

# Integration von Kern-Methoden in das medizinische Monitoring

Vom Fachbereich Ingenieurwissenschaften

der Universität Duisburg-Essen

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktor-Ingenieurin

genehmigte Dissertation

von

Daniela Lücke-Janssen

aus Georgsmarienhütte

Referent: Prof. Dr.-Ing. Hans-Dieter Kochs

Koreferent: Prof. Dr. Wolfgang Hoepfner

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2008



# Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei den vielen Menschen bedanken, die mich im Entstehungs- und Entwicklungsprozess dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr.-Ing. H.-D. Kochs, Leiter des Fachgebiets Informationslogistik der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Duisburg-Essen (Campus Duisburg), für seine fachliche und wissenschaftliche Betreuung der Arbeit sowie die Übernahme des Hauptreferates.

Herrn Prof. Dr. W. Hoepfner, Leiter des Fachgebiets Wissensbasierte und natürlichsprachliche Systeme der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Duisburg-Essen (Campus Duisburg), für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. med., Dipl.-Phys. E.F. Kochs, Leiter der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die gute Zusammenarbeit in dieser Forschungs Kooperation.

Frau Dr.-Ing. Dipl.-Inform. G. Stockmanns, wissenschaftliche Assistentin im Fachgebiet Informationslogistik der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Duisburg-Essen (Campus Duisburg) und Leiterin des Projektes „Neuromonitoring“, in dessen Rahmen die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit durchgeführt werden konnten, für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit, ihren guten Rat und ihre konstruktive Kritik.

Herrn PD Dr. G. Schneider, Oberarzt an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und Leiter der klinischen Studien, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, für die gute Zusammenarbeit in dieser Forschungs Kooperation.

Weiter möchte ich mich ganz herzlich bei den wissenschaftlichen und nichtwissenschaftlichen Mitarbeitern, Hilfskräften, Studien- und Diplomarbeitern dieser Forschungs Kooperation, die die Untersuchungen dieser Arbeit kollegial unterstützt haben,

für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken. Dies sind an der Universität Duisburg Essen und der Technischen Universität München in alphabetischer Reihenfolge Dipl.-Ing. Henry Arenbeck, Faten Chakroun, Dipl.-Ing. Michael Gallinat, Dipl.-Inform. Thomas Günther, Dipl.-Ing. Thomas Hensel, Dipl.-Ing. Andreas Hock, Dr. Uri Iurgel, Dipl.-Math Denis Jordan, Katja Kehl, Dipl.-Ing. Christian Kocks, Dipl.-Ing. Dirk Kucsera, Dr.-Ing. Dipl.-Inform. Philipp Limbourg, Dipl.-Ing. Karen Agüero Meza, Dr. rer. nat. Michael Ningler, Dipl.-Ing. Adem Omerovich, Dr.-Ing. Dipl.-Inform. Jörg Petersen, Dipl.-Ing. Michael Rumianek, Dipl.-Ing. Victor Schmetan, Dipl.-Ing. Kirsten Simons, Manthos Spanos, alle in München an den klinischen Studien beteiligten Anästhesisten und das PROVEN-Netzwerk der Universität Duisburg-Essen.

Ein ganz besonderer Dank geht dabei an Dipl.-Ing. Michael Gallinat für seine - nahezu - unermüdliche Hilfsbereitschaft, die Extraktion - fast - unendlich vieler AEP-Datensätze und die immer aufmunternden Worte. Auch ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Dipl.-Ing. Thomas Hensel für das kritische Hinterfragen und Diskutieren, das meine Arbeit sehr voran gebracht hat.

Ein weiterer ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Dipl.-Ing. Kirsten Simons und Dr. Regina E. Moritz, für die motivierenden und produktiven gemeinsamen Stunden, in denen unsere Dissertationen Stück für Stück gediehen sind.

Ein ebenso großes und herzliches Dankeschön gilt meiner Familie, d. h. meinem Mann, meinen Eltern und Schwiegereltern, meinem Bruder und meiner Schwägerin sowie meinen Großeltern und vielen mehr, deren Glaube an den Erfolg dieser Arbeit unumstößlich war.

Danke

Osnabrück, September 2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>III</b>
<b>Formelzeichen und Abkürzungen</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Motivation und Zielsetzung .....	1
1.2 Gliederung der Arbeit .....	3
<b>2 Medizinisches Monitoring</b> .....	<b>4</b>
2.1 Einführung in das medizinische Monitoring .....	4
2.2 Grundlagen des Narkosemonitorings .....	5
2.2.1 Elektroenzephalogramm .....	8
2.2.2 Akustisch evozierte Potentiale .....	10
<b>3 Grundlagen der Kern-Methoden</b> .....	<b>14</b>
3.1 Prinzipien der Kern-Methoden .....	14
3.2 Support-Vektor-Maschinen .....	17
3.2.1 Lineare Support-Vektor-Maschinen .....	18
3.2.2 Nicht-lineare Support-Vektor-Maschinen .....	22
3.2.3 Randbegrenzung mit Fehlern .....	25
3.2.4 Strukturelle Risiko-Minimierung .....	26
3.2.5 Probabilistische Support-Vektor-Maschinen .....	31
3.3 Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse .....	33
3.3.1 Lineare Hauptkomponentenanalyse .....	34
3.3.2 Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse .....	36
<b>4 Kern-Methoden im medizinischen Monitoring</b> .....	<b>43</b>
4.1 Beispiel-Anwendungen von Kern-Methoden .....	43
4.2 Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden .....	50

<b>5</b>	<b>Umsetzung des Konzeptes</b> . . . . .	<b>55</b>
5.1	Implementation der Indikator-Entwicklung mit SVM . . . . .	55
5.1.1	SVM-Indikator-Entwicklung: Training . . . . .	56
5.1.2	SVM-Indikator-Entwicklung: Test . . . . .	58
5.1.3	SVM-Indikator-Entwicklung: Beurteilung . . . . .	59
5.1.4	Gitter-Suche - Die Funktion „GridSearch“ . . . . .	60
5.1.5	Kreuzvalidierung - Die Funktion „Teile“ . . . . .	61
5.1.6	Erstellen eines Modells - Die Funktion „Train“ . . . . .	62
5.1.7	Erstellen von Indikatoren - Die Funktion „Test“ . . . . .	63
5.1.8	Bewerten eines Indikators - Die Funktion „Beurteilung“ . . . . .	63
5.2	Implementation der Indikator-Entwicklung mit KPCA . . . . .	64
5.2.1	KPCA-Indikator-Entwicklung: Training . . . . .	64
5.2.2	KPCA-Indikator-Entwicklung: Test . . . . .	66
5.2.3	KPCA-Indikator-Entwicklung: Beurteilung . . . . .	66
5.2.4	Die Funktion „GridSearch“ bei der KPCA . . . . .	66
5.2.5	Die Funktion „Train“ bei der KPCA . . . . .	67
5.2.6	Die Funktion „Test“ bei der KPCA . . . . .	67
5.3	Qualitätsmaße zur Beurteilung der Indikatoren . . . . .	68
5.3.1	Klassifikation und Reklassifikation . . . . .	68
5.3.2	Vorhersagewahrscheinlichkeit . . . . .	70
5.3.3	Monotonie-Untersuchung . . . . .	70
5.4	Klinische Daten . . . . .	71
5.4.1	Trainings-Daten . . . . .	72
5.4.2	Test-Daten . . . . .	76
<b>6</b>	<b>Anwendung der Kern-Methoden im Narkosemonitoring</b> . . . . .	<b>80</b>
6.1	Signalerfassung und -verarbeitung . . . . .	81
6.2	Berechnung der AEP- und EEG-Signal-Parameter . . . . .	84
6.3	Voruntersuchungen . . . . .	88
6.3.1	SVM-Indikator-Entwicklung mit AEP-Signal-Parametern . . . . .	88
6.3.2	Eignung verschiedener Trainings-Datensätze . . . . .	91
6.3.3	Multiklassen-SVM basierend auf AEP-Signal-Parametern . . . . .	93
6.3.4	KPCA-Indikator-Entwicklung mit AEP-Signal-Parametern . . . . .	94
6.4	Indikator-Entwicklung . . . . .	95
6.4.1	Training von SVM-Modellen . . . . .	97
6.4.2	Beurteilung der SVM-Indikatoren . . . . .	99
6.4.3	Training von KPCA-Modellen . . . . .	105
6.4.4	Beurteilung der KPCA-Indikatoren . . . . .	107

---

6.4.5	Beurteilung der Indikatoren in Form einzelner Signal-Parameter . . . . .	113
6.4.6	Beurteilung weiterer Indikatoren . . . . .	116
6.4.7	Gesamtergebnis . . . . .	118
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick . . . . .</b>	<b>120</b>
<b>Anhang</b>	<b>. . . . .</b>	<b>124</b>
A	Beispiele technischer Verfahren im medizinischen Monitoring . . . . .	124
B	Ergänzende Gleichungen zu den Grundlagen der Kern-Methoden . . . . .	126
B.1	Zum dualen Problem einer linearen SVM . . . . .	126
B.2	Zum dualen Problem einer linearen SVM mit Soft-Margin . . . . .	126
B.3	Zentrieren von Daten im höher dimensional Raum bei der KPCA . . . . .	128
C	Weitere Algorithmen zur Umsetzung des Konzeptes . . . . .	130
D	Beispiel-Berechnung der Rangzahlen der Spearman-Korrelation . . . . .	136
E	Zusätzliche Informationen zur Signal-Parameter-Berechnung . . . . .	137
E.1	EEG-Signal-Parameter . . . . .	137
E.2	AEP-Signal-Parameter . . . . .	141
E.3	AEP- und EEG-Signal-Parameter-Gruppen . . . . .	143
E.4	EEG- und AEP-Signal-Parameter-Kombinationen . . . . .	145
F	Tabellen zu den Ergebnissen der Indikator-Entwicklung . . . . .	147
F.1	Ergebnisse des SVM-Trainings . . . . .	147
F.2	Ergebnisse des KPCA-Trainings . . . . .	148
	<b>Literaturverzeichnis . . . . .</b>	<b>149</b>

# Formelzeichen und Abkürzungen

## Funktionen und Operatoren

$A(f)$	EEG-Amplitudenspektrum
$E(N_{sp})$	Erwartungswert der Wahrscheinlichkeit eines Testfehlers (SVM)
$E(P(R))$	Erwartungswert der Wahrscheinlichkeit eines Testfehlers (SVM)
exp	Exponentialfunktion
$f(\vec{x}_i)$	Entscheidungsfunktionen, die die Trainingsvektoren $\vec{x}_i$ voneinander trennt und die im Trainingsprozess bestimmt wird (SVM)
$g(\vec{x})$	Ebenengleichung der Hyperebene (SVM)
$h(\vec{x})$	Entscheidungsfunktion für einen zu klassifizierenden Vektor bzw. Punkt $\vec{x}$ (SVM)
$k(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$	Kern-Funktion (KPCA, SVM)
ld	Logarithmus Dualis
ln	Logarithmus Naturalis
$L(\vec{n}, b, \vec{\alpha})$	Duales Problem (SVM)
$\Phi(\vec{x})$	Nicht-lineare Abbildung $\Phi(\vec{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n'}$ mit $n' \gg n$ eines Vektors $\vec{x}$ (KPCA, SVM)
$\tilde{\Phi}(\vec{x})$	Zentrierter Vektor $\vec{x}$ in $\mathbb{R}^{n'}$ (KPCA)
$P(f)$	EEG-Leistungsspektrum
$P(N, n')$	Wahrscheinlichkeit im Theorem von Cover (KPCA, SVM)
$p_P(f)$	Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, berechnet aus dem EEG-Leistungsspektrum $P(f)$
$r(\vec{x})$	Abstand eines Vektors bzw. Punktes $\vec{x}$ von der Hyperebene (SVM)
$S(t)$	Amplitude des Samples mit der Samplenummer t
sign	Vorzeichen
$\Theta(h, N, \eta)$	Vertrauensfunktion der strukturellen Risiko-Minimierung (SVM)
tanh	Tangens Hyperbolicus
$\underline{X}^T$	Transponierte $\underline{X}^T \in \mathbb{R}^{N \times n}$ der Matrix $\underline{X} \in \mathbb{R}^{n \times N}$



$\vec{x}^T$	Transponierte $\vec{x}^T \in \mathbb{R}^{1 \times n}$ des Vektors $\vec{x} \in \mathbb{R}^{n \times 1}$
$\vec{x}_i \cdot \vec{x}_j^T$	Tensorprodukt der Vektoren $\vec{x}_i$ und $\vec{x}_j$ mit $\vec{x}_i, \vec{x}_j \in \mathbb{R}^n$
$\vec{x}_i^T \cdot \vec{x}_j$	Skalarprodukt der Vektoren $\vec{x}_i$ und $\vec{x}_j$ mit $\vec{x}_i, \vec{x}_j \in \mathbb{R}^n$

**Indizierungen**

$i$	Laufindex, $i = 1, 2, \dots, N$ (KPCA, SVM)
$i_{WK}$	Laufindex, $i_{WK} = 1, 2, \dots, N_{WK}$
$j$	Laufindex, $j = 1, 2, \dots, N$ (KPCA, SVM)
$k$	Laufindex, $k = 1, 2, \dots, n$ (KPCA)
$k'$	Laufindex, $k' = 1, 2, \dots, n'$ (KPCA)
$l$	Laufindex, $l = 1, 2, \dots, N$ (KPCA)
$m$	Laufindex, $m = q, q + 1, \dots, N$ (KPCA)
$q$	Index des ersten Eigenwerts $\delta' > 0$ (KPCA)
$s$	Laufindex, $s = 1, 2, \dots, N$ (KPCA)
$t$	Laufindex, $t = 1, 2, \dots, N$ (KPCA)

**Mengen**

$\mathbb{R}$	Menge der reellen Zahlen
--------------	--------------------------

**Skalare Größen**

$\alpha_i$	Lagrange-Multiplikator des Trainingsvektors $\vec{x}_i$ (SVM)
$A$	Parameter der Sigmoidfunktion einer pSVM (SVM)
$\beta_k$	Eigenwert zum Eigenvektor $\vec{v}_k$ (KPCA)
$\beta'_{k'}$	Eigenwert zum Eigenvektor $\vec{v}'_{k'}$ (KPCA)
$B$	Parameter der Sigmoidfunktion einer pSVM (SVM)
$b$	Bias der Hyperebene (SVM)
$C$	Konstante des Kostenterms (SVM)
$c_s$	(Rang-)Korrelationskoeffizient der Spearman-Korrelation
$coef$	Koeffizient, Kern-Parameter einer sigmoiden oder einer polynomialen Kern-Funktion (KPCA, SVM)
$CR$	Klassifikationsrate
$\delta$	Halbe Breite des SVM-Bandes bzw. Abstand zwischen Rand und Hyperebene (SVM)
$\delta'$	Eigenwert zum Eigenvektor $\vec{\rho}'$ (KPCA)
$\tilde{\delta}$	Eigenwert zum Eigenvektor $\tilde{\vec{\rho}}$ (KPCA)
$d$	Breite des Bandes (SVM)
$deg$	Degree, Kern-Parameter einer polynomialen Kern-Funktion (KPCA,

	SVM)
$\eta$	Wahrscheinlichkeit bei der strukturellen Risiko-Minimierung (SVM)
$\varepsilon_i$	Lagrange-Multiplikator des Trainingsvektors $\vec{x}_i$ einer Soft-Margin SVM (SVM)
$f$	Frequenz des EEG-Leistungsspektrums
$f_S$	Abtastfrequenz [Hz]
$\gamma$	Gamma, Kern-Parameter einer RBF-, einer polynomialen und einer sigmoiden Kern-Funktion (KPCA, SVM)
$h$	VC-Dimension (SVM)
$L$	Länge eines EEG-Signal-Segmentes
$M$	Anzahl der verwendeten (artefaktfreien) Sweeps für die Extraktion eines AEP-Signals
$n$	Dimension eines Trainingsvektors, entspricht der Anzahl an Parametern (KPCA, SVM)
$n'$	Dimension eines Trainingsvektors nach der nicht-linearen Transformation $\Phi(\vec{x})$ (KPCA, SVM)
$N\hat{X}Val$	Aktuelle Iteration einer Kreuzvalidierung (KPCA, SVM)
$N$	Zur Verfügung stehende Anzahl an Trainingsvektoren $\vec{x}_i$ , entspricht der Anzahl an AEP (KPCA, SVM)
$N_S$	Zur Verfügung stehende Anzahl an Sample
$N_{sp}$	Anzahl an Support-Vektoren (SVM)
$N_{WK}$	Zur Verfügung stehende Anzahl an Wavelet-Koeffizienten (WK)
$NXVal$	Anzahl der Teilmengen einer Kreuzvalidierung (KPCA, SVM)
$P_K$	Vorhersagewahrscheinlichkeit
$\bar{r}$	Mittelwert der Rangzahl $r_i$ der Spearman-Korrelation
$R$	Risiko (SVM)
$r$	Radius des kleinsten Bereichs, der alle Trainingsvektoren $\vec{x}_i$ umfasst (SVM)
$r_i$	Rangzahl der Spearman-Korrelation
$R_{emp}$	Empirisches Risiko (SVM)
$\bar{s}$	Mittelwert der Rangzahl $s_i$ der Spearman-Korrelation
$s_i$	Rangzahl der Spearman-Korrelation
$Sen$	Sensitivität
$Spez$	Spezifität
$t$	Samplenummer

$\vec{\xi}_i$	Vektor der Schlupfvariablen einer Soft-Margin SVM (SVM)
$\xi_i$	Schlupfvariable einer Soft-Margin SVM (SVM)
$X_{AEP}$	Anzahl der AEP-Signal-Parameter
$X_{EEG}$	Anzahl der EEG-Signal-Parameter
$y_i$	Klasse eines Vektors $\vec{x}_i$ (SVM)
$YouI$	Youden-Index

### Vektorielle Größen und Matrizen

$\underline{A}_k$	Matrix des Eigenwertproblems, $\in \mathbb{R}^{n \times n}$ (KPCA)
$\vec{\alpha}$	Vektor der Lagrange-Multiplikatoren (SVM)
$\underline{C}$	Kovarianzmatrix, $\in \mathbb{R}^{n \times n}$ (KPCA)
$\underline{C}'$	Kovarianzmatrix, $\in \mathbb{R}^{n' \times n'}$ (KPCA)
$\vec{\varepsilon}_i$	Vektor der Lagrange-Multiplikatoren einer Soft-Margin SVM (SVM)
$\underline{1}$	Matrix mit $1_{ij} = 1$ für alle $i, j, \in \mathbb{R}^{N \times N}$ (KPCA)
$\underline{1}^N$	Matrix mit $1_{ij} = 1/N$ für alle $i, j, \in \mathbb{R}^{N \times N}$ (KPCA)
$\underline{I}$	Einheitsmatrix
$\underline{\tilde{K}}$	Skalarproduktmatrix der in $\mathbb{R}^{n'}$ zentrierten Vektoren $\tilde{\Phi}(\vec{x})$ , $\in \mathbb{R}^{N \times N}$ (KPCA)
$\underline{K}'$	Skalarproduktmatrix, $\in \mathbb{R}^{N \times N}$ (KPCA)
$\vec{n}$	Normalenvektor der Hyperebene (SVM)
$\tilde{p}c_{mi}$	Die $m$ te Hauptkomponente des $i$ ten in $\mathbb{R}^{n'}$ zentrierten Trainingsvektors (KPCA)
$\underline{PC}$	Matrixdarstellung aller Hauptkomponenten, $\in \mathbb{R}^{n \times N}$ (KPCA)
$\underline{PC}'$	Matrixdarstellung aller Hauptkomponenten, $\in \mathbb{R}^{(N-q) \times N}$ (KPCA)
$pc_{ki}$	Die $k$ te Hauptkomponente des $i$ ten Trainingsvektors $\in \mathbb{R}^n$ (KPCA)
$pc'_{mi}$	Die $m$ te Hauptkomponente des $i$ ten Trainingsvektors $\in \mathbb{R}^{n'}$ (KPCA)
$\vec{p}_0$	Vektor bzw. Punkt der Hyperebene (SVM)
$\vec{\rho}$	Koeffizientenvektor $\in \mathbb{R}^N$ und Eigenvektor von $\underline{\tilde{K}}$ (KPCA)
$\vec{\rho}'$	Koeffizientenvektor $\in \mathbb{R}^N$ und Eigenvektor von $\underline{K}'$ (KPCA)
$\vec{v}_k$	Eigenvektor $\in \mathbb{R}^n$ (KPCA)
$\vec{v}'_{k'}$	Eigenvektor $\in \mathbb{R}^{n'}$ von $\underline{C}'$ (KPCA)
$\underline{X}$	Matrixdarstellung des zu untersuchenden Datensatzes, $\in \mathbb{R}^{n \times N}$ (KPCA)
$\vec{x}$	Zu klassifizierender Vektor (SVM) bzw. Testvektor (KPCA)
$\vec{x}_i$	Trainingsvektor (KPCA, SVM)
$\vec{x}_{sp}$	Support-Vektoren (SVM)

**Abkürzungen**

AD	Artefakt-Detektion
ADC	Analog-Digital-Konverter
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ApEn	Approximate Entropie
ASU	Verstärker-Simulator-Einheit
AWT	Wavelet-Transformation nach ‘Algorithmme à trous’
BSR	Burst-Suppression-Ratio
CFS	CED Filing System
CrDim	Korrelationsdimension
DB	Datenbank
db3	Daubechies 3 Wavelet
DCT	Diskrete Kosinus-Transformation
DSP	Digitaler Signalprozessor
DWT	Diskrete Wavelet-Transformation
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EP	Evoziertes Potential
ERM	Empirische Risiko-Minimierung
FAEP	Frühes akustisch evoziertes Potential
FFT	Schnelle Fourier-Transformation
FL	Fuzzy-Logik
HDR	Hoch-dimensionaler Raum
HF	Hochfrequenz
IFT	Isolierte Unterarmtechnik
KF	Kern-Funktion
KKT	Karush-Kuhn-Tucker
KPCA	Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse
LZC	Lempel-Ziv Komplexität
MAEP	Mittleres akustisch evoziertes Potential
MCS	Multicenter-Studie
NeuMonD	Neuromonitoring Device
PC	Hauptkomponente

---

PCA	Hauptkomponentenanalyse
PeEn	Permutationsentropie
pSVM	Probabilistische SVM
qP	Logarithmischer Quotient zweier spektraler Leistungen
qWSMF	Quotient aus zwei WSMF-Werten
RBF	Radial-Basis Funktion (KPCA, SVM)
RSF	Rough Set Fuzzy
RST	Rough Set Theorie
KF	Signal-Parameter-Gruppe
SAEP	Spätes akustisch evoziertes Potential
SEn	Spektrale Entropie
SEP	Sematosensorisch evoziertes Potential
SLT	Statistische Lerntheorie
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SRM	Strukturelle Risiko-Minimierung
SVM	Support-Vektor-Maschine
TSKF	Takagi-Sugeno-Kang Fuzzy
VC	Vapnik-Chervonenkis
VEP	Visuell evoziertes Potential
VPRSM	Variable Precision Rough Set Modell
WK	Wavelet-Koeffizient
WMTA	Gewichtete, gleitende Mittelung zur AEP-Extraktion
WSMF	Gewichtete, spektrale Medianfrequenz
WT	Wavelet-Transformation
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation und Zielsetzung

In vielen Anwendungsgebieten wird zur Optimierung der Zuverlässigkeit, Sicherheit und Qualität eine Überwachung (*engl.* monitoring) von Zuständen durchgeführt, die auf der Erfassung und Auswertung von Signalen basiert. Im medizinischen Monitoring ermöglicht die Erfassung von Zuständen die Überwachung und Beurteilung bestimmter Funktionen des menschlichen Körpers. Primär dient das medizinische Monitoring der Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten und als Grundlage für die weitere Behandlung. Es kann aber auch für die Neu- und Weiterentwicklung von medizintechnischen Verfahren oder Geräten genutzt werden. Das Ableiten von Biosignalen oder Bildern bietet die Möglichkeit, verschiedene Zustände des menschlichen Körpers zu quantifizieren. Diese Biosignale oder Bilder können eine hohe Komplexität aufweisen und einer Beeinträchtigung durch Störungen unterliegen. Daher erfordert die Interpretation bzw. Auswertung dieser Biosignale oder Bilder ein hohes Maß an Erfahrung.

Durch die Entwicklung von automatischen Auswertungsverfahren bzw. Lernmaschinen besteht die Möglichkeit, eine objektive Interpretation des Zustands basierend auf den Biosignalen oder Bildern abzuleiten, die im klinischen Alltag als zusätzliche Information unterstützend eingesetzt werden kann. Methoden des maschinellen Lernens oder der künstlichen Intelligenz können z. B. eingesetzt werden, um solche Lernmaschinen zu realisieren. In der Entwicklung - dem Training - erlernen sie anhand von Beispiel-Daten aus klinischen Studien den Zusammenhang zwischen gemessenen Größen (hier Biosignalen oder Bildern) und dem zu erfassenden Zustand (des Patienten).

Kern-Methoden zählen zu den Methoden des maschinellen Lernens und finden in immer mehr Bereichen des medizinischen Monitorings Verwendung. Sie zeichnen sich im Gegensatz zu anderen Methoden, wie z. B. einer linearen Regression oder einer Diskriminanzanalyse, zum einen dadurch aus, dass sie nicht-lineare Zusammenhänge anhand von Beispiel-Daten bzw. Trainings-Daten extrahieren und erlernen können. Zum anderen besteht ein weiterer wesentlicher Unterschied darin, dass Kern-Methoden beim Erlernen der Zusammenhänge - d. h. dem Training - nicht nur den Trainingsfehler, sondern eine obere Schranke des Testfehlers minimieren. Kern-Methoden berücksichtigen

die Tatsache, dass Trainings-Daten nur einen Teil der Gesamtheit der Daten abbilden und erfassen können. Die Lernmaschine jedoch soll vor allem mit einer möglichst geringen Fehlerrate (dem Testfehler) auf neue, unbekannte Daten anwendbar sein. Kern-Methoden eignen sich für die Entwicklung objektiver Lernmaschinen zur automatischen Auswertung von Biosignalen oder Bildern mit reproduzierbaren Ergebnissen und stellen damit ein vielversprechendes Verfahren für das medizinische Monitoring dar. In der vorliegenden Arbeit werden zwei Kern-Methoden [Schoelkopf u. a. 1999; Schoelkopf und Smola 2002] - die Support-Vektor-Maschinen (SVM) und die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse (KPCA) - am Beispiel der Entwicklung von Indikatoren für das Narkosemonitoring eingesetzt und untersucht.

Das Narkosemonitoring dient auch der Überwachung der „Narkosetiefe“ zur Sicherstellung einer adäquaten Narkose bei chirurgischen Eingriffen. Die „Narkosetiefe“ ist jedoch bis heute nicht eindeutig definiert und kann nicht direkt gemessen werden. Statt dessen werden sogenannte Surrogatparameter zur Quantifizierung der Narkose oder zur Bestimmung verschiedener Narkose-Phasen verwendet. Hierzu zählt z. B. die Überwachung von Vitalfunktionen (u. a. Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung) des Patienten. Eine Narkose wird durch die Kombination verschiedener Medikamente erzielt. Die Wirkung dieser Kombination zur Sicherstellung einer adäquaten Narkose kann jedoch noch nicht zuverlässig bestimmt werden, da die Medikamente unterschiedliche und sogar gegensätzliche Wirkungen auf die Vitalfunktionen haben können. Nur eine Beurteilung der Vitalfunktionen und die gleichzeitige Kenntnis über die Wirkung der verabreichten Medikamente kann eine zuverlässige Steuerung der Narkose ermöglichen. Leider kommt es in 0.1 % bis 0.2 % der chirurgischen Eingriffe [Sandin u. a. 2000] zu einem unbemerkten Erwachen der Patienten, der sogenannten intraoperativen Wachheit. Dies kann zu einem traumatischen Ereignis für den Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen werden. Für die gezielte Überwachung des Erreichens dieser Teilkomponente der Narkose - der Hypnose - ist bis heute keine geeignete Methode bekannt.

Ein Lösungsansatz besteht darin, anstelle von Surrogatparametern neurophysiologische Signale zu verwenden, die vom Zielorgan der Narkose - dem zentralen Nervensystem - abgeleitet werden. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere das Elektroenzephalogramm (EEG) und akustisch evozierte Potentiale (AEP), die über Elektroden von der Kopfhaut abgeleitet werden und ein Maß für die spontane bzw. die evozierte elektrische Hirnaktivität darstellen, geeignet sind [Gibbs u. a. 1937; Thornton 1991]. Eine visuelle Auswertung des EEG- und AEP-Signals stellt aufgrund der Komplexität der Signale jedoch kein geeignetes Verfahren zur Erkennung intraoperativer Wachheit im klinischen Alltag dar.



Basierend auf sogenannten Signal-Parametern, die der Extraktion „Narkosetiefe“-relevanter Information des EEG- und AEP-Signals dienen, werden mit Hilfe der oben genannten Kern-Methoden (SVM und KPCA) Indikatoren für das Narkosemonitoring entwickelt. Im Training erlernen diese „Narkosetiefe“-Indikatoren den Zusammenhang zwischen den Signal-Parametern und der „Narkosetiefe“. Die Indikatoren sollen eine sichere Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen und darüber hinaus auch in Bereichen der Narkose-Vertiefung oder -Verflachung eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ aufweisen. In der vorliegenden Arbeit wird ein System zur Entwicklung Kern-basierter „Narkosetiefe“-Indikatoren vorgestellt. Die Eignung dieser Indikatoren wird anhand klinischer Studien-Daten am Beispiel des Narkosemonitorings überprüft. Des Weiteren werden verschiedene Konfigurationen der Kern-Methoden untersucht. Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen optimalen Kern-basierten Indikator für das Narkosemonitoring zu entwickeln, der eine zuverlässige Bestimmung der „Narkosetiefe“ erlaubt und damit eine sicherere Überwachung der Narkose ermöglicht.

## 1.2 Gliederung der Arbeit

Das *zweite* Kapitel der vorliegenden Arbeit dient der Einführung in das medizinische Monitoring, das am Beispiel des Narkosemonitorings näher erläutert wird. Im *dritten* Kapitel werden zunächst die Prinzipien der Kern-Methoden vorgestellt, bevor die theoretischen Grundlagen der beiden hier verwendeten Kern-Methoden - der SVM und der KPCA - näher erläutert werden. Es folgt eine Beschreibung der Verwendung von Kern-Methoden an Beispielen des medizinischen Monitorings im *vierten* Kapitel. Der Abschluss dieses Kapitels bildet die Darstellung des Konzeptes der vorliegenden Arbeit: die Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden. Die Umsetzung des Konzeptes wird im *fünften* Kapitel durch eine Beschreibung der Algorithmen-Implementation, der Qualitätsmaße und der klinischen Studien-Daten vorgestellt, die zur Entwicklung und Beurteilung von Kern-basierten Indikatoren für das Narkosemonitoring verwendet und untersucht wurden. Im *sechsten* Kapitel werden zunächst die Signalerfassung und -verarbeitung der EEG- und AEP-Signale sowie die Berechnung der Signal-Parameter beschrieben. Weiter umfasst das Kapitel die Darstellung der Ergebnisse von Voruntersuchungen und von in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung eines optimalen „Narkosetiefe“-Indikators. Das *siebte* Kapitel fasst die Ergebnisse der Untersuchungen in einer kritischen Diskussion zusammen und widmet sich im Ausblick möglichen weiteren Untersuchungen für die Kern-basierte Indikator-Entwicklung im Narkosemonitoring.

## 2 Medizinisches Monitoring

In diesem Kapitel wird zunächst das medizinische Monitoring näher beschrieben, indem u. a. auf das Ziel und die Durchführung des Monitorings sowie auf den Zusammenhang zwischen medizinischem Monitoring und den Methoden des maschinellen Lernens, zu denen auch Kern-Methoden zählen, eingegangen wird. Im Anschluss folgt eine Einführung in ein spezielles medizinisches Monitoring - das Narkosemonitoring - , anhand dessen die Eignung der Anwendung von Kern-Methoden in der vorliegenden Arbeit untersucht wird.

### 2.1 Einführung in das medizinische Monitoring

Aus Sicht der Technik versteht man unter dem Begriff des Monitorings die Erfassung von Zuständen eines Vorgangs oder eines Prozesses durch technische Hilfsmittel. Durch die Beobachtung und Überwachung sowie die Auswertung der Zustände bietet sich die Möglichkeit, den Vorgang zu beurteilen, zu kontrollieren, zu steuern oder auch zu regeln. Diese Definition lässt sich auf das medizinische Monitoring übertragen. Dabei stellt der menschliche Körper bzw. der Patient das Zielobjekt der Überwachung (*engl.* monitoring) dar. Ein möglicher zu überwachender Zustand ist z. B. die elektrische Herzaktivität, die durch verschiedene, abgeleitete Messwerte, wie z. B. die Herzfrequenz, quantifiziert werden kann. Das medizinische Monitoring wird in der Notfall- und Intensivmedizin sowie der Anästhesie eingesetzt. Es dient der objektiven Erfassung von Zuständen zur Überwachung und Beurteilung des Gesundheitszustandes des Patienten oder bestimmter Funktionen des menschlichen Körpers [Janssens und Hanrath 2000; Kramme 2007]. Auf das neurophysiologische Monitoring in der Anästhesie - das Narkosemonitoring - wird in Kapitel 2.2 gesondert eingegangen.

