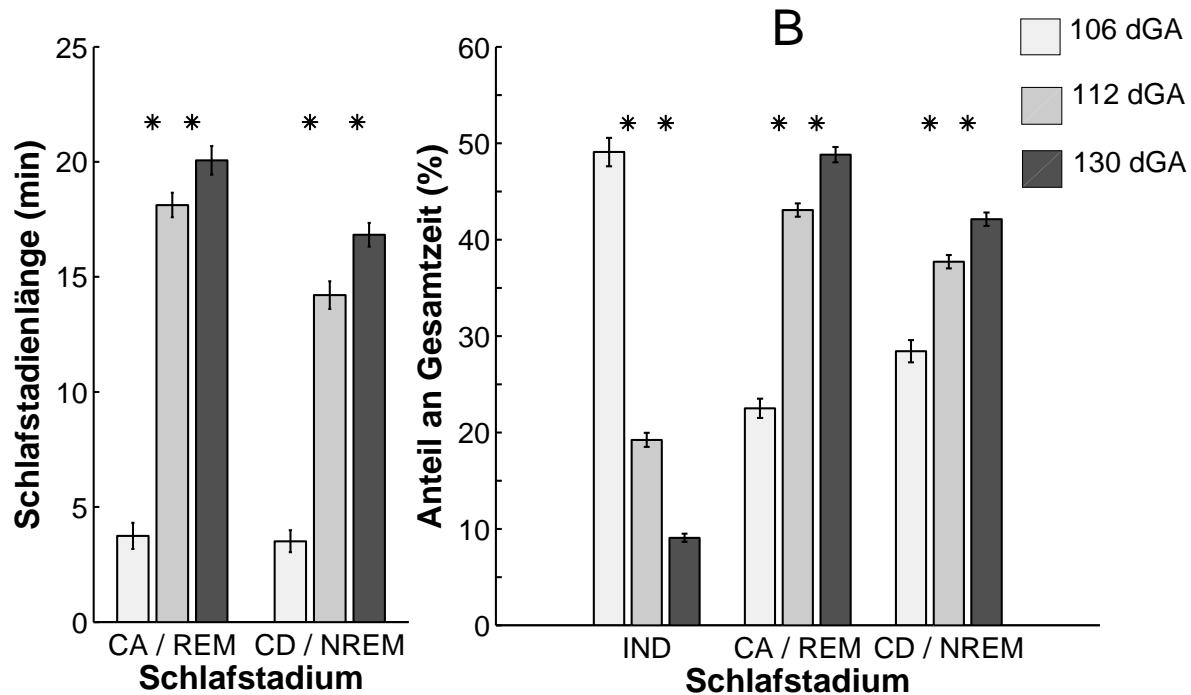


Bild 8.3: Entwicklung der Schlafstadienlänge (A) und des prozentualen Anteils an der Gesamtzeit (B), der in einem Schlafstadium verbracht wird. Die Länge von sogenannten Indeterminates (IND), von Perioden der kortikalen Aktivierung (CA) und kortikalen Deaktivierung (CD) im "unreifen" ECoG und von Perioden des REM- und NREM-Schlafens sind am 106., 112. und 130. dGA (7 Feten;  $MW \pm SEM$ ; \*  $p < 0,05$  im Vergleich zum nächstjüngeren Alter; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur) dargestellt.

fung" des NREM-Schlaf ECoGs. Die anscheinend früher einsetzende Entwicklung des für den NREM-Schlaf typischen Frequenzspektrums im Vergleich zur Abnahme des PVF im NREM-Schlaf ECoG ist wahrscheinlich nur ein "Effekt" der statistischen Auswertung, da die entwicklungsbedingten Änderungen statistisch zum 106. dGA verglichen werden, wenn zwar schon der PVF, aber noch nicht die ECoG-Frequenzverteilung zyklische Änderungen zeigt (Bild 8.5). Bis zum 130. dGA wechselte die Frequenzverteilung des ECoGs zwischen Epochen des sich entwickelnden NREM-Schlaf-ECoGs und einem noch "unreifen" ECoG (Zustand der kortikalen Aktivierung, der später mit dem REM-Schlaf assoziiert ist), das seit dem 106. dGA unverändert blieb (Bild 8.4). Am 130. dGA begann die mSEF während dieser Perioden der unreifen ECoG-Muster zu steigen ( $p < 0,05$ , Bild 8.4). Parallel

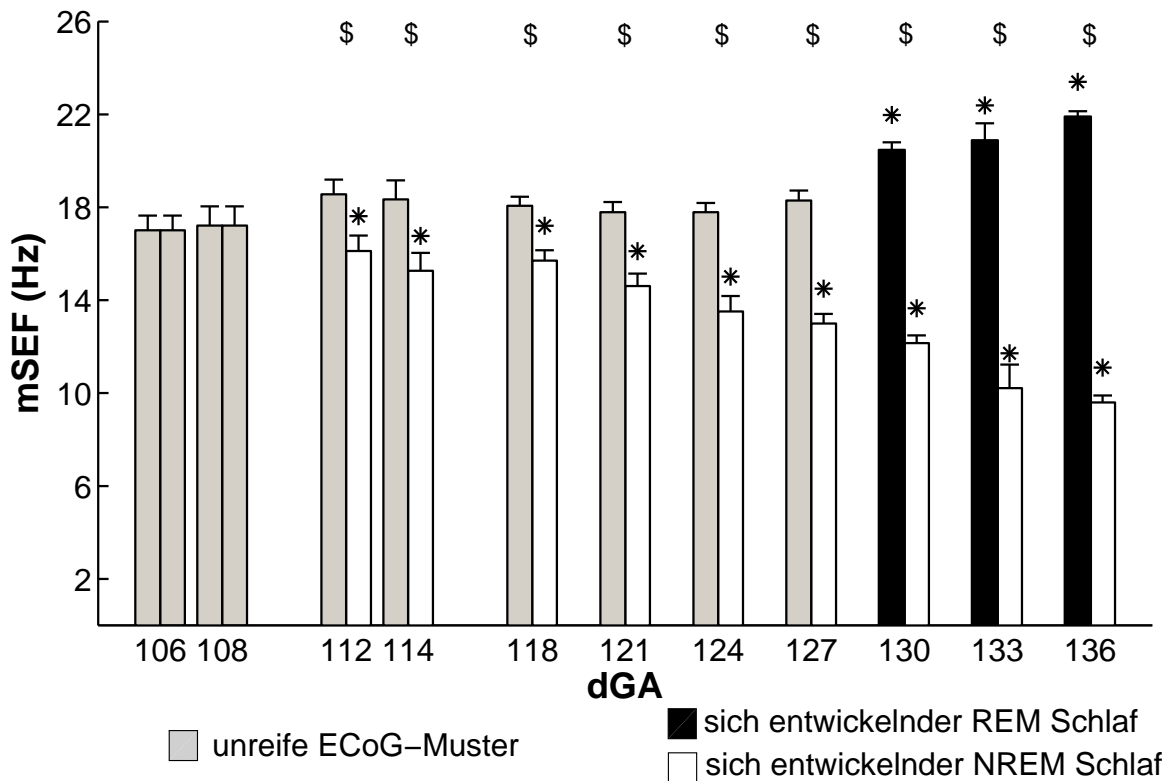


Bild 8.4: Änderungen in der mittleren spektralen Eckfrequenz (mSEF) des ECoGs während der Entwicklung von REM- und NREM Schlaf (7 Feten;  $MW \pm SEM$ ; \*  $p < 0,05$  im Vergleich zum 106. dGA; \$  $p < 0,05$  im Vergleich zum REM-Schlaf bzw. unreifen ECoG; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur).

dazu nahm der MVF während dieser Perioden zu, was einen Wechsel zu einer geringeren Vorhersagbarkeit bzw. Stabilität kennzeichnet ( $p < 0.05$ , Bild 8.5). Alle diese Änderungen zeigen die Entwicklung eines niedrigamplitudigen und hochfrequenten REM-Schlaf ECoGs aus dem "unreifen" ECoG-Muster.

Die Entwicklung des REM- und NREM-Schlaf-ECoGs war zwischen dem 112. und 130. dGA von einer Zunahme der mittleren Länge der ECoG-Epochen des REM- und NREM-Schlafes begleitet (von  $18,1 \pm 0,53$  min zu  $20,1 \pm 0,62$  min im REM-Schlaf bzw. von  $14,2 \pm 0,59$  min zu  $16,8 \pm 0,51$  min im NREM-Schlaf) ( $p < 0.05$ , Bild 8.3 A). Die mittlere Länge der REM-Schlafstadien war größer als die der mittleren NREM-Schlafstadien ( $p < 0.05$ , Bild 8.3 A). Der Anteil, der weder als REM- noch als NREM-Schlaf definiert werden konnte, verringerte sich zwischen dem 112. und 130. dGA von ungefähr 20 % zu 10 % ( $p < 0.05$ , Bild 8.3 B).

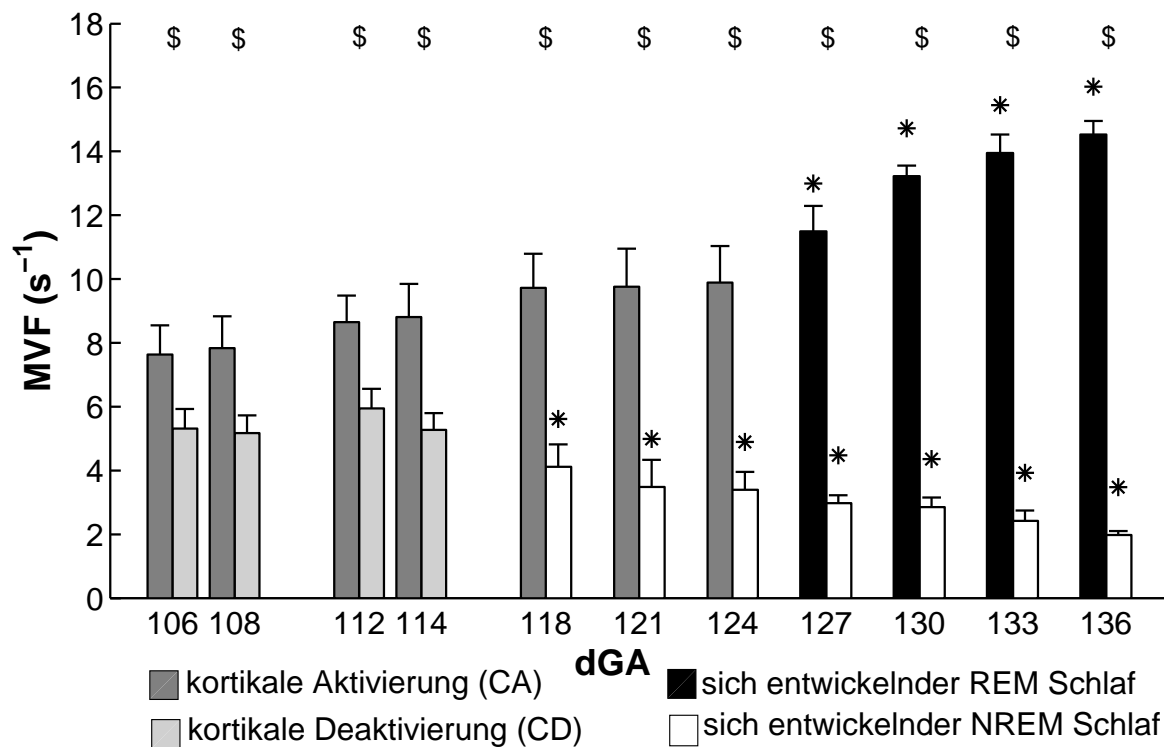


Bild 8.5: Änderungen in der mittleren nichtlinearen Punktvorhersagbarkeit ( $mPVF$ ) des ECoGs während der Entwicklung von REM- und NREM Schlaf (7 Feten;  $MW \pm SEM$ ; \*  $p < 0,05$  im Vergleich zum 106. dGA; \$  $p < 0,05$  im Vergleich zum REM-Schlaf bzw. unreifen ECoG; Vorzeichenstest mit Holm-Korrektur).

### 8.1.2 Studie zur Untersuchung von kortikalen Arousalreaktionen im fetalen EEG

Die Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert <sup>2</sup>.

Zur Untersuchung von kortikalen Arousalreaktionen im fetalen ECoG wurden sowohl der unbeeinflusste REM- und NREM-Schlaf (und Übergänge zwischen diesen beiden Stadien) als auch VAS im REM- und NREM-Schlaf untersucht.

<sup>2</sup>M. Schwab, K. Schmidt, H. Witte, and R. M. Abrams, "Investigation of nonlinear ECoG changes during spontaneous sleep state changes and cortical arousal in fetal sheep", *Cerebral Cortex*, vol. 10, pp. 142-148, 2000.

K. Schmidt, M. Schwab, R. M. Abrams, and H. Witte, "Nonlinear analysis of the fetal ECoG: predictability and bispectral measures", *Theory in Biosciences*, vol. 118, pp. 219-230, 1999.

**Ergebnisse der Schätzung des nichtlinearen Punktvorhersagefehlers während unbeeinflusster Schlafstadienübergänge:** Der MVF des EEGs war bei allen untersuchten Feten im unbeeinflussten REM-Schlaf signifikant größer als im unbeeinflussten NREM-Schlaf ( $p < 0,05$ ; Bild 8.6). Das spiegelt die geringere Vorhersagbarkeit bzw. höhere Komplexität des EEGs im REM-Schlaf und die damit verbundene Aktivierung des EEGs wider und korrespondiert mit den aus der Literatur bekannten Synchronisierungs- bzw. Desynchronisierungseffekten des EEGs während des NREM-Schlafes und während des REM-Schlafes. Die zeitlichen Verläufe des PVF zeigte während der spontanen Über-

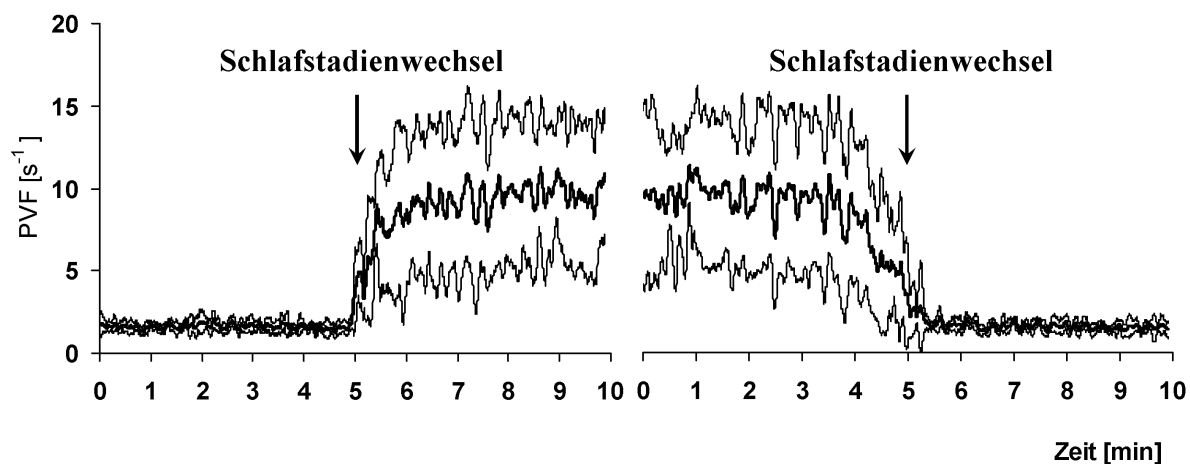


Bild 8.6: Zeitverlauf des PVF des ECoGs während des unbeeinflussten Überganges vom NREM- zum REM-Schlaf (links) und REM- zum NREM-Schlaf (rechts). Dargestellt sind MW (fette Linie)  $\pm$  SD (dünne Linien) von fünf Übergängen in einem Fetus (Kennzeichnung im Protokoll mit w230b).

gänge eine abrupte Änderung der Vorhersagbarkeit. Dabei war der Anstieg des PVF während des Überganges vom NREM- zum REM-Schlaf steiler als der Abfall des PVF während des Überganges vom REM- zum NREM-Schlaf (Bild 8.6). Die interindividuelle Varianz des PVF während des NREM-Schlafes war sehr gering (Bild 8.6 und Bild 8.10). Die höhere Standardabweichung des MVF (Bild 8.10) und PVF (Bild 8.6) während des REM-Schlafes ist sowohl auf eine höhere intra- als auch auf eine höhere interindividuelle Varianz des MVF und PVF zurückzuführen. Dies spiegelt sich in der höheren Komplexität und geringeren Vorhersagbarkeit des REM-Schlafes wider.