Das medizinische Monitoring kann kontinuierlich oder intermittierend (an diskreten Zeitpunkten) erfolgen und stellt die Grundlage für weitere Untersuchungen und Analysen, wie z. B. die apparative Diagnostik, die Früherkennung pathologischer Veränderungen, die Prognose des Krankheitsverlaufs, die Überprüfung der Effektivität einer Therapie oder die Erkennung von Nebenwirkungen, dar. Darüber hinaus dient das Monitoring

als Basis für Weiterentwicklungen, wie z. B. für Monitoringsysteme einer Langzeitüberwachung mit Alarmfunktionen beim Über- oder Unterschreiten von Grenzwerten oder für geschlossene Regelkreise mit Rückführung - sogenannte Closed-Loop-Systeme -, die nach der automatischen Erfassung und Auswertung von Messwerten direkt den Zustand des Patienten beeinflussen können [Kramme 2007].

Unterschiedliche technische Verfahren (vgl. Anhang A auf Seite 124) werden zur Erfassung von Zuständen, wie z. B. der elektrischen Herzaktivität, in Form von Messwerten im Bereich des Monitorings eingesetzt. Dabei handelt es sich um Verfahren zur Ableitung von Biosignalen oder Verfahren zur Herstellung von zwei- oder dreidimensionalen Bildern. Diese Signale und Bilder ermöglichen eine Quantifizierung bzw. Veranschaulichung des Zustands und damit eine Beurteilung des Gesundheitszustandes oder bestimmter Funktionen des menschlichen Körpers [Kramme 2007].

Die Auswertung solcher Biosignale oder Bilder erfordert ein hohes Maß an Erfahrung und kann subjektiven Einflüssen unterliegen. Auch können Störungen die Qualität der Signale und Bilder beeinträchtigen. Des Weiteren ist der Zusammenhang zwischen einem Messwert oder verschiedenen Messwerten und der zu überwachenden Funktion des menschlichen Körpers nicht immer bekannt. Die Anwendung von Methoden des maschinellen Lernens bietet die Möglichkeit, diesen Zusammenhang anhand von Beispiel-Daten zu erlernen. Die so trainierte Lernmaschine steht dann zur objektiven und automatischen Auswertung von Biosignalen und Bildern im medizinischen Monitoring zur Verfügung. Einige Beispiele klinischer Untersuchungen, in denen eine besondere Art von Methoden des maschinellen Lernens - die Kern-Methoden - eingesetzt werden, sind in Kapitel 4.1 aufgeführt.

## 2.2 Grundlagen des Narkosemonitorings

Voraussetzung für die Durchführbarkeit chirurgischer Eingriffe unter Vollnarkose (*engl.* general anaesthesia) und Ziel des Narkosemonitorings ist eine ausreichende Narkose des Patienten, die nach heutigem Kenntnisstand durch die Erfüllung der folgenden vier Teilkomponenten erreicht wird [Schmidt und Bischoff 2004]: (1) Schmerzlosigkeit (Analgesie), (2) Ausschaltung von Bewusstsein und Erinnerungsvermögen (Hypnose und Amnesie), (3) Minderung oder Ausschaltung der Reflexaktivitäten (Areflexie) und (4) Entspannung der Muskeln (Relaxation). Seit Ende der 50er Jahre werden diese Teilkomponenten der Narkose selektiv durch Verwendung unterschiedlicher Medikamente gesteuert (balancierte Kombinationsnarkose). Das Narkosemonitoring stellt die

Erfassung der „Narkosetiefe“ (*engl.* depth of anaesthesia, DOA) zur Überwachung und Steuerung der Narkose dar.

Für die Entwicklung eines geeigneten Verfahrens für das Narkosemonitoring - z. B. in Form eines Indikators oder Monitors - ist es eigentlich notwendig, die zu messende bzw. zu erfassende Größe im Vorfeld zu bestimmen und zu definieren. Bis heute jedoch gibt es keine eindeutige Definition für die „Narkosetiefe“. Statt dessen werden zur Quantifizierung der „Narkosetiefe“ sogenannte Surrogatparameter - z. B. Veränderungen in den klinischen Zeichen (Atmung, Pupillenveränderung, Augenbewegungen, Reflex- und Muskelaktivität) [Schmidt und Bischoff 2004; Stockmanns 2000], evozierte Reaktionen (Augenöffnen oder Handdrücken) auf eine verbale Aufforderung, intraoperative Bewegung als Reaktion auf einen chirurgischen Reiz (Hautschnitt) oder die Schätzungen der „Narkosetiefe“ anhand auf der Narkosemittel-Konzentration basierender Modelle - verwendet. Dies verdeutlicht, mit welcher Unschärfe der Begriff „Narkosetiefe“ behaftet ist [Kochs und Schneider 2001; Lehmann u. a. 2001].

Bei chirurgischen Eingriffen wird heute üblicherweise zur Steuerung der Narkose durch den Anästhesisten die Überwachung und Beurteilung der vegetativ gesteuerten Funktionen - der Vitalfunktionen - verwendet. Dafür werden verschiedene Messwerte, z. B. Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Pupillengröße sowie die Schweiß- und Tränenproduktion und die Reflexaktivität während des Eingriffs, erfasst. Eine zu flache Narkose verursacht eine Stressreaktion beim Patienten und führt u. a. zu einer erhöhten Herzfrequenz und einem erhöhten Blutdruck. Diese Stressreaktion reicht jedoch als direktes Maß für die „Narkosetiefe“ nicht aus, da sie durch Verabreichung anderer Medikamente, die keine Wirkung auf die Narkose haben, beeinflusst werden kann. Daher ermöglicht nur die Beurteilung der Vitalfunktionen und das Wissen über die Wirkung der verabreichten Medikamente eine zuverlässige Steuerung der Narkose [Mainzer 1979; Ningler 2006].

Für die gezielte Überwachung der Teilkomponente Hypnose ist jedoch bis heute keine geeignete Methode bekannt [Ningler 2006; Schmidt und Bischoff 2004; Stockmanns 2000]. Deshalb kommt es bei chirurgischen Eingriffen ohne Verwendung von Muskelrelaxantien in 0.1 % und bei Eingriffen mit Verwendung von Relaxantien in 0.2 % der Eingriffe zu intraoperativer Wachheit (*engl.* awareness). Dies hat eine schwedische Studie [Sandin u. a. 2000] an 11785 Patienten gezeigt. Der sogenannte PRST-Score (*engl.* blood Pressure, heart Rate, Sweating and Tear formation, PRST) [Evans u. a. 1983] z. B. ermöglicht keine Vorhersage intraoperativer Wachheit [Russell 1993]. Auch die isolierte Unterarmtechnik (*engl.* isolated forearm technique, IFT) [Tunstall 1977], bei der der Patient bzw. der Proband verbal dazu aufgefordert wird, z. B. die Hand des

Anästhesisten zu drücken, konnte sich nicht als „Narkosetiefe“-Indikator zur Unterscheidung von Wachheit (Reaktion des Patienten) und Bewusstlosigkeit (keine Reaktion des Patienten) etablieren [Breckenridge und Aitkenhead 1981; Lehmann u. a. 2001; Russell 1979, 1993]. Die IFT scheint jedoch als verlässlichstes Hilfsmittel angesehen zu werden [Daunderer und Schwender 2001].

Die Aufgabe des Narkosemonitorings besteht also nicht nur darin, eine ideale individuell angepasste Erfassung der „Narkosetiefe“ zu realisieren, sondern auch eine zuverlässige Überwachung der Narkose-Wirkung in Bezug auf die Teilkomponente Hypnose sicherzustellen [Schmidt und Bischoff 2004]. Damit besteht die Möglichkeit einer Narkosesteuerung, die sowohl eine zu flache Narkose als auch eine Überdosierung verhindert und eine sichere Ausschaltung des Bewusstseins und des Erinnerungsvermögens erlaubt, um posttraumatische Belastungsstörungen (*engl.* post-traumatic stress disorder, PTSD), z. B. Schlafstörungen, Alpträume, plötzliches Wiedererleben der Situation oder Angst beim Patienten, durch intraoperative Wachheit zu vermeiden [Grantham und Hameroff 1985; Mainzer 1979; Moerman u. a. 1993; Schneider 2003; Stockmanns 2000]. Ein Lösungsansatz besteht darin, anstelle von Surrogatparametern Signale, die vom Zielorgan der Narkose - dem zentralen Nervensystem (ZNS) - abgeleitet wurden, zur Quantifizierung der „Narkosetiefe“ und zur Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren zu verwenden.

Es hat sich gezeigt, dass insbesondere das Elektroenzephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale (EP) geeignet sind, die eine kontinuierliche und nicht-invasive Überwachung der elektrischen Aktivität des Gehirns ermöglichen. Diese Biosignale zeigen charakteristische Veränderungen mit zunehmender Narkosegas-Konzentration [Courtin u. a. 1950; Gibbs u. a. 1937; Jones und Konieczko 1986; Sebel u. a. 1985; Stanski 1994; Tatsumi u. a. 1995; Thornton 1991]. Während das EEG die zerebrale Gesamtaktivität repräsentiert, können EP die Reaktionsfähigkeit des ZNS abbilden und durch ihr charakteristisches Wellenmuster direkte Bezüge zu anatomischen Strukturen im Gehirn herstellen [Thornton 1991].

Die manuelle Auswertung des EEG und der EP ist im klinischen Alltag aufgrund der Komplexität der Signale jedoch nicht immer möglich und erfordert viel Erfahrung. Ein Lösungsansatz besteht in der Entwicklung automatischer „Narkosetiefe“-Indikatoren, die dem Signal in Form von Signal-Parametern, welche die relevante Information der Signale repräsentieren, oder Kombinationen solcher Signal-Parameter eine bestimmte „Narkosetiefe“ zuordnen. Anforderungen an einen solchen „Narkosetiefe“-Indikator sind z. B. eine sichere Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ sowie eine sichere Erkennung intraoperativer Wachheit [Ningler 2006; Schmidt und Bischoff

2004; Stockmanns 2000; Thornton 1991], eine zuverlässige Funktion, unabhängig vom verwendeten Narkosemittel [Thornton 1991] oder der verwendeten Narkose-Technik [Lehmann u. a. 2001; Ningler 2006; Sebel u. a. 1985; Stockmanns 2000] sowie eine inter- und intraindividuelle Stabilität [Chernik u. a. 1990; Ningler 2006]. Weitere Anforderungen sind in [Kochs und Schneider 2001; Mantzaridis und Kenny 1997; Nahm u. a. 1999; Thornton und Newton 1989] beschrieben.

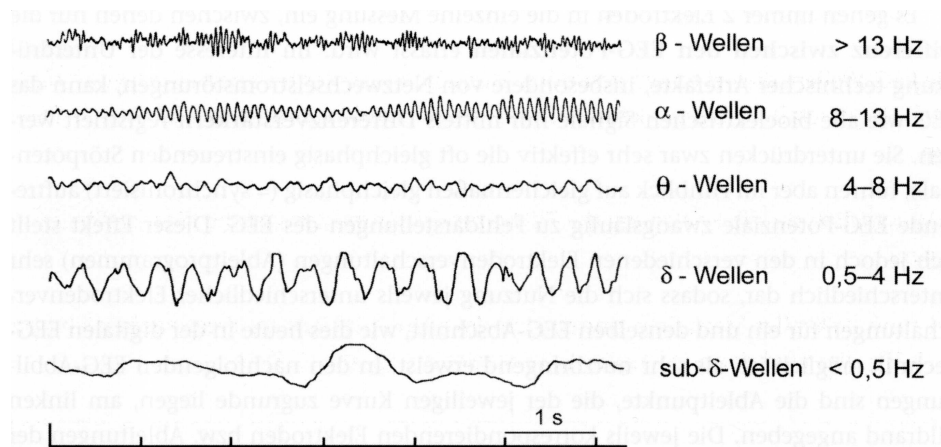
### 2.2.1 Elektroenzephalogramm

Die Informationsweiterleitung im menschlichen Körper erfolgt über die Veränderung der elektrischen Membraneigenschaft erregbarer Zellen. Durch Reizung einer Zelle kann aus dem Ruhepotential der Zelle ein Aktionspotential werden, das durch die Zelle weitergeleitet wird. Auf diese Weise werden Informationen zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) - dem Informationsverarbeitungssystem des Körpers - und z. B. den Sinnesorganen, Organen oder Muskeln übertragen [Kramme 2007]. Diese Potentialveränderungen erzeugen an der Körperoberfläche ein Summenpotential, das in Form einer elektrischen Spannung bzw. einer elektrischen oder magnetischen Feldstärke gemessen werden kann. Das Summenpotential, das außerhalb des Kopfes in Form eines Potentialfeldes messbar ist, wird durch Potentialveränderungen der oberflächennahen Neuronen in der Großhirnrinde (Kortex) erzeugt. Das Elektroenzephalogramm (EEG) stellt den zeitlichen Verlauf der Potentialdifferenz dieses Potentialfeldes zwischen zwei definierten Punkten (Ableitpunkt und Bezugspunkt) auf der Kopfhaut dar [Detsch und Kochs 1997; Konecny 2006]. Das EEG-Signal wird über Oberflächenelektroden abgeleitet und ist abhängig von der Platzierung der Elektroden. Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen EEG-Ableitungen herzustellen, wurde ein internationaler Standard - das sogenannte 10-20 System - für die Ableitpunkte festgelegt [Kramme 2007].

Das EEG-Signal lässt sich als ein nicht-periodisches, nicht-deterministisches Signal mit Amplituden bis zu einigen  $100 \mu\text{V}$  auffassen [Kramme 2007]. Der Frequenzbereich des EEG-Signals ist - nach dem klassischen Verständnis - in verschiedene Frequenzbänder unterteilt, in denen je nach Funktionszustand des Gehirns die Hauptaktivität liegt [Konecny 2006; Kramme 2007; Schmidt und Bischoff 2004]. Zusätzlich zu den in Bild 2.1 dargestellten Frequenzbändern gibt es auch  $\gamma$ -Wellen, die im Frequenzbereich 31-70 Hz liegen. Die Amplitude und die Frequenz des abgeleiteten EEG-Signals hängen von neuronalen Faktoren in der Großhirnrinde und Faktoren wie Geschlecht, Atmung, Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt des Blutes, Blutzuckergehalt und Medikamenten, ab. Auch physiologische Faktoren wie z. B. Alter, Aufmerksamkeit, Wach- oder Schlafzustand, offene oder geschlossene Augen [Kramme 2007] oder technische Faktoren wie

z. B. Temperatur und Artefakte [Dressler u. a. 2000] beeinflussen das EEG-Signal bzw. die Signal-Ableitung.

Unter Narkose erfährt das EEG-Signal mit zunehmender „Narkosetiefe“ charakteristische Signalveränderungen im Frequenz- und Zeitbereich. Die Hauptaktivität des EEG-Signals liegt bei Wachheit in höheren Frequenzbereichen (d. h. im  $\beta$ -Band bei geöffneten und im  $\alpha$ -Band bei geschlossenen Augen). Bei leichter Narkose erfolgt zunächst eine Erhöhung der EEG-Frequenz im Bereich des  $\beta$ -Bandes. Mit zunehmender Sedierung treten dann niederfrequente Schwingungen des  $\theta$ -Bandes auf, die bei tiefer Narkose (Bereich der Allgemeinanästhesie) in Schwingungen des  $\delta$ -Bandes übergehen. Sehr tiefe Narkose zeichnet sich durch das charakteristische Burst-Suppression-Muster aus, das durch einen Wechsel von Phasen mit Frequenzen im  $\theta$ -Band-Bereich und normalen bis großen Amplituden (Bursts) und Phasen unterdrückter elektrischer Aktivität (isoelektrisches EEG-Signal, Suppression) beschrieben wird [Detsch und Kochs 1997; Konecny 2006; Ningler 2006; Pschyrembel 2002; Stockmanns 2000; Wilhelm 2006]. Mit Ausnahme von Burst-Suppression verlagert sich die Hauptaktivität des EEG-Signals also mit zunehmender „Narkosetiefe“ hin zu niedrigeren Frequenzen, während gleichzeitig ein Anstieg in der Amplitude zu verzeichnen ist [Nahm u. a. 1999]. Aufgrund dieser Komplexität des EEG-Signals ist eine direkte visuelle Interpretation des EEG-Signals - als Indikator für das Narkosemonitoring - durch den Anästhesisten nur schwer möglich und erfordert viel Erfahrung.



**Bild 2.1:** EEG-Frequenzbänder [Zschocke 2006].

Zur automatischen Auswertung des EEG-Signals für das Narkosemonitoring werden Methoden verwendet, die das Signal im Zeitbereich oder im Frequenzbereich analysieren. Damit werden sogenannte EEG-Signal-Parameter (vgl. Kapitel 6.2 und Anhang E.1) entwickelt, die „Narkosetiefe“-relevante Informationen aus dem Signal extrahieren. Während bei Analysen im Zeitbereich z. B. statistische Methoden eingesetzt

werden, ermöglicht die Spektralanalyse mit Hilfe der schnellen Fourier-Transformation (*engl.* fast fourier transform, FFT) oder die Bispektralanalyse (*engl.* bispectral analysis) [Nahm u. a. 1999; Rampil 1998], die im Gegensatz zur Spektralanalyse auch Phasen-Informationen berücksichtigt, eine Berechnung von Signal-Parametern im Frequenzbereich. Auch nicht-lineare Methoden, wie Entropien [Bandt und Pompe 2002; Thakor und Tong 2004] oder Dimensions-Maße [Grassberger und Procaccia 1984; Grassberger und Procaccia 1983; Heneghan und McDarby 2000], werden verwendet, um die nicht-lineare Charakteristik des EEG-Signals besser zu erfassen. Das EEG-Signal und damit die EEG-Signal-Parameter zeigen charakteristische, graduelle Veränderungen mit zunehmender „Narkosetiefe“, die jedoch für verschiedene Narkosemittel variieren [Rampil 1998; Thornton und Sharpe 1998] und biphasisches Verhalten (d. h. vergleichbare Signal-Parameter-Werte für unterschiedliche „Narkosetiefen“) aufweisen können [Stanski 1994]. Das EEG-Signal liefert Informationen über konzentrationsabhängige Veränderungen der Funktion bestimmter Bereiche des Gehirns, ermöglicht jedoch keine scharfe Trennung zwischen den Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ [Kochs und Schneider 2001].

### 2.2.2 Akustisch evozierte Potentiale

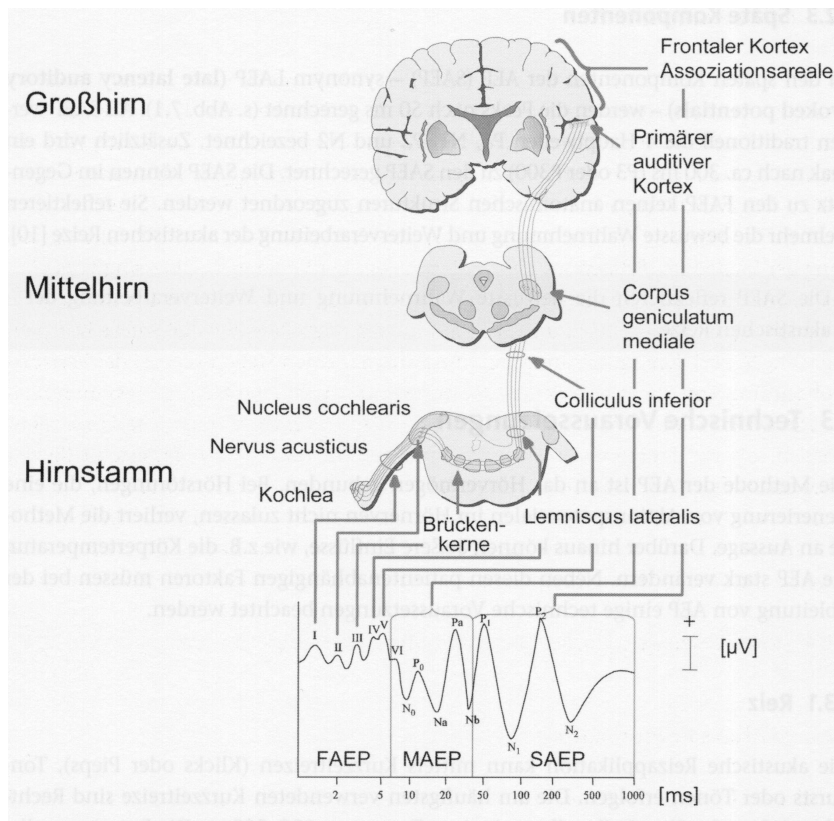
Evozierte Potentiale (EP) beschreiben in Gegensatz zum spontanen EEG elektrische Potentialveränderungen im Gehirn als Folge von Reizungen der Sinnesorgane oder der Haut, z. B. durch Schmerz, visuelle oder akustische Reize. Das EP-Signal stellt wie das EEG-Signal den zeitlichen Verlauf der Potentialdifferenz zwischen zwei Punkten auf der Kopfhaut dar, die speziell durch eine Vielzahl von elektrischen Hirnaktivitäten als direkte Reaktion auf den Reiz hervorgerufen wird. Vorteile gegenüber dem spontanen EEG-Signal bestehen darin, dass EP-Signale die Reizverarbeitung von peripheren, spinalen, subkortikalen und kortikalen Strukturen repräsentieren. Verzögerungen oder Unterbrechungen in der Reizverarbeitung können durch eine Überwachung der elektrischen Aktivität des Kortex erkannt und lokalisiert werden [Schmidt und Bischoff 2004]. Da die akustische Sinneswahrnehmung des Menschen bei Bewusstseinsverlust von allen Sinneswahrnehmungen am längsten aufrecht erhalten und bei Bewusstseinsrückkehr als erstes wieder reaktiviert wird [Cheek 1962; Jones und Konieczko 1986; Schwender u. a. 1994], stellen die akustisch evozierten Potentiale (AEP) bzw. das abgeleitete AEP-Signal eine wichtige Basis für das Narkosemonitoring dar. Die Wahrnehmung visueller oder somatosensorischer Reize wird wesentlich früher durch Narkosemittel beeinträchtigt, so dass visuell oder somatosensorisch evozierte Potentiale (VEP oder SEP) keine Rolle im Narkosemonitoring spielen.



Die akustischen Reize bestehen i. Allg. aus getriggerten Klickgeräuschen, die dem Patienten bzw. Probanden periodisch über Kopfhörer appliziert werden. Das über dem akustischen Kortex aufgezeichnete EEG-Signal stellt dann eine Überlagerung des ungleich stärkeren spontanen EEG-Signals und der Antwort des Gehirns auf diesen akustischen Stimulus mit Amplituden bis zu  $1 \mu\text{V}$  dar. Das Signal-Rausch-Verhältnis (*engl.* signal-to-noise-ratio, SNR) des AEP-Signals zum überlagerten, spontanen EEG-Signal beträgt weniger als 5 % [Jensen u. a. 1996]. Daher ist das AEP-Signal nicht direkt sichtbar [Schmidt und Bischoff 2004]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die spontane Hirnaktivität als stationär angenommen werden kann. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, das AEP-Signal - unter Berücksichtigung der in [Rompelman und Ross 1986] beschriebenen Voraussetzungen - durch eine reizsynchrone Mittelung von  $M$  aufeinander folgenden EEG-Signal-Abschnitten (Sweeps), die durch die Zeitpunkte der akustischen Reize definiert sind, aus dem Gesamtsignal zu extrahieren [Thornton 1991; Thornton und Sharpe 1998]. Dabei bleibt das AEP-Signal aufgrund seiner Korrelation mit den Reizzeitpunkten erhalten, während die unkorrelierte spontane Hirnaktivität und z. B. Störpotentiale unterdrückt werden. Die Anwendung der reizsynchrone Mittelung ermöglicht eine Verbesserung des SNR des AEP-Signals um Faktor  $\sqrt{M}$  [Aunon u. a. 1981; Rompelman und Ross 1986]. Eine vollständige Trennung zwischen AEP- und EEG-Signal ist mit diesem Mittelungsverfahren jedoch nicht möglich.

Das extrahierte AEP-Signal besteht aus einer Folge von charakteristischen Maxima und Minima (den sogenannten Peaks), welche die elektrischen Aktivitäten an definierten Orten - den neuronalen Generatoren - der Reizverarbeitungskette im Gehirn beschreiben (siehe Bild 2.2). Durch eine visuelle AEP-Signal-Analyse im Zeitbereich, d. h. einer Zuordnung der Peaks zu den Generatoren, ist es möglich, den Prozess der Reizaufnahme, -weiterleitung und -verarbeitung von der Umsetzung der Schallwellen in elektrische Signale an der Cochlea (Teil des Innenohrs) über den Hirnstamm und den primären akustischen Kortex des Großhirns bis hin zur bewussten Verarbeitung in der Hirnrinde zu untersuchen [Dauderer und Schwender 2001; Thornton und Sharpe 1998]. Die Amplituden (in ms) und Latenzen (Zeitpunkte, in  $\mu\text{V}$ ) der Peaks geben anhand der Intensitäten der lokalen Einzelreaktionen direkt Aufschluss über die akustische Stimulation sowie deren Verzögerungen gegenüber dem Stimulationszeitpunkt. Bei dem AEP-Signal werden entsprechend den physiologischen Funktionen der beteiligten Generatoren drei verschiedene Latenzbereiche unterschieden [Bischoff und Schmidt 2006; Dauderer und Schwender 2001; Detsch und Kochs 1997; Lehmann u. a. 2001; Thornton 1991].

Die Latenzen des frühen AEP-Signals (FAEP oder auch *engl.* brainstem auditory evoked potentials, BAEP) repräsentieren die Reizumwandlung und die frühe Übertragung



**Bild 2.2:** AEP-Signal und Reizverarbeitungskette [Bischoff und Schmidt 2006].

des Reizes in den ersten 10 Millisekunden nach der akustischen Reizung. Die Frequenzanteile der FAEP-Signale liegen im Bereich 50-2000 Hz. Das FAEP-Signal wird kaum durch Anästhetika beeinflusst [Madler und Poeppel 1987; Schwender u. a. 1994, 1993; Thornton und Newton 1989] und wird im Narkosemonitoring daher zur Verifikation des AEP-Signals verwendet, da das Nichtvorhandensein der sogenannten Hirnstammantwort (Peak V) im FAEP-Signal auf eine fehlerhafte akustische Reizung hindeutet.

Der Latenzbereich der 10. bis 100. Millisekunde nach der Reizung beschreibt das mittlere AEP-Signal (*engl.* mid-latency auditory evoked potentials, MAEP) mit Frequenzanteilen von 8-200 Hz. Im MAEP-Signal zeigen sich deutliche Veränderungen mit zunehmender Narkosetiefe (reduzierte Peak-Amplituden, erhöhte Peak-Latenzen) [Thornton 1991; Thornton und Newton 1989], die auf die Dämpfung der kortikalen Funktionen zurückzuführen sind. Das MAEP-Signal stellt daher das Basissignal für die Erfassung der „Narkosetiefe“ dar.

Der Zeitraum von 100-1000 ms nach dem akustischen Reiz wird als spätes AEP-Signal (SAEP oder auch *engl.* late auditory evoked potentials, LAEP) bezeichnet, das einen Frequenzbereich von ca. 4-120 Hz aufweist. Die Signalcharakteristik des SAEP-Signals resultiert primär aus der bewussten Verarbeitung des akustischen Reizes und scheint eng mit kognitiven Prozessen verknüpft zu sein. Da SAEP-Signale schon bei flacher Nar-

kose stark gedämpft werden, sind sie als Basissignale für die „Narkosetiefe“-Bestimmung ungeeignet [Thornton und Newton 1989].

Die akustische Wahrnehmung des Menschen erlischt nicht plötzlich. AEP-Signale zeigen charakteristische, graduelle Veränderungen mit zunehmender Narkose, die unabhängig vom verwendeten Narkosemittel sind und durch chirurgische Reize aufgehoben bzw. umgekehrt werden [Schwender u. a. 1993; Sebel u. a. 1985; Thornton 1991; Thornton und Newton 1989; Thornton und Sharpe 1998]. Dies lässt darauf schließen, dass AEP-Signale nicht unbedingt - wie das EEG-Signal - ein Maß für die Narkosemittelkonzentration bzw. einen dosisabhängigen Narkosemittel-Effekt sind, sondern vielmehr das Zusammenspiel der Wirkungen der Narkose, der chirurgischen Reizung und der Analgetika beschreiben und damit ein Maß für die Aktivität des ZNS darstellen [Daunderer und Schwender 2001; Nayak und Roy 1998; Thornton und Newton 1989; Thornton und Sharpe 1998]. Das AEP-Signal ist dem EEG-Signal jedoch speziell in der Unterscheidung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ überlegen [Kochs und Schneider 2001; Kochs u. a. 2001; Stockmanns u. a. 1996, 1997].

Die visuelle Auswertung des AEP-Signals erfordert viel Erfahrung und kann eine große Streubreite bei verschiedenen Beobachtern aufweisen [Nahm u. a. 1998]. Daher werden - genau wie beim EEG-Signal - „Narkosetiefe“-Indikatoren basierend auf sogenannten AEP-Signal-Parameter (vgl. Kapitel 6.2 und Anhang E.2) entwickelt, die die „Narkosetiefe“-abhängige Information des AEP-Signals extrahieren und komprimieren. Im Zeitbereich bilden diese AEP-Signal-Parameter hauptsächlich die Amplituden und Latenzen des AEP-Signals sowie davon abgeleitete Größen [Davies u. a. 1996; Mantzaridis und Kenny 1997; Newton u. a. 1992; Schwender u. a. 1994, 1993; Tatsumi u. a. 1995; Thornton 1991; Thornton u. a. 1989]. Signal-Parameter aus dem Frequenzbereich werden im Vergleich zum EEG kaum verwendet. Dafür zeigt jedoch die Wavelet-Transformation (*engl.* wavelet transform, WT) zur Extraktion von Zeit-Frequenz-Informationen, d. h. zeitlich lokalisierbarer Frequenz-Informationen, eine sehr große Bedeutung bei der automatischen AEP-Signal-Analyse [Bartnik u. a. 1992; Huang u. a. 1999; Kochs u. a. 1996; Lu u. a. 1997; Nayak und Roy 1995, 1998; Schaeppers u. a. 2000; Stockmanns 2000; Stockmanns u. a. 1996, 2000].

## 3 Grundlagen der Kern-Methoden

Nachfolgend werden zunächst die Prinzipien der Kern-Methoden beschrieben, bevor näher auf die theoretischen Grundlagen zweier Kern-Methoden - der Support-Vektor-Maschinen und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse - , die in der vorliegenden Arbeit verwendet werden, eingegangen wird.

### 3.1 Prinzipien der Kern-Methoden

Lernverfahren bzw. Lernmaschinen, die auf Kern-Methoden basieren, stellen in den letzten Jahren ein wichtiges Forschungsthema auf dem Gebiet des maschinellen Lernens und des Data Mining dar. Die Grundlage von Kern-Methoden bilden mathematische Verfahren, die auf der Skalarprodukt-Berechnung von Vektoren basieren. Dazu zählen z. B. die lineare Regression, die Klassifikation mittels trennender Hyperebene, die Hauptkomponentenanalyse und die Clusteranalyse. Mit Hilfe dieser mathematischen Verfahren sollen die Daten, die als Vektoren vorliegen, weiter verarbeitet und analysiert werden. Die Verarbeitung mit linearen Verfahren erzielt oft unzureichende Ergebnisse, wenn die Daten und z. B. die Klasse einen nicht-linearen Zusammenhang aufweisen. Eine Lösungsmöglichkeit besteht darin, die Vektoren durch eine nicht-lineare Abbildung in einen höher dimensional (möglicherweise unendlich-dimensionalen) Raum (HDR) zu transformieren, in dem eine Verarbeitung mit linearen Verfahren wieder möglich ist. Diese Lösungsmöglichkeit resultiert jedoch in einem großen Rechenaufwand und einer großen Rechendauer. Mit Hilfe spezieller Funktionen - der Kern-Funktionen - kann das Ergebnis der Skalarprodukt-Berechnung der transformierten Vektoren jedoch im ursprünglichen Raum bestimmt werden.

Kern-Methoden ermöglichen eine nicht-lineare Verallgemeinerung bekannter mathematischer Verfahren unter der Voraussetzung, dass diese auf der Berechnung von Skalarprodukten basieren. Die Abbildung in den HDR wird dabei nicht explizit berechnet. Da die Kern-Funktion die Berechnung der Skalarprodukte im HDR ersetzt, braucht die nicht-lineare Abbildung nicht einmal bekannt zu sein. Ist die vorgenannte Voraussetzung - das Verfahren basiert auf einer Skalarprodukt-Berechnung - erfüllt, können

Kern-Methoden sowohl bei Verfahren des überwachten als auch des unüberwachten Lernens eingesetzt werden.

Die Grundlage der Kern-Methoden ist die Statistische Lerntheorie (SLT, siehe Kapitel 3.2.4), die sich mit dem Lernen an Beispiel-Daten - empirischen Beobachtungen - durch mathematische Methoden beschäftigt. Dabei werden Eigenschaften von Lernmaschinen untersucht, die nicht nur für ein geringes empirisches Risiko (einen geringen Trainingsfehler) sondern vor allem für eine hohe Generalisierungsfähigkeit (Induktion) und damit ein geringes Risiko (einen geringen Testfehler) verantwortlich sind. Die SLT zeigt, dass die Generalisierungsfähigkeit maßgeblich durch die Komplexität der Lernmaschine, die Eigenschaft der Klasse der Funktionen, die beim Training der Lernmaschine zur Verfügung standen, bestimmt wird. Wird z. B. mit einer Klasse von Funktionen niedriger Komplexität eine Lernmaschine erzeugt, die einen geringen Trainingsfehler aufweist, kann auf eine gute Generalisierungsfähigkeit geschlossen werden. Eine hoch spezialisierte, an die Beispiel-Daten angepasste Klasse von Funktionen dagegen wird, angewendet auf unbekannte Daten, eine vermutlich schlechtere Leistung erbringen. Um eine hohe Generalisierungsfähigkeit der Lernmaschine zu erzielen, ist gemäß der SLT eine Beschränkung der Komplexität durch die Verwendung einer „einfachen“ Klasse an Funktionen notwendig [Schoelkopf u. a. 1999].

Lernmaschinen finden jedoch vor allem bei komplexen, realen Fragestellungen Verwendung, bei denen zwar empirische Beobachtungen vorliegen, die Zuordnungsvorschrift der Beobachtungen zu einer bestimmten Klasse oder der Zusammenhang der Beobachtungen mit dem zugrunde liegenden komplexen, meist nicht-linearen Prozess nicht bekannt sind. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Kern-Methoden - Support-Vektor-Maschinen (Kapitel 3.2) und die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse (Kapitel 3.3) - werden diesem „Spagat“ (Verwendung einer „einfachen“ Klasse an Funktionen für komplexe, reale Fragestellungen) gerecht. Beide Kern-Methoden basieren zum einen auf einer „einfachen“ Klasse von Funktionen mit beschränkter Komplexität. Die Reichhaltigkeit bzw. Komplexität der Methode ist zum anderen durch die nicht-lineare Abbildung in den HDR gegeben. Damit ermöglicht der Einsatz von Kern-Methoden das Lösen komplexer, realer, nicht-linearer Fragestellungen mit hoher Effizienz und Genauigkeit zur Entwicklung von Lernmaschinen mit kontrollierbarer Komplexität [Schoelkopf u. a. 1999].

Aufgrund des sogenannten „curse of dimensionality“ jedoch wächst die Schwierigkeit eines Schätzproblems (z. B. des Schätzens bzw. Lernens einer geeigneten Klassifikationsfunktion) mit zunehmender Dimension der Daten, da eine exponentiell größere Menge an Daten notwendig ist, um den Raum ausreichend abzudecken. Damit müss-

te die Abbildung der Daten in einen HDR im Rahmen der klassischen Statistik ein Problem darstellen. Die SLT jedoch konnte zeigen (siehe Kapitel 3.2.4), dass der „curse of dimensionality“ auf Kern-Methoden nicht zutrifft. Das Lernen kann im HDR unter Umständen sogar leichter sein als im ursprünglichen Raum, da dort eine „einfache“ Klasse von Funktionen zum Lernen eines linearen Zusammenhangs verwendet werden kann. Die Abdeckung des Raums wiederum ist durch die Reichhaltigkeit der nicht-linearen Abbildung gegeben [Schoelkopf u. a. 1999; Vapnik 1998].

Mit der Einführung von Kern-Methoden findet ein Paradigmenwechsel statt. Üblicherweise ist man bestrebt, signifikante - „starke“ - Merkmale (hier Signal-Parameter) zu bestimmen, die die vorliegenden Daten in geeigneter Weise komprimiert repräsentieren und zum Training einer Lernmaschine zur Verfügung stehen. Durch die Verwendung von Kern-Methoden jedoch wird implizit sogar eine größere Anzahl an Signal-Parametern erzeugt, als ursprünglich vorhanden war. Kern-Methoden unterscheiden sich also von Verfahren, die der Philosophie der „starken“ Merkmale genügen [Schoelkopf u. a. 1999].

Kern-Methoden werden in immer mehr Gebieten angewendet. Dazu zählen neben dem medizinischen Monitoring (siehe Kapitel 4.1) z. B. die Erkennung von handgeschriebenen Zahlen und die Erkennung von Gesichtern [Perez-Cruz 2004; Schoelkopf u. a. 1996; Wang u. a. 2006], die Spracherkennung [Bousquet und Perez-Cruz 2003; Perez-Cruz 2004], die automatische Medienauswertung [Iurgel 2006], die optische Muster- und Objekterkennung, die Textkategorisierung [Lin u. a. 2003b; Mueller u. a. 2001] sowie die DNS- und Protein-Analyse u. ä. [Leslie u. a. 2002; Mueller u. a. 2001; Schenk und Waack 2003; Schoelkopf u. a. 2004].

In [Shawe-Taylor und Cristianini 2004] wird eine Übersicht verschiedenster Kern-Methoden und Kern-Funktionen gegeben: Neben geeigneten Methoden und Funktionen für numerische Fragestellungen werden z. B. auch solche für die Anwendung auf Graphen, Bäumen, Text usw. vorgestellt. Beispiele solcher Kern-Methoden, die auf einer Eigenwert-Zerlegung basieren, sind z. B. die Kern-basierte Fishersche Diskriminanzanalyse, die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse, die Kern-basierte Kanonische Korrelationsanalyse und die Kern-basierte Partial Least Squares Regression. Zu Kern-Methoden mit konvexer Optimierung zählen z. B. die Support-Vektor-Maschinen, die Support-Vektor-Regression und die Kern-basierte Ridge Regression. Die Anwendung von Support-Vektor-Maschinen (Kern-Methode zur Schätzung von Funktionen zur Klassifikation von Daten [Cortes und Vapnik 1995]) und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (Kern-Methode zur Extraktion von nicht-linearen Parametern aus Daten [Schoelkopf u. a. 1999, 1996]) im Narkosemonitoring wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

## 3.2 Support-Vektor-Maschinen

Das erste Modell einer Lernmaschine geht auf Rosenblatt (1958) zurück. Hier kam erstmals die Idee auf, Daten zweier Klassen durch eine Hyperebene - das Perceptron - zu trennen, die auf induktivem Lernen - dem Lernen an Beispiel- bzw. Trainings-Daten - basiert [Rosenblatt 1958; Vapnik 1995]. Die Entwicklung der Support-Vektor-Maschinen (*engl.* support-vector-machines, SVM, deutsche nicht gebräuchliche Übersetzung: Stützvektormaschinen) hat 1992 begonnen und geht auf die Arbeit von Vladimir Vapnik und Aleksei Chervonenkis zurück [Cortes und Vapnik 1995; Vapnik und Chervonenkis 1974; Vapnik und Tscherwonenkis 1979].

Die Theorie der SVM basiert auf der Statistischen Lerntheorie (SLT, siehe Kapitel 3.2.4) und insbesondere auf der strukturellen Risiko-Minimierung, die Vapnik (1995) entwickelt hat [Vapnik 1995, 1998]. Die SLT zeigt, dass die Generalisierungsfähigkeit - und damit ein geringes Risiko bzw. ein geringer Testfehler - einer Lernmaschine hauptsächlich durch die Komplexität der Lernmaschine, d. h. durch die Eigenschaft der Klasse der Funktionen, die beim Training der Lernmaschine zur Verfügung standen, bestimmt wird. Ergibt eine Klasse von Funktionen mit beschränkter Komplexität eine Lernmaschine mit geringem empirischen Risiko, d. h. mit einem geringen Trainingsfehler, dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass auch das Risiko gering und damit die Generalisierungsfähigkeit der Lernmaschine hoch ist.

Die Trainings-Daten, die zum Lernen zur Verfügung stehen, sind meistens begrenzt und decken nicht die Gesamtheit der Daten ab. Wird ausschließlich das empirische Risiko im Training einer Lernmaschine minimiert - was bei vielen Lernverfahren der Fall ist -, so erhält man eine Überanpassung an die Trainings-Daten und vermutlich keine hohe Generalisierungsfähigkeit. Durch die SLT erfolgt beim Training einer Lernmaschine (hier SVM) zusätzlich eine Abschätzung der Gesamtheit der Daten, indem eine obere Schranke des Risikos geschätzt und minimiert wird [Schoelkopf u. a. 1999].

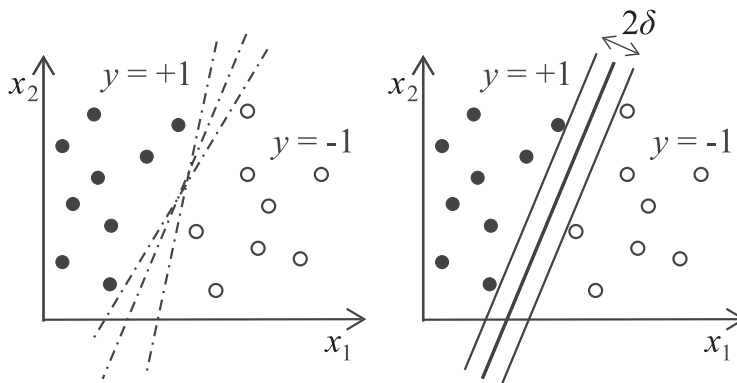
SVM ermöglichen das Generieren eines binären Klassifikators durch Training an Beispiel-Daten bzw. Trainingsvektoren und zählen somit zu den Verfahren des überwachten Lernens (*engl.* supervised learning). Im Trainingsprozess wird durch ein Optimierungsverfahren eine (lineare) Hyperebene in einem höher dimensionalen Raum bestimmt, die eine bestmögliche Unterscheidung von jeweils zwei Klassen erlaubt.

In den folgenden Unterkapiteln wird zunächst die mathematische Beschreibung der linearen SVM dargestellt. Danach werden Verfahren zur nicht-linearen Verallgemeinerung vorgestellt und die oben angesprochene strukturelle Risiko-Minimierung näher

erläutert. Abschließend wird auf probabilistische SVM eingegangen. SVM werden in der vorliegenden Arbeit zur Entwicklung von probabilistischen, binären „Narkosetiefe“-Indikatoren in einem überwachten Lernverfahren verwendet, die basierend auf AEP- und EEG-Signal-Parametern eine Klassifikation von verschiedenen Narkose-Phasen ermöglichen.

### 3.2.1 Lineare Support-Vektor-Maschinen

Bei der Trennung von Trainingsvektoren  $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$  mit  $\vec{x}_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ni})^T$  zweier Klassen  $y_i \in \{-1; +1\}$  durch eine Hyperebene stellt sich die Frage nach der optimalen Platzierung der Hyperebene (vgl. Bild 3.1 links). Bei SVM wird die trennende Hyperebene derart positioniert, dass sich ein maximal großes Band der Breite  $2 \cdot \delta$  zwischen den beiden Klassen aufspannen lässt, in dem sich keine Trainingsvektoren befinden - dies trifft zunächst auf SVM mit „hartem“ Rand (sogenannte Hard-Margin-SVM) zu. Diejenigen Trainingsvektoren, die genau auf dem Rand dieses Bandes liegen, werden zur Beschreibung der Hyperebene verwendet und Support-Vektoren  $\vec{x}_{sp}$  genannt [Cherkassky und Mulier 1998; Cortes und Vapnik 1995; Cristianini und Shawe-Taylor 2000; Hastie u. a. 2001; Haykin 1999; Schoelkopf 1997; Schoelkopf u. a. 1999; Schoelkopf und Smola 2002; Vapnik 1995]. Die Ebenengleichung  $g(\vec{x})$  der Hyperebene lässt sich mit



**Bild 3.1:** Lineare Trennung mittels Hyperebene.

Hilfe linearer Algebra durch einen Punkt der Hyperebene  $\vec{p}_0 \in \mathbb{R}^n$  (vgl. Bild 3.2) und den Normalenvektor  $\vec{n} \in \mathbb{R}^n$  der Hyperebene mit  $\vec{n} \perp g$  wie in Gleichung (3.1) gezeigt beschreiben.

$$g(\vec{x}) = \vec{n}^T \cdot (\vec{x} - \vec{p}_0) = \vec{n}^T \cdot \vec{x} - b = 0 \quad (3.1)$$

Der Abstand der Hyperebene zum Koordinatenursprung kann durch den Bias  $b \in \mathbb{R}$  und den Normalenvektor  $\vec{n}$  bestimmt werden und beträgt  $\frac{b}{|\vec{n}|}$ . Das heißt, die gesuchte Hyperebene wird vollständig beschrieben durch  $b$  und  $\vec{n}$ .



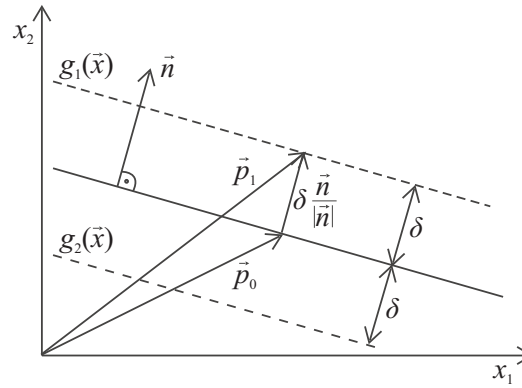
Der Abstand  $r$  eines Punktes  $\vec{x}$  zur Hyperebene berechnet sich dann gemäß Gleichung (3.2):

$$r(\vec{x}) = \frac{\vec{n}^T \cdot \vec{x} - b}{|\vec{n}|} = \frac{\vec{n}^T}{|\vec{n}|} \cdot \vec{x} - \frac{b}{|\vec{n}|} \quad . \quad (3.2)$$

Der berechnete Abstand  $r(\vec{x})$  ist damit nicht nur ein Maß für die Entfernung des Punktes  $\vec{x}$  zur Hyperebene, sondern ermöglicht darüber hinaus auch die Zuordnung, auf welcher Seite der Hyperebene der Punkt  $\vec{x}$  liegt: Das Vorzeichen von  $r(\vec{x})$  gibt die Klassenzugehörigkeit des Punktes  $\vec{x}$  an. Daher ist die Entscheidungsfunktion einer linearen SVM gegeben durch:

$$h(\vec{x}) = \text{sign}(|\vec{n}| \cdot r(\vec{x})) = \text{sign}(\vec{n}^T \cdot \vec{x} - b) \quad . \quad (3.3)$$

Im Trainingsprozess wird die optimale Hyperebene derart bestimmt, dass der Abstand



**Bild 3.2:** Beschreibung der Hyperebene durch lineare Algebra.

$\delta$  zwischen Rand und Hyperebene bzw. die Breite des Bandes  $d = 2 \cdot \delta$  maximal wird und der Abstand der Support-Vektoren  $\vec{x}_{sp}$  zur Hyperebene  $r(\vec{x}_{sp}) = \delta = 1/|\vec{n}|$  beträgt. Die Parameter  $\vec{n}$  und  $b$  der Hyperebene werden bestimmt, indem  $d = 2\delta = 2/|\vec{n}|$  unter Berücksichtigung der folgenden beiden Randbedingungen maximiert wird:

$$\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b \geq 1 \quad \text{für Klasse } y_i = +1 \quad (3.4)$$

$$\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b \leq -1 \quad \text{für Klasse } y_i = -1 \quad . \quad (3.5)$$

Diese beiden Randbedingungen lassen sich durch Gleichung (3.6) zusammenfassen:

$$y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 \geq 0 \quad (3.6)$$

Ist diese Ungleichung für alle Trainingsvektoren erfüllt, ist eine lineare Trennung der Trainingsvektoren ohne Fehler möglich.

Anstatt im Trainingsprozess  $2/|\vec{n}|$  zu maximieren, kann auch ein Minimieren von  $|\vec{n}|/2$  bzw. der minimalen quadratischen Norm in Gleichung (3.7) - da  $()^2$  monoton steigend ist - durchgeführt werden.

$$\frac{1}{2}|\vec{n}|^2 \quad (3.7)$$

Die Lösung des Optimierungsproblems - das Minimieren von  $|\vec{n}|^2/2$  unter Berücksichtigung der Randbedingung 3.6 - wird mit Hilfe der Multiplikatormethode nach Lagrange ermittelt: Die zu minimierende Funktion und die Randbedingung werden wie in Gleichung (3.8) gezeigt zu einer einzigen Gleichung verknüpft. Die Randbedingung wird mit einem Lagrange-Multiplikator  $\alpha_i$  mit  $\alpha_i \geq 0$  versehen, der ebenfalls im Training zu bestimmen ist.  $N$  ist die zur Verfügung stehende Anzahl an Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$ .

$$\begin{aligned} L(\vec{n}, b, \vec{\alpha}) &= \frac{1}{2}|\vec{n}|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot [y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1] \\ &= \frac{1}{2}|\vec{n}|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) + \sum_{i=1}^N \alpha_i \end{aligned} \quad (3.8)$$

Der Sattelpunkt der Lagrange-Gleichung  $L$  stellt die Lösung des Optimierungsproblems dar. D. h. ,  $L$  ist hinsichtlich der primalen Variablen  $\vec{n}$  und  $b$  zu minimieren und hinsichtlich  $\vec{\alpha}$  zu maximieren. Diese Aufgabe ist als konvexe quadratische Optimierung bekannt. Durch das partielle Ableiten von  $L$  nach  $\vec{n}$  und  $b$  (unter Verwendung von  $|\vec{n}| = \sqrt{\vec{n}^T \cdot \vec{n}}$  bzw.  $|\vec{n}|^2 = \sqrt{\vec{n}^T \cdot \vec{n}}^2 = \vec{n}^T \cdot \vec{n} = \vec{n}^2$  und  $\frac{\partial(|\vec{n}|^2)}{\partial \vec{n}} = 2\vec{n}$ ) und die Bestimmung der Nullstellen von Gleichung (3.9) und Gleichung (3.10) ergibt sich das gesuchte Minimum.

$$\frac{\partial L}{\partial \vec{n}} = 0 \Leftrightarrow \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i = \vec{n} \quad \text{und} \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial L}{\partial b} = 0 \Leftrightarrow \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i = 0 \quad . \quad (3.10)$$

Die Gleichungen (3.9), (3.10) und (3.6) stellen zusammen mit den folgenden beiden Gleichungen die Karush-Kuhn-Tucker-Bedingungen (KKT-Bedingungen) für die Optimierung bzw. den Sattelpunkt von  $L$  dar.

$$0 \leq \alpha_i \quad (3.11)$$

$$0 = \alpha_i \cdot (y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1) \quad (3.12)$$

Aus Gleichung (3.9) folgt anschaulich, dass der gesuchte Normalenvektor  $\vec{n}$  der optimalen Hyperebene aus einer Linearkombination der Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$ , die durch den jeweils zugehörigen Lagrange-Multiplikator  $\alpha_i$  gewichtet und durch ihre Klassenzugehörigkeit  $y_i$  ausgerichtet werden, besteht.

Das Optimierungsproblem wird oft in seiner dualen Form weiter gelöst. Die Formulierung ist äquivalent zu seiner primalen Form (zu dem primalen Problem), da alle Lösungen des primalen Problems auch Lösungen des dualen Problems sind. Bei dem dualen Problem müssen die Lagrange-Multiplikatoren ( $\vec{\alpha}$ ) so bestimmt werden, dass die hinsichtlich  $\vec{n}$  und  $b$  minimierte Lagrange-Gleichung  $L(\vec{n}, b, \vec{\alpha})$  (Gleichung (3.8)) maximal wird.

Durch Substituieren von  $\vec{n}$  in Gleichung (3.8) durch Gleichung (3.9) und unter Berücksichtigung von Gleichung (3.10) ergibt sich das duale Problem zu

$$L(\vec{n}, b, \vec{\alpha}) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j \quad \text{bzw.} \quad (3.13)$$

$$L(\vec{\alpha}) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j \quad . \quad (3.14)$$

Eine ausführliche Herleitung für Gleichung (3.14) ist Anhang B zu entnehmen. Damit weist das duale Problem  $L$  nur noch eine Abhängigkeit gegenüber  $\vec{\alpha}$  auf (vgl. Gleichung (3.14)). Die Optimierungsaufgabe besteht nun darin, die  $\alpha_i$  zu bestimmen, die  $L(\vec{\alpha})$  unter Berücksichtigung von  $\alpha_i \geq 0$  und  $\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i = 0$  maximieren. Nach der Bestimmung der  $\alpha_i$  lässt sich dann der Normalenvektor  $\vec{n}$  der optimal trennenden Hyperebene durch Gleichung (3.9) ermitteln. Der Bias  $b$  ergibt sich unter Verwendung von Gleichung (3.6) und eines Trainingsvektors.

Die Entscheidungsfunktion einer linearen SVM  $h(\vec{x})$  (vgl. Gleichung (3.3)) lässt sich nun mit Gleichung (3.9) und den im Trainingsprozess bestimmten  $\alpha_i$  und  $b$  auswerten.

$$\begin{aligned} h(\vec{x}) &= \text{sign}(\vec{n}^T \cdot \vec{x} - b) \\ &= \text{sign}\left(\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i^T \vec{x} - b\right) \end{aligned} \quad (3.15)$$

Aus den KKT-Bedingungen (3.6) und (3.12) geht hervor, dass Trainingsvektoren, die diese Bedingungen erfüllen, entweder genau auf dem Rand liegen (dann ist  $\alpha_i = 0$  oder  $\alpha_i > 0$ ) oder nicht auf dem Rand liegen (dann ist  $\alpha_i = 0$ ). An den Gleichungen (3.9)

und (3.15) erkennt man, dass nur Trainingsvektoren mit  $\alpha_i > 0$  an der Bestimmung des Normalenvektors  $\vec{n}$  und damit an der Orientierung der optimalen Hyperebene beteiligt sind. Dies sind die Support-Vektoren. Das Entfernen der Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  mit  $\alpha_i = 0$  aus dem Trainings-Datensatz würde die Wahl der optimalen Hyperebene also nicht beeinflussen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sowohl das duale Problem  $L(\vec{\alpha})$  als auch die Entscheidungsfunktion  $h(\vec{x})$  auf der Berechnung des Skalarprodukts zweier Vektoren  $(\vec{x}_i \vec{x}_j)$  bzw.  $(\vec{x}_i \vec{x})$  basieren.

### 3.2.2 Nicht-lineare Support-Vektor-Maschinen

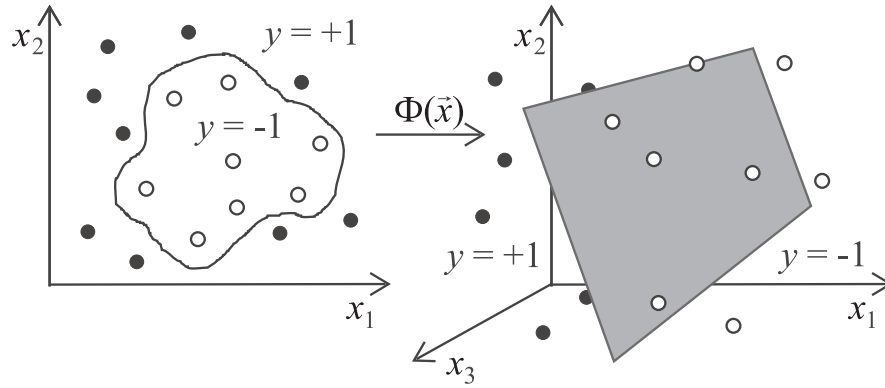
In Kapitel 3.2.1 wurden Support-Vektor-Maschinen zur linearen Trennung zweier Klassen mittels Hyperebene vorgestellt, ohne dass ein Trainingsfehler zugelassen wurde. Dies sind die sogenannten Hard-Margin-SVM.

In diesem Kapitel wird nun eine nicht-lineare Verallgemeinerung bzw. Erweiterung der SVM eingeführt, da die meisten der zu klassifizierenden Probleme nicht-lineare Zusammenhänge aufweisen [Cherkassky und Mulier 1998; Cortes und Vapnik 1995; Cristianini und Shawe-Taylor 2000; Hastie u. a. 2001; Haykin 1999; Schoelkopf 1997; Schoelkopf und Smola 2002]. Diese nicht-lineare Verallgemeinerung basiert auf der Transformation der Trainings- und Testvektoren in einen höher dimensionaleren Raum (vgl. Bild 3.3), da das Theorem von Cover (*engl.* Cover's theorem) besagt, dass  $N$  Muster bzw. Daten mit der Wahrscheinlichkeit  $P(N, n')$  linear trennbar sind, wenn sie in einen höher dimensionaleren Raum  $\mathbb{R}^{n'}$  transformiert werden (vgl. Gleichung (3.16)) [Cover 1965; Perez-Cruz 2004]. Dafür müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: (a) Die Transformation muss nicht-linear sein, (b) die Dimension des Raums muss hoch genug sein.

$$P(N, n') = \begin{cases} 1, & N \leq n' + 1 \\ \frac{1}{2^{N-1}} \sum_{k'=0}^{n'} \binom{N-1}{k'} & N \geq n' + 1 \end{cases} \quad (3.16)$$

Es wird eine nicht-lineare Transformation  $\Phi(\vec{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n'}$  mit  $n' \gg n$  (*engl.* nonlinear map) verwendet, wobei  $\mathbb{R}^{n'}$  auch Skalarproduktraum (*engl.* dot product space) oder Parameterraum (*engl.* feature space) genannt wird. Damit kann das im Trainingsprozess zu maximierende duale Problem für eine nicht-lineare SVM aus Gleichung (3.14) wie folgt formuliert werden:

$$L(\vec{\alpha}) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \Phi(\vec{x}_j) \quad . \quad (3.17)$$



**Bild 3.3:** Nicht-lineare Trennung mittels Hyperebene.

Für die Entscheidungsfunktion aus Gleichung (3.15) ergibt sich:

$$h(\vec{x}) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \Phi(\vec{x}) - b\right) \quad . \quad (3.18)$$

Die Berechnung des Skalarprodukts  $(\Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j))$  bzw.  $(\Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}))$  in dem höher dimensionalen Raum jedoch bedeutet einen Bedarf an großem Speicherplatz und langer Rechenzeit, auch wenn man eigentlich nur an dem Ergebnis des Skalarprodukts interessiert ist. Bestimmte positiv definite Transformationen  $\Phi$  ermöglichen jedoch, das Skalarprodukt durch eine sogenannte Kern-Funktion  $k(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$  zu ersetzen. Dabei gilt

$$k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) := \Phi(\vec{x}_i)^T \Phi(\vec{x}_j) \quad . \quad (3.19)$$

Damit ergeben sich das duale Problem und die Entscheidungsfunktion einer nicht-linearen SVM zu

$$L(\vec{\alpha}) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \quad \text{und} \quad (3.20)$$

$$h(\vec{x}) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot k(\vec{x}_i, \vec{x}) - b\right) \quad . \quad (3.21)$$

Ein einfaches Beispiel für eine solche Kern-Funktion sei

$$\Phi : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^3 \quad (3.22)$$

$$(x_1, x_2) \mapsto (z_1, z_2, z_3) := (x_1^2, \sqrt{2}x_1x_2, x_2^2) \quad . \quad (3.23)$$

Die Berechnung des Skalarprodukts  $(\Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j))$  im höher dimensionalen Raum (hier  $\mathbb{R}^3$ ) kann, wie in Gleichung (3.24) gezeigt, durch das Quadrieren des Skalarprodukts

der beiden Vektoren  $\vec{x}_i$  und  $\vec{x}_j$  im ursprünglichen Raum (hier  $\mathbb{R}^2$ ) ersetzt werden.

$$\begin{aligned}
 (\Phi(\vec{x}_i))^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) &= (x_{1i}^2, \sqrt{2}x_{1i}x_{2i}, x_{2i}^2) \cdot (x_{1j}^2, \sqrt{2}x_{1j}x_{2j}, x_{2j}^2)^T \\
 &= (x_{1i}x_{1j})^2 + 2x_{1i}x_{1j}x_{2i}x_{2j} + (x_{2i}x_{2j})^2 \\
 &= ((x_{1i}, x_{2i}) \cdot (x_{1j}, x_{2j}))^2 \\
 &= (\vec{x}_i^T \cdot \vec{x}_j)^2 \\
 &=: k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \quad .
 \end{aligned} \tag{3.24}$$

Generalisiert man dieses Beispiel, erhält man z. B. die polynomiale Kern-Funktion  $k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) = (\vec{x}_i \cdot \vec{x}_j)^d = (\Phi_d(\vec{x}_i) \cdot \Phi_d(\vec{x}_j))$ . Hier ist  $\Phi_d$  eine nicht-lineare Abbildung, die den Vektor  $\vec{x}$  auf den Vektor  $\Phi_d(\vec{x})$  abbildet, dessen Komponenten aus allen möglichen dem Grad nach geordneten Produkten der Komponenten (Monome) von  $\vec{x}$  bestehen (z. B. ergibt sich für  $\vec{x}_i = (x_{1i}, x_{2i})^T$  die Abbildung  $\Phi_2(x) = (x_{1i}^2, x_{2i}^2, x_{1i}x_{2i}, x_{2i}x_{1i})^T$ ) [Mueller u. a. 2001; Schoelkopf u. a. 1996; Vapnik 1995].

Alle Kern-Funktionen, die Gleichung (3.19) erfüllen, müssen dem Theorem von Mercer genügen: Ist  $k(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$  stetiger Kern eines positiven Integraloperators, existiert eine Abbildung  $\Phi(\vec{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n'}$  mit  $n' \gg n$  in einen Hilbertraum (*engl.* Hilbert space), so dass die Berechnung der Kern-Funktion dem Skalarprodukt im höher dimensionalen Raum  $\mathbb{R}^{n'}$  entspricht [Burges 1998; Cristianini und Shawe-Taylor 2000; Haykin 1999; Mueller u. a. 2001; Schoelkopf 1997; Schoelkopf u. a. 1999; Schoelkopf und Smola 2002; Schoelkopf u. a. 1996; Shawe-Taylor und Cristianini 2004; Vapnik 1995]. Die gebräuchlichsten Kern-Funktionen zeigt die nachfolgende Tabelle 3.1.

**Tabelle 3.1:** Kern-Funktionen.

Name der Kern-Funktion	Kern-Funktion	Kern-Parameter
Linear	$\vec{x}_i^T \cdot \vec{x}_j$	-
Radial-Basis Funktion (RBF)	$\exp(-\gamma \vec{x}_i - \vec{x}_j ^2)$	$\gamma$
Polynomial	$(\gamma \cdot \vec{x}_i^T \cdot \vec{x}_j + coef)^{deg}$	$\gamma, coef, deg$
Sigmoid	$\tanh(\gamma \cdot \vec{x}_i^T \cdot \vec{x}_j + coef)$	$\gamma, coef$

Die optimale Kern-Funktion sowie die optimalen Kern-Parameter müssen für jeden Trainings-Datensatz individuell bestimmt werden. Hierzu eignen sich insbesondere Methoden der Kreuzvalidierung (*engl.* cross validation) und der Gitter- bzw. Raster-Suche (*engl.* grid search). Auf beide Verfahren wird in Kapitel 5, in dem u. a. die Implementation der SVM in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird, näher eingegangen.

### 3.2.3 Randbegrenzung mit Fehlern: Soft-Margin vs. Hard-Margin

Eine weitere Möglichkeit, nicht-linear trennbare Trainingsvektoren mit einer linearen Hyperebene zu trennen, besteht darin, Trainingsfehler zuzulassen. Das bedeutet, dass für eine gewisse Anzahl an Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  die Gleichung (3.6) verletzt werden darf. Anschaulich bedeutet ein solcher Trainingsfehler, dass Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  auf der falschen Seite der trennenden Hyperebene oder innerhalb des Bandes liegen. In diesem Fall spricht man von einer SVM mit „weichem“ Rand (sogenannte Soft-Margin-SVM). Gleichung (3.6) wird entsprechend modifiziert (vgl. Gleichung (3.25)) durch das Einführen einer Schlupfvariablen (*engl.* slack variable)  $\xi_i \geq 0$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$  für alle zur Verfügung stehenden  $N$  Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  [Cherkassky und Mulier 1998; Cortes und Vapnik 1995; Cristianini und Shawe-Taylor 2000; Hastie u. a. 2001; Haykin 1999; Schoelkopf 1997; Schoelkopf und Smola 2002].