**Ergebnisse der Schätzung des nichtlinearen Punktvorhersagefehlers während VAS:** Die Ergebnisse zur Untersuchung des Einflusses von VAS während des NREM- und REM-Schlafes werden für die Auswertung des PVF am Beispiel von fünf Stimulationen an einem Fetus und für die Auswertung des MVF anhand aller untersuchten Feten und jeweils fünf Stimulationen in jedem Fetus dargestellt. VAS während NREM-Schlaf

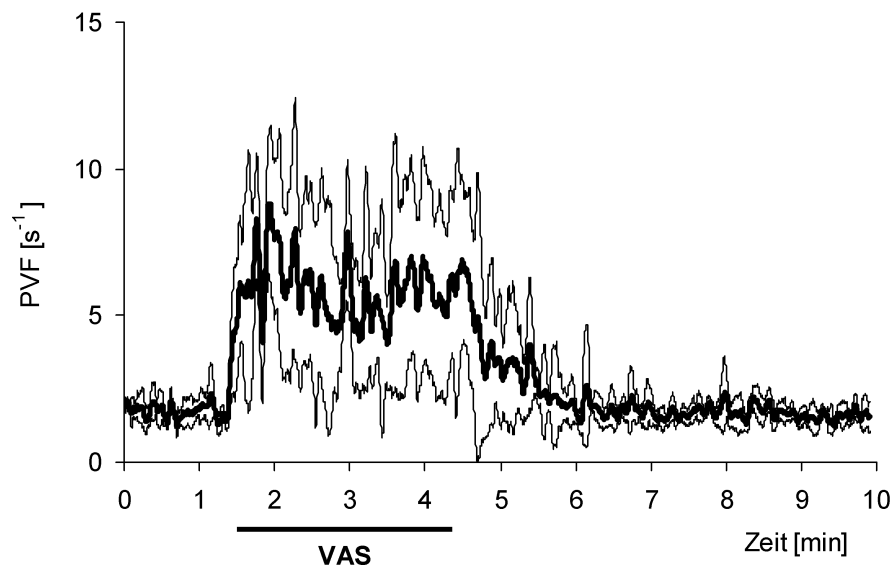


Bild 8.7: Zeitverlauf des PVF des ECoGs während VAS im NREM-Schlaf. Dargestellt sind MW (fette Linie)  $\pm$  SD (dünne Linien) von 5 Übergänge in einem Fetus (Kennzeichnung im Protokoll mit w230b)

führte zu einer Störung der synchronisierten ECoG-Aktivität. Dies ist an der Zunahme des PVF des ECoGs während VAS im NREM-Schlaf sichtbar (Bild 8.7). Der PVF des ECoGs stieg von  $2,09 \pm 0,62 \text{ s}^{-1}$  auf  $4,79 \pm 1,61 \text{ s}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ) und blieb während der gesamten Stimulation auf diesem erhöhtem Niveau (Bild 8.7 und Bild 8.10). Es wurden jedoch nicht die Werte für den unbeeinflussten REM-Schlaf ( $10,56 \pm 2,50 \text{ s}^{-1}$ ,  $p < 0,05$ , Bild 8.7 und Bild 8.10) erreicht. Daraus kann geschlossen werden, dass mittels VAS während des NREM-Schlafes zwar eine kortikale Arousalreaktion, aber kein Schlafstadienwechsel vom NREM- zum REM-Schlaf ausgelöst werden kann. Der Zeitverlauf der plötzlichen Zunahme des PVF während VAS war sehr ähnlich zu dem Verlauf des PVF während des spontanen Schlafstadienwechsels vom NREM- zum REM-Schlaf (Bild 8.8 links). Der PVF kehrte innerhalb von 2 min zu dem Ausgangswert vor der Stimulation zurück. Die Abnahme des PVF nach Beendigung der VAS war viel langsamer als die plötzliche Zunahme des

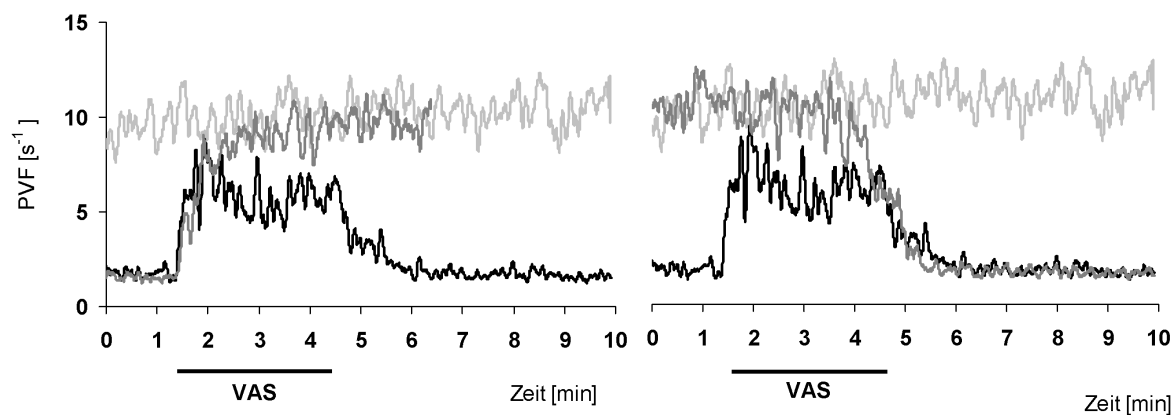


Bild 8.8: Zeitverlauf der Schlafstadienübergänge in einem Fetus (w230b). Schwarz kennzeichnet die VAS, dunkelgrau die Schlafstadienübergänge und hellgrau den unbeeinflussten REM-Schlaf. Dargestellt ist jeweils der MW von fünf Übergängen in einem Fetus.

PVF zu Beginn der Stimulation und ähnelte der Abnahme des PVF während des spontanen Schlafstadienwechsels vom REM- zum NREM-Schlaf (Bild 8.8 rechts). Genauso wie während des REM-Schlafes wird der höhere PVF und die damit verbundene geringere Vorhersagbarkeit und Kausalität des EEGs während VAS im NREM-Schlaf ebenfalls durch die größeren intra- und die interindividuelle Varianz des PVF im Vergleich zum unbeeinflussten NREM-Schlaf begleitet. VAS während des REM-Schlafes führte zu kei-

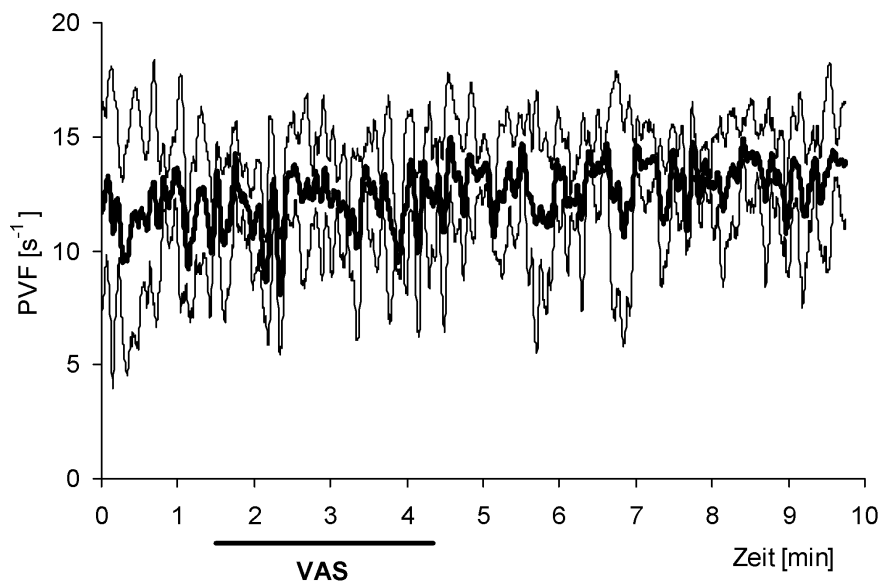


Bild 8.9: Zeitverlauf des PVF des ECoGs während VAS im REM-Schlaf. Dargestellt sind MW (fette Linie)  $\pm$  SD (dünne Linien) von fünf Übergängen in einem Fetus.



nen Änderungen des PVF des ECoGs (Bild 8.9). Dies ist wahrscheinlich auf die schon während des unbeeinflussten REM-Schlafes sehr hohe Komplexität bzw. niedrige Kausalität des ECoGs zurückzuführen. Damit führt VAS im REM-Schlaf zu keiner sichtbaren kortikalen Arousalreaktion im ECoG.

Abschließend soll durch einen Vergleich des MVF des EEGs während unbeeinflussten NREM-Schlaf, während VAS im NREM-Schlaf und während unbeeinflussten REM-Schlaf die Gültigkeit der aus den beschriebenen Zeitverläufen resultierenden Ergebnisse für alle 7 untersuchten Feten gezeigt werden. Der MVF während des NREM-Schlafes war für

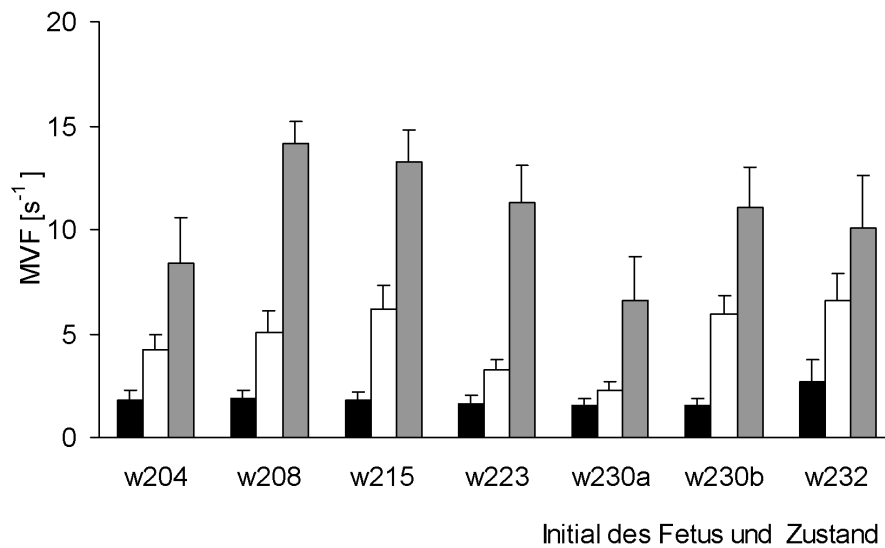


Bild 8.10: MVF des ECoGs während unbeeinflusstem NREM-Schlaf, während VAS im NREM-Schlaf und während unbeeinflusstem REM-Schlaf;  $MW \pm SD$ . Dargestellt sind alle 7 untersuchten Feten.

alle untersuchten Feten auf einheitlich niedrigem Niveau. VAS während NREM-Schlaf führte in allen Feten zu einer Erhöhung des MVF, erreichte allerdings nicht das Niveau des unbeeinflussten REM-Schlafes (Bild 8.10). Die Unterschiede zwischen NREM-Schlaf, VAS im NREM-Schlaf und REM-Schlaf waren signifikant ( $p < 0,05$ ; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur).

**Vergleich zu den Ergebnissen der Spektralanalyse während VAS:** Die Leistungsspektralanalyse des EEGs während des NREM-Schlafes zeigte eine maximale relative spektrale Leistung im Deltaband (Bild 8.11). Während des REM-Schlafes verschob sich das Frequenzspektrum in Richtung der höheren Frequenzen, die relative Deltabandleistung nahm ab und die relative Alpha- und Betabandleistung nahm zu (Bild 8.11). Dies ist Ausdruck eines Aktivierungsprozesses. Die Frequenzverschiebung entspricht im Wesentlichen dem im Vergleich zum NREM-Schlaf höheren PVF im REM-Schlaf.

VAS im NREM-Schlaf löste eine klare kortikale Arousalreaktion im fetalen ECoG aus. Es ergab sich ähnlich wie beim REM-Schlaf eine Verschiebung der spektralen Leistung zu höheren Frequenzen (Bild 8.11).

Im Gegensatz zu den klaren Unterschieden des MVF von unbeeinflusstem REM-Schlaf und VAS während NREM-Schlaf (Bild 8.10) entsprach das Leistungsspektrum des ECoGs während VAS im NREM-Schlaf eher dem Leistungsspektrum des ECoGs während des REM-Schlafes (Bild 8.11). Trotzdem konnten signifikante Unterschiede zwischen dem Leistungsspektrum des ECoGs während VAS und dem Leistungsspektrum des NREM-Schlafes und des ECoGs im unbeeinflussten REM-Schlaf gefunden werden. Dies traf sowohl für die Theta- und Betabandleistung als auch für die spektralen Eckfrequenzen zu (Bild 8.11,  $p < 0,05$ ).

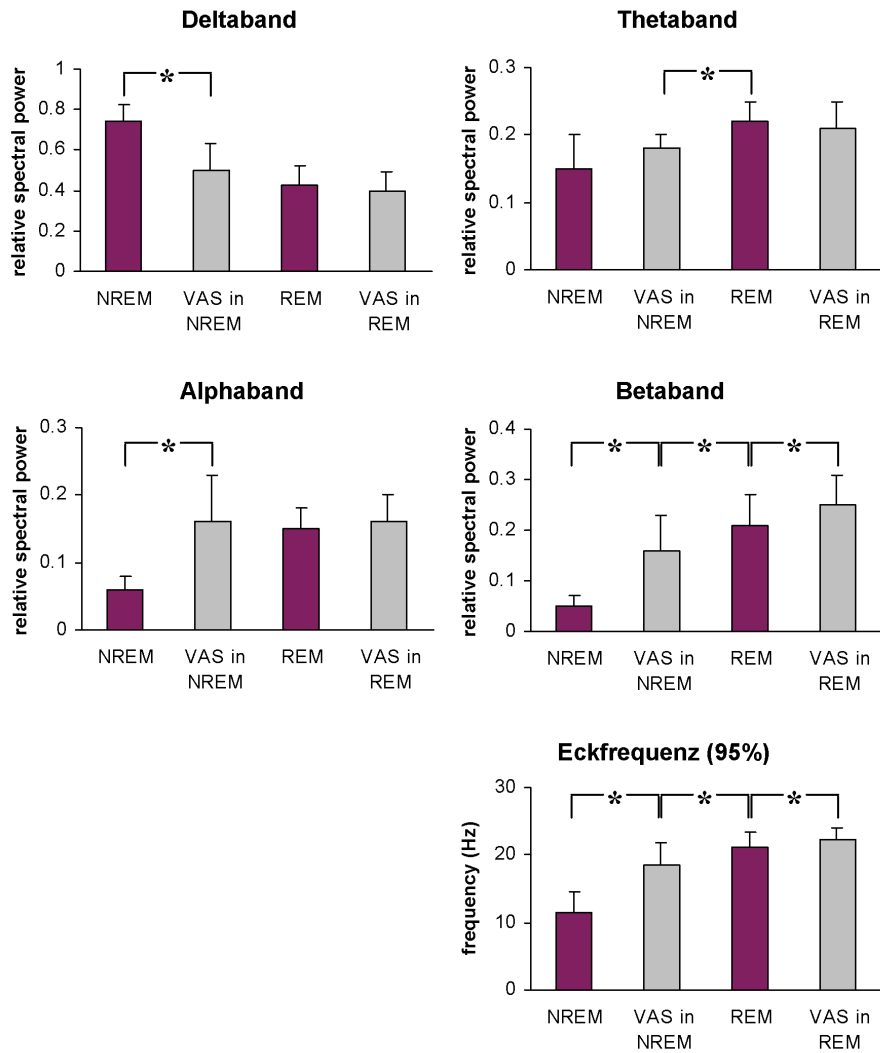


Bild 8.11: Frequenzverteilung der spektralen ECoG-Leistung (relative Bandleistung) während des NREM- und REM-Schlafes bzw. VAS im NREM- und REM-Schlaf ( $MW \pm SD$ , \*  $p < 0,05$ ; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur). Dargestellt sind die Ergebnisse aller 7 untersuchten Feten.

## 8.2 Ergebnisse zur Testung des zeitvarianten parametrischen Verfahrens zur Quantifizierung nichtlinearer Phasenkopplungen

### 8.2.1 Studie zur Untersuchung der Entwicklung von Schlafmustern im fetalen EEG

Die Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert <sup>3</sup>.

Ähnlich wie mit dem nichtlineare PVF (siehe Kapitel 8.1.2) als Maß für die nichtlineare Stabilität des ECoGs, konnten auch mit der mittleren Biamplitude (mBA) als Maß für das Auftreten von nichtlinearen Phasenkopplungen schon ab dem 106. dGA verschiedene Zustände der elektrokortikalen Aktivität im "unreifen" ECoG differenziert werden (106. dGA, Bild 8.12 C und D). Dabei sei angemerkt, dass Bild 8.12 (A-D) hier nur eine Erweiterung von Bild 8.2 (A-C) ist. Der Verlauf der mBA soll noch einmal gemeinsam mit den Verläufen des ECoGs, der SEF und der PVF dargestellt werden. Quantifiziert wurden hier Phasenkopplungen in der ROI  $F_1 \times F_2$  mit  $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 3 \text{ Hz}]$  (Deltaband) und  $F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$  (Thetaband). Zustände mit einem niedrigen PVF waren von einer hohen mBA begleitet und umgekehrt. Dies bedeutet, dass eine höhere Stabilität bzw. Vorhersagbarkeit des fetalen ECoGs mit dem Auftreten von nichtlinearen Phasenkopplungen und damit von Synchronisationsphänomenen gekoppelt ist und umgekehrt. ECoG-Epochen mit einem hohen PVF und einer niedrigen mBA stellen Perioden der kortikalen Aktivierung, Epochen mit einem niedrigen PVF und einer hohen mBA Perioden der kortikalen Deaktivierung dar. Im weiteren Zeitverlauf verhält sich die mBA im quantitativen Sinn umgekehrt proportional zum schon in Kapitel 8.1.2 beschriebenen PVF. Eine Übersicht zum konkreten Ablauf der Analyse der Schlafentwicklung im fetalen ECoG (Analyse der nichtlinearen Stabilität und von QPC) ist in Bild 8.13 gegeben.

---

<sup>3</sup>K. Schwab, T. Groh, M. Schwab, and H. Witte, "Time-variant analysis of nonlinear stability and bispectral measures to quantify the development of fetal sleep states", *Conference Proceedings of the IEEE EMBS*, vol. 1, pp. 1454-1457, 2006

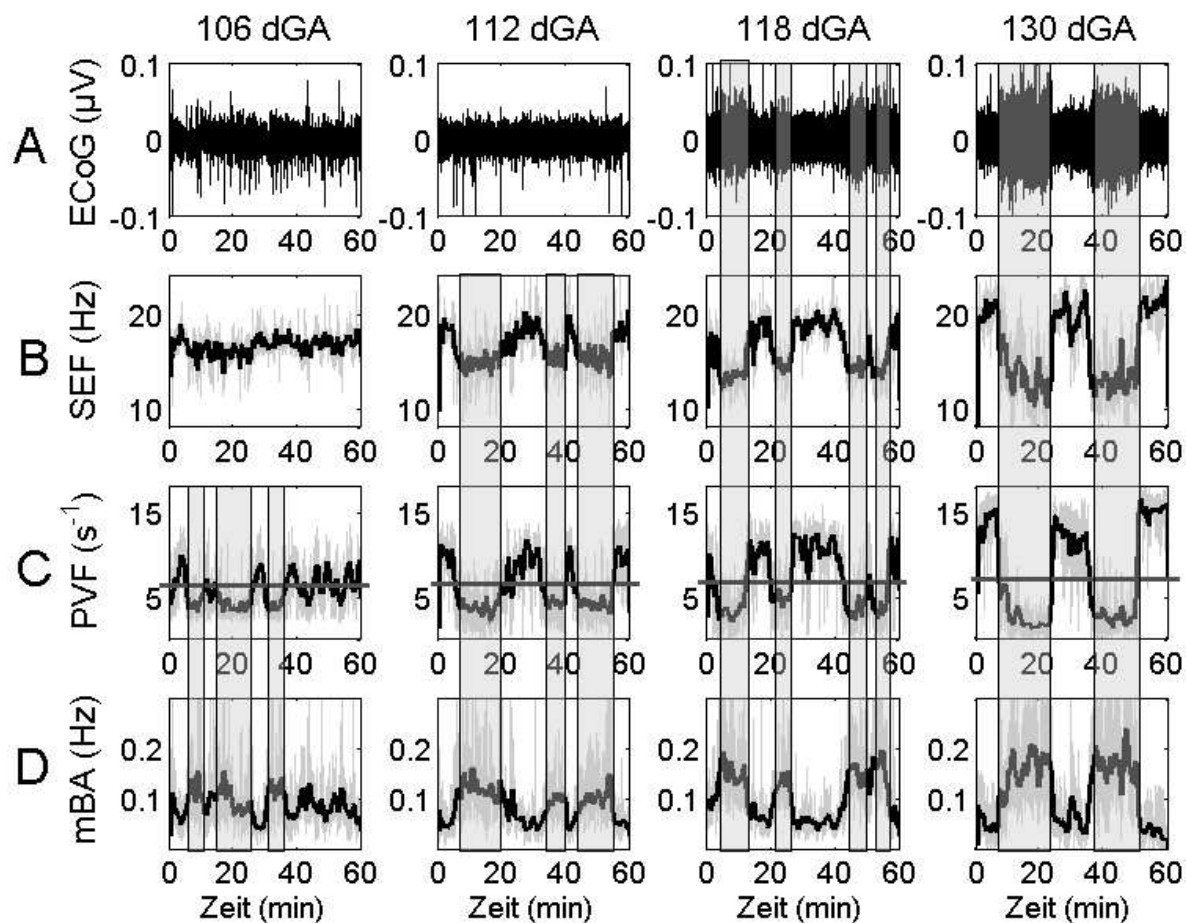


Bild 8.12: Exemplarisches Beispiel eines 60 minütigen Zeitverlaufes des fetalen ECoG (A), der linearen SEF (B), des nichtlinearen PVF (C) und der nichtlinearen mBA am 106., 112., 118. und 130. Gestationstag. Epochen der kortikalen Deaktivierung am 106. dGA und des sich entwickelnden bzw. entwickelten NREM-Schlafes am 112., 118. und 130. dGA sind durch transparente graue Balken gekennzeichnet. Die horizontale graue und fette Linie in (C) definiert den Schwellwert für die Klassifizierung von kortikalen Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmustern oder REM- und NREM-Schlafphasen.

## 8.2.2 Studie zur Untersuchung von kortikalen Arousalreaktionen im fetalen ECoG

Die Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert <sup>4</sup>. Hier sollen die Ergebnisse der Schätzung des direkten Bispektrums während kortikalen Arousalreaktionen im fetalen EEG im

---

<sup>4</sup>K. Schmidt, M. Schwab, R. M. Abrams, and H. Witte, "Nonlinear analysis of the fetal ECoG: predictability and bispectral measures", *Theory in Biosciences*, vol. 118, pp. 219-230, 1999.

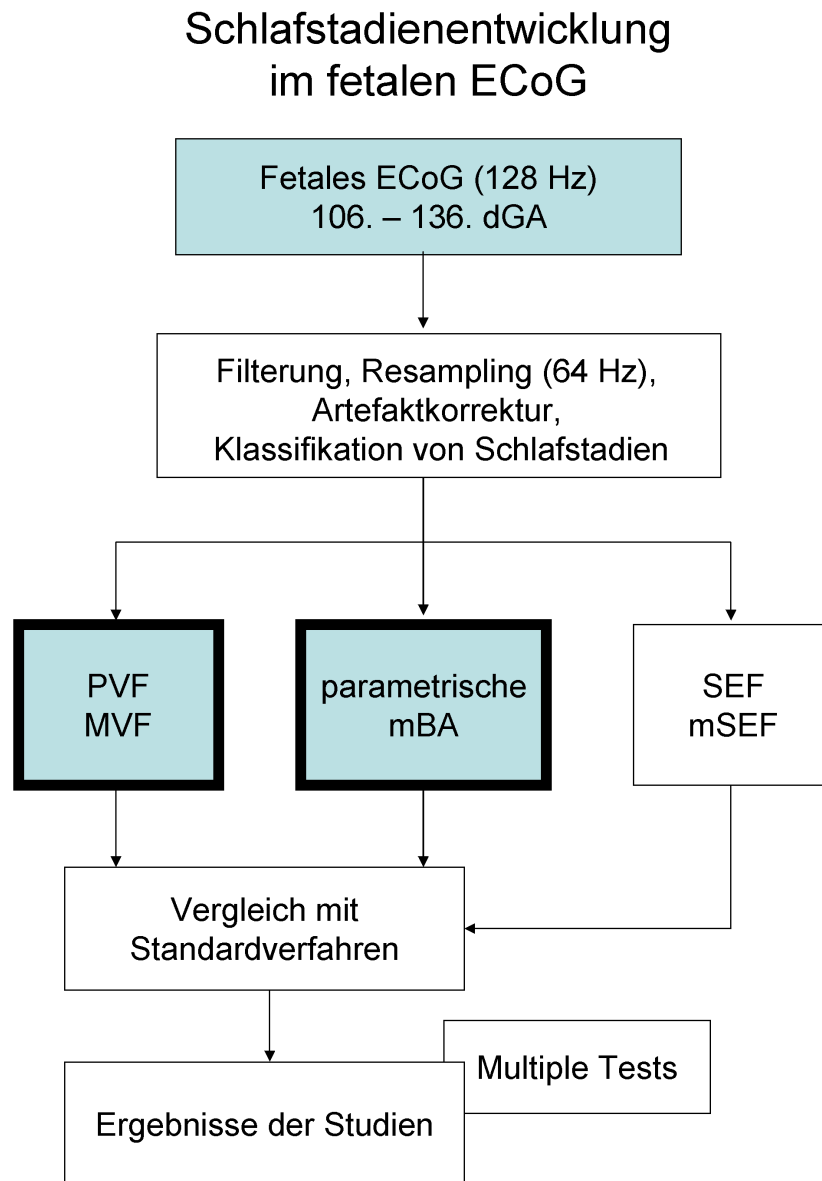


Bild 8.13: Ablauf der Analyse der Schlafentwicklung im fetalen ECoG.

Vergleich zu unbeeinflussten Schlafstadien dargestellt werden. Bild 8.14 und Bild 8.15 zeigen die Ergebnisse der zeitinvarianten, FFT-basierten (direkten) Bispektralanalyse beispielhaft für einen Fetus. Die Schätzung der Biamplitude während des NREM-Schlafes zeigte das Vorhandensein nichtlinearer Kopplungsmuster im EEG sowohl zwischen dem Delta- und Thetaband ( $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 4 \text{ Hz}] \times F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$ ) als auch dem Delta- und Alphaband ( $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 4 \text{ Hz}] \times F_2=[8 \text{ Hz}; 12 \text{ Hz}]$ ) (Bild 8.14). Diese Kopplungsmuster waren während VAS im NREM-Schlaf zwar vorhanden, aber wesentlich weniger stark aus-

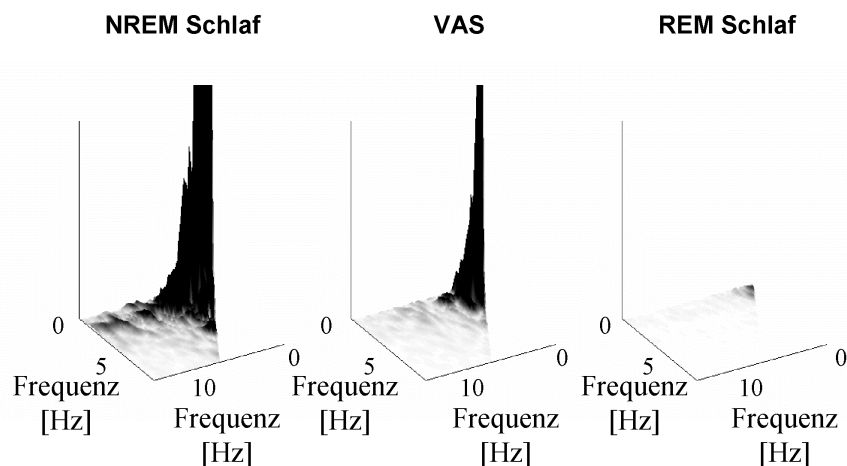


Bild 8.14: BA des ECoGs während des unbeeinflusstem NREM-Schlafes, während VAS im NREM-Schlaf und während des unbeeinflusstem REM-Schlafes. Dargestellt sind die Ergebnisse für einen Fetus.

geprägt (Bild 8.14). Bei der Untersuchung des REM-Schlafes konnten keine Beziehungen in diesen Frequenzbereichen nachgewiesen werden (Bild 8.14). Die Schätzung der Bikohärenz

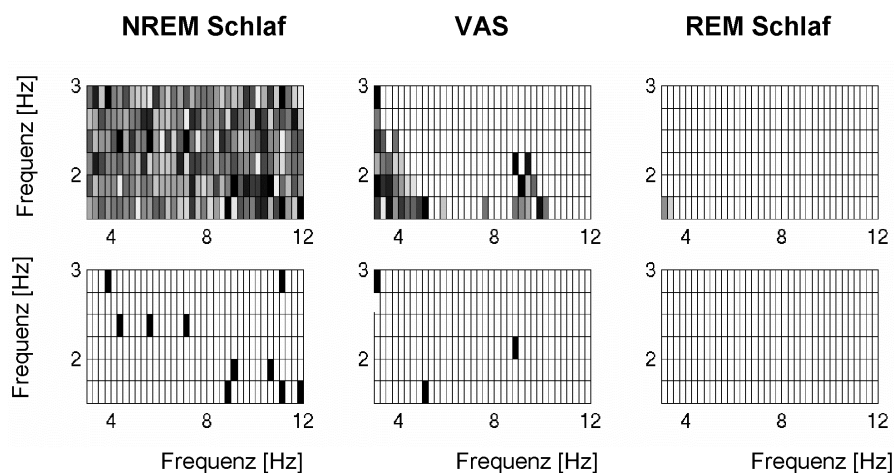


Bild 8.15: BC des ECoGs (oben) und statistische Signifikanz der gefundenen Phasenkopplungen (unten) während unbeeinflusstem NREM-Schlaf, VAS und unbeeinflusstem REM-Schlaf. Dargestellt ist ein Fetus.

bestätigte das Vorhandensein der nichtlinearen Phasenkopplungen in den oben genannten Frequenzbändern im NREM-Schlaf (Bild 8.15 oben). Diese Kopplungen werden durch VAS im NREM-Schlaf vermindert und verschwinden während des REM-Schlafes völlig (Bild 8.15 oben). Die durchgeführten statistischen Tests bewiesen die Signifikanz der be-

schriebenen Kopplungen im NREM-Schlaf und während VAS im NREM-Schlaf (Bild 8.15 unten).

Eine Übersicht des Analyseablaufes bei der Untersuchung von VAS (Analyse der nichtlinearen Stabilität und von QPC) ist in Bild 8.16 dargestellt.

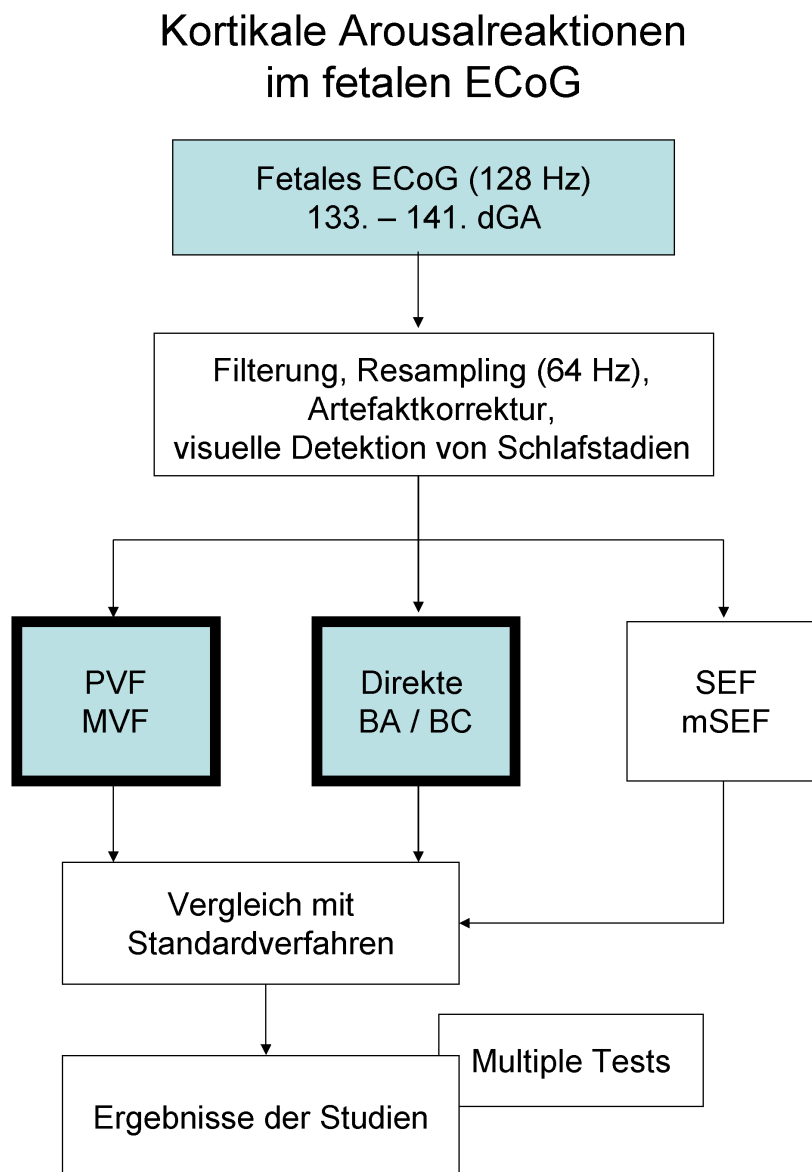


Bild 8.16: Ablauf der Analyse der kortikalen Aktivierung durch VAS im fetalen ECoG.



### 8.2.3 Studie zur Untersuchung von Burst-Interburst-Mustern im neonatalen EEG

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert <sup>5</sup>.

**Ergebnisse der Gabortransformation zur intervallbasierten Analyse von nicht-linearen Phasenkopplungen:** Die zeitvariante QPC-Analyse der 10-s-Intervalle mittels Gaborexpanion führte zu den Resultaten, die in Bild 8.17 illustriert sind. Untersucht wurden QPCs in der ROI  $F_1=[1 \text{ Hz}; 1,5 \text{ Hz}] \times F_2=[3,5 \text{ Hz}; 4,5 \text{ Hz}]$ . Dargestellt sind die Ergebnisse der Analyse für die einzelnen Neugeborenen (Bild 8.17 A) und im Mittel über alle Neugeborenen (Bild 8.17 B). Im Zeitverlauf ist ein klarer Anstieg von  $mBA(t)$  schon vor Beginn des Burst-Onsets (Onset-Punkt bei 4 s) sichtbar. Dieser Anstieg erreicht sein Maximum bei ungefähr 6 s (2 s nach dem Burst-Onset). Der Verlauf von  $mBC(t)$  und  $mPBC(t)$  zeigt einen qualitativ vergleichbaren, aber geringeren Anstieg nach dem Burst-Onset. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der oben beschriebene Anstieg der untersuchten Parameterverläufe  $mBA(t)$  schon vor Onset der Bursts durch die Zeit-Frequenz-Auflösung der Gabortransformation bedingt ist.

**Ergebnisse der kontinuierlichen Analyse von nichtlinearen Phasenkopplungen mittels parametrischer zeitvarianter Bispektralanalyse:** In Bild 8.18 sind die wesentlichen Erkenntnisse aus der zeitvarianten parametrischen Bispektralanalyse anhand der Ergebnisse für ein Neugeborenes an der Elektrode  $Fp_1$  exemplarisch dargestellt. Der durch das RBFN geglättete Zeitverlauf  $mBA(t)$  ist durch einen zyklischen Verlauf charakterisiert. Der  $mBA(t)$ -Verlauf steigt während des Auftretens der Burst-Muster kurzzeitig an. Aus vorangegangenen Untersuchungen über die mittlere Zustandsdauer beider Muster (Burst:  $4,0 \pm 0,43$  s; Interburst:  $4,97 \pm 0,54$  s; gleiche Gruppe Neugeborener; siehe [28])

---

<sup>5</sup>**K. Schwab**, P. Putsche, M. Eiselt, M. Helbig, and H. Witte, "On the rhythmicity of quadratic phase coupling in the trace alternant EEG in healthy neonates", *Neuroscience Letters*, vol. 369, pp. 179-182, 2004.

**K. Schwab**, M. Eiselt, C. Schelenz, and H. Witte, "Time-variant parametric estimation of transient quadratic phase couplings during electroencephalographic burst activity", *Methods of Information in Medicine*, vol. 44, pp. 374-383, 2005.

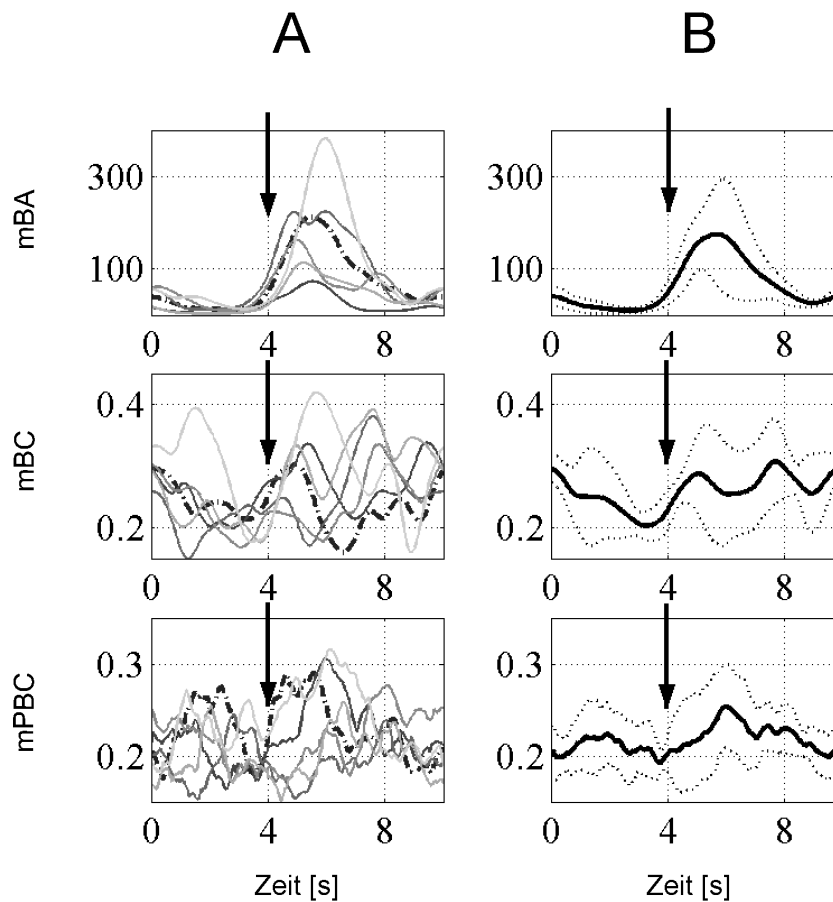


Bild 8.17: mBA (oben), mBC (Mitte) und MPBC (unten) jeweils für ein Neugeborenes (A) und im Mittel über alle Neugeborenen (B).

kann eine Periodizität von ungefähr 8-10 s berechnet werden. Ein Vergleich der anhand des zeitvarianten parametrischen Ansatzes ermittelten QPC-Ereignisse (Bild 8.18 C) und der durch einen ausgebildeten Arzt vorgenommenen Zustandssegmentierung (Bild 8.18 B) zeigt jedoch, dass diese QPC-Periodizität regelmäßiger ist als die Musterabfolge. Die bemerkenswerteste Erkenntnis aus dieser Studie ist, dass die Periodizität der QPC-Änderungen auch in den EEG-Epochen fortbesteht, in denen keine Burst-Muster detektiert werden konnten (visuell entsprechend des Amplitudenkriteriums).