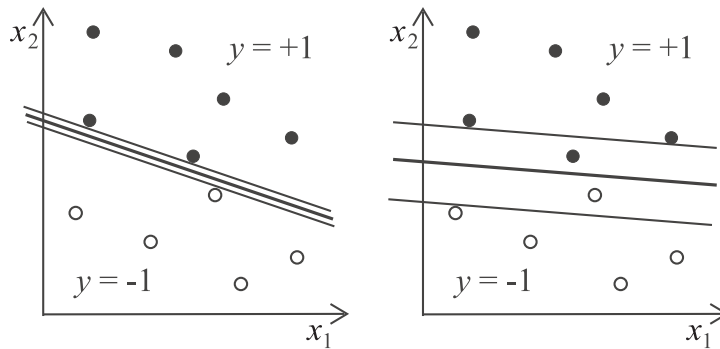
$$y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 + \xi_i \geq 0 \quad (3.25)$$

Für  $0 \leq \xi_i \leq 1$  liegt der Trainingsvektor  $\vec{x}_i$  auf der richtigen Seite der Hyperebene, aber innerhalb des Bandes. Für  $\xi_i > 1$  befindet sich der Trainingsvektor auf der falschen Seite der Hyperebene (vgl. Bild 3.5). Eine Abschätzung dieser Fehler ist also  $\sum_{i=1}^N \xi_i$ . Dies wird in Gleichung (3.7) durch das Einführen eines Kostenterms (Gleichung (3.26)) berücksichtigt. Damit ergibt sich Gleichung (3.27), die im Trainingsprozess nicht nur bezüglich  $|\vec{n}|^2/2$  sondern auch bezüglich des Kostenterms zu minimieren ist.

$$C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i \quad , \text{ mit } C = \text{const.} > 0 \quad (3.26)$$

$$\frac{1}{2} |\vec{n}|^2 + C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i \quad (3.27)$$

Der Kostenterm (Gleichung (3.26)) repräsentiert die Fehlklassifikationsrate und sollte alleine deshalb minimiert werden. Anschaulich könnte man sagen: Je größer  $\xi_i$ , desto „falscher“ wird der Trainingsvektor  $\vec{x}_i$  klassifiziert.  $C$  ist dabei eine reelle, vorher definierte positive Konstante, die den Kompromiss zwischen der zulässigen Fehlklassifikationsrate und der Komplexität der trennenden Hyperebene beschreibt. Bei großem  $C$  lassen sich die Trainingsvektoren besonders gut voneinander trennen und das Band um die trennende Hyperebene herum wird schmal ( $\rightarrow$  Hard-Margin-SVM). Bei kleinem  $C$  wird das Band weicher und breiter, Fehlklassifikationen werden zugelassen ( $\rightarrow$  Soft-Margin-SVM). Bild 3.4 veranschaulicht den Unterschied zwischen Hard-Margin- und Soft-Margin-SVM. Im Trainingsprozess wird  $C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i$  minimiert. Der resultierende Wert für  $C$  wird dann als Konstante, z. B. beim Testen unbekannter Daten, verwendet.



**Bild 3.4:** Hard-Margin-SVM (links, mit großem  $C$ ) und Soft-Margin-SVM (rechts, mit kleinem  $C$ ) [nach Iurgel 2006].

Die Optimierungsaufgabe - das Maximieren des dualen Problems  $L(\vec{\alpha})$  (Gleichung (3.14)) - ändert sich damit für lineare Soft-Margin-SVM im Vergleich zur linearen Hard-Margin-SVM (siehe Kapitel 3.2.1) derart, dass für die Lagrange-Multiplikatoren  $\alpha_i$  nicht mehr nur  $\alpha_i \geq 0$  sondern  $0 \leq \alpha_i \leq C$  gilt: Die Lagrange-Multiplikatoren sind nun nach beiden Seiten beschränkt (eine ausführliche Herleitung ist in Anhang B.2 gegeben). Es lassen sich drei verschiedene Fälle unterscheiden:

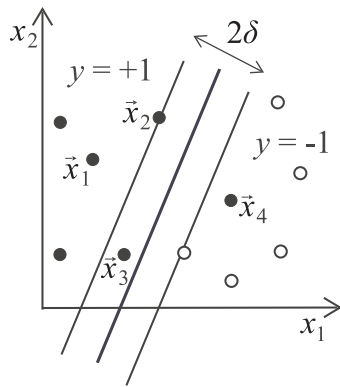
1.  $\alpha_i = 0$ : Die Trainingsvektoren weisen  $\xi_i = 0$  auf, befinden sich auf der richtigen Seite der Hyperebene und liegen weit vom Rand des Bandes entfernt.
2.  $0 < \alpha_i < C$ : Die Trainingsvektoren weisen  $\xi_i = 0$  auf und liegen auf der richtigen Seite der Hyperebene genau auf dem Rand des Bandes.
3.  $\alpha_i = C$ : Die Trainingsvektoren weisen  $\xi_i > 0$  auf und liegen entweder auf der richtigen Seite der Hyperebene - aber innerhalb des Bandes - ( $0 < \xi_i < 1$ ) oder auf der falschen Seite der Hyperebene ( $\xi_i > 1$ ). Für  $\xi_i = 1$  liegen sie genau auf der Hyperebene.

Bild 3.5 veranschaulicht diesen Zusammenhang. Alle Trainingsvektoren, die zum 2. oder 3. Fall zählen, können Support-Vektoren sein. Die Beziehung zwischen den Lagrange-Multiplikatoren  $\alpha_i$  und den Schlupfvariablen  $\xi_i$  resultiert aus der Karush-Kuhn-Tucker-Bedingung für die nicht-lineare konvexe Optimierung [Mueller u. a. 2001]. Auf die gleiche Weise können natürlich auch nicht-lineare SVM mit Soft-Margin geschaffen werden.

### 3.2.4 Strukturelle Risiko-Minimierung

Die Statistische Lerntheorie (SLT) - auch bekannt als Vapnik-Chervonenkis-Theorie - wurde von Vapnik entwickelt [Vapnik 1995, 1998] und beschäftigt sich mit der Beschreibung und Berechnung der Generalisierungsfähigkeit (*engl.* generalization ability)





Vektor	Fall	Wertebereich $\alpha_i$	Wertebereich $\xi_i$
$\vec{x}_1$	1.	$\alpha_i = 0$	$\xi_i = 0$
$\vec{x}_2$	2.	$0 < \alpha_i < C$	$\xi_i = 0$
$\vec{x}_3$	3.	$\alpha_i = C$	$0 < \xi_i < 1$
$\vec{x}_4$	3.	$\alpha_i = C$	$\xi_i > 1$

**Bild 3.5:** Soft-Margin SVM [nach Iurgel 2006].

und/oder Vorhersagefähigkeit (*engl.* prediction ability) von Lernmaschinen. In der SLT wird im Gegensatz zu anderen Methoden, bei denen nur Heuristiken angegeben werden, eine formale Beschreibung dieser Eigenschaften zur Verfügung gestellt.

Die sogenannte strukturelle Risiko-Minimierung (*engl.* structural risk minimization, SRM) stellt die Verbindung zwischen der Komplexität einer Lernmaschine und ihrer Vorhersagefähigkeit dar [Cherkassky und Mulier 1998; Cortes und Vapnik 1995; Hastie u. a. 2001; Schoelkopf und Smola 2002]. Die Komplexität einer Lernmaschine kann anschaulich als Varianz der trennenden Hyperebene verstanden werden: Im eindimensionalen Fall hätte eine trennende Gerade somit eine geringere Komplexität als ein Polynom dritten Grades. Für „einfache“ Entscheidungsfunktionen ist die Komplexität gleich der Anzahl der freien Parameter (bei einem Polynom z. B. die Anzahl der frei wählbaren Koeffizienten). Bei anderen Entscheidungsfunktionen kann die sogenannte Vapnik-Chervonenkis-Dimension (VC-Dimension) berechnet werden, um die Komplexität zu schätzen [Cherkassky und Mulier 1998; Mueller u. a. 2001; Vapnik 1995].

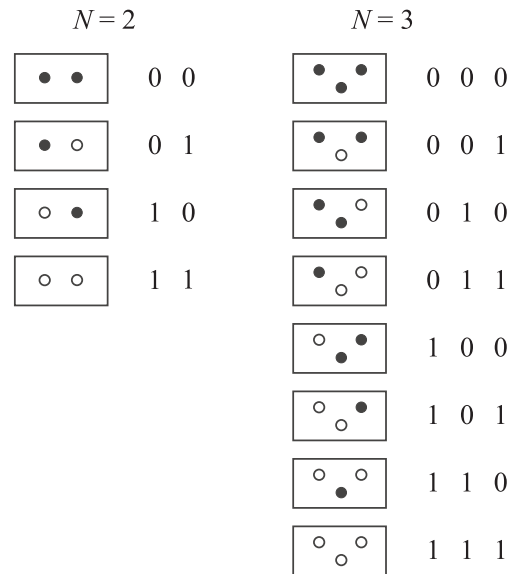
Die VC-Dimension  $h$  ist ein Maß für die Komplexität einer Klasse von Entscheidungsfunktionen. Für  $N$  Trainingsvektoren bzw. Datenpunkte  $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$  mit  $i = 1, 2, \dots, N$  und dem Klassen-Label  $y_i \in \{-1; +1\}$  gibt es  $2^N$  verschiedene Klassen-Kombinationen (Permutationen, vgl. Bild 3.6). Eine Klasse von Entscheidungsfunktionen, die alle  $2^N$  Klassen-Kombinationen trennen kann, „zerschmettert“ (*engl.* to shatter) alle  $N$  Datenpunkte. Die VC-Dimension ist definiert als die maximale Anzahl  $N'$  an Datenpunkten, die die betrachtete Klasse an Entscheidungsfunktionen „zerschmettern“ kann. Dies muss jedoch nur für mindestens eine Permutation der Datenpunkte erfüllt sein. Die Klasse aller möglichen Hyperebenen in einem Raum der Dimension  $n$  weist eine VC-Dimension von  $h = n + 1$  auf [Burges 1998].

In der SLT werden zwei verschiedene Arten von Risiken bzw. Fehlern unterschieden:

- Fehler bei dem Training einer Lernmaschine bzw. bei der Reklassifikation be-

kannter Datenpunkte: empirisches Risiko (*engl.* empirical risk)  $R_{emp}$

- Fehler bei dem Testen einer Lernmaschine bzw. bei der Klassifikation unbekannter Datenpunkte: Risiko (*engl.* risk)  $R$



**Bild 3.6:** Mögliche Permutationen für  $N = 2$  (links) und  $N = 3$  (rechts) Datenpunkte.

Ziel beim Trainieren bzw. Erstellen einer Lernmaschine ist es, den Fehler beim Testen - also dem Klassifizieren ungekannter Datenpunkte - zu minimieren. Dieser Testfehler  $R$  ist jedoch im Gegensatz zum Trainingsfehler  $R_{emp}$  nicht bekannt. Gleichung (3.28) beschreibt die Berechnung des Trainingsfehlers, wobei  $f(\vec{x}_i)$  die Entscheidungsfunktion darstellt, die die Trainingsvektoren bzw. Datenpunkte  $\vec{x}_i$  der Klassen  $y_i$  voneinander trennen soll:  $f(\vec{x}_i) = y_i$  soll im Trainingsprozess erlernt werden. Der Testfehler  $R$  ist derjenige Fehler, der sich nicht nur bezogen auf einen einzigen Datensatz an Testvektoren, sondern bezogen auf alle möglichen Testvektoren ergibt [Burgess 1998; Iurgel 2006; Mueller u. a. 2001; Schoelkopf u. a. 1999].

$$R_{emp}[f] = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} |f(\vec{x}_i) - y_i| \quad (3.28)$$

Einige Lernmaschinen (z. B. Neuronale Netze) konzentrieren sich im Trainingsprozess auf die Minimierung des Trainingsfehlers in der Hoffnung, dass trotzdem ein guter Testfehler erreicht werden kann. Dies wird auch als empirische Risiko-Minimierung (*engl.* empirical risk minimization, ERM) bezeichnet. Dabei besteht jedoch die Gefahr der Überanpassung (*engl.* overfitting), da die Lernmaschine den oft sehr komplexen Zusammenhang der Trainingsvektoren erlernt hat, aber nicht mehr verallgemeinern bzw.

generalisieren kann. Hier helfen Modell-Selektions-Methoden wie z. B. die Kreuzvalidierung, die in Kapitel 5.1 näher erläutert wird. Lässt man dagegen nur einfache, wenig komplexe Entscheidungsfunktionen zu (z. B. lineare Funktionen), kann eine Überanpassung auf Kosten eines größeren Trainingsfehlers vermieden werden. Dies ist auch bekannt unter dem Begriff „bias variance dilemma“ [Hastie u. a. 2001; Schoelkopf und Smola 2002]:

- Ein geringer Bias bzw. Approximationsfehler besagt, dass die Entscheidungsfunktion gut aus der gegebenen Menge an Trainingsvektoren geschätzt werden kann.
- Eine geringe Varianz bzw. ein geringer Schätzfehler bedeutet, dass sich die Entscheidungsfunktion nicht stark ändert, wenn im Trainingsprozess eine andere Menge an Trainingsvektoren verwendet wird.

Im Idealfall sollten sowohl der Bias als auch die Varianz einer Entscheidungsfunktion so gering wie möglich sein. In der Praxis lässt sich meist nur eins dieser beiden Kriterien - auf Kosten des anderen - realisieren. Um die Komplexität und damit die Varianz einer Entscheidungsfunktion gering zu halten, muss die Klasse der möglichen Entscheidungsfunktionen beschränkt werden, d. h. ein hoher Bias muss in Kauf genommen werden. Bei niedrigem Bias dagegen werden Entscheidungsfunktionen hohen Grades zugelassen, die sehr komplex werden können. Die Herausforderung beim Trainieren bzw. Erstellen von Lernmaschinen liegt also darin, einen Kompromiss zwischen Über- und Unteranpassung bzw. zwischen Varianz und Bias zu finden. Der Trainingsfehler ist jedoch ein schlechter Indikator dafür, wie gut dieser Kompromiss gelungen ist.

Die strukturelle Risiko-Minimierung ist im Gegensatz zur empirischen Risiko-Minimierung ein formaler Ansatz, um das Dilemma zwischen Bias und Varianz zu lösen: Da der Testfehler nicht berechnet werden kann, wird eine Vertrauensfunktion  $\Theta(h, N, \eta)$  (vgl. Gleichung (3.29)) eingeführt. Diese verbindet den Trainings- und Testfehler und erlaubt es, eine obere Grenze für den Testfehler festzulegen (vgl. rechte Seite von Ungleichung (3.30)) [Burgess 1998; Cherkassky und Mulier 1998; Hastie u. a. 2001; Schoelkopf 1997; Schoelkopf u. a. 1999; Vapnik 1995].

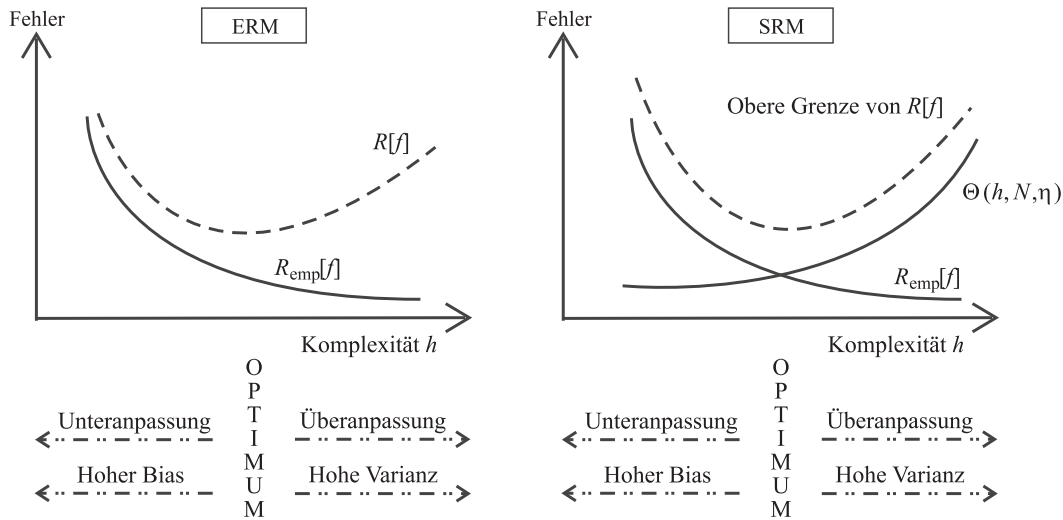
$$\Theta(h, N, \eta) = \sqrt{\left(\frac{h(\log \frac{2N}{h} + 1) - \log(\frac{\eta}{4})}{N}\right)} \quad (3.29)$$

$$R[f] \leq R_{emp}[f] + \Theta(h, N, \eta) \quad (3.30)$$

Diese Ungleichung gilt mit der Wahrscheinlichkeit  $(1 - \eta)$ . Dabei ist  $h < N$  die VC-Dimension der Klasse von Entscheidungsfunktionen, die für die Lernmaschine einge-

setzt werden sollen. Je höher die VC-Dimension (d. h. je höher die Komplexität der Klasse der Entscheidungsfunktionen), desto höher ist auch der Wert der Vertrauensfunktion. Damit steigt die obere Grenze des Testfehlers. Anschaulich bedeutet dies: Je komplexer die Entscheidungsfunktion, desto größer ist die Gefahr einer Überanpassung und eines hohen Testfehlers [Vapnik 1995].

Der Zusammenhang zwischen der Komplexität der Klasse der Entscheidungsfunktionen und dem Testfehler ist in Bild 3.7 für die empirische (links) und die strukturelle Risiko-Minimierung (rechts) dargestellt. Der Unterschied der beiden Verfahren wird sehr gut deutlich: Während die ERM den Trainingsfehler  $R_{emp}$  minimiert und dabei den minimalen Testfehler  $R$  verpasst, sucht die SRM nach einem Minimum der oberen Grenze des Testfehlers und bietet somit einen Überanpassungs-Schutz.



**Bild 3.7:** Empirische und strukturelle Risiko-Minimierung [nach Iurgel 2006].

Wie oben erwähnt, weist die Klasse aller linearen Entscheidungsfunktionen in einem  $n$ -dimensionalen Raum eine VC-Dimension von  $h = n + 1$  auf. Wählt man dagegen nur einige Entscheidungsfunktionen aus dieser Klasse aus, sinkt die VC-Dimension. Hyperebenen, die die Gleichung (3.6) erfüllen und deren Rand einen Abstand von mindestens  $\delta_0$  oder  $\delta = 1/|\vec{n}| \geq \delta_0$  von der Hyperebene aufweisen, besitzen die folgende begrenzte VC-Dimension [Cherkassky und Mulier 1998; Vapnik 1995]:

$$h \leq \min\left(\frac{r^2}{\delta_0^2}, n\right) + 1 \quad , \tag{3.31}$$

wobei  $r$  der Radius des kleinsten Bereichs ist, der alle Trainingsvektoren umfasst. Daraus folgt: Je größer der Abstand des Randes von der Hyperebene, desto kleiner ist die VC-Dimension  $h$ . Der Abstand kann jedoch nicht beliebig groß gewählt werden, da mit zunehmend geringerer VC-Dimension der Trainingsfehler ansteigt (vgl. Bild 3.7).

Vergleicht man Gleichung (3.30) für die obere Grenze des Testfehlers der strukturellen Risiko-Minimierung mit Gleichung (3.27) einer Soft-Margin-SVM, ergibt sich eine „Überkreuz“-Übereinstimmung: Im Training einer SVM wird der Term  $1/2|\vec{n}|^2$  unter Berücksichtigung der Randbedingung 3.6 minimiert, was zu einem maximal breiten Band um die Hyperebene führt. Ein maximal breites Band wiederum führt zu einer kleinen VC-Dimension (vgl. Gleichung (3.31)), was in einem kleinen (minimierten) Wert der Vertrauensfunktion  $\Theta$  resultiert (vgl. Gleichung (3.29)). Außerdem stellt die Summe  $\sum_{i=1}^N \xi_i$  aus Gleichung (3.27) eine obere Grenze des Trainingsfehlers  $R_{emp}$  dar [Haykin 1999].

Daran ist erkennbar, dass SVM nach dem Prinzip der SRM konzipiert wurden. SVM beinhalten daher einen Schutz vor Überanpassung, da das Minimieren der oberen Grenze des Testfehlers automatisch eine zu spezialisierte bzw. zu komplexe Entscheidungsfunktion verhindert. Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt ist, dass die Komplexität einer SVM - im Gegensatz zu vielen anderen Klassifikationssystemen - nicht von der Dimension der Trainingsvektoren abhängt, wie Gleichung (3.31) zeigt. Daher kann üblicherweise auf die Verwendung von Parameter-Selektions-Methoden (*engl.* feature selection methods) verzichtet werden.

Darüber hinaus sagt [Cherkassky und Mulier 1998; Vapnik 1995], dass der Erwartungswert  $E(P(R))$  der Wahrscheinlichkeit eines Testfehlers (vgl. Gleichung (3.32)) begrenzt ist, wenn die Trainingsvektoren optimal getrennt werden können. Dabei ist  $E(N_{sp})$  der Erwartungswert der Anzahl  $N_{sp}$  an Support-Vektoren.

$$E(P(R)) \leq \frac{E(N_{sp})}{N - 1} \quad (3.32)$$

D. h. , wenn mit einer im Verhältnis zur Anzahl an Trainingsvektoren geringen Anzahl an Support-Vektoren eine optimale Trennung erreicht werden kann, dann ist die Generalisierungsfähigkeit groß bzw. der erwartete Testfehler klein. Auch an dieser Stelle kann keine Abhängigkeit von der Dimension der Trainingsvektoren festgestellt werden.

### 3.2.5 Probabilistische Support-Vektor-Maschinen

Die in Kapitel 3.2.1, Kapitel 3.2.2 und Kapitel 3.2.3 bisher vorgestellten SVM ermöglichen anhand einer Entscheidungsfunktion  $h(\vec{x})$ , die Klasse  $y \in \{-1; +1\}$  eines Testvektors  $\vec{x}$  durch  $\text{sign}(h(\vec{x}))$  zu schätzen. Je nach Anwendung ist die reine Klassifikation, d. h. die Zuordnung des Testvektors zu einer Klasse, allerdings nicht ausreichend. Bildet beispielsweise die Klassenentscheidung der SVM nur einen Teil einer komplexeren Gesamtentscheidung, so muss die Klassenentscheidung in der Regel mit einer Gewichtung versehen werden, wie stark diese zur Gesamtentscheidung beiträgt. Nä-

hert sich der Testvektor der optimalen Trennebene, kommt es an der Grenze zu einem abrupten Wechsel der Entscheidung. So haben selbst kleinste Varianzen im Testvektor an der optimalen Trennebene erhebliche Auswirkungen auf die Ausgabe der SVM. Dieses Verhalten einer binären oder zumindest diskreten Entscheidung einer SVM ist aber für manche Anwendungen unvorteilhaft. Zum einen kann die Entscheidung durch Störeinflüsse an der Entscheidungsgrenze sehr instabil sein und zum anderen ist ein kontinuierlicher Übergang zwischen den Klassen wünschenswert. Mit dem Erreichen der Klassengrenze sinkt auch die Sicherheit der Klassenentscheidung, bis die SVM auf der Grenze theoretisch keine eindeutige Entscheidung zu Gunsten einer Klasse treffen kann. Neben der Klassenentscheidung kann also die Sicherheit bzw. Zuverlässigkeit dieser Entscheidung wichtige Informationen liefern und beispielsweise zur Gewichtung der Klassenentscheidung in einem Gesamtentscheidungsprozess verwendet werden. Daher ist eine Erweiterung der SVM mit der a-posteriori Wahrscheinlichkeit  $P(y = y_i | \vec{x})$  für eine Klasse  $y_i$  sinnvoll. Dieses bieten die sogenannten probabilistischen SVM (pSVM).

Es gibt verschiedene Ansätze zur Bestimmung von  $P$ . Zum einen besteht die Möglichkeit, die SVM zusammen mit  $P$  zu trainieren (siehe z. B. [Wahba 1992, 1999]); dadurch geht aber in der Regel die „Spärlichkeit“ (*engl.* sparseness) der Lernmaschine verloren. Zum anderen kann die SVM wie bekannt trainiert und danach eine Modellierung von  $P$  entlang der optimalen Trennebene bzw. Entscheidungsgrenze durchgeführt werden (siehe z. B. [Hastie und Tibshirani 1998; Vapnik 1998]). Anforderungen an die Modellierung von  $P$  sind dabei Monotonie und Beschränkung auf  $0 \leq P \leq 1$ . Ein Ansatz ist z. B. die Bestimmung der  $P$ -Funktion orthogonal zur Trennebene, da  $P$  in Richtung der Ebene ab- bzw. zunimmt. Diese Funktion ist grundsätzlich abhängig von jedem Punkt der Ebene, was aber zu einem großen Berechnungsaufwand führt. Zur leichteren Berechnung wird  $P$  nur in Abhängigkeit des orthogonalen Abstands zur Ebene bzw. von  $h(\vec{x})$  bestimmt. Dies führt allerdings dazu, dass  $P$  in einem konstanten Abstand zur Ebene immer gleich ist, was in der Realität nicht der Fall sein muss (Äquipotentiallinien von  $P$  verlaufen parallel zur optimalen Trennebene).

Platt (1999) definiert basierend auf der SVM-Entscheidungsfunktion  $h(\vec{x})$  ein parametrisierbares Modell für  $P(y = 1 | \vec{x})$ , das die obigen Anforderungen erfüllt und dessen Parameter dann entsprechend der Trainings-Daten bestimmt werden (vgl. Gleichung (3.33)). Aus empirischen Modellen leitet Platt ab, dass die Klassenverteilung an der Trennebene normalerweise exponentiell (und nicht gaußförmig) abnimmt. Daraus lässt sich über die Bayes-Regel eine Sigmoidfunktion mit den freien Parametern  $A$  und  $B$  als Modell bestimmen. Das Training der Sigmoidfunktion erfolgt durch eine Maximum-Likelihood-Schätzung, bei der die beiden Parameter aus den Trainingsvek-

toren  $(h(\vec{x}_i), y_i)$  bestimmt werden.

$$P(y = 1|\vec{x}) = \frac{1}{1 + \exp(A \cdot h(\vec{x}) + B)} \quad (3.33)$$

Die Klassenentscheidung einer pSVM wird nun nicht mehr von  $\text{sgn}(h(\vec{x}))$ , sondern durch  $P(y = 1|\vec{x})$  und  $P(y = -1|\vec{x})$  getroffen: Ist  $P(y = 1|\vec{x}) > P(y = -1|\vec{x})$  entscheidet die pSVM zugunsten der Klasse +1, ansonsten zugunsten der Klasse -1. Dadurch kann sich die Entscheidungsgrenze bei einer pSVM von  $h(\vec{x}) = 0$  nach  $P(y = 1|\vec{x}) = P(y = -1|\vec{x}) = 0.5$  verschieben: Die Ergebnisse einer SVM und einer pSVM müssen also nicht zwangsläufig übereinstimmen.

Probleme beim Training der Sigmoidfunktion können auftreten, wenn hauptsächlich Trainingsvektoren vorliegen, die dicht an der optimalen Trennebene liegen. Dann ergibt sich wieder ein harter Übergang anstatt des gewünschten kontinuierlichen Überganges zwischen beiden Klassen. Auch zu viele Trainingsvektoren, die auf der falschen Seite der optimalen Trennebene liegen, können ein Problem darstellen; eine Abhilfe kann z. B. durch die Verwendung einer Kreuzvalidierung (siehe Kapitel 5.1.5) beim Training der Sigmoidfunktion geschaffen werden.

Für das Training der Sigmoidfunktion mittels Maximum-Likelihood-Schätzung lassen sich mehrere Standardverfahren einsetzen. In dieser Arbeit wird das von Lin, Lin und Weng (2003) vorgeschlagene Verfahren mit einer fünffachen Kreuzvalidierung verwendet [Iurgel 2006; Lin u. a. 2003a; Platt 2000].

### 3.3 Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse (*engl.* principal component analysis, PCA) ist eine bedeutende Technik der multivariaten Verfahren in der Statistik und geht auf Pearson (1901) und Hotelling (1933) zurück. Die PCA wird zur Merkmalsextraktion (hier Parameterextraktion) der durch  $n$  Parameter vorliegenden Daten verwendet. Dies wird durch das Identifizieren relevanter Parameter-Kombinationen in Form von gewichteten Summen der  $n$  Parameter erreicht, die nicht miteinander korrelieren und die die ursprünglichen Daten geeignet approximieren. Genauer gesagt: Die ursprünglichen Daten lassen sich aus den  $k$  ersten Parameter-Kombinationen ( $k = 1, 2, \dots, n$ ) mit minimalem quadratischen Fehler wieder rekonstruieren. Solche Parameter-Kombinationen werden Hauptkomponenten (*engl.* principal components, PC) genannt und sind orthogonale Basisvektoren eines Unterraums des ursprünglichen Parameterraums. Die PC

stellen neue statistische Parameter - sogenannte PC-Parameter - dar, die direkt zur graphischen Veranschaulichung der wesentlichen Struktur der Daten oder auch indirekt als neue Parameter in anderen Anwendungen - z.B. Klassifikation, Regression oder Clusteranalyse - verwendet werden können. Die Hauptkomponentenanalyse zählt zu den Verfahren des unüberwachten Lernens (*engl.* unsupervised learning) [Henrion und Henrion 1995; Schoelkopf u. a. 1999].

Da es sich bei der PCA um ein lineares Verfahren handelt, ist es nicht dafür geeignet, nicht-lineare Strukturen in den Daten zu erkennen oder zu extrahieren. In den folgenden Kapiteln wird zunächst auf die mathematische Beschreibung der linearen PCA eingegangen, bevor dann eine nicht-lineare Verallgemeinerung mit Hilfe von Kern-Methoden beschrieben wird.

Die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse wird in der vorliegenden Arbeit eingesetzt, um in einem unüberwachten Lernverfahren „Narkosetiefe“-Indikatoren auf Basis von AEP- und EEG-Signal-Parametern zu extrahieren.

### 3.3.1 Lineare Hauptkomponentenanalyse

Der zu untersuchende Datensatz  $\underline{X} = (\vec{x}_1 \vec{x}_2 \dots \vec{x}_N)$  besteht aus den Trainingsvektoren bzw. Beobachtungen  $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$  mit  $i = 1, 2, \dots, N$  und sei zentriert, d. h.  $\sum_{i=1}^N \vec{x}_i = \vec{0}$ . Die PC des Datensatzes werden durch die Eigenwerte  $\beta_k \geq 0$  mit  $k = 1, 2, \dots, n$  und die zugehörigen Eigenvektoren  $\vec{v}_k \in \mathbb{R}^n \setminus \{\vec{0}\}$  der Kovarianzmatrix  $\underline{C} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  bestimmt. Während die Eigenwerte die Varianz bzw. Streuung (d. h. den Informationsgehalt) der PC repräsentieren und damit deren Rangfolge festlegen, beinhalten die jeweils zugehörigen Eigenvektoren die Gewichte, die angewendet auf die ursprünglichen Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  und aufsummiert die PC ergeben (vgl. Gleichungen (3.34) und (3.35)). Dabei ist  $\vec{p}\underline{c}_k \in \mathbb{R}^N$  die  $k$ te PC mit  $k = 1, 2, \dots, n$  und  $\underline{PC} \in \mathbb{R}^{n \times N}$  eine Matrix, die alle  $n$  PC enthält.

$$pc_{ki} = \vec{v}_k^T \cdot \vec{x}_i \quad \text{mit} \quad k = 1, 2, \dots, n \quad \text{und} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.34)$$

$$\underline{PC} = \begin{pmatrix} pc_{11} & pc_{12} & \dots & pc_{1N} \\ pc_{21} & \ddots & & pc_{2N} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ pc_{n1} & pc_{n2} & \dots & pc_{nN} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{p}\underline{c}_1^T \\ \vec{p}\underline{c}_2^T \\ \vdots \\ \vec{p}\underline{c}_n^T \end{pmatrix} \quad (3.35)$$

Für einen beliebigen Testvektor  $\vec{x}$  gilt  $pc_k = \vec{v}_k^T \cdot \vec{x}$  mit  $k = 1, 2, \dots, n$ .