Eine Leistungsspektralanalyse des durch das RBFN geglättete Zeitverlaufs  $mBA(t)$  ergab einen Peak bei 0,08 Hz (Bild 8.18 D). Die Untersuchungen der referenzfreien CAR-Ableitungen und der Ableitungen mit verbundenen Ohren als Referenz ergaben ähnliche Peak-Verteilungen (Bild 8.19). Es konnte jedoch beobachtet werden, dass die  $mBA(t)$ -Analyse für die EEG-Ableitungen mit verbunden Ohren als Referenz zu einer

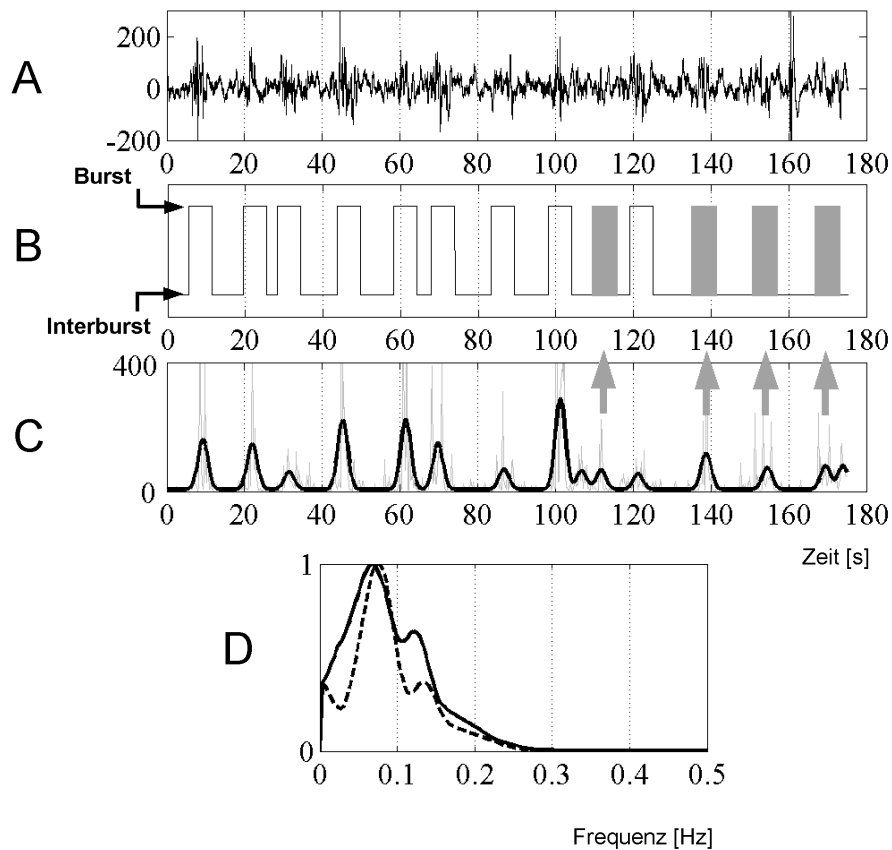


Bild 8.18: Fortlaufende zeitvariante Biampplitudenanalyse in einem Neugeborenen ( $Fp_1$  - CAR). Dargestellt ist (A) das aufgezeichnete EEG ( $\mu\text{V}$ ), (B) das Ergebnis der visuellen Segmentierung in Burst- und Interburst-Muster, (C) die  $mBA(t)$  (dünne Linie) und die durch die Anwendung eines RBFN geglättete  $mBA(t)$  (dicke Linie) und (D) das Leistungsspektrum der durch das RBFN geglätteten  $mBA(t)$  (durchgezogene Linie) und der durch das RBFN geglätteten  $mBA(t)$  der Ableitung mit verbundenen Ohren (gepunktete Linie).

höheren Regularität der QPC Änderungen führt (Bild 8.19 B1). Der Parameter  $mBA(t)$  ist amplitudenabhängig. Um zwischen Amplituden- und QPC-Effekten unterscheiden zu können, wurde zusätzlich der Zeitverlauf des sogenannten "Triple"-Produktes der BA berechnet, d. h. ohne den QPC Anteil der BA-Berechnung. Eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Berechnungsverfahren ist in Witte [168] zu finden. Dieser Ansatz ermöglicht durch die Hervorhebung der Amplitudenabhängigkeit eine grobe Differenzierung zwischen beiden Abhängigkeiten. Es konnte gezeigt werden (Bild 8.19), dass die Regularität der betrachteten  $mBA(t)$ -Verläufe mit hoher Wahrscheinlichkeit durch QPC-Effekte bedingt ist (an der Elektrode  $Fp_1$  und für das untersuchte Frequenz-

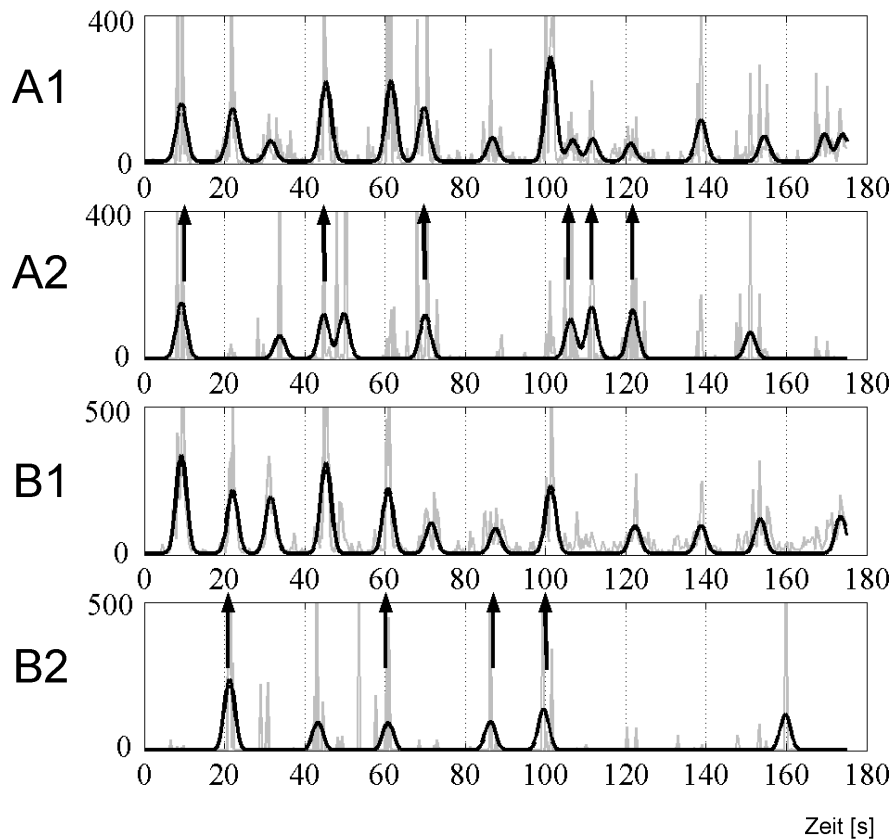


Bild 8.19: Zeitverlauf der  $mBA(t)$  (dünne Linie) und der durch ein RBFN geglätteten  $mBA(t)$  (dicke Linie) bei (A1) CAR-Ableitung und (B1) Ableitung mit verbundenen Ohren als Referenz. Der Zeitverlauf der Tripleprodukte (A2 und B2) zeigen die Peaks, die evtl. nur aus einer Amplitudenzunahme entstehen.

band). Abschließend wurde die Analyse durch eine Messung der Intervalldauer zwischen den einzelnen Peaks (TDPs) von dem durch das RBFN geglätteten  $mBA(t)$ -Verlauf komplettiert. Es wurden alle Neugeborenen und alle EEG-Daten für  $Fp_1$  ausgewertet.

Die jeweils unterschiedliche Zeit des Auftretens von Burst-Interburst-Mustern resultiert in einer unterschiedlichen Anzahl von Mustern pro Neugeborenen und damit auch einer unterschiedlichen Anzahl  $K$  von Peak-zu-Peak-Intervallen. Dies wurde bei der explorativen statistischen Analyse berücksichtigt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind anhand von Boxplots in Bild 8.20 dargestellt.

Der Median über die einzelnen Intervalllängen liegt bei allen untersuchten Neugeborenen zwischen 7 s und 12 s (bzw. entsprechend zwischen 0,083 Hz und 0,143 Hz). Dies bestätigt die Vermutung, dass QPC-Änderungen mit einer Periodizität von ungefähr 10 s auftreten.

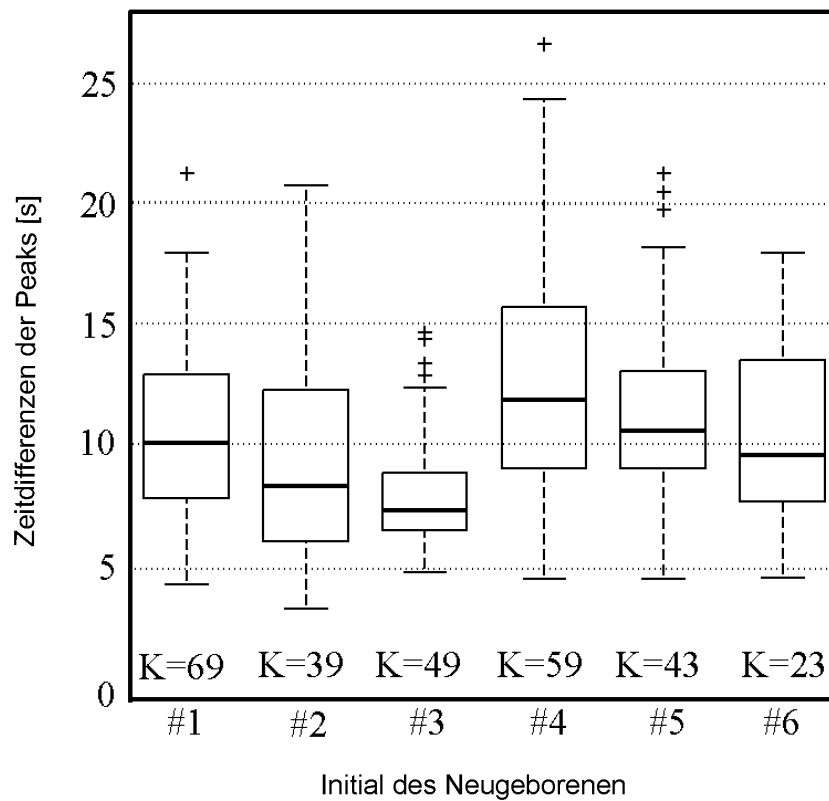


Bild 8.20: Boxplots der Zeitintervalldauer zwischen aufeinanderfolgenden Peaks in der durch ein RBFN geglätteten  $mBA(t)$  für alle untersuchten Neugeborenen.  $K$  bezeichnet die Anzahl der vorhandenen Peak-zu-Peak-Abstände pro Neugeborenen.

Eine Übersicht zum konkreten Ablauf der Analyse von Burst-Interburst-Mustern im neonatalen EGG ist in Bild 8.21 gegeben.

## Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG

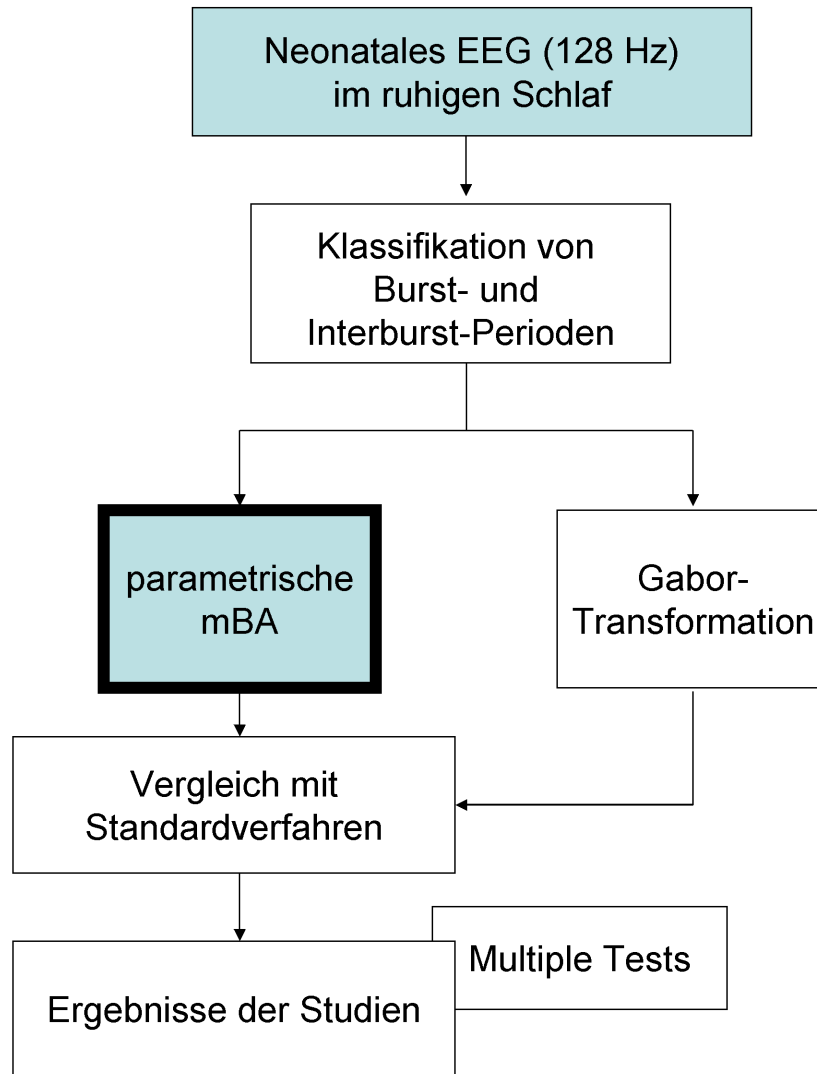


Bild 8.21: Ablauf der Analyse der Burst-Interburst-Muster im neonatalen EEG.

### 8.2.4 Studie zur Untersuchung von BIM im EEG von Intensivtherapiepatienten

Die Ergebnisse dieser Studie sind bereits publiziert <sup>6</sup>.

#### Ergebnisse der Gabortransformation zur intervallbasierten Analyse von QPC:

Die Analyse der QPC-Effekte während enzephalographischer Burst-Suppression-Muster wurde in den Frequenzbereichen ROI(I)  $F_1=[0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}] \times F_2=[3 \text{ Hz}; 7,5 \text{ Hz}]$  und ROI(II)  $F_1=[0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}] \times F_2=[8 \text{ Hz}; 12 \text{ Hz}]$  durchgeführt. Der Zeitverlauf der QPC-Effekte in beiden ROIs zeigt schon zwischen 250 und 500 ms nach Burst-Onset höhere Maximalwerte der mittleren Bikohärenz für die Burst-Muster. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass QPC-Effekte direkt nach dem Burst-Onset und schon vor dem Erreichen der höchsten Amplitudenwerte der Deltawellen auftreten. Die höchsten Bikohärenzwerte wurden zwischen 750 und 1250 ms erreicht. Für die burstähnlichen Muster konnte die Existenz einer zeitunveränderlichen und im Vergleich zu den Burst-Mustern weniger stark ausgeprägten QPC nachgewiesen werden.

Die amplitudenunabhängige Dynamik des Auftretens von QPCs in den Burst-Mustern war für alle Patienten und für Ableitungen  $Fp_1$ ,  $Fp_2$ ,  $F_1$  und  $F_3$  gegen  $C_z$  nachweisbar. Für die burstähnlichen Muster konnte keine einheitliche Zeitdynamik zwischen den einzelnen Patienten und Elektrodenpositionen festgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse ist in [127] und [169] zu finden.

#### Ergebnisse der QPC-Analyse mittels zeitvarianter, parametrischer Bispektralanalyse:

Die Analyse der QPC-Effekte während enzephalographischer Burst-Suppression-Muster wurde in denselben Frequenzbereichen ROI(I) und ROI(II) und mit Daten aus derselben Patientengruppe wie in der oben genannten Studie (Gabortransformation) durchgeführt. Der zeitvariante Biamplitude  $BA(t)$  wurde für alle Patienten sowohl für Burst- als auch für burstähnliche Muster für alle vorhandenen Muster geschätzt. Die zeitvariante Bikohärenz  $BC(t)$  wurde für alle Patienten für jeweils 16 Muster berechnet

---

<sup>6</sup>K. Schwab, M. Eiselt, C. Schelenz, and H. Witte, "Time-variant parametric estimation of transient quadratic phase couplings during electroencephalographic burst activity", *Methods of Information in Medicine*, vol. 44, pp. 374-383, 2005.

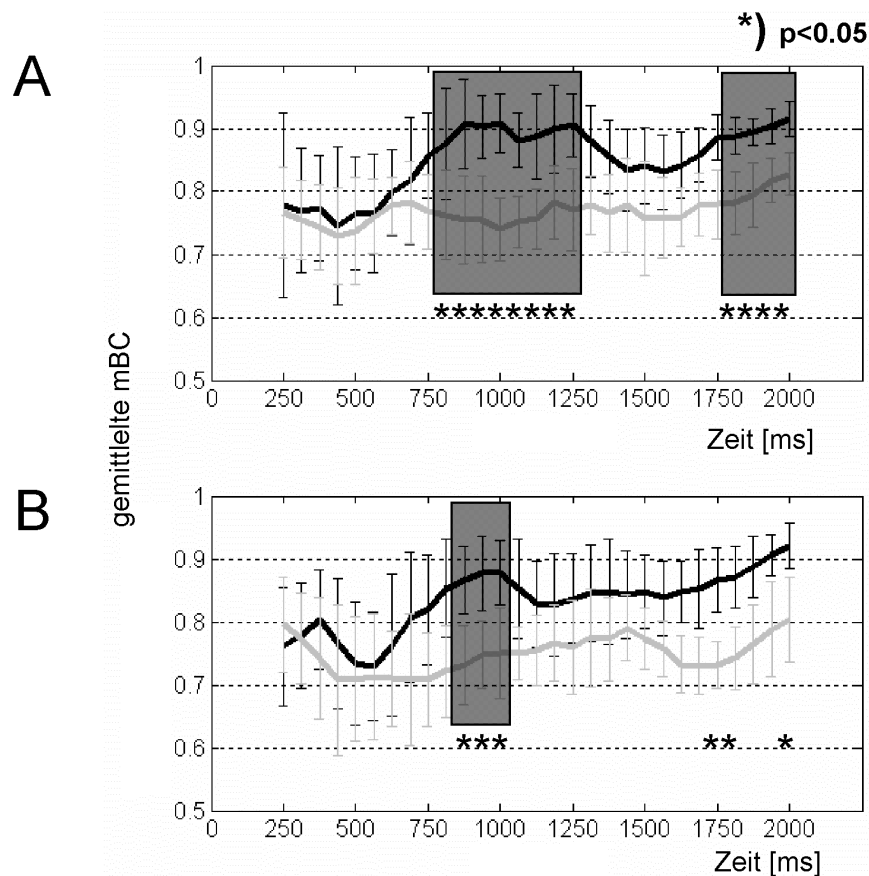


Bild 8.22: Vergleich des Zeitverlaufes der über alle Patienten gemittelten mittleren Bikohärenz ( $MW \pm SD$ ;  $n=12$ ) in (A) der ROI(I) und (B) der ROI(II) für die untersuchten Burst-Muster (schwarz) und Burst-like-Muster (grau). Signifikanzregionen ( $p < 0,05$ ; Vorzeichentest mit Holm-Korrektur) sind mit einem \* gekennzeichnet und durch eine graue Box hervorgehoben.

(maximale Anzahl der in allen Patienten vorhandenen Muster). Daraus konnte anschließend die zeitvariante mittlere Bikohärenz in der ROI ( $mBC(t)$ ) extrahiert werden. Die grafische Darstellung der mittleren Bikohärenzen  $mBC(t)$  für die jeweiligen ROIs erfolgte entsprechend Gleichung 6.14. Ein Anstieg der  $mBC(t)$  ist für die Analyse der Burst-Muster nachweisbar. Der QPC-Effekt ist zwischen den Frequenzen des Delta- und des Thetabandes und zwischen Frequenzen des Delta- und des Alphabandes sichtbar. Die Zunahme der QPC-Effekte ist besonders im Zeitraum von 750 ms bis 1250 ms ausgeprägt und in Bild 8.22 sichtbar. Dargestellt sind hier "grand mean"-Werte als Mittelung über alle Patienten. Das Auftreten dieser QPC-Effekte war in der Analyse der burstähnlichen Muster in beiden untersuchten Frequenzbändern wesentlich geringer ausgeprägt. Dabei



waren die Unterschiede im Zeitverlauf der über alle Patienten gemittelten  $mBC(t)$  der Burst-Muster und burstähnlichen Muster bei der Quantifizierung von QPC wesentlich stärker in der ROI(I) (Bild 8.22 A) als in der ROI(II) (Bild 8.22 B) quantifizierbar. Dieses Ergebnis konnte auch durch die Auswertung der  $mBC(t)$ -Werte in den Daten der einzelnen Patienten bestätigt werden. Eine Übersicht zum konkreten Ablauf der Analyse von Burst-Suppression-Mustern im EEG von Intensivtherapiepatienten ist in Bild 8.23 gegeben.

### Burst-Suppression-Muster im EEG von sedierten Patienten

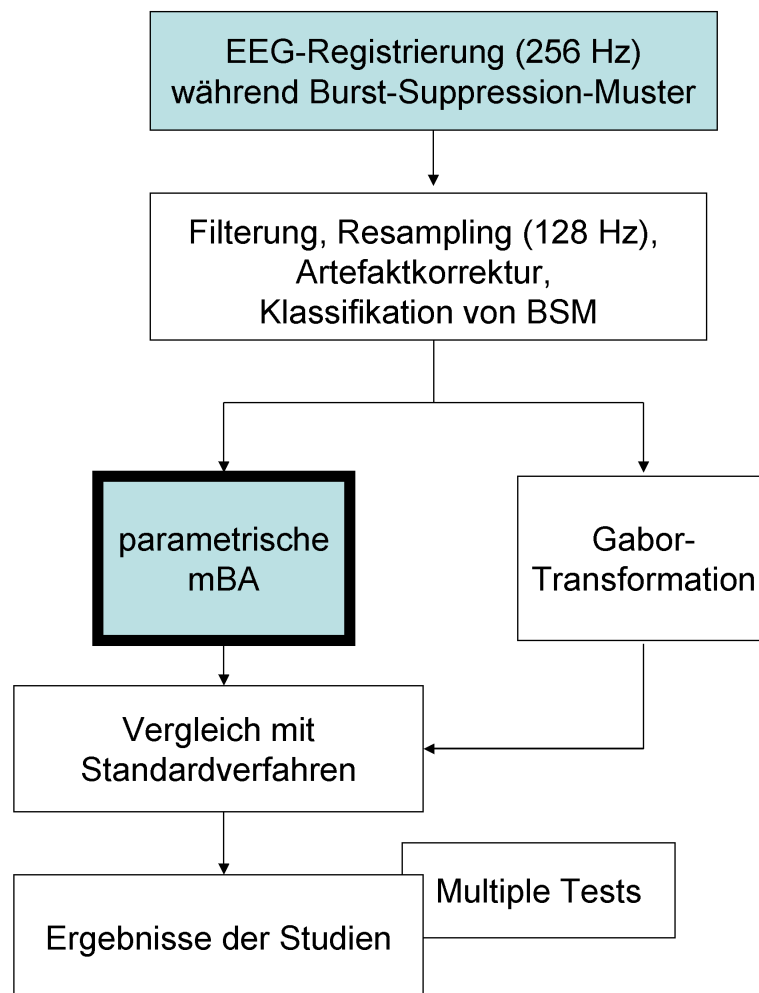


Bild 8.23: Ablauf der Analyse der Burst-Suppression-Muster im EEG von Intensivtherapiepatienten.

### 8.3 Ergebnisse, die sich aus der gemeinsamen Nutzung beider nichtlinearer Verfahren ergeben

Die gemeinsame Anwendung der Quantifizierung der nichtlinearen Stabilität und der quadratischen Phasenkopplungen im EEG/ECoG stellt einen Gewinn für die Interpretierbarkeit der gewonnenen Ergebnisse dar. Beide Verfahren zielen auf ganz unterschiedliche Signal- und damit Systemeigenschaften, die sich in der Summe zur Beschreibung eines bestimmten EEG-/ECoG-Musters ergänzen. Während die nichtlineare Stabilität eine (frequenzunabhängiges) Aussage über die theoretische Vorhersagbarkeit eines Signals liefert, beschreibt die Bispektralanalyse das Auftreten von quadratischen Phasenkopplungen zwischen bestimmten Frequenzkomponenten.

In der Anwendung zur Schlafentwicklung im fetalen ECoG zeigt sich, dass dort ECoG-Abschnitte mit einem geringen PVF zu einer hohen mBA und umgekehrt assoziiert sind (siehe Bilder 8.2 und 8.12). Niedrige PVF stehen für eine hohe Stabilität und damit hohe Vorhersagbarkeit des fetalen ECoGs während des sich entwickelnden NREM-Schlafes. Diese ECoG-Aktivität ist mit einer hohen mBA in der ROI  $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 3 \text{ Hz}] \times F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$ , also dem Auftreten von quadratischen Phasenkopplungen zwischen dem Deltaband und dem Thetaband verbunden. Das kann als Synchronisationseffekt, der die hohe Stabilität des NREM-Schlafes erklärt, gewertet werden. Umgekehrt stehen die hohen PVF für eine geringe Stabilität und Vorhersagbarkeit des fetalen ECoG während des sich entwickelnden REM-Schlafes. Dies geht mit einer niedrigen mBA in der ROI  $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 3 \text{ Hz}] \times F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$  einher, also dem Fehlen der quadratischen Phasenkopplungen zwischen dem Delta- und dem Thetaband. Das kann als Desynchronisationseffekt gewertet werden, der die niedrige Stabilität und geringe Vorhersagbarkeit des REM-Schlafes erklärt.

Einen ähnlichen Zuwachs an Informationen über die Signalcharakteristik liefert die gemeinsame Anwendung beider nichtlinearer Verfahren auf die Analyse von kortikalen Aktivierungsmustern während VAS im fetalen ECoG. Hier ist ein niedriger PVF und damit hohe Stabilität während des unbeeinflussten NREM-Schlafes (siehe Bild 8.10) wiederum durch das Auftreten von quadratischen Phasenkopplungen zwischen dem Delta- und Thetaband ( $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 4 \text{ Hz}] \times F_2=[4 \text{ Hz}; 8 \text{ Hz}]$ ) und dem Delta- und

Alphaband ( $F_1=[1,5 \text{ Hz}; 4 \text{ Hz}] \times F_2=[8 \text{ Hz}; 12 \text{ Hz}]$ ; Synchronisationseffekt) begleitet (siehe Bilder 8.14 und 8.15). Diese quadratischen Phasenkopplungen verschwinden (Desynchronisation) während des REM-Schlafes (siehe Bilder 8.14 und 8.15), der sich durch einen hohen PVF und damit eine geringe Stabilität auszeichnet (siehe Bild 8.10). VAS während NREM-Schlaf führt zu einem Anstieg des PVF (siehe Bild 8.10) und einer Abnahme der quadratischen Phasenkopplungseffekte zwischen den oben beschriebenen Frequenzbändern (siehe Bilder 8.14 und 8.15). Die geringere Synchronisation führt wiederum zur geringeren Stabilität. Beides ist Zeichen der auftretenden kortikalen Arousalreaktion während VAS im NREM-Schlaf. Dass diese Arousalreaktion nicht als Schlafstadienwechsel gewertet werden kann, ist wiederum durch die beiden untersuchten nichtlinearen Maßen sichtbar. Der PVF während VAS im NREM-Schlaf erreicht nicht den Wert des PVF während des REM-Schlafes. Während VAS im NREM-Schlaf sind die quadratischen Phasenkopplungseffekte zwar geringer, aber nicht, wie im REM-Schlaf, vollständig verschwunden.

# Kapitel 9

## Diskussion und Ausblick

### 9.1 Methodische Entwicklungen

Das menschliche EEG ist ein hochkomplexes, und nachweisbar nichtlineares Signal, das mit Methoden der linearen Signalanalyse nicht vollständig beschrieben werden kann [109, 80, 99, 163]. Eine nichtlineare Betrachtung des EEGs wurde von Rapp et al. [111] und Babloyantz et al. [9] eingeführt. Danach wurden Anwendungen klassischer, zeitinvarianter nichtlineare Verfahren, wie z. B. die Quantifizierung der nichtlinearen Stabilität (z. B. über den größten Lyapunovexponenten LLE) und der nichtlinearen Komplexität (z. B. über die Korrelationsdimension KD oder die Kolmogorov-Entropie KE), in der EEG-Analyse eingesetzt [3, 54, 116, 123, 145]. Ein weiterer Ansatz zur Quantifizierung nichtlinearer Eigenschaften im menschlichen EEG besteht in der Untersuchung von quadratischen Phasenkopplungen (QPC, z. B. über die Bispektralanalyse). Dieser Ansatz wurde von Dummermuth et al. [61, 24] und Barnett et al. [11] eingeführt. Eine Übersicht von EEG-Studien, die Spektren höherer Ordnung berücksichtigen, lieferte Thakor [158]. Klassische, zeitinvariante Verfahren der Bispektralanalyse wurden z. B. zur Bestimmung der Narkosetiefe [38, 38, 87, 88] und zur Analyse anderer physiologischer oder pathologischer EEG-Muster angewandt [18, 175, 138].

Die oben zitierten klassischen nichtlinearen Verfahren setzen die Stationarität des zu untersuchenden Signals voraus. Zur Analyse von Änderungen in den untersuchten Parametern z. B. während kortikaler Aktivierung und Deaktivierung im EEG sind jedoch

dynamische Verfahren nötig. Diese sind in der Lage, Änderungen der untersuchten Signalzustände über die Zeit zu quantifizieren. Deshalb bestand die methodische Zielstellung dieser Arbeit in der Entwicklung und Testung von Verfahren zur Quantifizierung der Zeitverläufe der nichtlinearen Stabilität und der quadratischen Phasenkopplungen. Diese sollten rekursiv sein, eine hinreichende Zeitauflösung (bzw. Zeit-Frequenz-Auflösung) aufweisen und hinsichtlich der Schätzparameter optimiert und mittels Simulationen und realer Daten getestet werden.

Bisher gab es nur wenige Ansätze zur zeitvarianten Betrachtung der nichtlinearen Stabilität [39] und Komplexität [62, 107, 143]. Diese waren fast ausschließlich intervallbasiert und nicht in der Lage, kurzzeitige Veränderungen im EEG zu erfassen. Die zeitvariante Methode zur Schätzung der nichtlinearen Stabilität, die in dieser Arbeit eingeführt wird, beruht auf einer punktwisen Schätzung so genannter Punktvorhersagefehler (PVF) und ist in der Lage, auch kurzzeitige Änderungen der entsprechenden Signaleigenschaften widerzuspiegeln. Den Ansatz für diese Schätzung lieferte der Algorithmus von Wolf et al. [171] zur Schätzung des LLE.

Durch Simulationen und durch Testung mittels realer Daten konnten wesentliche Parameter der Schätzung der PVF optimiert werden. Wie auch andere nichtlineare Maße, die das Konzept der Phasenraumeinbettung nutzen, hängen die absoluten Werte der untersuchten punktwisen Schätzung wesentlich von der Datenlänge, der Einbettungsdimension, der Verzögerungszeit und der betrachteten so genannten Entwicklungszeit ab. Die oft unkritische Auswahl dieser Parameter stellte in der Vergangenheit den Gesamtansatz der nichtlinearen EEG-Analyse in Frage [99, 163]. Deshalb sollte beachtet werden, dass der PVF, wie viele andere nichtlineare Maße, nicht als absoluter Wert zur Quantifizierung chaotischer Signaleigenschaften verwendet werden sollte. Als relatives empirisches Maß zur Unterscheidung und Beschreibung zeitlicher Veränderungen des funktionellen Zustandes des Gehirns [99] ist der PVF jedoch geeignet.

Der in dieser Arbeit eingeführte Nichtlinearitätstest hat gezeigt, dass das untersuchte fetale ECoG weder nur linear noch rein stochastisch ist. Es konnte gezeigt werden, dass es deterministische und nichtlineare Eigenschaften enthält, die in verschiedenen Schlafstadien unterschiedlich stark ausgeprägt sind und mit nichtlinearen Methoden quantifiziert werden müssen.

Klassische lineare Maße wie z. B. die spektralen Bandleistungen und die spektralen Eckfrequenzen sind einfacher als nichtlineare Maße zu berechnen. Die Schätzung der PVF führt zu einem einzelnen Parameter, der alle Eigenschaften der Gesamtdynamik widerspiegeln kann. Auch wenn die SEF nur lineare Eigenschaften des EEGs darstellen kann, ist sie dennoch in der Lage, zur Interpretation der Ergebnisse der nichtlinearen Analyse wichtige Informationen über die Frequenzverteilung des zu untersuchenden Signals beizutragen. Lineare und nichtlineare Maße unterscheiden sich wesentlich in ihrem informationstheoretischen Gehalt und sollten durchaus gemeinsam in der Analyse der EEGs angewandt werden. Praktisch konnte das entwickelte zeitvariante Verfahren zur Schätzung der PVF sehr erfolgreich in der Analyse verschiedener Muster im fetalen ECoG eingesetzt werden [130, 129, 137, 136, 134].

Zur Quantifizierung zeitveränderlicher quadratischer Phasenkopplungen (QPC) wurden bisher fast ausschliesslich auf der Fast Fourier Transformation basierende (direkte), intervallbasierte zeitvariante Verfahren angewendet, die im Wesentlichen auf der Gabor-Transformation beruhen [127, 169]. Parametrische, zeitvariante Bispektralmaße sind zwar durch das Auftreten einer durch die (möglicherweise sehr hohe) AR-Modellordnung verursachten Zeitverzögerung behaftet, weisen aber wesentlich bessere Eigenschaften bei der Detektion und Quantifizierung von QPC im kontinuierlichen Signal auf.

Die in dieser Arbeit eingeführte zeitvariante, parametrische Methode wurde für die fortlaufende Schätzung von Bispektralmaßen eingesetzt. Wesentlich für eine ausreichende Zeit-Frequenz-Auflösung des geschätzten zeitvarianten, parametrischen Bispektrums waren die AR-Modellordnung und der so genannter "forgetting factor". Bisher vorhandene Ansätze zur Schätzung der AR-Modellordnung unter Berücksichtigung höherer Momente wie z. B. in Giannakis [40] lieferten bei der Testung mit realen Daten sehr kleine Modellordnungen und eine ungenügende Zeit-Frequenz-Auflösung. Datengetriebene Simulationen zur Optimierung dieser Parameter zeigten, dass sehr hohe Modellordnungen ( $R = 50$ ) nötig sind. Die hohe Zeitverzögerung, die in der fortlaufenden Schätzung des Bispektrums sichtbar wird, ist ein limitierender Faktor für die Anwendung dieses Verfahrens zur zeitgenauen Detektion sehr kurzzeitiger zeitlicher Veränderungen, wie sie z. B. bei Burst-Suppression-Mustern im EEG (der Analysebereich war hier 2 Sekunden) auftreten. Das entwickelte Verfahren ist jedoch für eine fortlaufende Schätzung der

Biamplitude des Schlaf-EEGs von Neugeborenen geeignet.

Im Vergleich zur intervallbasierten Gabortransformation [127, 169] wurde mit den neuen Verfahren eine bessere Zeit-Frequenz-Auflösung bei der Quantifizierung kontinuierlicher EEG-Muster erreicht [167, 135]. Eine weitere Alternative bietet der indirekte Ansatz von Helbig [48], der durch die Nutzung eines "single trial"-Modus ebenfalls in der Lage ist, fortlaufend Änderungen in dem Auftreten von QPCs zu quantifizieren. Damit ist auch die Möglichkeit einer fortlaufenden Klassifikation solcher EEG-Muster gegeben. Praktisch konnte das entwickelte Verfahren erfolgreich zur Analyse von EEG-Mustern während des ruhigen Schlafes von Neugeborenen und während des Auftretens von Burst-Suppression-Mustern im EEG von Intensivtherapiepatienten eingesetzt werden [135, 133].

## 9.2 Applikationsergebnisse

### 9.2.1 Untersuchungen des fetalen ECoGs

**Entwicklung der Schlafstadien:** Durch beide nichtlinearen Verfahren konnten bereits in einem Gestationsalter von 0,7 (entspricht etwa der 27. SSW beim menschlichen Feten) alternierende (zyklische) EEG-Veränderungen festgestellt werden, die auf den Beginn der Herausbildung von Schlafstadien in dieser frühen Entwicklungsstufe des Feten hinweisen. Die zyklische Abfolge der nichtlinearen ECoG-Veränderungen bleibt während der weiteren Hirnreifung erhalten und kann auch im Gestationsalter von 0,75 (etwa 29. SSW beim menschlichen Feten) mittels der Spektralanalyse nachgewiesen werden. Die spektralen ECoG-Signaleigenschaften (linear) lassen eine Zuordnung zum NREM- und REM-Schlaf zu. Die Herausbildung und Entwicklung von ECoG-Mustern, durch die z. B. Schlafstadien klassifiziert werden können, wird auch als "ECoG-Reifung" bezeichnet. Der Begriff "reifes ECoG-Muster" bezeichnet dementsprechend Signaleigenschaften, wie sie für ein reiferes (reifes) Gehirn typisch sind.