Die Kovarianzmatrix  $\underline{C}$  des Datensatzes  $\underline{X}$  wird wie in Gleichung (3.36) gezeigt berechnet. Die Bestimmung der Eigenwerte und Eigenvektoren von  $\underline{C}$  wird durch das Lösen des in Gleichung (3.37) beschriebenen Eigenwertproblems (*engl.* Eigenvalue problem) durch Diagonalisieren von  $\underline{C}$  mit  $\vec{v}_k \neq \vec{0}$  erreicht. Durch Erweitern der Gleichung (3.37) mit der Einheitsmatrix  $\underline{I}$  und Umformen ergibt sich Gleichung (3.38).

$$\underline{C} = \frac{\underline{X} \cdot \underline{X}^T}{N} \quad (3.36)$$

$$\underline{C} \cdot \vec{v}_k = \beta_k \cdot \vec{v}_k \quad (3.37)$$

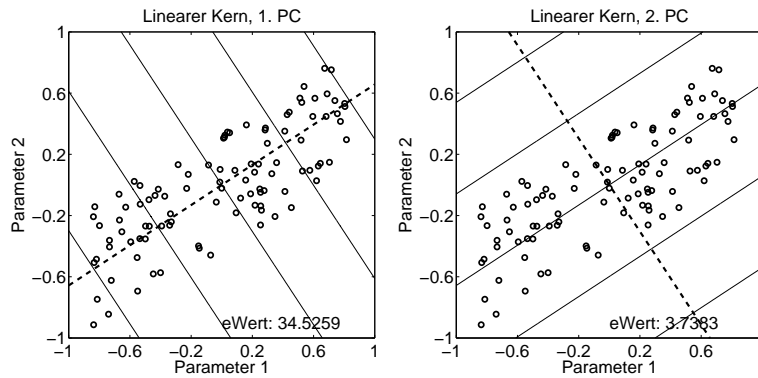
$$\begin{aligned} \underline{C} \cdot \vec{v}_k &= \beta_k \cdot \underline{I} \cdot \vec{v}_k \\ (\underline{C} - \beta_k \cdot \underline{I}) \cdot \vec{v}_k &= \vec{0} \\ \underline{A}_k \cdot \vec{v}_k &= \vec{0} \quad \text{mit} \end{aligned} \quad (3.38)$$

$$\underline{A}_k = (\underline{C} - \beta_k \cdot \underline{I}) \quad (3.39)$$

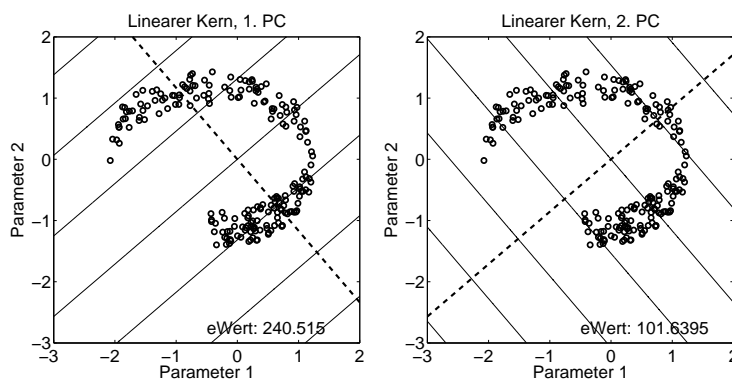
Ist die Matrix  $\underline{A}_k$  regulär, d. h. alle Spalten und gleichzeitig auch Zeilen von  $\underline{A}_k$  sind linear unabhängig, gilt  $\vec{v}_k = \underline{A}_k^{-1} \cdot \vec{0} = \vec{0}$ , doch gesucht werden  $\vec{v}_k \neq \vec{0}$ . Die Eigenwerte  $\beta_k$  von  $\underline{C}$  werden daher derart bestimmt, dass alle Spalten/Zeilen von  $\underline{A}_k$  linear abhängig werden. Durch Einsetzen der Eigenwerte  $\beta_k$  in Gleichung (3.39) kann dann durch Lösen der  $n$  Gleichungssysteme der jeweils zugehörige Eigenvektor  $\vec{v}_k$  bestimmt werden. Zur Berechnung der PC (vgl. Gleichungen (3.34) und (3.35)) werden die Eigenvektoren jeweils auf die Länge 1 normiert [Henrion und Henrion 1995; Schoelkopf 1997; Schoelkopf und Smola 2002; Shawe-Taylor und Cristianini 2004].

Zur Veranschaulichung der PCA werden zwei Beispiele angeführt. Im ersten Beispiel (vgl. Bild 3.8) liegt ein sichtbar linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vor, während im zweiten Beispiel (vgl. Bild 3.9) eher eine Kreisfunktion den Zusammenhang zwischen Parameter 1 und Parameter 2 beschreibt.

Die eingezeichneten Höhenlinien (*engl.* contour lines) sind Linien eines konstanten Hauptkomponentenwertes. In beiden Abbildungen sind jeweils links die erste und rechts die zweite PC dargestellt. Da es sich hier um eine lineare PCA handelt, stehen die zugehörigen beiden Eigenvektoren - in gestrichelten Linien eingezeichnet - jeweils senkrecht auf den Höhenlinien. Man kann erkennen, dass die erste PC den linearen Zusammenhang in Beispiel 1 sehr gut erfasst, während der nicht-lineare Zusammenhang in Beispiel 2 weder durch die erste noch die zweite PC geeignet repräsentiert werden kann. Die zweite PC steht jeweils senkrecht zur ersten PC und repräsentiert weniger Varianz als die erste PC. Der Eigenwert 'eWert' der PC ist jeweils im Bild mit angegeben.



**Bild 3.8:** Lineare PCA an einem linearen Beispiel.



**Bild 3.9:** Lineare PCA an einem nicht-linearen Beispiel.

### 3.3.2 Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse

Bei der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (*engl.* kernel-based principal component analysis, KPCA) handelt es sich - analog zu den Support-Vektor-Maschinen (vgl. Kapitel 3.2) - um eine nicht-lineare Verallgemeinerung der PCA (vgl. Kapitel 3.3.1) [Schoelkopf u. a. 1999]. Hier werden Hauptkomponenten (*engl.* principal components, PC) ermittelt, die nicht-linear mit den ursprünglichen Daten - also den Trainingsvektoren - verbunden sind. Genau wie bei den Support-Vektor-Maschinen werden die Trainingsvektoren dafür in einen höher dimensionalen Raum transformiert, in dem der Zusammenhang zwischen den PC und den Trainingsvektoren linear ist. Wie im Folgenden näher beschrieben, ist die Berechnung von Skalarprodukten der transformierten Trainingsvektoren notwendig. Diese Berechnung wird durch geeignete Kern-Funktionen ersetzt, so dass die Kenntnis der Transformationsvorschrift sowie die aufwendigen Berechnungen im höher dimensionalen Raum nicht mehr notwendig sind [Haykin 1999; Schoelkopf 1997; Schoelkopf u. a. 1999; Schoelkopf und Smola 2002; Schoelkopf u. a. 1996, 1997, 1998; Shawe-Taylor und Cristianini 2004].

Gegeben sei wieder der zentrierte Datensatz  $\underline{X} = (\vec{x}_1 \vec{x}_2 \dots \vec{x}_N)$  mit den Trainings-

vektoren  $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$ , wobei  $i = 1, 2, \dots, N$  und  $\sum_{i=1}^N \vec{x}_i = \vec{0}$  gilt. Die Kovarianzmatrix  $\underline{C} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  berechnet sich, wie in Gleichung (3.36) gezeigt. Durch Umformulieren der Gleichung wird die Verwendung des Tensorprodukts sichtbar (siehe Gleichung (3.40)).

$$\underline{C} = \frac{\underline{X} \cdot \underline{X}^T}{N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \vec{x}_i \cdot \vec{x}_i^T \quad (3.40)$$

Die Berechnung der Eigenwerte  $\beta_k \geq 0$  und Eigenvektoren  $\vec{v}_k \in \mathbb{R}^n \setminus \{\vec{0}\}$  mit  $k = 1, 2, \dots, n$  erfolgt analog zur linearen PCA durch Diagonalisieren der Kovarianzmatrix. Verknüpft man die Gleichungen (3.37) und (3.40) miteinander, ergibt sich

$$\underline{C} \cdot \vec{v}_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{x}_i^T \cdot \vec{v}_k) \vec{x}_i = \beta_k \cdot \vec{v}_k \quad , \quad (3.41)$$

wobei hier bereits das erste Mal die Berechnung eines Skalarprodukts auftritt. Aufgrund von Gleichung (3.41) wird deutlich, dass alle Lösungen für  $\vec{v}_k$  in dem Vektorraum liegen, der durch die Vektoren  $\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N$  aufgespannt wird. Folglich ist Gleichung (3.41) äquivalent zu

$$\vec{x}_l^T \cdot \underline{C} \cdot \vec{v}_k = \beta_k (\vec{x}_l^T \cdot \vec{v}_k) \quad (3.42)$$

für  $k = 1, 2, \dots, n$  und  $l = 1, 2, \dots, N$ . Die bisherige lineare PCA wird nun zu einer nicht-linearen PCA durch das Einführen der nicht-linearen Abbildung (*engl.* nonlinear map)  $\Phi(\vec{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n'}$  mit  $n' \gg n$ . Das analoge Vorgehen bei SVM und die Begründung durch das Theorem von Cover wird in Kapitel 3.2.2 näher beschrieben. Auch in diesem höher dimensionalen Raum  $\mathbb{R}^{n'}$  seien die Daten zentriert, d. h. es gilt  $\sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) = \vec{0}$  (siehe hierzu Anhang B.3). Die Kovarianzmatrix  $\underline{C}' \in \mathbb{R}^{n' \times n'}$  berechnet sich dann analog zu Gleichung (3.40) durch

$$\underline{C}' = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \quad . \quad (3.43)$$

Durch Lösen des Eigenwertproblems werden wiederum die Eigenwerte  $\beta'_{k'} \geq 0$  und Eigenvektoren  $\vec{v}'_{k'} \in \mathbb{R}^{n'} \setminus \{\vec{0}\}$  mit  $k' = 1, 2, \dots, n'$  der Kovarianzmatrix  $\underline{C}'$  bestimmt. Es gilt

$$\underline{C}' \cdot \vec{v}'_{k'} = \beta'_{k'} \cdot \vec{v}'_{k'} \quad . \quad (3.44)$$

Mit der gleichen Argumentation wie oben lässt sich sagen, dass alle Lösungen für  $\vec{v}'_{k'}$  in dem Vektorraum liegen, der durch  $\Phi(\vec{x}_1), \Phi(\vec{x}_2), \dots, \Phi(\vec{x}_N)$  aufgespannt wird. Daraus lässt sich ebenfalls analog folgende Gleichung ableiten:

$$\Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \underline{C}' \cdot \vec{v}'_{k'} = \beta'_{k'} (\Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \vec{v}'_{k'}) \quad . \quad (3.45)$$

Darüber hinaus muss es Koeffizienten  $\rho'_j$  mit  $\vec{\rho}' = (\rho'_1, \rho'_2, \dots, \rho'_N)^T \in \mathbb{R}^N$  geben, für die

$$\vec{v}_{k'}' = \sum_{j=1}^N \rho'_j \cdot \Phi(\vec{x}_j) \quad (3.46)$$

gilt. Die Kombination der Gleichungen (3.45) und (3.46) mit (3.43) ergibt

$$\begin{aligned} \beta'_{k'} (\Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \vec{v}_{k'}') &= \Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \underline{C}' \cdot \vec{v}_{k'}' \\ &= \Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \left( \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \right) \cdot \left( \sum_{j=1}^N \rho'_j \cdot \Phi(\vec{x}_j) \right) \\ &= \frac{1}{N} \cdot \Phi(\vec{x}_l)^T \cdot \sum_{j=1}^N \rho'_j \cdot \sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) \\ &= \frac{1}{N} \cdot \sum_{j=1}^N \rho'_j \cdot \Phi(\vec{x}_l)^T \sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) \cdot \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) \end{aligned} \quad (3.47)$$

Definiert man eine  $N \times N$  Matrix  $\underline{K}'$  - die sogenannte Skalarproduktmatrix - mit

$$K'_{ij} = \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) \quad (3.48)$$

ergibt sich aus Gleichung (3.47) die folgende vereinfachte Schreibweise

$$N \cdot \beta'_{k'} \cdot \underline{K}' \cdot \vec{\rho}' = \underline{K}'^2 \cdot \vec{\rho}' \quad , \quad (3.49)$$

die alle  $N$  Gleichungen (3.47) zusammenfasst. Die Skalarproduktmatrix  $\underline{K}'$  ist symmetrisch, genau wie die Kovarianzmatrix  $\underline{C}'$ . Daher ist sie diagonalisierbar, besitzt ausschließlich reelle Eigenwerte und orthogonale Eigenvektoren. Laut [Schoelkopf u. a. 1996] gilt daher

$$\begin{aligned} N \cdot \beta'_{k'} \cdot \vec{\rho}' &= \underline{K}' \cdot \vec{\rho}' \\ \delta' \cdot \vec{\rho}' &= \underline{K}' \cdot \vec{\rho}' \quad . \end{aligned} \quad (3.50)$$

Vergleicht man die beiden Gleichungen (3.44) und (3.50) miteinander, so stellt  $\delta'$  mit  $\delta' \geq 0$  die  $N$  Eigenwerte und  $\vec{\rho}' \in \mathbb{R}^N \setminus \{\vec{0}\}$  die zugehörigen Eigenvektoren von  $\underline{K}'$  dar, die sich durch Diagonalisieren von  $\underline{K}'$  berechnen lassen.

Dabei sei  $\delta'_1 \leq \delta'_2 \leq \dots \leq \delta'_N$  und  $\delta'_q$  der erste von Null verschiedene Eigenwert. Dann werden alle Eigenvektoren  $\vec{\rho}'_q, \vec{\rho}'_{q+1}, \dots, \vec{\rho}'_N$  mit  $\delta'_q, \delta'_{q+1}, \dots, \delta'_N$  derart normalisiert, dass für alle Vektoren  $\vec{v}'_m$  aus Gleichung (3.46)  $(\vec{v}'_m{}^T \cdot \vec{v}'_m) = 1$  für  $m = q, q+1, \dots, N$  gilt. Unter Berücksichtigung der Gleichungen (3.46), (3.48) und (3.50) gilt als Normierungsbedingung für  $\vec{\rho}'_q, \vec{\rho}'_{q+1}, \dots, \vec{\rho}'_N$

$$\begin{aligned} 1 &= \vec{v}'_m{}^T \cdot \vec{v}'_m \\ &= \sum_{i,j=1}^N \rho'_{im} \cdot \rho'_{jm} \cdot (\Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j)) \\ &= \sum_{i,j=1}^N \rho'_{im} \cdot \rho'_{jm} \cdot K'_{ij} \\ &= \vec{\rho}'_m{}^T \cdot \underline{K}' \cdot \vec{\rho}'_m \\ &= \delta'_m \cdot \vec{\rho}'_m{}^T \cdot \vec{\rho}'_m \quad . \end{aligned} \quad (3.51)$$

Die zugehörigen Hauptkomponenten  $\underline{PC}'$  der Trainingsvektoren  $\vec{x}_i$  bzw. eines beliebigen Testvektors  $\vec{x}$  berechnen sich dann analog zur linearen PCA, wie in den Gleichungen (3.52) und (3.53) bzw. (3.54) mit  $i = 1, 2, \dots, N, j = 1, 2, \dots, N$  und  $m = q, q+1, \dots, N$  gezeigt.

$$\begin{aligned} pc'_{mi} &= \vec{v}_m'^T \cdot \Phi(\vec{x}_i) \\ &= \sum_{j=1}^N \rho'_{jm} \cdot \Phi(\vec{x}_j)^T \cdot \Phi(\vec{x}_i) \end{aligned} \quad (3.52)$$

$$\underline{PC}' = \begin{pmatrix} pc'_{q1} & pc'_{q2} & \dots & pc'_{qN} \\ pc'_{(q+1)1} & \dots & & pc'_{(q+1)N} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ pc'_{N1} & pc'_{N2} & \dots & pc'_{NN} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{pc}'_q'^T \\ \vec{pc}'_{q+1}'^T \\ \vdots \\ \vec{pc}'_N'^T \end{pmatrix} \quad (3.53)$$

$$\begin{aligned} pc'_m &= \vec{v}_m'^T \cdot \Phi(\vec{x}) \\ &= \sum_{j=1}^N \rho'_{jm} \cdot \Phi(\vec{x}_j)^T \cdot \Phi(\vec{x}) \end{aligned} \quad (3.54)$$

Bei dieser nicht-linearen PCA basieren die wesentlichen Berechnungen auf Skalarprodukten von transformierten Vektoren  $\Phi(\vec{x}_i)$  - genau wie bei den nicht-linearen SVM. Dazu zählen z. B. die Berechnung der Skalarproduktmatrix  $\underline{K}'$  (vgl. Gleichung (3.48)) und die Berechnung der Hauptkomponenten  $\underline{PC}'$  (vgl. Gleichungen (3.52) bis (3.54)). Doch auch hier benötigt man die transformierten Vektoren an sich nicht. Es reicht aus, das Ergebnis des Skalarprodukts der transformierten Vektoren zu kennen.

Daher kann auch hier der sogenannte „Trick mit dem Kern“ eingesetzt werden: Die Berechnung des Skalarprodukts von transformierten Vektoren wird - wie in Gleichung (3.55) gezeigt - durch eine Kern-Funktion  $k(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$  ersetzt. Dieser Vorgang ist identisch mit dem bei den SVM (vgl. Gleichung (3.19)).

$$k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) := \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) \quad (3.55)$$

Damit kann das Ergebnis des Skalarprodukts der beiden in den höher dimensionalen Raum  $\mathbb{R}^{n'}$  transformierten Vektoren ohne die explizite Kenntnis der nicht-linearen Abbildung  $\Phi(\vec{x})$  berechnet werden. Das Lösen dieser Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (KPCA) verläuft wie folgt: Zunächst wird die Skalarproduktmatrix  $\underline{K}'$  mit

$$K'_{ij} = k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) \quad (3.56)$$

berechnet (vgl. Gleichung (3.48)). Durch Diagonalisieren von  $\underline{K}'$  wird Gleichung (3.50) gelöst. Anschließend werden die Eigenvektoren von  $\underline{K}'$  unter Berücksichtigung von

Gleichung (3.51) normalisiert. Die Berechnung der Hauptkomponenten  $\underline{PC}'$  erfolgt dann analog zu den Gleichungen (3.52) bis (3.54) mit

$$pc'_{mi} = \sum_{j=1}^N \rho'_{jm} \cdot k(\vec{x}_j, \vec{x}_i) \quad \text{bzw.} \quad (3.57)$$

$$pc'_m = \sum_{j=1}^N \rho'_{jm} \cdot k(\vec{x}_j, \vec{x}) \quad . \quad (3.58)$$

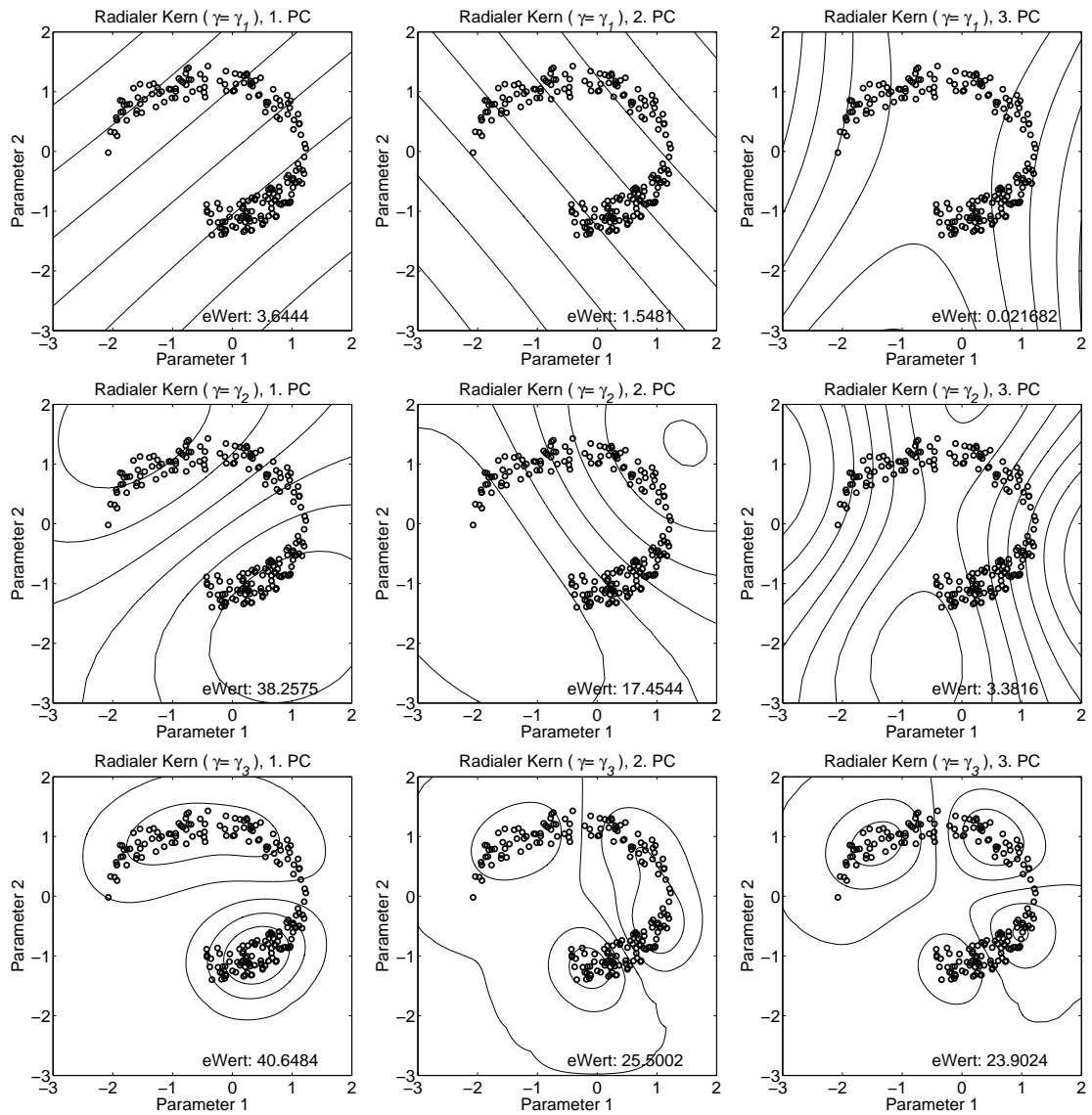
Zur Veranschaulichung der KPCA wird wieder das nicht-lineare Beispiel aus Kapitel 3.3.1 verwendet. Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern wird in etwa durch eine Kreisfunktion beschrieben. Bilder 3.10 und 3.11 zeigen KPCA-Ergebnisse mit radialer bzw. polynomialer Kern-Funktion dritten Grades. Jeweils nebeneinander sind die Ergebnisse der ersten drei PC dargestellt, deren zugehörigen Eigenwerte der Größe nach absteigend sortiert sind. In der ersten Zeile wurde jeweils der Kern-Parameter  $\gamma = 0.0078125$ , in den Zeilen 2 und 3  $\gamma = 0.125$  bzw.  $\gamma = 2$  gewählt.

Die eingezeichneten Höhenlinien stellen jeweils Linien eines konstanten Hauptkomponentenwertes dar. Bei der linearen PCA stehen die Eigenvektoren senkrecht zu den gezeichneten Höhenlinien. Für den nicht-linearen Fall - also die KPCA - trifft dies im  $\mathbb{R}^{n'}$  ebenfalls zu, jedoch lassen sich die Eigenvektoren in  $\mathbb{R}^n$  nicht einzeichnen, da die nicht-lineare Abbildung  $\Phi(\vec{x})$  nicht explizit bekannt ist.

Bei beiden Kern-Funktionen ist zu erkennen, dass die ersten beiden PC bei einem relativ niedrigen  $\gamma$ -Wert denen der linearen PCA gleichen (vgl. Bild 3.9). Mit steigendem  $\gamma$  jedoch nehmen die Höhenlinien zunehmend nicht-linearen Charakter an. Auch ist zu bemerken, dass im Gegensatz zur linearen PCA bei der KPCA eine dritte PC existiert, obwohl nur zwei Parameter untersucht werden.

Dies ist ein Merkmal der KPCA, das hervor gehoben werden sollte. Während bei der linearen PCA durch das Lösen des Eigenwertproblems der  $n \times n$  Kovarianzmatrix maximal  $n$  von Null verschiedene Eigenwerte extrahiert werden können ( $n$  entspricht hier der Anzahl an Parametern), liegt dem Eigenwertproblem der KPCA die  $N \times N$  Skalarproduktmatrix zugrunde (wobei  $N$  die Anzahl der Daten bzw. Trainingsvektoren darstellt). Es kann also eine größere Anzahl an Hauptkomponenten bzw. KPCA-Parametern extrahiert werden als ursprünglich in Form von Parametern vorgelegen haben.

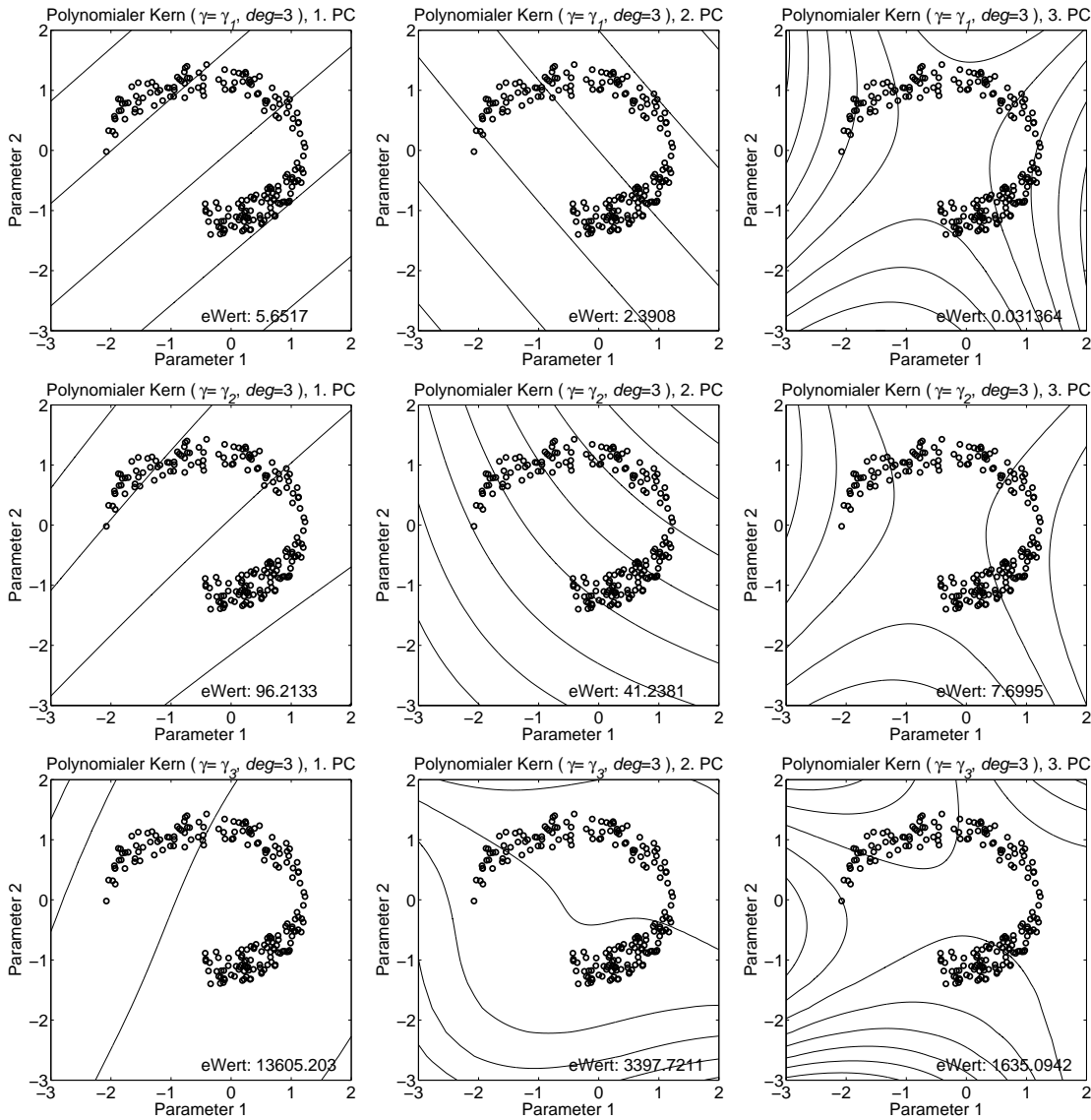
Weiter wird in Bezug auf den Rechenaufwand (*engl.* computational complexity) in [Schoelkopf u. a. 1996, 1997, 1998] beschrieben, dass das Ausführen der linearen PCA



**Bild 3.10:** KPCA mit radialer Kern-Funktion an einem nicht-linearen Beispiel  
 ( $\gamma_1 = 0.0078125$ ,  $\gamma_2 = 0.125$  und  $\gamma_3 = 2$ ).

und der KPCA vergleichbar ist. Der Rechenaufwand der KPCA wächst nicht zusammen mit der Dimension des höher dimensionalen Raums, da das Eigenwertproblem nicht im  $\mathbb{R}^{n'}$  sondern im ursprünglichen  $\mathbb{R}^n$  gelöst wird. Ist die Kern-Funktion einfach zu berechnen, ergibt sich gegenüber der Skalarprodukt-Berechnung der linearen PCA ebenfalls kein größerer Rechenaufwand. Ist die Anzahl der Parameter  $n$  jedoch wesentlich geringer als die der zur Verfügung stehenden Daten bzw. Trainingsvektoren  $N$ , ist der Rechenaufwand der KPCA im Vergleich zur linearen PCA größer. Dieser Nachteil kann sich aber auch positiv auswirken, da in [Schoelkopf u. a. 1996, 1997, 1998] gezeigt wird, dass ein lineares Klassifikationssystem ausreicht, solange die Parameter nicht-linear extrahiert wurden.

Sollen jedoch PC extrahiert werden, ist der Rechen- und Zeitaufwand bei der KPCA



**Bild 3.11:** KPCA mit polynomialer Kern-Funktion an einem nicht-linearen Beispiel

( $\gamma_1 = 0.0078125$ ,  $\gamma_2 = 0.125$  und  $\gamma_3 = 2$ ).

deutlich größer als bei der linearen PCA, da nicht nur ein einziges Skalarprodukt sondern  $N$ -mal die Kern-Funktion berechnet werden muss. In [Schoelkopf u. a. 1996, 1997, 1998; Wang u. a. 2006] werden Techniken bzw. Lösungsansätze vorgestellt, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.



## 4 Kern-Methoden im medizinischen Monitoring

Dieses Kapitel beschreibt zunächst einige Beispiel-Anwendungen von Kern-Methoden im medizinischen Monitoring und stellt anschließend das Konzept der vorliegenden Arbeit - die Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden - dar.

### 4.1 Beispiel-Anwendungen von Kern-Methoden im medizinischen Monitoring

Nachfolgend wird ein kurzer Überblick über Beispiel-Anwendungen von Kern-Methoden im medizinischen Monitoring und weiteren klinischen Anwendungen, die auf der Auswertung von Biosignalen oder Bildern basieren, gegeben. In Kapitel 3 wurden die Grundlagen von Kern-Methoden im Allgemeinen und die Theorie zweier Kern-Methoden - der Support-Vektor-Maschinen und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse - erläutert. Das medizinische Monitoring wurde in Kapitel 2 behandelt. Eine kurze Beschreibung technischer Verfahren zur Ableitung von Biosignalen oder Bildern ist in Anhang A gegeben.

Der folgende Überblick soll deutlich machen, mit welchem Ziel die Kern-Methoden im medizinischen Monitoring eingesetzt werden können. Es wird beschrieben, welche Biosignale oder Bilder als Grundlage dienen und welche bzw. wie viele Signal-Parameter berechnet werden, um die in den Biosignalen oder Bildern enthaltene Information für das Training einer Lernmaschine zu extrahieren und zu komprimieren. Darüber hinaus werden die Trainings- und Test-Daten vorgestellt. Die verwendeten Kern-Methoden und Kern-Funktionen werden ebenfalls angegeben. Außerdem wird - soweit möglich - ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Methoden dargestellt. Abschließend werden Schlussfolgerungen, die sich aus den Beispiel-Anwendungen für die in der vorliegenden Arbeit zu untersuchende Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden ableiten lassen, beschrieben.

#### *Schlafforschung*

Für die Analyse des Schlafs im Rahmen der Schlafforschung werden z. B. die Elektro-

enzephalographie (EEG), die Elektrookulographie (EOG) und die Elektromyographie (EMG) am Kinn überwacht. In [Crisler u. a. 2004] wird ein System zur automatischen Klassifikation von vier verschiedenen Schlafstadien bei Nagetieren entwickelt. Dazu wird eine 3-Kanal-EEG mit zwei Elektroden für die Kortexaktivität und einer Elektrode für die Muskelaktivität verwendet. Zehn bis dreizehn verschiedene Signal-Parameter werden für die drei EEG-Signale über Signal-Segmente von je 20 s Länge berechnet. Zu den Parametern aus dem Zeitbereich zählen u. a. die mittlere Amplitude des Signals, die Schätzung des Mittelwertes und die Standardabweichung der Normalverteilung der Daten. Im Frequenzbereich werden z. B. der Gesamtwert, der Mittelwert oder die Standardabweichung der spektralen Leistungsdichte in bestimmten Frequenzbändern bestimmt. Der zur Verfügung stehende Trainings-Datensatz umfasst Daten von einer Stunde Länge; als Test-Datensatz werden die Daten weiterer 11 Stunden verwendet. Die zum überwachten Training und zur anschließenden Beurteilung notwendige Labelung der Daten wird durch eine manuelle Klassifikation der Daten durch einen Experten durchgeführt. Zum Training der Lernmaschine werden Support-Vektor-Maschinen (SVM) mit „weichem“ Rand - sogenannte Soft-Margin-SVM - eingesetzt. Sieben verschiedene Kern-Funktionen wurden mit einer Standard-Kern-Parameter-Konfiguration und einer optimierten Konfiguration untersucht. Die RBF-Kern-Funktion zeigt die besten Ergebnisse mit einer Klassifikationsrate von 86%. Ein Schlafstadium wurde nur in 22% aller Fälle richtig klassifiziert, die anderen drei Stadien weisen Klassifikationsraten zwischen 71% und 98% auf. Die SVM erzielte vergleichbare Ergebnisse wie ein neuronales Netzwerk.