Die hohe nichtlineare Stabilität (niedrige PVF-Werte) war im NREM-Schlaf-ECoG des reifenden fetalen Gehirns vom Auftreten hoher Biamplituden begleitet. Die sich zum reifen ECoG-Muster des REM-Schlafs entwickelnde elektrische Hirnaktivität war durch eine

niedrige nichtlineare Stabilität (hohe PVF-Werte) und niedrige Biamplituden gekennzeichnet. Dabei war die zeitvariante Bispektralanalyse der zeitinvarianten Analyse, wie sie in [129] vorgestellt wurde, überlegen. Mit der zeitinvarianten Bispektralanalyse konnten QPCs erst ab dem 130. Gestationstag (0,9 der Gesamtgestationszeit) festgestellt werden. Durch die nichtlineare Analyse konnten Zustände einer kortikalen Aktivierung bzw. Deaktivierung schon ab dem 106. Gestationstag (0,7 der Gesamtgestationszeit) gezeigt werden. Diese entsprechen noch nicht den ECoG-Mustern des REM- und NREM-Schlafes, weil sie sich von diesen sowohl in der nichtlinearen Stabilität als auch in der linearen Frequenzverteilung noch erheblich unterscheiden. Das weist jedoch darauf hin, dass in diesem Alter schon die Schlafstadienwechsel induzierenden pontomesenzephalen Neurone aktiv sind, ohne dass die thalamischen Schrittmacherneurone und die thalamo-kortikalen Verschaltungen schon in der Lage sind, die für das NREM-Schlaf-ECoG typische Synchronisation der kortikalen Aktivität zu induzieren [77, 146]. Auch sind in diesem Reifungsstadium die kortikalen Neurone noch nicht in der Lage, die komplexen ECoG-Aktivität zu generieren, wie sie im REM-Schlaf typisch ist [77, 146]. Die funktionelle Reifung der pontomesenzephalen Neurone wird durch die zunehmende Stabilität der Zyklen kortikaler Aktivierung und Deaktivierung (insbesondere zwischen 0,7 und 0,8 der Gesamtgestationszeit) sichtbar. Die Entwicklung von Schlafstadien ist ein wesentliches Kennzeichen der Reifung der integrativen funktionellen Hirnaktivität. Die für den NREM-Schlaf typische ECoG-Aktivität entwickelte sich ab dem 112. dGA, d. h. vor der Reifung des REM-Schlaf-ECoGs. Während des NREM-Schlafes wird die kortikale neuronale Aktivität von der Schrittmacheraktivität thalamischer Nuclei angetrieben [77]. Interaktionen zwischen dem kortikalen und dem thalamischen Netzwerk lassen sich indirekt über kortiko-thalamokortikale Rhythmen, die als niedrigfrequente Wellen ( $< 1$  Hz), Delta-Wellen (1,5-4 Hz) und Spindel-Wellen (7 - 14 Hz) im ECoG auftreten [146], nachweisen. Während des REM-Schlafes sind die thalamischen Schrittmacherneurone und damit diese Rhythmen durch die den REM-Schlaf induzierenden pontomesenzephalen Neurone gehemmt [77]. Damit reifen die thalamischen Schrittmacherneurone und die thalamo-kortikalen Verschaltungen, die die beobachtete synchronisierte ECoG-Aktivität vermitteln, vor den kortikalen Netzwerken. Die beobachtete fortlaufende Zunahme der niedrigen Frequenzen in der SEF und die Abnahme der PVF-Wert während des NREM-Schlafes nach dem 118. dGA weisen auf die Abnahme



von Irregularitäten im NREM-Schlaf-ECoG hin. Die komplexe kortikale ECoG-Aktivität, die typisch für den REM-Schlaf ist, reift erst nach dem 127. dGA und ist anhand einer Abnahme der nichtlinearen Stabilität sichtbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die kombinierte Anwendung beider nichtlinearer Verfahren entscheidende Erkenntnisse über die zeitliche Abfolge der Entwicklung von Schlafstadien geliefert hat. Es konnte damit eine bisher offene Frage zur Hirnentwicklung, d. h. zur Entwicklung von Schlafstadien [65, 82, 112, 140], beantwortet werden. Weiterhin konnte mit Hilfe der nichtlinearen Methoden die zeitliche Sequenz der funktionellen Reifung verschiedener Hirnregionen ermittelt werden. Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der bisherigen Lehrmeinung, die eine primäre Entwicklung des REM-Schlafes unterstellt [56, 83, 14, 117, 120]. Damit müssen auch die Hypothesen zur Funktion des REM-Schlafes, wie z. B. seine Funktion als unspezifischer Stimulus während der Ausreifung neuronaler Netzwerke, neu überdacht werden.

**Vibroakustische Stimulationen:** Bei der Analyse der ECoG-Veränderungen in Folge externer vibroakustischer Stimulationen (VAS) konnten Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Zeitverlauf der nichtlinearen Stabilität des ECoGs während des Überganges vom NREM- zum REM-Schlaf (und umgekehrt) sowie während der durch VAS induzierten kortikalen Aktivierung aufgezeigt werden.

Mittels PVF konnte klar zwischen dem unbeeinflussten NREM- und REM-Schlaf unterschieden werden. Dabei zeichneten sich wiederum der NREM-Schlaf durch eine hohe und der REM-Schlaf durch eine niedrige nichtlineare Stabilität aus. Wie bereits erläutert, ist dies durch das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein synchronisierter kortiko-thalamokortikaler Aktivitäten im fetalen ECoG bedingt [77, 146]. Die plötzliche Zunahme des PVF und die damit verbundene Abnahme der nichtlinearen Stabilität beim Übergang vom NREM- zum REM-Schlaf lässt eine Desynchronisation der thalamokortikalen Aktivität nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip vermuten. Die wesentlich langsamere Abnahme des PVF und die damit verbundene Zunahme der nichtlinearen Stabilität während des Überganges vom REM- zum NREM-Schlaf zeigt, dass die Blockierung der Generierung der kortiko-thalamokortikalen Rhythmen nicht nach dem gleichen Prinzip aufgehoben wird. Die externen VAS lösten entsprechend der EEG-Kriterien der American Sleep Disorders

Association [7] sowohl während des NREM- als auch des REM-Schlafes eine Arousalreaktion im fetalen ECoG aus. Das EEG-Arousal-Kriterium basiert auf einer Frequenzverschiebung zu höheren Frequenzen (was mit einer Aktivierung gleichgesetzt wird). Es existiert keine Definition des EEG-Arousals auf Grundlage nichtlinearer Maße. Durch die Zunahme des PVF während VAS im NREM-Schlaf konnte eine kortikale Aktivierung gezeigt werden, die auf eine zerebrale Verarbeitung des Stimulus hinweist. Weiterhin konnte mittels PVF gezeigt werden, dass sich das durch VAS im NREM-Schlaf induzierte kortikale Aktivierungsmuster vom Muster der kortikalen Aktivierung während des unbeeinflussten REM-Schlafes unterschied. Diese Unterschiede waren in der spektralen Frequenzverteilung des jeweiligen ECoGs geringer ausgeprägt.

Eine VAS während des REM-Schlafes führte zu keinerlei Veränderungen in der nichtlinearen Stabilität des ECoG, obwohl mit der Leistungsspektralanalyse eine erhöhte Beta-Aktivität und damit eine Arousalreaktion nachgewiesen werden konnte. Die nichtlinearen Eigenschaften der Arousal-Reaktion werden möglicherweise durch die schon sehr hohe Komplexität des REM-Schlaf-ECoGs überdeckt, d. h. die Zunahme der Beta-Aktivität bedeutet nicht notwendigerweise eine im nichtlinearen Sinne erhöhte ECoG-Aktivierung. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass auch schnelle ECoG-Rhythmen im Betaband synchronisiert auftreten können [147]. Dies könnte möglicherweise erklären, warum (trotz der Beta-Aktivierung) die PVF-Analyse keine Aktivierung des ECoGs während VAS im REM-Schlaf ausweist.

Vergleichbare PVF-Verläufe während des Überganges vom NREM- zum REM-Schlaf und nach Beginn der VAS während des NREM-Schlafes (bzw. während des Überganges vom REM- zum NREM-Schlaf und nach dem Ende der VAS im NREM-Schlaf) unterstützen die Hypothese, dass für deren Zustandkommen ähnliche Mechanismen der funktionellen Hirnaktivierung verantwortlich sind. Es kommt die Beteiligung des unspezifischen aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) in Betracht.

Es konnte gezeigt werden, dass VAS während des NREM-Schlafes keinen Schlafstadienwechsel auslöste, aber zu einer Aktivierung des zerebralen Kortex führte. Es kann angenommen werden, dass diese Änderungen durch eine Aktivierung des Hirnstamms und des ARAS vermittelt werden. Die kombinierte Auswertung des PVF- und des SEF-Verlaufes ist für die Erfassung und Klassifizierung derartiger dynamischer Zustände des Gehirns

sehr geeignet. Die gemeinsame Anwendung der PVF-Schätzung und der Bispektralanalyse konnte in verschiedenen fetalen ECoG-Studien entscheidend zum neurowissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beitragen. Die Ergebnisse eines kritischen Methodenvergleichs mit linearen Standardmethoden unterstreichen die Notwendigkeit des Einsatzes dieser zeitvarianten, nichtlinearen Verfahren.

### 9.2.2 BSM-Muster im EEG von sedierten Patienten

Im EEG sedierter Patienten konnten hohe QPC-Werte während der Burst-Muster des BSM detektiert und quantifiziert werden. Der Verlauf und die Ausprägung des QPC während burstähnlicher EEG-Muster vor dem BSM unterscheiden sich davon, die QPC-Werte sind niedriger. Dies weist auf unterschiedliche Generierungsmechanismen hin. Nach den Untersuchungen von Steriade et al. [146] kann folgender Generierungsprozess für die Burst-Muster des BSM angenommen werden. Während der Suppression-Phase ist der Kortex deaktiviert, thalamische Strukturen sind jedoch weiter aktiv. Von dieser thalamischen Aktivität geht ein so genannter "volley" aus, der die kortikale Aktivierung anstößt (Burst-Beginn). Über kortiko-thalamische Rückkopplungen wird dieser initiale thalamo-kortikale "Aktivitätsdurchbruch" verstärkt, so dass sich der EEG-Burst entwickelt. Die niederfrequente Delta-Aktivität (niederfrequente Welle am Burst-Beginn - so genannte "initiale" Welle) wird kortikal generiert (nach dem "volley"), die Generierung der verzögert auftretenden hochfrequenten Spindelaktivität wird thalamischen Strukturen zugeschrieben. Die Amplitude der Spindel-Aktivität folgt der Amplitude der Delta-Welle, so dass die hohen QPC-Werte durch diese Amplitudenmodulation begründet werden. Der zeitliche Verlauf der QPC zeigt, dass diese Kopplung zwischen 0,5 s und 1 s maximale Werte annimmt. Vor dem Auftreten des BSM sind im EEG burstähnliche Muster zu finden. Die niedrigeren QPC-Werte während dieser Muster weisen darauf hin, dass sich der "koordinierte" Ablauf des Generierungsprozesses für ein Burst-Muster noch nicht vollständig ausgebildet hat bzw. ein anderer Generierungsprozess angenommen werden muss. Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich durch eine weitere Detailanalyse von burstähnlichen Mustern solche Signaleigenschaften gefunden werden, die eine sichere Voraussage des Eintretens des BSM-Zustandes ermöglichen. Dann wäre eine Chance gegeben, die Anästhesie- und

Sedierungstiefebestimmung zu objektivieren und dies für eine automatische Steuerung zu nutzen.

Anzumerken ist, dass sich die Signaleigenschaften des EEG-Bursts für die unterschiedlichen Anästhetika bzw. Anästhetika-Kombinationen unterscheiden. Dies betrifft insbesondere die Ausprägung der "initialen" Welle und die Frequenz der Spindelaktivität. Särkelä et al. [121] zeigen dies für Bursts, die durch Propofol und Thiopental induziert wurden. Weiterhin ist bekannt, dass die Spindelaktivität auch in der Suppression-Phase auftreten kann [172].

### 9.2.3 BIM-Muster im neonatalen EEG

Die Burst-Aktivität während des BIM bei Neugeborenen (ruhiger Schlaf) wird sehr wahrscheinlich über die gleichen neuronalen Strukturen und Kopplungen generiert, die für das Zustandekommen der Burstaktivität im BSM verantwortlich sind. Niedermeyer [90] weist jedoch darauf hin, dass das BSM ein "pathologisches" EEG-Muster und das BIM (auch *tracé-alternant*-Muster genannt) ein EEG-Muster eines unbeeinflussten, "normalen" Gehirns ist. Die Ausprägungen und die zeitliche Abfolge des Auftretens der Signalkomponenten (Delta-Aktivität und Spindel-Aktivität) sind vergleichbar. Die Spindel-Aktivität im BIM-Burst hat im Vergleich zum Burst des BSM eine niedrigere Frequenz (4-8 Hz). Die zeitvarianten QPC-Eigenschaften und deren Topographie sind jedoch außerordentlich ähnlich (besonders stark ausgeprägt an  $Fp_1$  und  $Fp_2$ ). Die Analyse der Burst-Muster des BIM hat zum Ziel, die Mechanismen der Hirnreifung (unreife vs. reife Neugeborene) noch besser zu verstehen.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen ist jedoch das Auftreten einer 10-Sekunden-Rhythmik im QPC-Verlauf. Diese könnte auf die Wirkung der 10-Sekunden-Welle des Blutdrucks (Blutdruckregelkreis) zurückgeführt werden [113].

## 9.3 Ausblick

Die Entwicklung, Testung und Anwendung zweier sich ergänzender Verfahren zur zeitvarianten, nichtlinearen Biosignalanalyse führte zu neuen methodologischen und neurowissenschaftlichen Erkenntnissen. Es konnte gezeigt werden, dass die Einbeziehung der

spezifischen Signaleigenschaften in die Methodenentwicklung ein notwendiger Bestandteil der Optimierung der Analyseverfahren ist. Die Methodenevaluierung und der kritische Methodenvergleich erfolgten mit Testdaten, die an die Eigenschaften der analysierten Daten angepasst waren. Aus den umfangreichen methodischen und neurowissenschaftlichen Ergebnissen lassen sich Tendenzen für die Weiterentwicklung und für die Erweiterung des Einsatzes ableiten. Diese sollen nachfolgend skizziert werden.

1. Die zeitvarianten, nichtlinearen Methoden wurden für die Analyse einzelner ECoG- und EEG-Registrierungen eingesetzt. Ein folgerichtiger Schritt ist die Anpassung der Methoden an multidimensionale Daten. Dies erfordert eine flexible Strategie der Methodenanpassung (Parameter der Methoden), da sich die Signaleigenschaften und deren zeitliche Änderung zwischen den einzelnen Registrierkanälen stark unterscheiden können, d. h. Signal-Muster treten in den Registrierungen zeitlich versetzt und mit anderen Signaleigenschaften auf. Dies ist z. B. bei epileptischen EEG-Mustern stark ausgeprägt (Spike-Wave-Komplexe, epileptische Anfallsaktivität).
2. Die entwickelten Verfahren sollten als Grundlage für neue Verfahren der Kopplungsanalyse zwischen ECoG- bzw. EEG-Daten dienen. Eine sich innerhalb eines strukturellen Substrates entwickelnde neuronale Dynamik führt zu Mustern der funktionellen und effektiven Konnektivität, die konzeptbasiert unterschiedlich definiert sein können. Raumzeitliche Strukturen von neuronaler Aktivität bilden die Grundlage für die mathematische Analyse der funktionellen und effektiven Konnektivität. Eine Vielzahl von Konnektivitätsmaßen wurde entwickelt, deren jeweiliger mathematischer Grundansatz auch von den verwendeten Mess- bzw. Bildgebungsmodalitäten abhängig ist. So erlauben "recurrence plots" die Untersuchung von hochdimensionalen komplexen Systemen anhand ihrer Wiederkehreigenschaften. Deshalb ermöglichen sie eine Berechnung der "mutual information" auch von hochdimensionalen Messwerten.  
Für die QPC-Analyse kann die entwickelte Methode zur Kreuz-Bispektralanalyse erweitert werden.
3. Eine Erweiterung und Ergänzung kann durch den Einsatz anderer Messmodalitäten für die Quantifizierung neuronaler Massenaktivität erfolgen. So wurden fMRT/EEG-

Studien (BOLD-Kontrast-fMRT) bei tiefer Anästhesie mit EEG-Suppression durchgeführt [74]. Damit werden die Anforderungen sowohl an die Datenvorverarbeitung, als auch die Datenverarbeitung und -fusion enorm erhöht. Hinzu kommt die hohe Dimensionalität der Daten.

Eine zusätzliche Erweiterung der Analyse des EEG im BSM besteht darin, die sensorische Verarbeitung während BSM durch Applikation von Reizen zu untersuchen. Als Beispiel soll die SSEP-Studie von Huotari et al. [53] dienen (SSEP - somatosensorisch evoziertes Potential).

Weiterhin wurde die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) zur Messung der dynamischen Änderungen des Sauerstoffgehaltes des Blutes mit der EEG-Registrierung während des BIM bei Neugeborenen kombiniert [113]. Mit Hilfe der NIRS können Rückschlüsse auf umschriebene Aktivierungen in der Großhirnrinde gezogen werden.

4. Untersuchungen zur Kopplung der kortikalen Arousal- und Burst-Muster mit Reaktionen des vegetativen Nervensystems (z. B. [86]) stellen eine mögliche Erweiterung der Anwendungen der entwickelten Methoden dar. Ein aktuelles DFG-Projekt (Wi 1166/10-1) zielt auf die Untersuchung der korrelativen Zusammenhänge und der kausalen Wechselwirkungen von EEG-Bursts des BIM mit dem kardiorespiratorischen System. Hierzu gibt es Befunde von Klaus Pfurtscheller (Graz), der das gleichzeitige Auftreten von EEG-Bursts im TA und von Herzfrequenzanstiegen (-veränderungen) bei Frühgeborenen (= unreife Neugeborene) quantifiziert hat [102, 101]. Die Ergebnisse weisen auf einen korrelativen Zusammenhang von EEG-Bursts und Herzfrequenzveränderungen in dem sich entwickelnden Nervensystem von Frühgeborenen hin. Für das elektroenzephalographische BSM anästhesierter Patienten ist eine Herzfrequenzerhöhung während der Burstaktivität zu registrieren. Vor bzw. mit dem Burstanfang erhöht sich die Herzfrequenz innerhalb von 2-4 s. Beim Übergang zur Suppressionphase sinkt die Herzfrequenz wieder. Dies wird bei Isofluran-Anästhesie mit einer transienten Hemmung der vagalen Innervation des Herzens diskutiert [174, 173].

# Literaturverzeichnis

- [1] H. D. I. Abarbanel, R. Brown, and J. B. Kadtko. Prediction and system-identification in chaotic nonlinear-systems - time-series with broad-band spectra. *Physics Letters A*, 138(8):401–408, 1989.
- [2] R. M. Abrams, M. Schwab, K. J. Gerhardt, R. Bauer, and A. J. Peters. Vibroacoustic stimulation with a complex signal: effect on behavioral state in fetal sheep. *Biol Neonate*, 70(3):155–64, 1996.
- [3] L. I. Aftanas, N. V. Lotova, V. I. Koshkarov, V. L. Pokrovskaja, S. A. Popov, and V. P. Makhnev. Non-linear analysis of emotion EEG: calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neurosci Lett*, 226(1):13–6, 1997.
- [4] A. M. Albano, J. Muench, C. Schwartz, A. I. Mees, and P. E. Rapp. Singular-value decomposition and the Grassberger-Procaccia algorithm. *Physical Review A*, 38(6):3017–3026, 1988.
- [5] M. Arnold, W. H. Miltner, H. Witte, R. Bauer, and C. Braun. Adaptive AR modeling of nonstationary time series by means of Kalman filtering. *IEEE Trans Biomed Eng*, 45(5):553–62, 1998.
- [6] M. Arnold, H. Witte, and C. Schelenz. Time-variant investigation of quadratic phase couplings caused by amplitude modulation in electroencephalic burst-suppression patterns. *J Clin Monit Comput*, 17(2):115–23, 2002.
- [7] American Sleep Disorder Association. EEG arousal: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorder Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. *Sleep*, Sleep 15:174–175, 1992.

- [8] S. Assous, A. Humeau, M. Tartas, P. Abraham, and J. P. L'Huillier. S-transform applied to laser doppler flowmetry reactive hyperemia signals. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(6):1032–7, 2006.
- [9] A. Babloyantz, J.M. Salazar, and C. Nicolis. Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys Lett A*, 111:152–156, 1985.
- [10] P. Bach-y Rita and W. Kerckel S. Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn Sci*, 7(12):541–6, 2003.
- [11] T. P. Barnett, L. C. Johnson, P. Naitoh, N. Hicks, and C. Nute. Bispectrum analysis of electroencephalogram signals during waking and sleeping. *Science*, 172(981):401–2, 1971.
- [12] R. Bauer, M. Schwab, R. M. Abrams, J. Stein, and K. J. Gerhardt. Electrocortical and heart rate response during vibroacoustic stimulation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 177(1):66–71, 1997.
- [13] A. M. Bianchi, L. T. Mainardi, and S. Cerutti. Time-frequency analysis of biomedical signals. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 22(3):215–230, 2000.
- [14] M. S. Blumberg, K. A. Karlsson, A. M. Seelke, and E. J. Mohns. The ontogeny of mammalian sleep: a response to Frank and Heller (2003). *J Sleep Res*, 14(1):91–8, 2005.
- [15] J. Broecker, U. Parlitz, and M. Ogorzalek. Nonlinear noise reduction. *Proc IEEE*, 90:898–918, 2002.
- [16] A. Bruns. Fourier-, Hilbert- and Wavelet-based signal analysis: are they really different approaches? *Journal of Neuroscience Methods*, 137:321–332, 2004.
- [17] A. Bruns and R. Eckhorn. Task-related coupling from high- to low-frequency signals among visual cortical areas in human subdural recordings. *Int J Psychophysiol*, 51(2):97–116, 2004.
- [18] T. H. Bullock, J. Z. Achimowicz, R. B. Duckrow, S. S. Spencer, and V. J. Iragui-Madoz. Bicoherence of intracranial EEG in sleep, wakefulness and seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(6):661–78, 1997.
- [19] C. Carmeli, M. G. Knyazeva, G. M. Innocenti, and O. De Feo. Assessment of EEG synchronization based on state-space analysis. *Neuroimage*, 25(2):339–54, 2005.



- [20] R. Carmona, W. L. Hwang, and B. Torresani. *Practical time-frequency analysis*, volume 9 of *Wavelet analysis and its application*. Academic Press, San Diego, 1998.
- [21] D. B. Chorlian, B. Porjesz, and H. Begleiter. Amplitude modulation of gamma band oscillations at alpha frequency produced by photic driving. *Int J Psychophysiol*, 61(2):262–78, 2006.
- [22] L. Curzi-Dascalova, P. Peirano, and E. Christova. Respiratory characteristics during sleep in healthy small-for-gestational age newborns. *Pediatrics*, 97(4):554–9, 1996.
- [23] A. Doering, H. Jager, H. Witte, M. Galicki, C. Schelenz, M. Specht, K. Reinhart, and M. Eiselt. Adaptable preprocessing units and neural classification for the segmentation of EEG signals. *Methods Inf Med*, 38(3):214–24, 1999.
- [24] G. Dummermuth and T. Gasser. Computation of EEG Bi-Spectra. *Computer Programs in Biomedicine*, 8(3-4):235–242, 1978.
- [25] J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst, D. Ruelle, and S. Ciliberto. Lyapunov exponents from a time series. *Phys Rev A*, 34:4971–4979, 1986.
- [26] J. P. Eckmann and D. Ruelle. Ergodic-theory of chaos and strange attractors. *Reviews of Modern Physics*, 57(3):617–656, 1985.
- [27] M. Eiselt, L. Curzi-Dascalova, C. Leffler, and E. Christova. Sigh-related heart rate changes during sleep in premature and full-term newborns. *Neuropediatrics*, 23(6):286–91, 1992.
- [28] M. Eiselt, M. Schendel, H. Witte, J. Dorschel, L. Curzi-Dascalova, A. M. D’Allest, and U. Zwiener. Quantitative analysis of discontinuous EEG in premature and full-term newborns during quiet sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5):528–34, 1997.
- [29] M. Eiselt, J. Schindler, M. Arnold, H. Witte, U. Zwiener, and J. Frenzel. Functional interactions within the newborn brain investigated by adaptive coherence analysis of EEG. *Neurophysiol Clin*, 31(2):104–13, 2001.
- [30] C. E. Elger, G. Widman, R. Andrzejak, M. Dimpelmann, J. Arnhold, P. Grassberger, and K. Lehnertz. Value of nonlinear time series analysis of the EEG in neocortical epilepsies. *Adv Neurol*, 84:317–30, 2000.

- [31] J. Fell, J. Roeschke, K. Mann, and C. Schaffner. Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98(5):401–10, 1996.
- [32] R. Ferri, L. Parrino, A. Smerieri, M. G. Terzano, M. Elia, S. A. Musumeci, S. Pettinato, and C. J. Stam. Non-linear EEG measures during sleep: effects of the different sleep stages and cyclic alternating pattern. *Int J Psychophysiol*, 43(3):273–86, 2002.
- [33] M. Feucht, U. Moller, H. Witte, K. Schmidt, M. Arnold, F. Benninger, K. Steinberger, and M. H. Friedrich. Nonlinear dynamics of 3 hz spike-and-wave discharges recorded during typical absence seizures in children. *Cereb Cortex*, 8(6):524–33, 1998.
- [34] A. M. Fraser and H. L. Swinney. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Physical Review A*, 33(2):1134–1140, 1986.
- [35] W. J. Freeman, B. C. Burke, and M. D. Holmes. Aperiodic phase re-setting in scalp EEG of beta-gamma oscillations by state transitions at alpha-theta rates. *Hum Brain Mapp*, 19(4):248–72, 2003.
- [36] K. J. Friston, L. Harrison, and W. Penny. Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4):1273–302, 2003.
- [37] R. Gagnon. Stimulation of human fetuses with sound and vibration. *Semin Perinatol*, 13(5):393–402, 1989.
- [38] R. J. Gajraj, M. Doi, H. Mantzaridis, and G. N. Kenny. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth*, 80(1):46–52, 1998.
- [39] J. B. Gao and Z. M. Zheng. Direct dynamical test for deterministic chaos and optimal embedding of a chaotic time-series. *Physical Review E*, 49(5):3807–3814, 1994.
- [40] G. B. Giannakis and J. M. Mendel. Cumulant-based order determination of non-gaussian ARMA models. *IEEE Trans ASSP*, 38:1411–1421, 1990.
- [41] M. Goulding. How early is firing required for wiring? *Neuron*, 43(5):601–3, 2004.
- [42] P. Grassberger and I. Procaccia. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9:189–208, 1983.

- [43] P. Grassberger and I. Procaccia. An optimized box-assisted algorithm for fractal dimension. *Phys Lett A*, 148:63–68, 1990.
- [44] G. Grieszbach, B. Schack, P. Putsche, E. Bareshova, and J. Bolten. Dynamic description of stochastic signal by adaptive momentary power and momentary frequency estimation and its application in analysis of biological signals. *Med Biol Eng Comput*, 32(6):632–7, 1994.
- [45] C. Gruenling, M. Ligges, R. Huonker, M. Klingert, H. J. Mentzel, R. Rzanny, W. A. Kaiser, H. Witte, and B. Blanz. Dyslexia: the possible benefit of multimodal integration of fMRI- and EEG-data. *Journal of Neural Transmission*, 111(7):951–969, 2004.
- [46] J. W. Havstad and C. Ehlers. Attractor dimension of nonstationary dynamical systems from small data sets. *Phys Rev A*, 39:845–853, 1989.
- [47] M. Helbig. *Entwicklung zeitvarianter Verfahren der Bispektral- und Bikohaerenzanalyse zur Detektion und Quantifizierung transientser quadratischer Phasenkopplungen*. PhD thesis, Technische Universitaet Ilmenau, 2007.
- [48] M. Helbig, K. Schwab, L. Leistritz, M. Eiselt, and H. Witte. Analysis of time-variant quadratic phase couplings in the trace alternant EEG by recursive estimation of 3rd-order time-frequency distributions. *J Neurosci Methods*, 157(1):168–77, 2006.
- [49] W. E. Hoffman, F. T. Charbel, G. Edelman, and J. I. Ausman. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery*, 43(5):1050–3, 1998.
- [50] S. Holm. A simple sequentially rejective multiple testing procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6:65–70, 1979.
- [51] M. Horn and R. Vollandt. *Multiple Tests und Auswahlverfahren*. Biometrie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - Jena, 1995.
- [52] B. Horwitz and D. Poeppel. How can EEG/MEG and fMRI/PET data be combined? *Human Brain Mapping*, 17(1):1–3, 2002.
- [53] A. M. Huotari, M. Koskinen, K. Suominen, S. Alahuhta, R. Remes, K. M. Hartikainen, and V. Jantti. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *Br J Anaesth*, 92(1):18–24, 2004.

- [54] J. Jeong, J. H. Chae, S. Y. Kim, and S. H. Han. Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurophysiol*, 18(1):58–67, 2001.
- [55] D. Jordan, R. W. Miksad, and E. J. Powers. Implementation of the continuous wavelet transform for digital time series analysis. *Review of Scientific Instruments*, 68(3):1484–1494, 1997.
- [56] D. Jouvett-Mounier, L. Astic, and D. Lacote. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Developmental Psychobiology*, 2(4):216–39, 1970.
- [57] K. Judd. An improved estimator of dimension and some comments on providing confidence intervals. *Physica D*, 56:216–228, 1992.
- [58] S. Kalitzin, D. Velis, P. Suffczynski, J. Parra, and F. L. da Silva. Electrical brain-stimulation paradigm for estimating the seizure onset site and the time to ictal transition in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 116(3):718–28, 2005.
- [59] H. Kantz. A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series. *Phys Lett A*, 185:77–87, 1994.
- [60] Y. C. Kim and E. J. Powers. Digital bispectral analysis and its application to nonlinear wave interactions. *IEEE Trans Plasma Science*, 1:120–131, 1979.
- [61] B. Kleiner, P. J. Huber, and G. Dummermuth. Analysis of the interrelations between frequency bands of the EEG by means of the bispectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 27:693, 1969.
- [62] Z. J. Kowalik and T. Elbert. A practical methods for the measurments of the chaoticity of electric and magnetic brain activity. *Int J Bifurcation Chaos*, 5:475–490, 1995.
- [63] V. Krajca, I. Rottova, and S. Petranek. Adaptive segmentation of clinical EEG (initial experience). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70(1):5, 1988.
- [64] K. Krakow, P. J. Allen, L. Lemieux, M. R. Symms, and D. R. Fish. Methodology: EEG-correlated fMRI. *Adv Neurol*, 83:187–201, 2000.
- [65] J.M. Krueger and F. Obal. Sleep function. *Frontiers in Bioscience*, 8:511–519, 2003.

- [66] M. Le Van Quyen and A. Bragin. Analysis of dynamic brain oscillations: methodological advances. *Trends in Neurosciences*, 30(7):365–373, 2007.
- [67] M. Le Van Quyen, J. Foucher, J. Lachaux, E. Rodriguez, A. Lutz, J. Martinerie, and F. J. Varela. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J Neurosci Methods*, 111(2):83–98, 2001.
- [68] T. M. Lehmann, T. Aach, and H. Witte. Sensor, signal, and image informatics - state of the art and current topics. *Methods Inf Med*, 45 Suppl 1:57–67, 2006.
- [69] K. Lehnertz. Non-linear time series analysis of intracranial EEG recordings in patients with epilepsy—an overview. *Int J Psychophysiol*, 34(1):45–52, 1999.
- [70] K. Lehnertz, F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, C. Rieke, P. David, and C. E. Elger. Seizure prediction by nonlinear EEG analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 22(1):57–63, 2003.
- [71] T. Y. Li and J. A. Yorke. Period three implies chaos. *Am Math Monthly*, 82:985–992, 1975.
- [72] F. Lopes da Silva, W. Blanes, S. N. Kalitzin, J. Parra, P. Suffczynski, and D. N. Velis. Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*, 44 Suppl 12:72–83, 2003.
- [73] E. N. Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. *J Atmos Sci*, 20:130–141, 1963.
- [74] M Maekiranta. *EEG and BOLD-contrast fMRI in brain*. PhD thesis, Oulu University, 2004.
- [75] H. Malberg and W. Wolf. Technological innovations in information engineering demand sustained updating and upgrading in biosignal processing applications: a continual renaissance. *Biomedizinische Technik*, 52:3–4, 2007.
- [76] P Maragos. Non-linear signal processing. *IEEE Signal Processing Magazin*, 16(1):28–31, 1999.
- [77] D. A. McCormick and T. Bal. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci*, 20:185–215, 1997.
- [78] D. McGinty and R. Szymusiak. The sleep-wake switch: A neuronal alarm clock. *Nat Med*, 6(5):510–1, 2000.

- [79] B. Meffert and O. Hochmuth. *Werkzeuge der Signalverarbeitung*. Pearson Studium, München, 2004.
- [80] S. Micheloyannis, N. Flitzanis, E. Papanikolaou, M. Bourkas, D. Terzakis, S. Arvanitis, and C. J. Stam. Usefulness of non-linear EEG analysis. *Acta Neurol Scand*, 97(1):13–9, 1998.
- [81] J. D. Millan, F. Renkens, J. Mourino, and W. Gerstner. Noninvasive brain-actuated control of a mobile robot by human EEG. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(6):1026–33, 2004.
- [82] M. Mirmiran. The function of fetal/neonatal rapid eye movement sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2):13–22, 1995.
- [83] M. Mirmiran, R. B. Baldwin, and R. L. Ariagno. Circadian and sleep development in pre-term infants occurs independently from the influences of environmental lighting. *Pediatric Research*, 53(6):933–8, 2003.
- [84] E. Moeller, B. Schack, M. Arnold, and H. Witte. Instantaneous multivariate EEG coherence analysis by means of adaptive high-dimensional autoregressive models. *J Neurosci Methods*, 105(2):143–58, 2001.
- [85] E. Moeller, B. Schack, N. Vath, and H. Witte. Fitting of one model to multiple trials increases the time resolution of instantaneous coherence. *Biol Cybern*, 89(4):303–12, 2003.
- [86] B. Musizza, A. Stefanovska, P. V. McClintock, M. Palus, J. Petrovic, S. Ribaric, and F. F. Bajrovic. Interactions between cardiac, respiratory and EEG-delta oscillations in rats during anaesthesia. *J Physiol*, 580(Pt 1):315–26, 2007.
- [87] J. Muthuswamy and A. Sharma. A study of electroencephalographic descriptors and end-tidal concentration in estimating depth of anesthesia. *J Clin Monit*, 12(5):353–64, 1996.
- [88] J. Muthuswamy, D. L. Sherman, and N. V. Thakor. Higher-order spectral analysis of burst patterns in EEG. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46(1):92–9, 1999.
- [89] W. Nahm, G. Stockmanns, J. Petersen, H. Gehring, E. Konecny, H. D. Kochs, and E. Kochs. Concept for an intelligent anaesthesia EEG monitor. *Med Inform Internet Med*, 24(1):1–9, 1999.

- [90] E. Niedermeyer, D. L. Sherman, R. J. Geocadin, H. C. Hansen, and D. F. Hanley. The burst-suppression electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr*, 30(3):99–105, 1999.
- [91] J. G. Nijhuis, H. F. Prechtel, Jr. Martin, C. B., and R. S. Bots. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6(2):177–95, 1982.
- [92] L. Nikias and A. P. Petropulu. *Higher-order spectra analysis - a nonlinear signal processing framework*. Prentice Hall, New Jersey, 1993.
- [93] S. Noachtar, C. Binnie, J. Ebersole, F. Mauguiere, A. Sakamoto, and B. Westmoreland. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52:21–41, 1999.
- [94] G. Nolte, A. Ziehe, and K. R. Mueller. Noise robust estimates of correlation dimension and K2 entropy. *Phys Rev E*, 64, 2001.
- [95] T. Okai, S. Kozuma, N. Shinozuka, Y. Kuwabara, and M. Mizuno. A study on the development of sleep-wakefulness cycle in the human fetus. *Early Hum Dev*, 29(1-3):391–6, 1992.
- [96] A.R. Osborne and A. Provenzale. Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra. *Physica D*, 35:357–381, 1989.
- [97] G. Ottaviani, L. Maturri, B. Bruni, and A. M. Lavezzi. Sudden infant death syndrome gray zone disclosed only by a study of the brain stem on serial sections. *J Perinat Med*, 33(2):165–9, 2005.
- [98] N. Packard, J. Crutchfield, D. Farmer, and R. Shaw. Geometry from a time series. *Phys Rev Lett*, 45:712–715, 1980.
- [99] M. Palus. Nonlinearity in normal human EEG: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol Cybern*, 75(5):389–96, 1996.
- [100] J. Parra, S. N. Kalitzin, J. Iriarte, W. Blanes, D. N. Velis, and F. H. Lopes da Silva. Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain*, 126(Pt 5):1164–72, 2003.