### *Epilepsie-Monitoring*

Für die Diagnostik von Epilepsie werden neben der Erhebung der Krankengeschichte (Anamnese) auch die Auswertung der EEG, der Elektrokortikographie (ECoG) oder bildgebender Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-CT (SPECT), herangezogen. Eine Lernmaschine zur Klassifikation bzw. Erkennung von charakteristischen Epilepsie-Mustern im EEG-Signal wird in [Acir und Güzelis 2004] vorgestellt. Die Lernmaschine soll automatisch entscheiden, ob es sich bei einem Signal-Segment einer einkanaligen EEG um ein Signal mit oder ohne Epilepsie-Muster (mEM oder oEM) handelt. Als Signal-Parameter werden 70 Koeffizienten einer diskreten Kosinus-Transformation (*engl.* discrete cosine transform, DCT) und 37 Koeffizienten einer diskreten Wavelet-Transformation (*engl.* discrete wavelet transform, DWT) mit dem Daubechies 2 Wavelets über jeweils 70 ms lange EEG-Signal-Segmente berechnet. Eine Methode zur Detektion redundanter Signal-Parameter wird vorgestellt und eingesetzt, um die Leistungsfähigkeit der SVM zu erhöhen. Dies resultiert

in zwei optimierten Signal-Parameter-Sets mit 18 DCT- bzw. 13 DWT-Koeffizienten. Zum Training stehen 127 mEM-Signal-Segmente und 184 oEM-Signal-Segmente zur Verfügung. Der Test-Datensatz besteht aus 76 mEM- und 89 oEM-Signal-Segmenten. Soft-Margin-SVM werden zur Entwicklung der Lernmaschine eingesetzt und erreichen bei der Beurteilung der SVM anhand der Test-Daten eine Sensitivität von 96% bzw. 95% (DCT vs. DWT) und eine Spezifität von 92% bzw. 90%.

#### *Monitoring der Herz- und Kreislauffunktion*

Zur Detektion von Herzrhythmusstörung wird in [Khadtare und Sahambi 2004] eine Lernmaschine zur Klassifikation von drei verschiedenen Arten bzw. Formen von Herzschlägen, basierend auf der Elektrokardiographie (EKG), entwickelt. Signal-Parameter bestehend aus 23 Wavelet-Koeffizienten und 2 Signal-Parametern, die das RR-Intervall vor und nach dem betrachteten Herzschlag beschreiben, werden berechnet. Zum Training und zur Beurteilung der Lernmaschine stehen 1200 bzw. 32498 EKG-Signal-Segmente der MIT-BIH Datenbank zur Verfügung. Die trainierte Multiklassen-Soft-Margin-SVM mit RBF-Kern-Funktion ermöglicht eine Trennung der drei Klassen bzw. Arten von Herzschlägen mit Klassifikationsraten von 99%, 94% und 96%.

Das Ziel der in [Graja und Boucher 2005] vorgestellten Untersuchung ist die Bestimmung von Patienten, die zu Herzflimmern neigen, basierend auf einer EKG. Nachdem die P-Welle aus dem EKG-Signal extrahiert wurde, werden Signal-Parameter bestimmt, die u. a. die Dauer und die Form der P-Welle beschreiben. Weitere Parameter werden von einer kontinuierlichen Morlet Wavelet-Transformation (WT) und einer diskreten WT mit biorthogonalem Wavelet abgeleitet. In dieser Untersuchung werden Daten von 40 Patienten, die bisher kein Herzflimmern zeigten, und 72 Patienten, bei denen bereits Herzflimmern aufgetreten war, verwendet. Der Trainings-Datensatz besteht aus den Daten von 50 Patienten, der Test-Datensatz aus den Daten der anderen 62 Patienten. Für die Entwicklung einer Lernmaschine mit Soft-Margin-SVM werden verschiedene Kern-Funktionen mittels Kreuzvalidierung untersucht. Eine modifizierte RBF-Kern-Funktion zeigt mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 90% die besten Ergebnisse in dieser Untersuchung. Im Vergleich erreichen eine Diskriminanzanalyse oder ein Neuronales Netzwerk eine Sensitivität und Spezifität von nur 70% bzw. 65%. Ein System zur Unterscheidung eines normalen und eines erhöhten Risikos für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei einem Patienten wird in [Alty u. a. 2003] beschrieben. Eine digitale Volumenpuls-Messung (DVM, Photoplethysmographie) an der Fingerspitze wird als indirekte Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit der arteriellen Puls-Welle in der Aorta (*engl.* aortal pulse wave velocity, APWV) durchgeführt, die eine Vorhersage einer kardiovaskulären Erkrankung ermöglicht. Drei Signal-Parameter, die die Puls-Welle im Zeitbereich beschreiben, werden für das DVM-Signal abgeleitet:

Dies sind die Zeitdauer vom Startpunkt bis zum ersten Maximum (*engl.* crest time), die Zeitdauer vom ersten bis zum zweiten Maximum (*engl.* peak-to-peak time) und die Amplitude des ersten Maximums der ersten Ableitung. Die Daten von 134 Patienten oder Probanden, für die sowohl das DVM-Signal als auch eine APWV-Messung vorliegen, werden für diese Untersuchung verwendet. 101 Aufzeichnungen dienen dem Training, die verbleibenden 33 Aufzeichnungen der Beurteilung der Lernmaschine. Über einen APWV-Schwellenwert werden die Puls-Wellen vor dem überwachten Training den beiden Klassen „normales Risiko“ und „erhöhtes Risiko“ zugeordnet. Die Lernmaschine besteht aus einer Soft-Margin-SVM mit RBF-Kern-Funktion. Die SVM ermöglicht bei einer Klassifikationsrate von 85%, dass 93% aller Aufzeichnungen mit erhöhtem Risiko auch als solche erkannt werden.

Zur Diagnose von Ischämie (Blutleere), d. h. der mangelhaften Versorgung des Gewebes oder ganzer Organe mit Sauerstoff, wird in [Embrechts u. a. 2003] ein System zur Erkennung von MKG-Signalen, die auf pathologische Veränderungen hinweisen, vorgestellt. Für diese Untersuchung wird eine Magnetokardiographie (MKG) mit 36 Messpunkten und 9 Spulen durchgeführt. Definierte Zeitfenster des Herzzyklus werden als Signal-Segmente weiter verwendet. Durch Anwendung einer Daubechies 4 Wavelet-Transformation (WT) werden Signal-Parameter für die Signal-Segmente bestimmt. Die Trainings-Daten umfassen 72, die Test-Daten 36 Signal-Segmente. Die Klassifikation der Signal-Segmente wurde von Experten durchgeführt. Verschiedene Kern-Methoden des unüberwachten und überwachten Lernens wurden untersucht. Zu der erstgenannten Kategorie zählen die „direct kernel based self-organizing map“ (DKSOM) und die „direct kernel principal component analysis“ (DKPCA). Die folgenden vier Regressions-Methoden gehören der zweiten Kategorie an: „kernel partial least square“ (KPLS), „direct kernel partial least square“ (DKPLS), SVM und „least-squares SVM“ (LSSVM, auch „kernel ridge regression“ genannt). Dem Training der Lernmaschine liegen die WT-Koeffizienten zugrunde. Zusätzlich werden die KPLS und die SVM, basierend auf MKG-Signalen im Zeitbereich, angewendet. Die Ergebnisse zeigen, dass KPLS und SVM, basierend auf WT-Koeffizienten, eine um 6% bessere Klassifikation ermöglichen als KPLS und SVM, die auf den Signalen im Zeitbereich trainiert wurden. Insgesamt zeigen KPLS, DKPLS, SVM und LSSVM die besten Ergebnisse mit Klassifikationsraten zwischen 80% und 83%. Ein SOM erzielt im Vergleich dazu eine Klassifikationsrate von 63%.

Die Entwicklung eines automatischen Indikators für die frühe Diagnose eines akuten Myokardinfarktes (AMI) zeigt [Conforti und Guido 2005]. Der Klassifikator basiert auf 25 Signal-Parametern. Dies sind Angaben über die Anamnese und die Risiko-Faktoren (u. a. Geschlecht, Alter, Gewicht, Rauchen, Diabetes und Blutdruck) des Patienten sowie Parameter, die von einer EKG, einer Echokardiographie (EchoKG) oder von bio-

chemischen und hämatologischen Analysen abgeleitet werden. Der Trainings-Datensatz umfasst die Daten von 242 Patienten, wobei 130 einem AMI und 112 keinem AMI zugeordnet werden können. Eine Soft-Margin-SVM wird zum Training einer Lernmaschine verwendet. Drei Kern-Funktionen (polynomiale, RBF- und modifizierte RBF-Kern-Funktion) werden mittels Kreuzvalidierung untersucht. Die beste SVM mit einer polynomialen Kern-Funktion zweiten Grades zeigt eine Klassifikationsrate von 98%. Eine lineare und eine quadratische Diskriminanzanalyse weisen im Vergleich dazu Klassifikationsraten von 87% und 94% auf.

#### *Neuromuskuläres Monitoring*

Eine Unterscheidung von gesunden Patienten, Patienten mit Myopathie (Erkrankungen von Muskelzellen durch die Entzündung oder Überbeanspruchung der Muskeln) und Patienten mit Neuropathie (Erkrankungen des peripheren Nervensystems) ist das Ziel der Untersuchungen in [Gueler und Kocer 2005a,b]. Die Grundlage dieser Analyse stellt eine EMG dar, die jeweils über 4 s aufgezeichnet wurde. Als Signal-Parameter werden vom EMG-Signal die Koeffizienten eines autoregressiven Modells (AR) [Gueler und Kocer 2005b] bzw. die Hauptkomponenten einer Hauptkomponentenanalyse (*engl.* principal component analysis, PCA), die auf Koeffizienten einer schnellen Fourier-Transformation (*engl.* fast fourier transform, FFT) angewendet wurde [Gueler und Kocer 2005a], berechnet. Daten von 19 gesunden Patienten und jeweils 20 Patienten mit Myopathie bzw. Neuropathie werden eingesetzt. 27 Aufzeichnungen werden als Trainings-Datensatz und 5 weitere zur Kreuzvalidierung verwendet. Der Test-Datensatz resultiert aus den verbleibenden 27 Aufzeichnungen mit jeweils 9 Aufzeichnungen pro Klasse. Mittels SVM wird eine Lernmaschine trainiert. Die SVM basierend auf AR-Koeffizienten erzielt eine Sensitivität (Patienten mit Myopathie oder Neuropathie) von 89% und eine Spezifität (gesunde Patienten) von 100%. Die Klassifikation von Patienten mit Myopathie und Patienten mit Neuropathie ist gleich gut. Die FFT-PCA-SVM zeigt eine Sensitivität und Spezifität von 71% bzw. 98%. Ein neuronales Netz (NN), das basierend auf den AR-Koeffizienten trainiert wurde, erreicht eine Sensitivität und Spezifität von 78% bzw. 100%. Das FFT-PCA-NN zeigt eine Sensitivität von 69% bei einer Spezifität von 98%.

#### *Monitoring auf der Intensivstation*

[Morik u. a. 1999] beschreibt eine automatische Auswertung der auf der Intensivstation erfassten Monitoring-Daten um vorherzusagen, wie und wann die Dosierung eines Medikamentes für einen Patienten geändert werden sollte. Zum Training einer Lernmaschine werden acht Vital-Parameter (u. a. der Blutdruck und die Herzfrequenz), sechs unterschiedliche, kontinuierlich verabreichte Medikamente und vier demographische Patienten-Informationen (u. a. das Alter) verwendet. Als Datensatz stehen ins-

gesamt über 670000 Beobachtungen von 147 Patienten zur Verfügung. Zunächst wird unter Verwendung verschiedener Kern-Funktionen und einer Kreuzvalidierung für jedes Medikament eine binäre Soft-Margin-SVM entwickelt, die vorhersagen soll, ob die Dosierung des Medikamentes erhöht oder vermindert werden soll. Dafür werden nur die Beobachtungen der letzten Minute vor einer Dosierungsänderung herangezogen. Es hat sich gezeigt, dass sich für jedes Medikament am besten eine SVM mit linearer Kern-Funktion eignet. Die Genauigkeit (*engl.* accuracy) der vorhergesagten Richtung der Dosierungsänderung liegt für die sechs Medikamente zwischen 81% und 87%. Des Weiteren wird untersucht, ob eine SVM auch den Zeitpunkt der Dosierungsänderung bestimmen kann. Für jedes Medikament werden nun zwei binäre SVM basierend auf 1319 Beobachtungen trainiert. Das erste SVM unterscheidet die Klassen „Erhöhe Dosierung“ und „Vermindere Dosierung oder behalte Dosierung gleich“. Das zweite SVM trennt analog die beiden Klassen „Vermindere Dosierung“ und „Erhöhe Dosierung oder behalte Dosierung gleich“. Die Ergebnisse der SVM zweier Medikamente zeigen anhand von 473 Beobachtungen des Test-Datensatzes, dass SVM in 63% bzw. 79% aller Beobachtungen den richtigen Zeitpunkt vorhersagen. Beide Untersuchungen ergeben vergleichbare Ergebnisse mit der manuellen Entscheidung eines Experten.

#### *Segmentierung und 3D-Modellierung von MRT- und CT-Aufnahmen*

Durch Anwenden der MRT oder der CT entstehen 2D-Scheiben-Aufnahmen des Körpers. Um ein 3D-Modell eines bestimmten Objektes zu generieren, wird ein Oberflächenmodell durch die Synthese der Daten mehrerer Scheiben entwickelt. Hierzu wird zunächst eine Segmentierung - d. h. eine Eingrenzung bzw. Isolierung der Pixel, die die Oberfläche des Objektes beschreiben - und danach eine Rekonstruktion - d. h. eine geometrische Beschreibung des Objektes z. B. durch Interpolation der isolierten Pixel - durchgeführt. Ein System zur Segmentierung verschiedener anatomischer Strukturen des Gehirns mittels MRT-Aufnahmen wird in [Garcia und Moreno 2004b] vorgestellt. 200 Aufnahmen mit jeweils 483x472 Pixeln stehen der Entwicklung einer Lernmaschine zur Verfügung. Als Trainings-Datensatz werden kleine Regionen von 4 Aufnahmen manuell gelabelt, d. h. den anatomischen Strukturen bzw. Klassen „Schädel, Muskeln und Haut“, „intrakranielle Flüssigkeit“, „Gehirn“, „Tumor“ und „Hintergrund“ zugeordnet. Dies resultiert in insgesamt 2483 Trainings-Punkten. Zum Training einer Multiklassen-SVM wird ein Kern-basierter Adatron-Algorithmus eingesetzt. Nach einem One-against-all-Verfahren kann jeder Struktur eine Entscheidungsfunktion zugeordnet werden. Der SVM-Formalismus wird weiter dazu verwendet, mit Hilfe dieser Entscheidungsfunktionen eine 3D-Modellierung einer bestimmten Struktur (z. B. des Tumors) durch die Berechnung einer Hypersphäre - d. h. das Anwenden der entsprechenden SVM auf mehrere Aufnahmen - zu generieren.

In [Garcia und Moreno 2004a] wird bei einer ähnlichen Vorgehensweise ein Support-Vektor-Clustering auf CT-Aufnahmen angewendet, um eine Hypersphäre zur 3D-Modellierung einer bestimmten Struktur ohne vorherige Labelung verschiedener anatomischer Strukturen durchzuführen.

#### *Ansteuerung von Prothesen*

Die Ansteuerung von Prothesen durch Amputierte oder gelähmte Personen erfolgt durch die Erfassung und Auswertung von Biosignalen. In [Crawford u. a. 2005] wird die Entwicklung einer Lernmaschine zur Unterscheidung von acht verschiedenen Handbewegungen für die Ansteuerung eines Roboterarms beschrieben. Durch eine nicht-invasive, 7-Kanal EMG am Unterarm wird die elektrische Muskelaktivität erfasst und zur Steuerung des Roboterarms verwendet. Die Extraktion von Signal-Parametern erfolgte durch die Berechnung der Amplitude des stationären EMG-Signals eines jeden Kanals in einem Zeitfenster von jeweils 62.5 ms. Die zur Verfügung stehenden Trainings-Daten wurden von drei Personen bei jeweils fünf Durchläufen aufgezeichnet. Jede der acht Handbewegungen wurde dabei für 10 s gehalten. Basierend auf diesen Trainings-Daten wird eine probabilistische Multiklassen-Soft-Margin-SVM mit linearer Kern-Funktion entwickelt. Die Ergebnisse zeigen, dass die trainierte SVM eine Genauigkeit (*engl.* accuracy) zwischen 92% und 98% bei einer Reklassifikation der Daten aufweist. Die Ergebnisse veranschaulichen weiter, dass auch eine Online-Klassifikation mit SVM erfolgreich durchgeführt werden kann.

Ziel der in [Lee und Choi 2003] beschriebenen Untersuchung ist die Entwicklung eines Systems zur Unterscheidung einer Bewegung der linken und rechten Hand durch Vorstellungskraft zur Ansteuerung einer Gehirn-Computer-Schnittstelle (*engl.* brain computer interface, BCI). Das System basiert auf einer 2-Kanal EEG. Zur Parameter-Extraktion wird eine PCA auf jeweils 0.5 s lange, überlappende Zeitfenster der beiden EEG-Signale angewendet. Die Hauptkomponenten sind die Eingangsdaten verschiedener Hidden-Markov-Modelle (HMM). Die Wahrscheinlichkeits-Werte der beiden EEG-Signale, die die HMM für die Links- und für die Rechts-Bewegung ausgeben, dienen wiederum als Eingangsdaten der Lernmaschine. In vier Versuchen wurde ein Proband aufgefordert, sich jeweils 20 Links- und 20 Rechts-Bewegungen der Hand vorzustellen. Zeitfenster von 1.25 s von jeder Bewegung wurden zum Training einer SVM verwendet. Mit einer Genauigkeit von 78% konnte die SVM alle vorgestellten Bewegungen richtig klassifizieren.

#### *Zusammenfassung und Schlussfolgerungen*

Die beschriebenen Beispiel-Anwendungen zeigen, dass Kern-Methoden in vielen, unterschiedlichen Bereichen des medizinischen Monitorings und in weiteren klinischen Untersuchungen eingesetzt werden. Das medizinische Monitoring dient der Erfassung

und Überwachung einer oder mehrerer Funktionen des menschlichen Körpers durch die Quantifizierung von Zuständen in Form von Messwerten, die von Biosignalen oder Bildern abgeleitet werden. Die Beispiel-Anwendungen machen deutlich, dass Kern-Methoden dazu geeignet sind, den Zusammenhang zwischen einem oder mehreren Messwerten und der zu überwachenden Funktion zu erlernen. Kern-Methoden ermöglichen damit eine objektive, automatische Auswertung der Messwerte für die Erfassung und Überwachung einer Funktion des menschlichen Körpers.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Methoden zeigt, dass Lernmaschinen basierend auf Kern-Methoden mindestens ebenso gute, meistens jedoch bessere Ergebnisse erzielen als Lernmaschinen, die mit anderen Methoden - wie der Diskriminanzanalyse oder neuronalen Netzen - entwickelt wurden.

In den Beispiel-Anwendungen werden ungefähr bis zu 30 Signal-Parameter für das Training einer Lernmaschine verwendet. Die beschriebenen Trainings-Datensätze sind unterschiedlich groß: basierend auf einigen wenigen bis hin zu mehreren Tausend Beispiel-Daten werden Lernmaschinen entwickelt. Dies bestätigt, dass der "curse of dimensionality" nicht auf Kern-Methoden zutrifft und ein erfolgreiches Training mit - im Vergleich zu der Anzahl der Signal-Parameter - wenigen Beispiel-Daten durchgeführt werden kann. Darüber hinaus machen die Beispiel-Anwendungen deutlich, dass die Auswahl und die Konfiguration einer geeigneten Kern-Funktion entscheidend für die Leistungsfähigkeit der Lernmaschine sind. Dies ist in einer systematischen Analyse im Training der Lernmaschine zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmalig die Anwendung von Kern-Methoden in Form der Support-Vektor-Maschinen und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse im Narkosemonitoring durchgeführt. Aus den Beispiel-Anwendungen lässt sich schlussfolgern, dass neben der prinzipiellen Eignung beider Methoden für die Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren eine optimale Kern-Funktion - mit einer optimalen Kern-Parameter-Konfiguration - zu bestimmen und der Einfluss verschiedener Signal-Parameter - als Grundlage der Lernmaschine - zu untersuchen ist.

## **4.2 Konzept zur Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden**

Das EEG- und AEP-Signal bzw. davon jeweils abgeleitete Signal-Parameter zeigen im Wesentlichen die geforderten Charakteristika eines „Narkosetiefe“-Indikators (vgl. Ka-



pitel 2.2.1 und 2.2.2). Es konnte gezeigt werden, dass kein Signal-Parameter für sich allein genommen sowohl eine gute Unterscheidung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit als auch eine gute Korrelation mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose erreicht.

Die Entwicklung eines geeigneten Indikators basiert daher auf einem Multiparameteransatz, d. h. der Kombination verschiedener Signal-Parameter zu einem Indikator. Dabei scheinen besonders solche Indikatoren eine vielversprechende Charakteristik aufzuweisen, die sowohl EEG- als auch AEP-Parameter in einem Indikator kombinieren und damit die Vorteile beider Signale nutzen sowie deren Nachteile kompensieren.

Zur automatischen Indikator-Entwicklung wurden bisher Methoden aus dem Bereich der Fuzzy-Logik, der Rough Set Theorie und der logistischen Regression verwendet (siehe Anhang E.4). Diese Methoden zählen zu den Verfahren des überwachten Lernens und kombinieren solche EEG- und AEP-Signal-Parameter, die in einer Voruntersuchung als signifikant bestimmt worden sind. Die resultierenden Indikatoren ermöglichen eine Trennung zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit und zeigen eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose.

In der vorliegenden Arbeit wird eine „Narkosetiefe“-Indikator-Entwicklung basierend auf Kern-Methoden vorgestellt (vgl. Kapitel 3 und 4.1). Kern-Methoden erlauben zum einen - im Gegensatz zu den bisher verwendeten Methoden - eine nicht-lineare Kombination von Signal-Parametern, ohne eine vorherige Auswahl signifikanter Parameter. Zum anderen ermöglichen Kern-Methoden das Training eines Indikators mit hoher Generalisierungsfähigkeit auf einer großen Menge von Signal-Parametern und einer im Vergleich dazu relativ kleinen Menge an Beispiel-Daten, ohne im Sinne der Statistik einen groben Fehler zu begehen („curse of dimensionality“). Kern-Methoden finden bereits erfolgreich Verwendung in unterschiedlichen Bereichen des medizinischen Monitorings und stellen eine vielversprechende Erweiterung für das Narkosemonitoring dar. Die folgenden drei Fragestellungen sollen dabei untersucht werden:

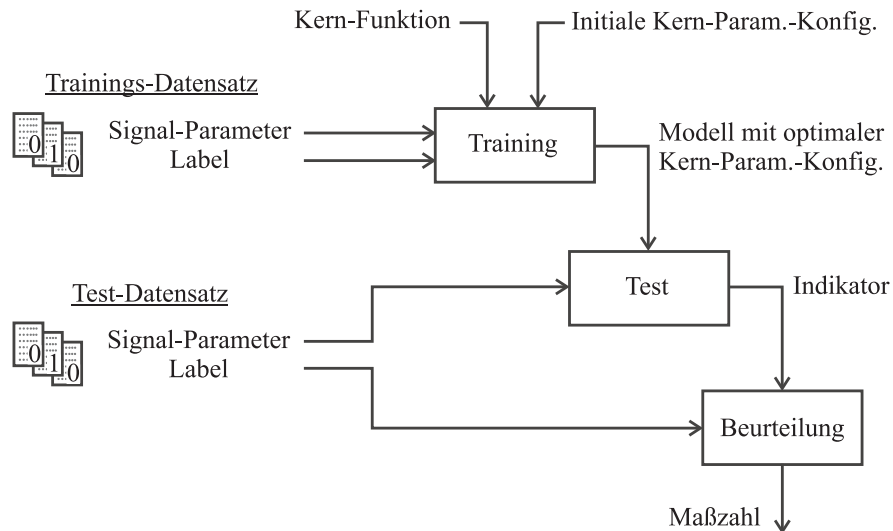
1. Kann basierend auf Kern-Methoden ein „Narkosetiefe“-Indikator entwickelt werden, der ebenso gute oder bessere Eigenschaften, z. B. in der Leistungsfähigkeit, zeigt als die bisher verwendeten Indikatoren? Dabei ist zu untersuchen, wie gut der Indikator eine Trennung von Wachheit und Bewusstlosigkeit ermöglicht und wie hoch die Korrelation des Indikators mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose ist.
2. Welche Rückschlüsse über das Training lassen sich durch den Vergleich zweier Indikatoren ableiten, von denen der eine mit einer Kern-Methode des überwachten

Lernens und der andere mit einer Kern-Methode des unüberwachten Lernens trainiert wurde? Dabei gilt jeweils zu prüfen, ob ein Indikator auf der „Narkosetiefe“-relevanten Information des Signals oder auf den im Signal enthaltenen Störungen basiert. Störungen treten verstärkt während Wachheit auf, können aber nicht als sicheres Anzeichen für Wachheit gewertet werden.

3. Welchen Einfluss hat die Wahl der Signal-Parameter auf die Leistungsfähigkeit der entwickelten Indikatoren? Hierzu dient ein Vergleich von Indikatoren, die nur auf EEG- oder nur auf AEP-Signal-Parametern oder auf einer Kombination von EEG- und AEP-Signal-Parametern entwickelt wurden.

Die Indikator-Entwicklung basierend auf Kern-Methoden ist in drei aufeinanderfolgende Schritte unterteilt (siehe Bild 4.1). Zunächst wird in einem Training anhand von klinischen Beispiel-Daten eine Lernmaschine bzw. ein Modell erzeugt. Das Training beinhaltet die Bestimmung einer optimalen Konfiguration der Kern-Parameter der jeweiligen Kern-Funktion durch iteratives Anwenden von Kreuzvalidierung und Gittersuche auf Basis des verwendeten Trainings-Datensatzes. Diejenige Konfiguration, für die der resultierende Indikator eine maximale gewichtete Summe aus Sensitivität und Spezifität gemessen an den Trainings-Daten ergibt, wird zum Training eines Modells, basierend auf den gesamten Trainings-Daten, ausgewählt. In dem zweiten Schritt - dem Test - wird das Modell auf neue, „unbekannte“ Daten eines Test-Datensatzes angewendet. Unbekannt bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Daten nicht zum Training des Indikators verwendet wurden, aber aus einer bekannten klinischen Studie stammen. Hieraus resultieren ein Indikator oder mehrere Indikatoren, die im dritten Schritt anhand verschiedener Kriterien mit Hilfe geeigneter Qualitätsmaße für das Narkosemonitoring bewertet werden.

In den vorliegenden Untersuchungen werden zwei verschiedene Kern-Methoden eingesetzt. Als Methode des überwachten Lernens werden die Support-Vektor-Maschinen (*engl.* support-vector-machines, SVM) und als Methode des unüberwachten Lernens die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse (*engl.* kernel-based principal component analysis, KPCA) verwendet. Basierend auf SVM werden verschiedene Klassifikatoren bzw. Indikatoren zur Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ entwickelt. Diese SVM-Indikatoren stellen eine Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit der Phase „wach“ (die sogenannte Vorhersagewahrscheinlichkeit) dar. Die KPCA dient der Extraktion „neuer“ Signal-Parameter aus einer Kombination der zugrunde liegenden EEG- und/oder AEP-Signal-Parameter. Diese „neuen“ Signal-Parameter sind die Hauptkomponenten der KPCA, die als KPCA-Indikatoren für das Narkosemonitoring untersucht werden.



**Bild 4.1:** Konzept der Indikator-Entwicklung mit Kern-Methoden.

Für die Indikator-Entwicklung stehen Daten von Patienten und Probanden aus vier verschiedenen klinischen Studien zur Verfügung (siehe Kapitel 5.4). Aus den Daten dreier Studien wird ein Trainings-Datensatz zusammengestellt, der zum einen aus Signalen unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit bzw. vice versa besteht, um das Erlernen der geringfügigen Unterschiede am Übergang dieser beiden Narkose-Phasen zu ermöglichen. Zum anderen gehen Daten in das Training ein, die aus stabilen Narkose-Phasen zwischen Bewusstseinsverlust und tiefster Narkose (Burst-Suppression) ausgewählt wurden, damit die Lernmaschinen bzw. Modelle auch die Eigenschaften tieferer Narkosen erlernen können. Mit den Daten der vierten Studie - einer klinischen Multicenter-Studie (MCS) an Patienten - stehen neue, „unbekannte“ Daten für die Beurteilung der entwickelten Indikatoren zur Verfügung. Zwei Schwerpunkte wurden im Studienprotokoll der MCS festgelegt: Zum einen wurde speziell der Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit untersucht. Zum anderen beinhaltet die Studie eine monotone Phase der Narkose-Vertiefung bis hin zu Burst-Suppression und eine Phase der Narkose-Verflachung. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, die Indikatoren anhand verschiedener Kriterien zu bewerten. Dies resultiert in entsprechend zusammengestellten Test-Datensätzen.

Für ein überwachtes Training und die Beurteilung der Indikatoren ist eine Labelung der klinischen Daten - d. h. eine Zuordnung von Signal-Abschnitten zu bestimmten Narkose-Phasen - notwendig. Bewusstseinsverlust und -wiederkehr z. B. werden durch Ansprechen des Patienten bzw. Probanden in kurzen Abständen mit der Aufforderung, die Hand des Anästhesisten zu drücken, festgestellt und protokolliert. Damit lassen sich die Daten den Klassen bzw. Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ zuordnen. Das charakteristische Burst-Suppression-Muster im EEG-Signal ist ein Endpunkt für

tiefe Narkose. Eine weitere Orientierung bietet die Dosierung der verabreichten Narkosemittel, die jedoch nicht als direktes Maß der „Narkosetiefe“ verwendet werden kann. Derartige Informationen wurden während der Aufzeichnung der Signale erfasst und stehen nun der Offline-Indikator-Entwicklung zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie gut SVM- und KPCA-Indikatoren eine Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen und ob die Indikatoren eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Phasen monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose aufweisen. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse dieser Beurteilung, wie hoch die Generalisierungsfähigkeit der entwickelten Modelle bzw. Indikatoren ist, d. h. wie gut sie das an Beispiel-Daten Erlernte auf völlig neue Daten (hier am Beispiel der MCS) anwenden können. Da die MCS über 200 Patienten und verschiedene Narkosemittel und Narkosetechniken einschließt, lassen die Ergebnisse auch Rückschlüsse auf die interindividuelle Stabilität sowie eine Anwendbarkeit der Indikatoren bei unterschiedlichen Narkosemitteln und -techniken zu.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt somit in der Entwicklung und Beurteilung von „Narkosetiefe“-Indikatoren basierend auf Kern-Methoden zur Erweiterung des bisherigen Narkosemonitorings.

## 5 Umsetzung des Konzeptes

Für die Verwendung von Indikatoren bzw. Klassifikatoren für das Narkosemonitoring ist zum einen das Trainieren - d. h. Lernen - von SVM- und KPCA-Modellen anhand von Beispiel-Daten, zum anderen die Beurteilung dieser Modelle notwendig (vgl. das in Kapitel 4.2 dargestellte Konzept dieser Arbeit). Die Beurteilung erfolgt, indem die Modelle zunächst an neuen unbekanntem Daten getestet, d. h. angewendet, werden. Das Resultat eines solchen Tests besteht in SVM- und KPCA-Indikatoren, die dann anhand verschiedener Qualitätsmaße als „Narkosetiefe“-Indikatoren bewertet werden können.

Auf die Implementation dieser drei Schritte (Training und Test von Modellen und Beurteilung der Modelle durch deren Indikatoren) für SVM und die KPCA wird in den folgenden Kapiteln 5.1 und 5.2 näher eingegangen. Die Beschreibung der verwendeten Qualitätsmaße zur Beurteilung der Indikatoren erfolgt in Kapitel 5.3. Die zur Verfügung stehenden klinischen Daten werden in Kapitel 5.4 näher dargestellt.

Für beide Kern-Methoden wurden die drei Schritte in MATLAB<sup>®</sup> (Version 6.5.0.180913a Release 13, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) implementiert. MATLAB<sup>®</sup> steht für MATrix LABoratory und wurde speziell für Berechnungen mit Matrizen und zum Lösen numerischer Probleme ausgelegt. Die Programmierung unter MATLAB<sup>®</sup> erfolgt in einer plattformunabhängigen Programmiersprache, die dann auf dem Rechner interpretiert wird. Neben dem Einbinden kleinerer Programme in Form von sogenannten Skripten können auch von MATLAB<sup>®</sup> zur Verfügung gestellte Funktionsbibliotheken verwendet werden. Des Weiteren bietet MATLAB<sup>®</sup> die Möglichkeit, C-Code einzubinden oder MATLAB<sup>®</sup>-Skripte in einen unabhängig von MATLAB<sup>®</sup> lauffähigen C-Code zu übersetzen.

### 5.1 Implementation der Indikator-Entwicklung mit SVM

Für die Implementation der Indikator-Entwicklung mit SVM wurde die Bibliothek „LIBSVM - A Library for Support Vector Machines“ (Version 2.7, 10. November 2004) verwendet, die Software in Form von C++-Dateien zur Klassifikation von Daten mit-

tels SVM zur Verfügung stellt. LIBSVM wird vom Department of Computer Science der National Taiwan University mit einer sogenannten LIBSVM-Lizenz („the modified BSD license“) veröffentlicht, die vergleichbar mit einer GNU General Public License ist [Chang und Lin 2004].

In der vorliegenden Arbeit wird eine binäre, nicht-lineare, probabilistische SVM mit Soft-Margin, d. h. eine Kombination aus den in Kapitel 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.5 beschriebenen SVM, verwendet. Diese SVM wird auch probabilistischer C-SVC (*engl.* C-support vector classifier) genannt. Von den in Tabelle 3.1 auf Seite 24 dargestellten Kern-Funktionen werden die lineare, die RBF- und die polynomiale Kern-Funktion untersucht.

Die SVM lernt im Training, zwei verschiedene Zustände bzw. Klassen 1 und 0 (hier die Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“) einer Funktion des menschlichen Körpers (hier der „Narkosetiefe“) anhand von Signal-Parametern eines Biosignals (hier EEG- und/oder AEP-Signal) zu unterscheiden. Tatsächlich jedoch weist die Funktion (hier „Narkosetiefe“) keinen diskreten sondern einen kontinuierlichen Wertebereich auf, der jedoch beim Training der SVM nicht berücksichtigt wird. Die folgende Beschreibung der Implementation der SVM-Indikator-Entwicklung ist allgemein gehalten, während die dargestellten Algorithmen eine Anpassung der Implementation an die Anwendung um Narkosemonitoring veranschaulichen.

### 5.1.1 SVM-Indikator-Entwicklung: Training

Der im Folgenden dargestellte Algorithmus „SVMIndikatorEntwicklungTraining“ beschreibt das Training eines SVM-Modells.

#### **ALGORITHMUS** SVMIndikatorEntwicklungTraining

##### Beschreibung

Dieser Algorithmus beschreibt das Training eines SVM-Modells im Rahmen der SVM-Indikator-Entwicklung für das Narkosemonitoring.

##### Deklaration und Definition

Übernahme:

$\underline{X}$	Matrix mit Trainings-Daten bestehend aus EEG- und/oder AEP-Signalparametern
$LVec$	Vektor mit den Labeln von $\underline{X}$ (1 für „wach“ und 0 für „bewusstlos“)
$CVec$	Vektor mit C-Werten (Kern-Parameter)
$GVec$	Vektor mit Gamma-Werten (Kern-Parameter)
$DVec$	Vektor mit Degree-Werten (Kern-Parameter)
$Coef$	Koeffizient (Kern-Parameter)

```

        NXVal      GridSearch mit NXVal-Kreuzvalidierung
Übergabe:
        Modell    SVM-Modell
Variablen:
        C, G, D, PWachVec, PBewVec, LPredictVec, ReCR, ReSens, ReSpez

```

Algorithuskern

```

// Durchführen einer groben GridSearch:
(C, G, D) = GridSearch(X, LVec, CVec, GVec, DVec, Coef, NXVal)
// Durchführen einer feinen GridSearch:
CVec := C * 2[-0.8:0.2:0.8]
GVec := G * 2[-0.8:0.2:0.8]
(C, G, D) = GridSearch(X, LVec, CVec, GVec, D, Coef, NXVal)
// Trainieren eines SVM-Modells auf allen Trainings-Daten mit der
// optimalen Kern-Parameter-Konfiguration:
Modell = Train(X, LVec, C, G, D, Coef)
// Testen des SVM-Modells an allen Trainings-Daten; Rückgabe der
// vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für die Klasse 1 (PWachVec) und
// die Klasse 0 (PBewVec) sowie Rückgabe der vorhergesagten Label
// (LPredictVec):
(PWachVec, PBewVec, LPredictVec) = Test(Modell, X)
// Beurteilen des SVM-Indikators LPredict anhand einer Reklassifikation:
(ReCR, ReSens, ReSpez) = Beurteilung(LPredictVec, LVec)
Drucke(ReCR, ReSens, ReSpez)
Rückgabe von Modell

```

**ENDE ALGORITHMUS**

Bei dem SVM-Training handelt es sich um ein überwachtes Lernverfahren. Für das Training wird daher neben einem Trainings-Datensatz ( $\underline{X}$ ), bestehend aus Signal-Parametern, auch der Vektor  $LVec$  zur Verfügung gestellt, der zu jedem Signal bzw. jedem Signal-Parameter-Vektor das zugehörige Label - d. h. die zugehörige Klasse 1 oder 0 - enthält.

Durch Aufrufen der Funktion „GridSearch“ wird eine sogenannte Gitter- bzw. Raster-Suche (*engl.* grid search, siehe Kapitel 5.1.4) unter Verwendung einer dreifachen Kreuzvalidierung ( $NXVal = 3$ , siehe Kapitel 5.1.5) durchgeführt, in der eine optimale Kern-Parameter-Konfiguration für die untersuchte Kern-Funktion bestimmt wird.

Für eine erste, grobe Gitter-Suche werden für die Kern-Parameter  $\gamma$  und  $deg$  sowie den Kostenterm  $C$  die folgenden Werte untersucht, die in einem jeweils zugehörigen Vektor ( $GVec, DVec$  bzw.  $CVec$ ) gespeichert sind und an die Funktion „GridSearch“ übergeben werden:

- Lineare Kern-Funktion:  $CVec = 2^{[-7:2:13]}$
- RBF-Kern-Funktion:  $GVec = 2^{[-15:2:5]}$ ,  $CVec = 2^{[-7:2:13]}$
- Polynomiale Kern-Funktion:  $GVec = 2^{[-15:2:0]}$ ,  $DVec = [1:1:4]$ ,  $CVec = 2^{[-7:2:13]}$

Der Kern-Parameter  $coef$  der polynomialen Kern-Funktion ist konstant  $coef = 0$  und wird nicht weiter untersucht. Die aus der groben Gitter-Suche resultierende optimale Kern-Parameter-Konfiguration  $(C, G, D)$  stellt die Grundlage für eine weitere, feinere Gitter-Suche dar, die die nähere Umgebung dieser Konfiguration in einem feinen Raster weiter untersucht (vgl. Algorithmus oben). Die Kern-Parameter  $D$  bzw.  $deg$  und  $coef$  der polynomialen Kern-Funktion werden nicht weiter untersucht.

Basierend auf dem gesamten Trainings-Datensatz  $\underline{X}$ , dem Label-Vektor  $LVec$  und der optimalen Kern-Parameter-Konfiguration, die in der zweiten, feineren Gitter-Suche bestimmt wurde, wird nun ein SVM-Modell durch Aufruf der Funktion „Train“ trainiert (siehe Kapitel 5.1.6) und als *Modell* abgespeichert.

Zur Beurteilung des Trainings-Erfolgs wird das SVM-Modell (*Modell*) durch Aufruf der Funktion „Test“ auf den gesamten Trainings-Datensatz  $\underline{X}$  angewendet (siehe Kapitel 5.1.7). Daraus resultiert als SVM-Indikator u. a. der Vektor  $LPredictVec$ , der die durch das Modell vorhergesagten Label aller Signal-Parameter-Vektoren des Trainings-Datensatzes enthält. Mit der Funktion „Beurteilung“ (siehe Kapitel 5.1.8) wird anhand von  $LPredictVec$  der Trainings-Erfolg durch die Reklassifikationsrate ( $ReCR$ ), (Re)Sensitivität ( $ReSens$ ) und (Re)Spezifität ( $ReSpez$ ) bewertet.

### 5.1.2 SVM-Indikator-Entwicklung: Test

Der nächste Schritt in der Indikator-Entwicklung besteht darin, das trainierte SVM-Modell durch das Testen - d. h. Anwenden - des Modells an neuen, unbekanntem Daten zu beurteilen. Hierfür wird die Funktion „Test“ (siehe Kapitel 5.1.7), die bereits aus dem oben beschriebenen Training bekannt ist, verwendet. Daher ist kein eigener Algorithmus für diesen Schritt der Indikator-Entwicklung notwendig.

Zum Beurteilen eines SVM-Modells wird das Modell zusammen mit einem Test-Datensatz an die Funktion „Test“ übergeben. Die Funktion gibt neben dem Vektor  $LPredictVec$  auch die Vektoren  $PKlasse1Vec$  und  $PKlasse0Vec$  zurück (siehe Kapitel 5.1.7). In der Implementierung ist vorgesehen, den Vektor  $PKlasse1Vec$  (hier die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „wach“) im nachfolgenden



Schritt der Indikator-Entwicklung als SVM-Indikator zu verwenden.

Für den Test wurden drei verschiedene Fragestellungen implementiert. Zunächst wird die Leistungsfähigkeit des SVM-Indikators anhand einer Klassifikation kontinuierlicher Test-Daten („Kont“) bewertet. Dann wird untersucht, wie gut der Indikator die Test-Daten („Disk“) unmittelbar am Übergang von einer Klasse zur anderen Klasse klassifizieren kann. Abschließend wird überprüft, ob der Indikator innerhalb einer Klasse eine monotone Vertiefung oder Verflachung („Mono“) der durch die SVM approximierten Funktion abbilden kann, die nicht durch das Label sondern durch bisher nicht - und vor allem nicht im Training - verwendete Informationen repräsentiert wird. Entsprechend dieser drei Fragestellungen stehen auch drei Teil-Test-Datensätze („Kont“, „Diskret“ und „Mono“) aus einem großen Test-Datensatz zur Verfügung, die in drei  $PKlasse1Vec$ -Vektoren bzw. drei SVM-Indikatoren resultieren.

### 5.1.3 SVM-Indikator-Entwicklung: Beurteilung

In einem letzten Schritt werden die entwickelten SVM-Indikatoren entsprechend der oben beschriebenen drei Fragestellungen jeweils durch Aufrufen der - aus dem Training bekannten - Funktion „Beurteilung“ (siehe Kapitel 5.1.8) bewertet, wie in Algorithmus „SVMIndikatorEntwicklungBeurteilung“ auf Seite 130 dargestellt. Der Funktion „Beurteilung“ wird ein Indikator sowie der Label-Vektor, der zum zugehörigen Test-Datensatz gehört, übergeben.

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines SVM-Modells werden anhand der drei Indikatoren verschiedene Qualitätsmaße berechnet, die in Kapitel 5.3 näher beschrieben sind. Dazu gehören die Sensitivität (*Sens*, hier in [%]), die Spezifität (*Spez*, hier in [%]), der Youden-Index (*YouI*) (siehe Kapitel 5.3.1) und der  $P_K$ -Wert (siehe Kapitel 5.3.2), die für die Test-Datensätze „Kont“ und „Diskret“ bestimmt werden und ein Maß dafür sind, wie gut der Indikator die beiden Klassen 1 und 0 im kontinuierlichen Verlauf oder an diskreten Zeitpunkten - unmittelbar am Übergang zwischen den beiden Klassen - trennen kann. Diese Maßzahlen *Sens*, *Spez* und *YouI* errechnen sich für einen Schwellenwert (Schwelle), der für das Modell anhand des Indikators des Test-Datensatzes „Kont“ bestimmt wird (vgl. Kapitel 5.3). Darüber hinaus wird für den Indikator die Anzahl der in der Untersuchung berücksichtigten Signale bzw. Signal-Parameter-Vektoren der beiden Klassen 1 und 0 ermittelt. Die Information „inv“ zeigt, ob der Indikator „normal“ (inv = 0) oder „invers“ (inv = 1) funktioniert. Bei „normalem“ Verhalten repräsentieren die Indikator-Werte oberhalb des Schwellenwertes die Klasse 1 und die Werte unterhalb des Schwellenwertes die Klasse 0. Bei „inversen“ Indikatoren ist diese Zuordnung genau andersherum.

Das Ergebnis der Monotonie-Untersuchung wird in Form der Korrelationskoeffizienten  $c_{S,Vert}$  und  $c_{S,Verf}$  der Spearman-Korrelation angegeben (siehe Kapitel 5.3.3), die das Verhalten des Indikators in Phasen monotoner Vertiefung und Verflachung der durch die SVM approximierten Funktion anhand des Test-Datensatzes „Mono“ beschreiben. Auch die Anzahl der zugrunde liegenden Signale bzw. Signal-Parameter-Vektoren in den Zeiträumen der Vertiefung ( $\#Vert$ ) und Verflachung ( $\#Verf$ ) wird bestimmt.

#### 5.1.4 Gitter-Suche - Die Funktion „GridSearch“

Die Gitter- bzw. Raster-Suche (*engl.* grid search) wird eingesetzt, um eine optimale Kern-Parameter-Konfiguration einer bestimmten Kern-Funktion mittels Kreuzvalidierung zu ermitteln. Der Algorithmus „GridSearch“ beschreibt die in der vorliegenden Arbeit implementierte Funktion „GridSearch“ - d. h. die Gitter-Suche - für das Narkosemonitoring und ist in Anhang C auf Seite 131 dargestellt.

Zunächst wird der gesamte zur Verfügung stehende Trainings-Datensatz ( $\underline{X}$ ) mit der Funktion „Teile“ in  $NXVal = 3$  Teil-Trainings-Datensätze ( $\underline{XTr}[1]$ ,  $\underline{XTr}[2]$  und  $\underline{XTr}[3]$ ) und drei Teil-Test-Datensätze ( $\underline{XTe}[1]$ ,  $\underline{XTe}[2]$  und  $\underline{XTe}[3]$ ) unterteilt, wie in Kapitel 5.1.5 näher beschrieben. Passend zu den Teil-Datensätzen werden auch Teil-Label-Vektoren von der Funktion „Teile“ mit ausgegeben.

Für die zu untersuchenden Kern-Parameter  $G$  bzw.  $\gamma$  und  $D$  bzw.  $deg$  sowie den Kostenterm  $C$  liegen mehrere mögliche Werte jeweils in Form eines Vektors ( $GVec$ ,  $DVec$  bzw.  $CVec$ ) vor. Die äußeren drei FÜR-BIS-Schleifen ermöglichen, dass alle Kombinationen dieser Werte analysiert werden (vgl. Algorithmus auf Seite 131). Für jede Kern-Parameter-Konfiguration (schließt den Kostenterm  $C$  mit ein) werden in der innersten FÜR-BIS-Schleife  $NXVal = 3$  SVM-Modelle, basierend auf dem jeweils  $n$ ten Teil-Trainings-Datensatz  $\underline{XTr}[n]$  und dem zugehörigen Teil-Label-Vektor  $LVecTr[n]$ , mit der Funktion „Train“ trainiert (siehe Kapitel 5.1.6).

Das resultierende *Modell* des  $n$ ten Trainings wird durch Aufruf der Funktion „Test“ auf den  $n$ ten Teil-Test-Datensatz  $\underline{XTe}[n]$  angewendet (siehe Kapitel 5.1.7). Daraus resultiert u. a. der SVM-Indikator  $LPredictVec$ , der die Label aller Signal-Parameter-Vektoren des Teil-Test-Datensatzes  $\underline{XTe}[n]$  enthält, die durch das *Modell* vorhergesagt wurden. Mit der Funktion „Beurteilung“ (siehe Kapitel 5.1.8) wird anhand des Indikators  $LPredictVec$  der Erfolg des Trainings durch eine Klassifikationsrate ( $CR$ ), eine Sensitivität ( $Sens$ ) und eine Spezifität ( $Spez$ ) bewertet.

Der Durchschnitt der Klassifikationsraten, Sensitivitäten und Spezifitäten der

$NXVal = 3$  SVM-Indikatoren wird in den Variablen  $CRNXVal$ ,  $SensNXVal$  und  $SpezNXVal$  für alle Kern-Parameter-Konfigurationen gespeichert. Um zu beurteilen, welche Kern-Parameter-Konfiguration den besten SVM-Indikator hervorgebracht hat, wird zusätzlich ein Index für alle Kern-Parameter-Konfigurationen berechnet, der sich jeweils aus der Summe der gewichteten Sensitivität und der gewichteten Spezifität der Kern-Parameter-Konfiguration ergibt. Die Gewichte wurden so gewählt, dass die Sensitivität (hier die Leistungsfähigkeit des Modells, Signale der Narkose-Phase „wach“ zu erkennen) stärker im Index berücksichtigt wird als die Spezifität (siehe Algorithmus in Anhang C).

Nach Durchlaufen der gesamten Gitter-Suche wird diejenige Kern-Parameter-Konfiguration als optimale Konfiguration ausgewählt, die den höchsten Index aufweist. Gibt es mehrere Konfigurationen mit demselben Index-Wert, wird die Konfiguration ausgewählt, die den kleineren  $G$ -Wert aufweist. Sollten dann noch immer Konfigurationen mit demselben Index-Wert übrig bleiben, wird diejenige mit dem niedrigeren  $C$ -Wert und danach diejenige mit dem kleineren  $G$ -Wert selektiert. Die Kern-Parameter  $G$  bzw.  $\gamma$  und  $D$  bzw.  $deg$  sowie der Kostenterm  $C$  der schließlich ausgewählten Konfiguration werden übergeben.

### 5.1.5 Kreuzvalidierung - Die Funktion „Teile“

Die Auswahl der Kern-Funktion und der Kern-Parameter hat großen Einfluss auf die Eignung der trainierten SVM- (und auch KPCA-)Modelle bzw. Indikatoren. Zur Bewertung von unterschiedlichen Kern-Funktionen und deren jeweilige Konfiguration können z. B. Modell-Selektions-Verfahren wie die Kreuzvalidierung (*engl.* cross validation) eingesetzt werden, die den Generalisierungsfehler des zu untersuchenden Modells vorhersagen [Hastie u. a. 2001; Haykin 1999].

Dabei wird die gesamte Menge der Trainings-Daten bzw. Trainings-Vektoren durch die Funktion „Teile“ in  $NXVal$  in etwa gleich große Teilmengen unterteilt (die Funktion „Teile“ wird nicht gesondert durch einen Algorithmus beschrieben). Das Training wird  $NXVal$ -mal durchgeführt: Bei der  $N\hat{X}Val$ -ten Iteration des Trainings (mit  $N\hat{X}Val = 1, 2, \dots, NXVal$ ) werden bis auf die  $N\hat{X}Val$ -te Teilmenge alle Teilmengen als Trainings-Datensatz verwendet. Die  $N\hat{X}Val$ -te Teilmenge dagegen dient dann als Test-Datensatz zur Beurteilung des trainierten Modells, z. B. in Form einer Klassifikationsrate oder der Anzahl falsch klassifizierter Signale.

Es hat sich gezeigt, dass der Durchschnitt der Anzahl falsch klassifizierter Signale eine gute Schätzung des Generalisierungsfehlers der verwendeten Kern-Funktion und

ihrer Konfiguration darstellt [Mueller u. a. 2001]. Im Extremfall kann eine  $N$ -fache Kreuzvalidierung durchgeführt werden, wobei  $N$  der Anzahl der Trainings-Vektoren entspricht. Dieses Verfahren wird auch „leave-one-out“-Kreuzvalidierung genannt.

In der vorliegenden Arbeit wird eine dreifache Kreuzvalidierung ( $NXVal = 3$ ) angewendet. Bei der Erstellung der drei Teilmengen durch die Funktion „Teile“ wird darauf geachtet, dass die Daten eines Patienten nicht auf mehrere Teilmengen verteilt werden. Auch der Label-Vektor  $LVec$  wird entsprechend der drei Teilmengen geteilt.

Das Ergebnis der Funktion „Teile“ besteht aus drei TeilTrainings-Datensätzen  $XTr[1]$ ,  $XTr[2]$  und  $XTr[3]$  und den zugehörigen drei Teil-Test-Datensätzen  $XTe[1]$ ,  $XTe[2]$  und  $XTe[3]$  sowie den Teil-Label-Vektoren  $LVecTr[1]$ ,  $LVecTr[2]$ ,  $LVecTr[3]$ ,  $LVecTe[1]$ ,  $LVecTe[2]$ ,  $LVecTe[3]$ .

### 5.1.6 Erstellen eines Modells - Die Funktion „Train“

Bei dem SVM-Training wird mit Hilfe der Funktion „Train“ ein Modell entwickelt, das auf dem zur Verfügung stehenden Trainings-Datensatz basiert (siehe Algorithmus „Train“ in Anhang C auf Seite 134 ). Dies kann entweder der gesamte Trainings-Datensatz oder ein Teil des gesamten Trainings-Datensatzes sein.

Bei Aufruf der Funktion „Train“ wird der übernommene Datensatz und Label-Vektor zum Training verwendet. Für jeden der Signal-Parameter dieses Trainings-Datensatzes werden durch Aufruf der Funktion „Normierung“ die Normierungs-Koeffizienten bestimmt, die den Signal-Parameter auf einen Wertebereich von 0 bis 1 normieren (vgl. Algorithmus „Normierung“ in Anhang C auf Seite 132 ). Durch die Funktion „Normiere“ werden die Signal-Parameter anschließend normiert und danach an die Funktion „Train“ der „LIBSVM“-Software zum Trainieren eines SVM-Modells übergeben.

Nach dem Training werden alle Informationen, die die trainierte SVM eindeutig beschreiben, und zusätzliche Angaben zum Training in einem Modell (*Modell*) gespeichert. Zu den SVM-Informationen gehören der Name der Kern-Funktion, die Support-Vektoren, ein Vektor mit den Lagrange-Multiplikatoren und der Klassen-Zugehörigkeit ( $\alpha_i \cdot y_i$ ), der Bias  $b$ , die Kern-Parameter  $\gamma$ ,  $deg$  und  $coef$ , der Kostenterm  $C$  sowie die Parameter  $A$  und  $B$  der Sigmoidfunktion. Die übrigen Angaben bestehen u. a. aus den Namen der verwendeten Signal-Parameter und den Vektoren  $Norm0Vec$  und  $NormScalVec$ , die die Normierungs-Koeffizienten der einzelnen Signal-Parameter enthalten.

### 5.1.7 Erstellen von Indikatoren - Die Funktion „Test“

Das Testen eines SVM-Modells bedeutet, dass das trainierte Modell (*Modell*) mit Hilfe der Funktion „Test“ auf einen Test-Datensatz angewendet wird (siehe Algorithmus „Test“ in Anhang C auf Seite 134). Dieser Test-Datensatz kann dabei - abhängig von der jeweiligen Analyse - der Trainings-Datensatz, ein Teil des Trainings-Datensatzes oder ein unbekanntes Daten enthaltender Test-Datensatz sein.

Durch Aufruf der Funktion „Test“ wird das übernommene *Modell* an dem übernommenen Datensatz (Test-Datensatz) getestet. Dafür wird das *Modell* zunächst geladen. Die Signal-Parameter-Vektoren des Test-Datensatzes werden entsprechend der im *Modell* enthaltenen Normierungs-Koeffizienten normiert und danach zusammen mit den ebenfalls im *Modell* gespeicherten Informationen (*SVMIdent*), die die SVM eindeutig bestimmen, an die Funktion „Test“ der „LIBSVM“-Software zum Testen des Modells übergeben. Daraus resultiert eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für die Klasse 1 (*PKlasse1*) und für die Klasse 0 (*PKlasse0*) sowie ein aus diesen beiden Werten ermitteltes Label (*LPredict*, siehe Seite 33) für jeden im Test-Datensatz enthaltenen Signal-Parameter-Vektor. Die beiden Vorhersagewahrscheinlichkeiten weisen jeweils einen kontinuierlichen Wertebereich zwischen 0 und 1 auf, während das Label nur einen der beiden Werte annehmen kann. Diese drei Ergebnisse werden für den gesamten Test-Datensatz in Form von Vektoren (*PWachVec*, *PBewVec* und *LPredictVec*) ausgegeben.

### 5.1.8 Bewerten eines Indikators - Die Funktion „Beurteilung“

Zur Beurteilung des trainierten SVM-Modells werden die durch Anwenden des Modells auf einen Test-Datensatz erzeugten Indikatoren anhand verschiedener Qualitätsmaße bewertet. Die Berechnung dieser Qualitätsmaße wird in Kapitel 5.3 beschrieben.

Der Funktion „Beurteilung“ (siehe Algorithmus „Beurteilung“ in Anhang C auf Seite 135) wird der zu bewertende SVM-Indikator (z. B. *PKlasse1* oder *LPredict*, vgl. Kapitel 5.1.7) und der zum Test-Datensatz zugehörige Label-Vektor übergeben. Abhängig von der Art des Test-Datensatzes kann eine Bestimmung der Re- bzw. Klassifikationsrate (*ReCR/CR*), der Re- bzw. Sensitivität (*ReSens/Sens*) und der Re- bzw. Spezifität (*ReSpez/Spec*) durchgeführt werden. Des Weiteren können der Youden-Index (*YouI*), die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) und die Korrelationskoeffizienten der Spearman-Korrelation ( $c_{S,Vert}$ ,  $c_{S,Verf}$ ) berechnet werden. In Abhängigkeit vom Anwendungsfall werden alle Qualitätsmaße oder nur Teile davon bei der Beurteilung eines Indikators verwendet.

## 5.2 Implementation der Indikator-Entwicklung mit KPCA

Für die Verwendung der KPCA zur Indikator-Entwicklung für das Narkosemonitoring wurde eine objektorientierte MATLAB<sup>®</sup>-Funktionsbibliothek für maschinelles Lernen namens „The Spider“ (Version 1.6, 26. Januar 2005) implementiert, die als freie Software mit GNU General Public License vom Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik in Tübingen veröffentlicht wird [Weston u. a. 2005].

Mit Hilfe dieser Funktionsbibliothek werden in der vorliegenden Arbeit Indikatoren entwickelt, die aus einer Kombination von verschiedenen Signal-Parametern durch KPCA bestehen. In einem unüberwachten Lernverfahren erlernt das KPCA-Modell den Zusammenhang zwischen den Signal-Parametern eines Biosignals (hier EEG- und/oder AEP-Signal) und der zu approximierenden Funktion des menschlichen Körpers (hier der „Narkosetiefe“). Analog zum Vorgehen bei den SVM werden auch für die KPCA-Indikator-Entwicklung verschiedene Kern-Funktionen (lineare, RBF und polynomiale) untersucht. Die RBF- und die polynomiale Kern-Funktion wurden in der „The Spider“-Software so modifiziert, dass die Kern-Funktionen den Angaben in Tabelle 3.1 auf Seite 24 entsprechen. Der Datensatz bzw. die Signal-Parameter werden - anders als in Kapitel 3.2.2 beschrieben - nicht nur zentriert, sondern auch standardisiert. Daher basiert die Berechnung der KPCA in der vorliegenden Implementation nicht auf der Kovarianzmatrix des Datensatzes sondern auf der Korrelationsmatrix.

Die Implementation der KPCA erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie die der SVM, die in Kapitel 5.1 ausführlich vorgestellt wurde. Darum wird für die Implementation der KPCA nur auf wichtige Unterschiede im Vergleich zu den SVM hingewiesen.

### 5.2.1 KPCA-Indikator-Entwicklung: Training

Das Training eines KPCA-Modells stellt - im Gegensatz zum SVM-Training - ein unüberwachtes Lernverfahren dar. Dem Algorithmus „KPCAIndikatorEntwicklungTraining“ wird trotzdem nicht nur ein Trainings-Datensatz ( $\underline{X}$ ), bestehend aus Signal-Parametern, sondern auch der zugehörige Label-Vektor  $LVec$  übergeben. Der Label-Vektor ist notwendig, um die Leistungsfähigkeit eines trainierten KPCA-Modells beurteilen zu können. Das KPCA-Training jedoch berücksichtigt den Label-Vektor nicht.

Auch bei der KPCA wird die optimale Kern-Parameter-Konfiguration durch eine grobe und eine nachgeschaltete feine Gitter-Suche bestimmt. Die folgenden Wertebereiche der Kern-Parameter  $\gamma$  und  $deg$  werden an die Funktion „GridSearch“ (siehe Kapitel 5.2.4)

in Form von Vektoren ( $GVec$ ,  $DVec$ ) für die grobe Gitter-Suche übergeben:

- Lineare Kern-Funktion: -
- RBF-Kern-Funktion:  $GVec = 2^{[-15:2:5]}$
- Polynomiale Kern-Funktion:  $GVec = 2^{[-15:2:0]}$ ,  $DVec = [1:1:4]$

D. h. , es werden dieselben Wertebereiche verwendet wie bei der groben Gitter-Suche des SVM-Trainings. Den Kostenterm  $C$  gibt es bei der KPCA im Gegensatz zur SVM nicht. Der Kern-Parameter  $coef$  der polynomialen Kern-Funktion wird konstant auf  $coef = 1$  belassen und in beiden Gitter-Suchen nicht weiter optimiert. Die zweite, feinere Gitter-Suche basiert auf den gleichen Einstellungen, wie sie für die SVM beschrieben wurde.

Die in der feinen Gitter-Suche bestimmte optimale Kern-Parameter-Konfiguration ( $G$ ,  $D$ ) wird mit dem gesamten Trainings-Datensatz  $\underline{X}$  an die Funktion „Train“ übergeben (siehe Kapitel 5.2.5), die ein KPCA-Modell erstellt und das *Modell* zurückgibt.

Zur Beurteilung des Trainings bzw. des entwickelten Modells wird - genau wie bei den SVM - zunächst die Funktion „Test“ aufgerufen (siehe Kapitel 5.2.6), die anhand des KPCA-Modells (*Modell*) und des gesamten Trainings-Datensatzes  $\underline{X}$  die resultierenden Hauptkomponenten  $\underline{PC}$  berechnet.

Durch Übergabe der Hauptkomponenten und des Label-Vektors, der zum Trainings-Datensatz gehört, an die Funktion „Beurteilung“ (vgl. Kapitel 5.1.8) wird für jede Hauptkomponente nach der Bestimmung eines jeweils optimalen Schwellenwertes eine Reklassifikationsrate ( $ReCR$ ), (Re)Sensitivität ( $ReSens$ ) und (Re)Spezifität ( $ReSpez$ ) berechnet und ausgegeben. Die Beurteilung des Trainings-Erfolgs kann dann z. B. anhand der Ergebnisse der ersten drei Hauptkomponenten erfolgen.

Zusätzlich wird für jede Hauptkomponente ein Index berechnet, der sich genau wie bei der Gitter-Suche aus der Summe der gewichteten Sensitivität und der gewichteten Spezifität ergibt. Beide Gewichte entsprechen den Gewichten, die auch bei der Gitter-Suche eingesetzt wurden. Die beste Hauptkomponente, die den größten Index-Wert aufweist, wird bestimmt. Die Nummern der ersten drei Hauptkomponenten und der besten Hauptkomponente werden nachträglich im KPCA-Modell (*Modell*) gespeichert.

### 5.2.2 KPCA-Indikator-Entwicklung: Test

Das Testen der KPCA-Modelle erfolgt analog zum Vorgehen des SVM-Tests. Das zu bewertende KPCA-Modell (*Modell*) wird zusammen mit dem Test-Datensatz an die Funktion „Test“ übergeben (siehe Kapitel 5.2.6). Der KPCA-Test wird anhand derselben Test-Datensätze und Fragestellungen durchgeführt wie auch der SVM-Test.

Die Funktion „Test“ gibt die berechneten Hauptkomponenten  $\underline{PC}$  zurück. Die ersten drei Hauptkomponenten sowie diejenige Hauptkomponente, die aus dem Training als beste Hauptkomponente hervorgegangen ist und im *Modell* gespeichert wurde, werden zur Beurteilung des Modells als KPCA-Indikatoren verwendet.

### 5.2.3 KPCA-Indikator-Entwicklung: Beurteilung

Die Beurteilung der KPCA-Indikatoren erfolgt genau wie für SVM-Indikatoren (vgl. Kapitel 5.1 und speziell 5.1.8). Der einzige Unterschied besteht darin, dass von jedem SVM-Modell genau ein SVM-Indikator (nämlich die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Klasse 1) verwendet wird, während für jedes KPCA-Modell vier KPCA-Indikatoren (nämlich vier Hauptkomponenten) beurteilt werden.

### 5.2.4 Die Funktion „GridSearch“ bei der KPCA

Für eine detaillierte Beschreibung der Gitter-Suche sei auf die in Kapitel 5.1.4 beschriebene Funktion „GridSearch“ verwiesen, wo die Gitter-Suche am Beispiel der SVM-Indikator-Entwicklung erklärt wird. Hier soll nur kurz auf die wesentlichen Unterschiede der KPCA-Gitter-Suche im Vergleich zur SVM-Gitter-Suche eingegangen werden.

Für jede Kern-Parameter-Konfiguration, die mit der Gitter-Suche untersucht wird, werden  $NXVal = 3$  KPCA-Modelle jeweils basierend auf einem  $n$ ten Teil-Trainings-Datensatz  $XTr[n]$  mit der Funktion „Train“ trainiert (siehe Kapitel 5.2.5). Da es sich bei der KPCA um ein unüberwachtes Lernverfahren handelt, wird im Gegensatz zum SVM-Training keine Label-Information benötigt.

Das resultierende *Modell* des  $n$ ten Trainings wird durch Aufruf der Funktion „Test“ auf den  $n$ ten Teil-Test-Datensatz  $XTe[n]$  angewendet (siehe Kapitel 5.2.6). Die Funktion „Test“ gibt die berechneten Hauptkomponenten  $\underline{PC}$  zurück. Mit der Funktion „Beurteilung“ werden für jede Hauptkomponente nach der Bestimmung eines jeweils optimalen Schwellenwertes eine Klassifikationsrate ( $CR$ ), Sensitivität ( $Sens$ ) und Spezifität ( $Spez$ ) berechnet.