- [101] K. Pfurtscheller, G. R. Muller-Putz, B. Urlesberger, J. Dax, W. Muller, and G. Pfurtscheller. Synchronous occurrence of EEG bursts and heart rate acceleration in preterm infants. *Brain Dev*, 27(8):558–63, 2005.
- [102] K. Pfurtscheller, G. R. Muller-Putz, B. Urlesberger, W. Muller, and G. Pfurtscheller. Relationship between slow-wave EEG bursts and heart rate changes in preterm infants. *Neurosci Lett*, 385(2):126–30, 2005.
- [103] J. P. M. Pijn, J. Van Neerven, A. Noest, and F. H. Lopes da Silva. Chaos or noise in EEG signals: dependence on state and brain site. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79:371–381, 1991.
- [104] C.R Pinnegar and L Mansinha. Time-local spectral analysis for non-stationary time series: The S-transform for noisy signals. *Fluctuation and Noise Letters*, 3(3):357–364, 2003.
- [105] C.R Pinnegar and L Mansinha. Time-local Fourier analysis with a scalable, phase-modulated analyzing function: the S-transform with a complex window. *Signal Processing*, 84:1167–1176, 2004.
- [106] J. D. Powell. Radial basis functions for multivariable interpolation: a review. In M. G. Cox, editor, *Algorithms for Approximation*. Clarendon Press, Oxford, 1987.
- [107] N. Pradhan and P. K. Sadasivan. The nature of dominant Lyapunov exponent and attractor dimension curves of EEG in sleep. *Comput Biol Med*, 26(5):419–28, 1996.
- [108] H. F. Prechtl. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res*, 76(2):185–212, 1974.
- [109] W. S. Pritchard, D. W. Duke, and K. K. Kriebel. Dimensional analysis of resting human EEG ii: Surrogate data testing indicates nonlinearity but no low-dimensional chaos. *Psychophysiology*, 32:486–491, 1995.
- [110] P. E. Rapp, A. M. Albano, T. I. Schmah, and L. A. Farwell. Filtered noise can mimic low-dimensional chaotic attractors. *Phys Rev E*, 47:2289–2297, 1993.
- [111] P. E. Rapp, I. D. Zimmermann, A. M. Albano, G. C. Deguzman, and N. N. Greenbaum. Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons. *Phys Lett*, 110:335–338, 1985.



- [112] A. Rechtschaffen. Current perspectives on the function of sleep. *Perspectives in Biology and Medicine*, 41(3):359–90, 1998.
- [113] N. Roche-Labarbe, F. Wallois, E. Ponchel, G. Kongolo, and R. Grebe. Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants. *Neuroimage*, 36(3):718–27, 2007.
- [114] J. Roeschke, J. Fell, and P. Beckmann. The calculation of the first positive Lyapunov exponent in sleep EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 86(5):348–52, 1993.
- [115] J. Roeschke, J. Fell, and P. Beckmann. Nonlinear analysis of sleep EEG in depression: calculation of the largest Lyapunov exponent. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 245(1):27–35, 1995.
- [116] J. Roeschke, K. Mann, and J. Fell. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int J Neurosci*, 75(3-4):271–84, 1994. Journal Article England.
- [117] H. P. Roffwarg, J. N. Muzio, and W. C. Dement. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152:604–619, 1966.
- [118] M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, and J. Kurths. Phase synchronization in driven and coupled chaotic oscillators. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I-Fundamental Theory and Applications*, 44(10):874–881, 1997.
- [119] M. T. Rosenstein, J. J. Collins, and C. J. De Luca. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D*, 65:117–134, 1993.
- [120] Y. Ruckebusch. Development of sleep and wakefulness in the foetal lamb. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32(2):119–28, 1972.
- [121] M. Saerkelae, S. Mustola, T. Seppanen, M. Koskinen, P. Lepola, K. Suominen, T. Juvonen, H. Tolvanen-Laakso, and V. Jantti. Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia. *Journal Clinical Monitoring and Computing*, 17(2):125–34, 2002.
- [122] D. Santana, M. Ramirez, and F. Ostrosky-Solis. Recent advances in rehabilitation technology: a review of the brain-computer interface. *Rev Neurol*, 39(5):447–50, 2004.
- [123] J. Sarnthein, H. D. Abarbanel, and H. Pockberger. Nonlinear analysis of epileptic activity in rabbit neocortex. *Biol Cybern*, 78(1):37–44, 1998.

- [124] T. Sauer, J. A. Yorke, and M. Casdagli. Embedology. *Journal of Statistical Physics*, 65(3-4):579–616, 1991.
- [125] B. Schack, N. Vath, H. Petsche, H. G. Geissler, and E. Moller. Phase-coupling of theta-gamma EEG rhythms during short-term memory processing. *Int J Psychophysiol*, 44(2):143–63, 2002.
- [126] B. Schack and S. Weiss. Quantification of phase synchronization phenomena and their importance for verbal memory processes. *Biol Cybern*, 92(4):275–87, 2005.
- [127] B. Schack, H. Witte, M. Helbig, C. Schelenz, and M. Specht. Time-variant non-linear phase-coupling analysis of EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst suppression period. *Clin Neurophysiol*, 112(8):1388–99, 2001.
- [128] A. Schloegl. *The electroencephalogram and the adaptive autoregressive model: theory and applications*. Shaker, Aachen, 2000.
- [129] K. Schmidt, M. Kott, T. Muller, H. Schubert, and M. Schwab. Developmental changes in the complexity of the electrocortical activity in foetal sheep. *J Physiol Paris*, 94(5-6):435–43, 2000. 0928-4257 Journal Article.
- [130] K. Schmidt, M. Schwab, R. M. Abrams, and H. Witte. Nonlinear analysis of the fetal ECoG: predictability and bispectral measures. *Theory in Biosciences*, 118(3-4):219–230, 1999.
- [131] B. Schultz, S. Kreuer, W. Wilhelm, U. Grouven, and A. Schultz. [the narcotrend monitor. development and interpretation algorithms]. *Anaesthesist*, 52(12):1143–8, 2003.
- [132] H. G. Schuster. *Deterministic Chaos: An Introduction*. Weinheim, New York, 1995.
- [133] K. Schwab, M. Eiselt, C. Schelenz, and H. Witte. Time-variant parametric estimation of transient quadratic phase couplings during electroencephalographic burst activity. *Methods of Information in Medicine*, 44(3):374–383, 2005.
- [134] K. Schwab, T. Groh, M. Schwab, and H. Witte. Time-variant analysis of nonlinear stability and bispectral measures to quantify the development of fetal sleep states. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1:1454–7, 2006.

- [135] K. Schwab, P. Putsche, M. Eiselt, M. Helbig, and H. Witte. On the rhythmicity of quadratic phase coupling in the trace alternant EEG in healthy neonates. *Neuroscience Letters*, 369(3):179–82, 2004.
- [136] M. Schwab, K. Schmidt, M. Roedel, T. Mueller, H. Schubert, M. A. Anwar, and P. W. Nathaniels. Non-linear changes of electrocortical activity after antenatal betamethasone treatment in fetal sheep. *J Physiol*, 531(Pt 2):535–43, 2001.
- [137] M. Schwab, K. Schmidt, H. Witte, and M. Abrams. Investigation of nonlinear ECoG changes during spontaneous sleep state changes and cortical arousal in fetal sheep. *Cereb Cortex*, 10(2):142–8, 2000.
- [138] M. Shen, F. H. Y. Chan, L. Sun, and P. J. Beadle. Parametric bispectral estimation of EEG signals in different functional states of the brain. *IEEE Proceedings-Science Measurement and Technology*, 147(6):374–377, 2000.
- [139] J. L. Shils, M. Litt, B. E. Skolnick, and M. M. Stecker. Bispectral analysis of visual interactions in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98(2):113–25, 1996.
- [140] J. M. Siegel. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063):1264–71, 2005.
- [141] J. C. Sigl and N. G. Chamoun. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*, 10(6):392–404, 1994.
- [142] T. Sinkjaer, M. Haugland, A. Inmann, M. Hansen, and K. D. Nielsen. Biopotentials as command and feedback signals in functional electrical stimulation systems. *Med Eng Phys*, 25(1):29–40, 2003.
- [143] J. E. Skinner, M. Molnar, and C. Tomberg. The point correlation dimension: performance with nonstationary surrogate data and noise. *Integr Physiol Behav Sci*, 29(3):217–234, 1994.
- [144] C. J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, 116(10):2266–301, 2005.
- [145] C. J. Stam, B. Jelles, H. A. Achtereekte, J. H. van Birgelen, and J. P. Slaets. Diagnostic usefulness of linear and nonlinear quantitative EEG analysis in Alzheimer’s disease. *Clin Electroencephalogr*, 27(2):69–77, 1996.

- [146] M. Steriade, F. Amzica, and D. Contreras. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90(1):1–16, 1994. 0013-4694 (Print) Journal Article.
- [147] M. Steriade, D. Contreras, F. Amzica, and I. Timofeev. Synchronization of fast (30-40 hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci*, 16(8):2788–808, 1996. Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov't United states the official journal of the Society for Neuroscience.
- [148] R.G. Stockwell. S-transform analysis of gravity wave activity from a small scale network of airglow imagers. *PhD Thesis, Faculty of Graduate Studies, University of Western Ontario, London, Ontario*, 1999.
- [149] P. Stoica, T. Soderstrom, and B. Friedlander. Optimal instrumental variable estimates of the AR parameters of an ARMA process. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 30(11):1066–1074, 1985.
- [150] A. Swami. *System identification using cumulants*. Thesis, University of Southern California, 1988.
- [151] A. Swami and J. M. Mendel. Lattice algorithms for recursive instrumental variable methods. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 10(2-3):177–212, 1996.
- [152] H. H. Szeto and D. J. Hinman. Prenatal development of sleep-wake patterns in sheep. *Sleep*, 8(4):347–55, 1985.
- [153] H. H. Szeto, T. D. Vo, G. Dwyer, M. E. Dogramajian, M. J. Cox, and G. Senger. The ontogeny of fetal lamb electrocortical activity: a power spectral analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 153(4):462–6, 1985.
- [154] F. Takens. Detecting strange attractors in turbulence. In D. Rand and L.S. Young, editors, *Dynamical systems in turbulence*, pages 366–381. springer, New York, 1981.
- [155] C. Tallon-Baudry, O. Bertrand, C. Delpuech, and J. Pernier. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 hz visual responses in human. *J Neurosci*, 16(13):4240–9, 1996.

- [156] S. Tamm, D. Moller, and R. Bosel. Time-frequency analysis of EEG data from a perspective-taking task using S-transform. *Journal of Psychophysiology*, 18(4):226–226, 2004.
- [157] P.A. Tass, M.G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. Pikovsky, J. Volkmann, A. Schnitzler, and H.J. Freund. Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography. *Physical Review Letters*, 81:3291–3294, 1998.
- [158] N. V. Thakor and S. Tong. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng*, 6:453–95, 2004.
- [159] J. Theiler. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Phys Rev A*, 34:2427–2432, 1986.
- [160] J. Theiler. Effizient algorithm for estimating the correlation dimension from a set of discrete points. *Phys Rev A*, 36:4456–4462, 1987.
- [161] J. Theiler. On the evidence for low-dimensional chaos in an epileptic electroencephalogram. *Phys Lett A*, 196:335–341, 1995.
- [162] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, and J. D. Farmer. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, 58:77–94, 1992.
- [163] J. Theiler and P. E. Rapp. Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98(3):213–22, 1996.
- [164] A. Tzabazis, H. Ihmsen, M. Schywalsky, and H. Schwilden. EEG-controlled closed-loop dosing of propofol in rats. *Br J Anaesth*, 92(4):564–9, 2004.
- [165] G. Widman, K. Lehnertz, P. Jansen, M. Meyer, W. Burr, and C. E. Elger. A fast general purpose algorithm for the computation of auto- and cross-correlation integrals from single channel data. *Physica D*, 121:65–74, 1998.
- [166] M. Winterhalder, B. Schelter, W. Hesse, K. Schwab, L. Leistritz, D. Klan, R. Bauer, J. Timmer, and H. Witte. Comparison of linear signal processing techniques to infer directed interactions in multi-variate neural systems. *Signal Processing*, 85:2137–2160, 2005.

- [167] H. Witte, P. Putsche, K. Schwab, M. Eiselt, M. Helbig, and T. Suesse. On the spatio-temporal organisation of quadratic phase-couplings in 'trace alternant' EEG pattern in full-term newborns. *Clinical Neurophysiology*, 115(10):2308–15, 2004.
- [168] H. Witte and B. Schack. Quantification of phase coupling and information transfer between electroencephalographic (EEG) signals. *Theory Biosci.*, 122:361–381, 2003.
- [169] H. Witte, B. Schack, M. Helbig, P. Putsche, C. Schelenz, K. Schmidt, and M. Specht. Quantification of transient quadratic phase couplings within EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst-suppression period. *J Physiol Paris*, 94(5-6):427–34, 2000.
- [170] H. Witte, C. Schelenz, M. Specht, H. Jager, P. Putsche, M. Arnold, L. Leistritz, and K. Reinhart. Interrelations between EEG frequency components in sedated intensive care patients during burst-suppression period. *Neuroscience Letters*, 260(1):53–56, 1999.
- [171] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, and J. A. Vastano. Determining Lyapunov exponents from a time-series. *Physica D*, 16(3):285–317, 1985.
- [172] S. Wolter, C. Friedel, K. Bohler, U. Hartmann, W. J. Kox, and M. Hensel. Presence of 14hz spindle oscillations in the human EEG during deep anesthesia. *Clin Neurophysiol*, 117(1):157–68, 2006.
- [173] A. Yli-Hankala, H. Heikkila, A. Varri, and V. Jantti. Correlation between EEG and heart rate variation in deep enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 34(2):138–43, 1990.
- [174] A. Yli-Hankala and V. Jantti. EEG burst-suppression pattern correlates with the instantaneous heart rate under isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 34(8):665–8, 1990.
- [175] J. W. Zhang, C. X. Zheng, and A. Xie. Bispectrum analysis of focal ischemic cerebral EEG signal using third-order recursion method. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47(3):352–9, 2000.
- [176] X. S. Zhang, R. J. Roy, and E. W. Jensen. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48(12):1424–33, 2001.

# Eidstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Herr PD Dr. med. habil M. Eiselt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich-Schiller-Universität Jena) - Bereitstellung der EEG Daten der Neugeborenen
2. Herr PD Dr. med. habil M. Schwab (Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena) - Bereitstellung der fetalen EEG Daten
3. Herr Dr. med. C. Schelenz (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena) - Bereitstellung der EEG Daten der Intensivtherapiepatienten.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalte der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zu Folge hat.

Jena, den .....

.....

(Karin Schwab)

# Thesen

1. Das menschliche EEG ist ein hochkomplexes, sehr wahrscheinlich nichtlineares Signal, das mit Methoden der linearen Signalanalyse nicht vollständig beschrieben werden kann. Deshalb werden immer häufiger nichtlineare Verfahren, z. B. für die Quantifizierung der nichtlinearen Stabilität (z. B. über den größten Lyapunovexponenten LLE) und der Komplexität (z. B. über die Korrelationsdimension KD) sowie für die Quantifizierung von quadratischen Phasenkopplungen (z. B. über die Bispektralanalyse) in der EEG-Analyse angewandt.
2. Maße der nichtlinearen Stabilität quantifizieren die theoretische Vorhersagbarkeit eines Signales. Die Bispektralanalyse detektiert und analysiert das Auftreten von quadratischen Phasenkopplungen (QPC) zwischen einzelnen Frequenzkomponenten eines Signals.
3. Die bisher verwendeten nichtlinearen Verfahren setzen meist die Stationarität des zu untersuchenden Signals voraus. Zur Analyse von kortikaler Aktivierungs- und Deaktivierungsmustern sind jedoch zeitvariante Verfahren notwendig, die in der Lage sind, Änderungen der untersuchten Signaleigenschaften über die Zeit darzustellen. Sie sollten rekursiv berechenbar sein und eine hinreichende Zeitauflösung (bzw. Zeit-Frequenz-Auflösung) aufweisen.
4. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung zweier zeitvarianter nichtlinearer Verfahren (1) zur Quantifizierung der nichtlinearen Stabilität und (2) zur Detektion und Quantifizierung von QPC. Die Parameter dieser Verfahren sollten optimiert und mittels Simulationen und realer Daten getestet werden.
5. Ausgangspunkt der methodischen Entwicklung für Verfahren (1) war die zeitinvariante Schätzung des LLE nach dem Algorithmus von Wolf. Dieser wurde zu einer punktwisen Schätzung des LLE weiterentwickelt. Die Optimierung der Parameter Datenlänge, Einbettungsdimension, Zeitverzögerung und Entwicklungszeit wurde mittels Simulationen und realer Daten vorgenommen. Das Vorhandensein von nichtlinearen Eigenschaften wurde mittels eines Nichtlinearitätstestes unter Nutzung surrogater Daten (Anpassung eines linearen AR-Modells, "random shuffling") gezeigt.
6. Ausgangspunkt der methodischen Entwicklung für Verfahren (2) war die zeitinvariante, parametrische Schätzung der Bispektrums (BS). Dabei erfolgt die Schätzung des Bispektrums über die Übertragungsfunktion eines AR-Modells. Für eine zeitvariante Schätzung



des BS ist aber eine zeitvariante Schätzung von AR-Parametern unter Berücksichtigung von Momenten höherer Ordnung nötig. Dazu wurde der so genannte "recursive instrumental variable"-Algorithmus von Swami genutzt und auf die Untersuchung von mehrfach auftretenden Ereignissen (Realisierungen) angepasst. Die Optimierung der Parameter Modellordnung und "forgetting factor" erfolgte in einen zweidimensionalen Ansatz. Grundlage dafür waren datengetriebene Simulationen.

7. Beide Verfahren wurden mit der Zielstellung entwickelt, unterschiedliche nichtlineare Signaleigenschaften zeitvariant analysieren zu können. Der Einsatz beider Verfahren für die Analyse von EEG- bzw. ECoG-Mustern erbrachte dementsprechend komplementäre Ergebnisse. Diese wurden im Sinne eines kritischen Methodenvergleichs mit Ergebnissen verglichen, die mittels Standardanalyseverfahren erzielt worden sind. Es wurden fetale ECoG-Schlafmuster mit und ohne Beeinflussung durch eine vibroakustische Stimulation (VAS), Burst-Interburst-Muster (BIM) des Neugeborenen-EEGs im ruhigen Schlaf und elektroenzephalographische Burst-Suppression-Muster (BSM) sedierter Patienten untersucht.
8. Durch die nichtlineare Analyse des fetalen ECoGs konnte das Auftreten zyklischer ECoG-Aktivität schon ab einem sehr frühen Gestationsalter gezeigt werden. Dies trägt wesentlich zum Grundverständnis der zeitlichen Abfolge der Entwicklung charakteristischer Schlafstadien bei. Im ECoG während VAS konnte eine Arousalreaktion während des NREM-Schlafes gezeigt und der Zeitverlauf der nichtlinearen Stabilität des ECoGs während der durch VAS induzierten kortikalen Aktivierung quantifiziert werden. Die Untersuchung des neonatalen EEGs während des Auftretens von BIM erbrachte den Nachweis eines 10-Sekunden-Rhythmus im QPC-Verlauf. Im EEG der sedierten Patienten konnten hohe QPC-Werte während des Burst-Musters im BSM detektiert und zeitvariant quantifiziert werden.
9. Die gemeinsame Anwendung beider nichtlinearer Verfahren konnte dabei entscheidend zum neurowissenschaftlichen Erkenntnisgewinn beitragen.
10. Der Schwerpunkt der zukünftigen Weiterentwicklung der Methoden wird darin liegen, sie für die Analyse hochdimensionaler Daten anzupassen und sie als methodische Grundlage für Verfahren der zeitvarianten Kopplungsanalyse zu nutzen.