Der Durchschnitt der Klassifikationsraten, Sensitivitäten und Spezifitäten der  $NXVal = 3$  KPCA-Modelle wird für alle Hauptkomponenten und alle Kern-Parameter-Konfigurationen in den Variablen  $CRNXVal$ ,  $SensNXVal$  und  $SpezNXVal$  gespeichert. Analog zu dem Verfahren bei SVM wird zusätzlich jeweils ein Index aus Sensitivität und Spezifität berechnet. Diejenige Kern-Parameter-Konfiguration, die mit einer ihrer Hauptkomponenten den größten Index-Wert erreicht, wird als optimale Kern-Parameter-Konfiguration ausgewählt.

### 5.2.5 Die Funktion „Train“ bei der KPCA

Bei dem KPCA-Training wird basierend auf einem zur Verfügung stehenden Trainings-Datensatz ein KPCA-Modell entwickelt. Dieser Datensatz kann entweder aus dem gesamten Trainings-Datensatz oder einem Teil des Trainings-Datensatzes bestehen.

Bei Aufruf der Funktion „Train“ wird der übernommene Datensatz zum Training verwendet. Die Signal-Parameter dieses Trainings-Datensatzes werden jeweils zentriert und standardisiert, d. h. auf die Standardabweichung normiert (siehe Algorithmus „Skalierung“ in Anhang C auf Seite 133 ). Die Trainings-Daten werden dann an die Funktion „Train“ der „The Spider“-Software zum Trainieren eines Modells übergeben.

Nach dem Training werden alle Informationen in einem Modell (*Modell*) gespeichert, die das trainierte KPCA-Modell eindeutig beschreiben. Diese sind der Name der Kern-Funktion, die Kern-Parameter  $\gamma$ ,  $deg$  und  $coef$ , die Eigenvektoren und Eigenwerte sowie die Trainings-Daten. Zusätzlich werden weitere Angaben, z. B. die Namen der verwendeten Signal-Parameter und die Skalierungs-Koeffizienten *MittelwertVec* und *StdAbwVec* der einzelnen Signal-Parameter, im *Modell* gespeichert.

### 5.2.6 Die Funktion „Test“ bei der KPCA

Bei dem KPCA-Test wird das trainierte KPCA-Modell (*Modell*) auf einen Test-Datensatz angewendet. Dieser Test-Datensatz kann analog zum Vorgehen bei den SVM, abhängig von der jeweiligen Analyse, der gesamte Trainings-Datensatz, ein Teil des Trainings-Datensatzes oder ein unbekannte Daten enthaltender Test-Datensatz sein.

Durch Aufruf der Funktion „Test“ wird das übernommene *Modell* an dem übernommenen Datensatz (Test-Datensatz) getestet. Die Signal-Parameter-Vektoren des Test-Datensatzes werden entsprechend der im *Modell* gespeicherten Skalierungs-Koeffizienten zentriert und standardisiert. Die skalierten Signal-Parameter-Vektoren werden zusammen mit den ursprünglichen Trainings-Daten, auf denen das KPCA-

Modell trainiert wurde, und den Eigenvektoren des KPCA-Modells an die Funktion „Test“ der „The Spider“-Software zum Testen des Modells übergeben. Die ursprünglichen Trainings-Daten und die Eigenvektoren sind als wesentlicher Bestandteil des KPCA-Modells mit in *Modell* enthalten.

Der KPCA-Test resultiert in einer Reihe von Hauptkomponenten, die jeweils eine Kombination der ursprünglichen Signal-Parameter darstellen und als „neue“ Signal-Parameter oder KPCA-Indikatoren mit einem kontinuierlichen Wertebereich betrachtet werden. Die Hauptkomponenten werden in Form einer Matrix  $PC$  zurückgegeben.

### 5.3 Qualitätsmaße zur Beurteilung der Indikatoren

Indikatoren können hinsichtlich verschiedener Fragestellungen zum einen mit Hilfe der zugrunde liegenden Trainings-Daten und zum anderen anhand unbekannter, neuer Daten (Test-Daten) beurteilt werden. Durch Verwendung eines Test-Datensatzes kann das Risiko und damit die Generalisierungsfähigkeit der entwickelten Indikatoren beurteilt werden. Die Fähigkeit der Indikatoren, zwei verschiedene Klassen 1 und 0 trennen zu können, kann z. B. durch die Klassifikationsrate und die sogenannte Vorhersagewahrscheinlichkeit bewertet werden. Eine Monotonie-Untersuchung durch die Berechnung der Spearman-Korrelation kann angewendet werden, um das Verhalten der Indikatoren bei Phasen einer Vertiefung und Verflachung der durch das Modell bzw. den Indikator approximierten Funktion zu beurteilen. Das empirische Risiko - also der Trainingsfehler - der Indikatoren wird durch die Reklassifikationsrate angegeben. Die Reklassifikation entspricht der Klassifikation angewendet auf die Trainings-Daten. Diese vier Verfahren oder Qualitätsmaße zur Beurteilung von Indikatoren werden im Folgenden näher dargestellt.

#### 5.3.1 Klassifikation und Reklassifikation

Durch die Berechnung der Klassifikationsrate wird die Unterscheidungsfähigkeit der Indikatoren zwischen verschiedenen Klassen (hier der Narkose-Phasen „wach“ (1) und „bewusstlos“ (0)) anhand unbekannter, neuer Daten (Test-Datensatz) bewertet. Hierbei sind zwei Fälle zu unterscheiden: Der Indikator weist (A) nur diskrete Werte oder (B) einen kontinuierlichen Wertebereich auf. Fall (A) trifft z. B. dann zu, wenn der Indikator ein vorhergesagtes Label repräsentiert, das nur die Werte 1 und 0 annehmen kann. Bei Fall (B) liegt der Indikator z. B. in Form einer Vorhersagewahrscheinlichkeit oder eines

Signal-Parameters vor.

Die Klassifikationsrate (*engl.* classification rate, CR) eines Indikators ergibt sich aus dem Verhältnis der insgesamt richtig klassifizierten Signal-Parameter-Vektoren ( $Anz_{korr}$ ) zu der gesamten Anzahl  $Anz_{ges}$  an vorliegenden Signal-Parameter-Vektoren (vgl. Gleichung (5.1)). Dabei setzt sich  $Anz_{korr}$  aus der Summe der richtig klassifizierten Signal-Parameter-Vektoren der Klasse 1 ( $Anz_{korr,1}$ ) und der richtig klassifizierten Signal-Parameter-Vektoren der Klasse 0 ( $Anz_{korr,0}$ ) zusammen. Auch  $Anz_{ges}$  lässt sich aufteilen in die insgesamt vorliegenden Signal-Parameter-Vektoren der Klasse 1 ( $Anz_{ges,1}$ ) und der Klasse 0 ( $Anz_{ges,0}$ ). Neben der Klassifikationsrate zählen die Sensitivität (*engl.* sensitivity, Sens) und die Spezifität (*engl.* specificity, Spez) zu den hier verwendeten Qualitätsmaßen, da sie speziell die Anzahl der Signale einer Klasse und damit eine mögliche Ungleichgewichtung beider Klassen berücksichtigen (vgl. Gleichungen (5.2) und (5.3)) [Ningler 2006]. Des Weiteren wird der sogenannte Youden-Index (YouI) eines Indikators berechnet, der sich - wie in Gleichung (5.4) gezeigt - aus der Sensitivität und der Spezifität ergibt.

$$CR = \frac{Anz_{korr}}{Anz_{ges}} = \frac{Anz_{korr,1} + Anz_{korr,0}}{Anz_{ges,1} + Anz_{ges,0}} \quad (5.1)$$

$$Sens = \frac{Anz_{korr,1}}{Anz_{ges,1}} \quad (5.2)$$

$$Spez = \frac{Anz_{korr,0}}{Anz_{ges,0}} \quad (5.3)$$

$$YouI = Sens + Spez - 1 \quad (5.4)$$

Liegt der oben beschriebene Fall (A) vor, können die Werte für  $Anz_{korr,1}$  und  $Anz_{korr,0}$  durch einen einfachen Vergleich der Indikator-Werte - d. h. der vorhergesagten Label - mit den „eigentlichen“ Label, die für jeden Signal-Parameter-Vektor des Trainings- und Test-Datensatzes definiert sind, bestimmt werden. Für Fall (B) wird zunächst in einem iterativen Verfahren ein optimaler Schwellenwert (*engl.* threshold) errechnet, der die Summe aus Sensitivität und Spezifität bzw. den Youden-Index maximiert. Indikator-Werte oberhalb des Schwellenwertes werden der Klasse 1, Werte unterhalb des Schwellenwertes der Klasse 0 zugeordnet (bei invers-funktionierenden Indikatoren ist die Zuordnung genau anders herum). Nun können - genau wie für Fall (A) beschrieben - die Werte für  $Anz_{korr,1}$  und  $Anz_{korr,0}$  bestimmt werden.

Wird eine Reklassifikation - also eine Klassifikation der zugrunde liegenden, bekannten Trainings-Daten - durchgeführt, berechnet sich die Reklassifikationsrate mit zugehöriger (Re)Sensitivität, (Re)Spezifität und (Re)Youden-Index genau, wie in den Gleichungen (5.1) bis (5.4) beschrieben.

### 5.3.2 Vorhersagewahrscheinlichkeit

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit (*engl.* prediction probability) ist ein in der Anästhesie gebräuchliches statistisches Verfahren zur Validierung und zum Vergleich von „Narkosetiefe“-Indikatoren [Schmidt und Bischoff 2004; Smith u. a. 1996]. Dieses Verfahren wird verwendet, um zu beurteilen, wie gut ein Indikator verschiedene, definierte Narkose-Phasen anhand unbekannter Daten (Test-Datensatz) unterscheiden kann.

Für die beiden Klassen 1 und 0 (hier die Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“) ergibt sich für den  $P_K$ -Wert folgende anschauliche Erklärung: Es seien  $x_1, x_2, \dots, x_n$  Indikatorwerte mit den zugehörigen Zustandswerten  $z_1, z_2, \dots, z_n$ , die entweder den Wert 1 oder 0 annehmen. Es werden drei Wahrscheinlichkeiten unterschieden: (1) Konkordanz  $p_c$  (ein zufällig gewähltes Paar  $(x_i, x_k)$  ist mit  $i \neq k$  paarweise monoton zu  $(z_i, z_k)$ ), (2) Diskordanz  $p_d$  (das Paar  $(x_i, x_k)$  ist antimonoton zu  $(z_i, z_k)$ ) und (3) Nur-Parameter-Bindung  $p_t$  (ein Paar mit gleichen Indikatorwerten  $x_i = x_k$  ist einem Paar ungleicher Zustände  $z_i \neq z_k$  zugeordnet). Dann ist durch Gleichung (5.5) der sogenannte  $P_K$ -Wert mit  $0 \leq P_K \leq 1$  definiert, wobei  $P_K = 1$  (bei Monotonie) und  $P_K = 0$  (bei Antimonotonie) eine sichere und  $P_K = 0.5$  eine zufällige Unterscheidung der Zustände bzw. Klassen 1 und 0 angeben.

$$P_K = \frac{1}{2} \left( \frac{p_c - p_d}{p_c + p_d + p_t} + 1 \right) \quad (5.5)$$

### 5.3.3 Monotonie-Untersuchung

Die Berechnung einer Korrelation zwischen zwei Variablen (hier „Narkosetiefe“ und Indikator-Wert) ergibt ein quantitatives Maß für den linearen (Pearson) oder monotonen Zusammenhang (Spearman) der beiden Variablen. In der vorliegenden Arbeit wird die Korrelation nach Spearman eingesetzt, bei der anstelle von Variablen-Werten sogenannte Rangzahlen  $(r_i, s_i)$  mit  $i = 1, 2, \dots, N$  Verwendung finden. Der (Rang-)Korrelationskoeffizient  $c_S$  der Spearman-Korrelation mit  $-1 \leq c_S \leq 1$  berechnet sich wie in Gleichung (5.6) gezeigt. Dabei stellen  $\bar{r}$  und  $\bar{s}$  die Mittelwerte der Rangzahlen

$(r_i, s_i)$  dar. Ein Beispiel zur Berechnung der Rangzahlen ist in Anhang D dargestellt.

$$c_S = \frac{\sum_{i=1}^N ((r_i - \bar{r}) \cdot (s_i - \bar{s}))}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (r_i - \bar{r})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (s_i - \bar{s})^2}} \quad (5.6)$$

Der maximale Korrelationskoeffizient der Spearman-Korrelation von  $c_S = 1$  bzw.  $c_S = -1$  wird erreicht, wenn die Indikator-Werte in dem betrachteten Bereich einen monotonen bzw. antimonotonen Zusammenhang mit der durch das Modell bzw. den Indikator approximierten Funktion (hier „Narkosetiefe“) aufweisen. Ein Korrelationskoeffizient von 0 gibt an, dass kein monotoner Zusammenhang zwischen den beiden betrachteten Größen besteht.

Durch die Berechnung von  $c_S$  steht in der vorliegenden Arbeit somit ein quantitatives Maß für die Beurteilung der Indikatoren von „flacher“ bis hin zu „tiefer“ Narkose zur Verfügung. Für die „Narkosetiefe“ ist dabei keine explizite Angabe von Werten möglich, jedoch kann der monotone Verlauf der „Narkosetiefe“ in Phasen der Narkose-Vertiefung oder -Verflachung durch eine lineare Funktion mit Werten zwischen 0 und 100 geschätzt werden. Eine „Narkosetiefe“ vom Wert 0 wird dem ersten EEG- und AEP-Signal, d. h. dem Anfang der definierten Phase der Narkose-Vertiefung oder -Verflachung, zugeordnet. Die „Narkosetiefe“ vom Wert 100 wird für das letzte Signal, also für das Ende der definierten Phase, angegeben. Für die Signale zwischen dem Anfang und dem Ende der Phase kann der Wert der zugehörigen „Narkosetiefe“ anhand einer Geradengleichung ermittelt werden. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt also durch Korrelation der Indikator-Werte mit einer monoton steigenden Funktion. Daher sollte sich für die Phase der Narkose-Vertiefung ein negativer ( $c_{S,Vert}$ ) und für die Phase der Narkose-Verflachung ein positiver Korrelationskoeffizient ( $c_{S,Verf}$ ) ergeben. Bei inversen Indikatoren gelten umgekehrte Vorzeichen.

## 5.4 Klinische Daten

Die Aufzeichnung der Daten, die in der vorliegenden Arbeit zur Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren verwendet werden, erfolgte im Rahmen von klinischen Studien. In jeder Studie durchläuft der Patient bzw. Proband mehrere in einem zugehörigen Studienprotokoll definierte Narkose-Phasen. Neben den EEG- und AEP-Signalen werden in den Studien auch besondere, klinisch relevante Ereignisse (Events) erfasst und in einer Datenbank gespeichert (siehe Kapitel 6.1). Für eine Auswertung der Studien können dann entsprechend der zu untersuchenden Fragestellung EEG- und AEP-

Signale ausgewählt und definierten Klassen - d. h. Narkose-Phasen - zugeordnet werden. Das Erstellen von Trainings- und Test-Datensätzen zur Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren ist damit möglich. Nachfolgend werden die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Trainings- und Test-Datensätze näher beschrieben.

#### 5.4.1 Trainings-Daten

Die Daten von drei verschiedenen klinischen Studien, die jeweils von der Ethik-Kommission der Technischen Universität München genehmigt wurden, standen dem Training der Indikatoren in der vorliegenden Arbeit zur Verfügung. Die Studien wurden mit unterschiedlichen Zielsetzungen durchgeführt und beinhalten daher z. B. Daten direkt am Übergang zwischen den Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“, aber auch Daten aus einem breiten Spektrum der Anästhesie bis hin zum Auftreten von Burst-Suppression.

Die Signalerfassung und -verarbeitung erfolgte für diese drei klinischen Studien gemäß Kapitel 6.1. Lediglich die Zeitpunkte der Diskretisierung - d. h. die Auswahl bestimmter Signale zur Erstellung eines Trainings-Datensatzes für die Entwicklung eines „Narkosetiefe“-Indikators - wurde der jeweiligen Studie angepasst.

Im Folgenden werden die drei Studien sowie die jeweils durchgeführte Diskretisierung näher beschrieben. Des Weiteren wird kurz auf den kombinierten Trainings-Datensatz eingegangen, der sich aus den drei diskreten Trainings-Datensätzen zusammensetzt.

##### *Studie 1 „POMAEP“*

Die sogenannte POMAEP-Studie schließt 40 erwachsene Patienten ein, die sich einem geplanten chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose unterziehen mussten. Die Patienten wurden über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine Inhalationsnarkose mit dem Hypnotikum Sevofluran und dem Analgetikum Remifentanil (Opioid). Den übrigen Patienten wurde das Hypnotikum Propofol injiziert und ebenfalls das Analgetikum Remifentanil verabreicht. Der Fokus dieser Studie lag auf der Analyse der Signale unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit zur Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren. Dies wird in dem Studienprotokoll und der Art der gewählten Diskretisierung deutlich.

Die Aufzeichnung der EEG-Signale wurde im Wachzustand vor Narkoseeinleitung gestartet. Mit Beginn der Gabe der Narkosemittel wurde der Patient alle 30 Sekunden verbal dazu aufgefordert, die Hand des Anästhesisten zu drücken. Eine Reaktion des

Patienten galt nur dann als positiv, wenn auf eine unmittelbar wiederholte Aufforderung wieder eine Reaktion auftrat. Die Narkose wurde kontinuierlich vertieft, bis das Handdrücken des Patienten ausblieb. Dieser Zeitpunkt wurde als Bewusstseinsverlust LOC1 (*engl.* loss of consciousness, LOC) definiert. Die Narkosemittel-Konzentration wurde weiter erhöht. Am rechten Unterarm wurde für fünf Minuten die isolierte Unterarmtechnik (*engl.* isolated forearm technique, IFT) [Tunstall 1977] angewendet, um zu ermöglichen, dass der Patient auch bei Gabe des Muskelrelaxans (Succinylcholin) weiterhin in der Lage war, die Hand zu drücken. Nach der nun folgenden Intubation wurde die Gabe des Hypnotikums gestoppt, bis der Patient wieder mit Handdrücken reagierte. Dieser Zeitpunkt wurde als Bewusstseinswiederkehr ROC1 (*engl.* return of consciousness, ROC) verzeichnet. Nach ROC1 wurde die Gabe des Hypnotikums wieder aufgenommen, bis Bewusstseinsverlust LOC2 eintrat. Die verbale Aufforderung zum Handdrücken wurde nun unterlassen und der chirurgische Eingriff durchgeführt. Am Ende des Eingriffs wurde der Patient wieder alle 30 Sekunden gebeten, die Hand des Anästhesisten zu drücken, während die Gabe der Narkosemittel eingestellt wurde. Eine verifizierte Reaktion des Patienten (z. B. durch Handdrücken) wurde als Bewusstseinswiederkehr ROC2 definiert [Ningler 2006; Schneider u. a. 2005a].

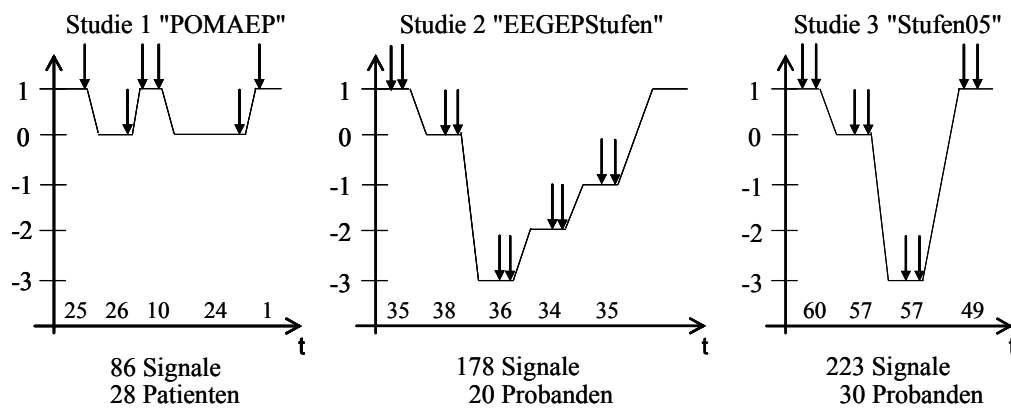
Der Verlauf der Studie über die Zeit ist in Bild 5.1 (links) vereinfacht dargestellt. Durch das Studienprotokoll lassen sich zwei Narkose-Phasen („wach“ (1) und „bewusstlos“ (0)) unterscheiden. Der erste Phasenwechsel von 1 nach 0 beschreibt das Auftreten von LOC1, der darauf folgende Phasenwechsel von 0 nach 1 repräsentiert ROC1 usw. Um jeden Phasenwechsel herum wurde eine unsichere Phase definiert, die von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen wurde.

Zur Diskretisierung der Studie wurde für jeden Phasenwechsel jeweils das letzte EEG- und AEP-Signal 30 s vor und das erste EEG- und AEP-Signal nach dem Phasenwechsel selektiert. Alle ausgewählten Signale mussten außerhalb der unsicheren Phase liegen. Die Pfeile in Bild 5.1 (links) kennzeichnen die Zeitpunkte dieser Diskretisierung.

Der resultierende Trainings-Datensatz umfasst 86 EEG- bzw. AEP-Signale von insgesamt 28 Patienten. Die jeweilige Anzahl der EEG- und AEP-Signal-Paare pro Narkose-Phase ist in der Abbildung auf der Abszisse angegeben. Dieser POMAEP-Trainings-Datensatz ist mit 36 EEG- und AEP-Signalen aus der Narkose-Phase „wach“ und 50 Signalen aus der Phase „bewusstlos“ sehr unausgewogen. Auch stehen nur 10 Signale aus der weitestgehend artefaktfreien, induzierten Wachphase zur Verfügung.

#### *Studie 2 „EEGEPStufen“*

Die EEGEPStufen-Studie umfasst 15 männliche, nicht prämedizierte Probanden,



**Bild 5.1:** Studienverläufe und Diskretisierung der Trainings-Datensätze.

die in zwei Sitzungen an zwei verschiedenen Tagen eine Propofol- oder Sevofluran-Monoanästhesie (Cross Over Design) erhielten. Diese Studie wurde zur Quantifizierung eines breiten Spektrums der Anästhesie von Wachheit bis hin zu Burst-Suppression durchgeführt wie im Folgenden näher beschrieben.

Der Beginn der Signalaufzeichnung erfolgte in der Wachphase vor der Narkose-Einleitung, in der der Proband gebeten wurde, sich zu entspannen und die Augen zu schließen (Anästhetikakonzentration 0). Nach 15 Minuten wurde die Narkoseeinleitung gestartet und die Anästhetikakonzentration langsam erhöht, bis ein klinisch beobachtbarer Bewusstseinsverlust (Konzentration 1) eintrat. Anschließend wurde die Konzentration so lange weiter erhöht, bis das Burst-Suppression-Muster als Zeichen tiefer Narkose im EEG-Signal zu erkennen war (Konzentration 4). Danach wurde die Konzentration nacheinander auf zwei individuelle Konzentrationsschwellen (Konzentrationen 3 und 2) gesenkt, die sich durch eine Drittelung des Intervalls zwischen Konzentration 1 und 4 für den jeweiligen Probanden ergaben. Die vier Phasen der Konzentrationen 1 bis 4 wurden jeweils für 15 Minuten konstant gehalten [Hock u. a. 2006; Ningler 2006].

Der Studienverlauf ist in der Mitte von Bild 5.1 dargestellt und zeigt fünf verschiedene Narkose-Phasen. Die Narkose-Phase „wach“ (1) beschreibt die Phase der Konzentration 0, die nachfolgende Phase „bewusstlos“ (0) wird der Phase der Konzentration 1 zugeordnet. Phase „BSUPP“ (-3) repräsentiert tiefe Narkose mit Burst-Suppression (Konzentration 4). Die beiden konzentrationsbezogenen „Zwischenstufen“ (-2) und (-1) werden als „Inter2“ und „Inter1“ bezeichnet und beschreiben die Phasen der Konzentrationen 3 und 2.

Für den diskreten Datensatz wurde aus jeder der fünf Narkose-Phasen jeweils ein EEG-



und AEP-Signal aus der letzten Minute und ein EEG- und AEP-Signal aus der vorletzten Minute der Phase ausgewählt (vgl. Pfeile in Bild 5.1). Die Minutenabschnitte wurden zuvor einer visuellen Plausibilitätskontrolle unterzogen. Die AEP-Signale aus den aufeinander folgenden Minuten durften nicht überlappen.

Der diskrete Trainings-Datensatz weist 178 EEG- und AEP-Signale von insgesamt 20 Messungen bzw. Probanden auf. Die Daten der übrigen 10 Messungen bzw. Probanden wurden nach einer Überprüfung durch einen Kliniker verworfen. Die Verteilung der Anzahl der Signale pro Narkose-Phase kann den Angaben auf der Abszisse in Bild 5.1 (Mitte) entnommen werden. Den 35 EEG- und AEP-Signalen aus der Narkose-Phase „wach“ stehen 143 Signale aus den verschiedenen Narkose-Phasen der Bewusstlosigkeit gegenüber.

### *Studie 3 „Stufen05“*

Die dritte, sogenannte Stufen05-Studie umfasst - genau wie die EEGEPStufen-Studie - 15 männliche, nicht prämedizierte Probanden, die in zwei Sitzungen an zwei verschiedenen Tagen eine Propofol-Monoanästhesie oder eine Narkose mit Propofol / Remifentanyl (Opioid) erhielten (Cross Over Design). Diese Studie wurde ebenfalls zur Quantifizierung eines breiten Spektrums der Anästhesie von Wachheit bis hin zu Burst-Suppression durchgeführt, jedoch werden hier im Gegensatz zur EEGEPStufen-Studie anstatt fünf nur drei verschiedene Narkose-Phasen unterschieden wie im Folgenden anhand des Studienprotokolls näher erläutert.

Die Probanden wurden angewiesen, die Augen zu schließen und sich zu entspannen. Während dieser Phase der Wachheit („wach“) wurde mit der Signalaufzeichnung begonnen. Mit Einleitung der Narkose wurde die Narkose langsam vertieft, bis Bewusstseinsverlust (LOC, „bewusstlos“) eintrat. Die Narkosemittel-Konzentration wurde weiter erhöht, bis das Burst-Suppression-Muster („BSUPP“) im EEG-Signal zu erkennen war. Danach wurde die Gabe von Propofol gestoppt und es folgte eine dynamische Phase („Abfluten“) bis hin zur Bewusstseinswiederkehr. Für jede der drei Narkose-Phasen („wach“ (1), „bewusstlos“ (0) und „BSUPP“ (-3)) wurde die Narkosemittel-Konzentration für 15 Minuten konstant gehalten [Hensel u. a. 2005; Schneider u. a. 2005b; Walter u. a. 2005]. Der Verlauf der Studie ist in Bild 5.1 (rechts) dargestellt.

Am Ende der Narkose-Phase „wach“ wurde ein EEG- und AEP-Signal aus der letzten Minute und ein EEG- und AEP-Signal aus der vorletzten Minute für den diskreten Datensatz ausgewählt. Die AEP-Signale der beiden aufeinander folgenden Minuten durften nicht überlappen. Für die Narkose-Phasen „bewusstlos“ und „BSUPP“ wurden jeweils zwei 60-s-Intervalle durch einen Kliniker nach visueller Überprüfung vorgegeben,

aus denen dann jeweils ein EEG- und AEP-Signal selektiert wurde. Zusätzlich wurden je ein EEG- und AEP-Signal aus der ersten Minute und ein EEG- und AEP-Signal aus der zweiten Minute nach Bewusstseinswiederkehr aus der abschließenden „wach“-Phase ausgewählt. Auch für diese beiden Minuten-Abschnitte galt, dass die AEP-Signale nicht überlappen durften. Die Selektions-Zeitpunkte der Signale sind durch Pfeile in Bild 5.1 (rechts) gekennzeichnet.

Der diskrete Datensatz beinhaltet 223 EEG- und AEP-Signale von allen 30 Messungen bzw. Probanden. Es handelt sich hier bei um einen ausgewogenen Trainings-Datensatz mit 109 Signalen aus den beiden „wach“-Phasen und 114 Signalen aus den Narkose-Phasen der Bewusstlosigkeit („bewusstlos“ und „BSUPP“). Die genaue Anzahl der Signale pro Narkose-Phase ist in Bild 5.1 auf der Abszisse angegeben.

#### *Kombinierter Trainings-Datensatz*

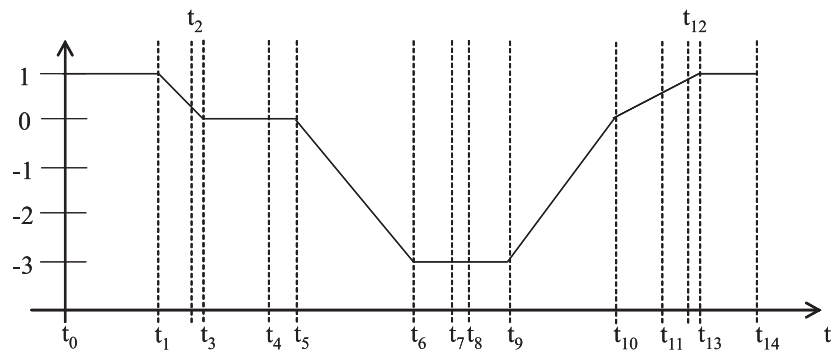
Der kombinierte Trainings-Datensatz besteht aus den oben beschriebenen diskreten Datensätzen der drei klinischen Studien. Dieser Datensatz weist somit Signale unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit, aber auch Signale aus stabilen Phasen verschiedener Narkose-Phasen zwischen bzw. inklusive Bewusstlosigkeit und Burst-Suppression auf. Es stehen insgesamt 487 EEG- und AEP-Signale (180 Signale der Narkose-Phase „wach“ und 307 Signale der Phase „bewusstlos“) von 78 Patienten bzw. Probanden zur Verfügung.

### **5.4.2 Test-Daten**

Die klinischen Daten einer Europäischen Multicenter-Studie (MCS) dienen in der vorliegenden Arbeit der Erstellung von Test-Datensätzen zur Beurteilung der entwickelten „Narkosetiefe“-Indikatoren. Die MCS wurde in 6 Europäischen Kliniken an 263 Patienten mit 11 verschiedenen Medikamentenkombinationen erfasst. Zu den Zentren bzw. Kliniken der Multicenter-Studie zählen (1) die Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München, (2) die Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charite Berlin, (3) das Institut für Anästhesiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, (4) die Klinische Abteilung für Neuro- und Gesichtschirurgische Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie die Forschungseinheit für biomedizinische Technik in Anästhesie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz, (5) die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und (6) das Department of Anesthesiology des University Medical Center Utrecht. Insgesamt wurden 11 verschiedene Medikamentengruppen verwendet.

Von besonderem Interesse bei der MCS sind die Signal-Abschnitte unmittelbar am

Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit (definiert durch den Bewusstseinsverlust, LOC) bzw. zwischen Bewusstlosigkeit und Wachheit (definiert durch die Bewusstseinswiederkehr, ROC) sowie Signal-Abschnitte der Narkosevertiefung und -verflachung. Der MCS-Studienverlauf, der sich durch das im Folgenden beschriebene Studienprotokoll ergibt, ist in Bild 5.2 dargestellt (Tabelle 5.1 beschreibt die Events der im Verlauf markierten Zeitpunkte). Die Aufzeichnung der Signale wurde im Wachzustand der Patienten gestartet. Zusammen mit dem Beginn der Aufzeichnung wurden die Patienten alle 15 s aufgefordert, die Hand des Anästhesisten zu drücken. Erfolgte trotz verbaler Aufforderung kein Handdrücken des Patienten, wurde LOC festgestellt. Diese Narkosemittel-Konzentration wurde konstant gehalten, die isolierte Unterarmtechnik (IFT) [Tunstall 1977] angewendet und die Intubation unter der Gabe eines Muskelrelaxans durchgeführt. Danach wurde die IFT gelöst und die Narkose weiter vertieft, bis das Burst-Suppression-Muster (BS-Muster) im EEG-Signal zu erkennen war. Die BS-Phase wurde für eine gewisse Zeit konstant gehalten. Anschließend wurde die Narkose verflacht und nach klinischem Standard fortgesetzt. Nach Ende des chirurgischen Eingriffs wurde zusammen mit dem Beginn der Narkoseausleitung der Patient wieder alle 15 Sekunden gebeten, die Hand des Anästhesisten zu drücken. Erfolgte eine verifizierte Reaktion des Patienten, wurde ROC festgestellt.



**Bild 5.2:** Studienverlauf der MCS.

**Tabelle 5.1:** Definierte Events im Studienverlauf der MCS.

Zeitpunkt	Event	Zeitpunkt	Event
$t_0$	Beginn Signalaufzeichnung	$t_8$	Letztes BSR-Maximum
$t_1$	Beginn Narkoseeinleitung	$t_9$	Ende BS
$t_2$	15 s vor LOC	$t_{10}$	Ende Narkoseverflachung
$t_3$	LOC	$t_{11}$	5 min vor ROC
$t_4$	Intubation	$t_{12}$	15 s vor ROC
$t_5$	Beginn Narkosevertiefung	$t_{13}$	ROC
$t_6$	Beginn BS mit BSR > 5%	$t_{14}$	Ende Signalaufzeichnung
$t_7$	Erstes BSR-Maximum		

Die Signalerfassung und -verarbeitung der MCS wurde so durchgeführt, wie es in Kapitel 6.1 beschrieben wird, d. h. , es wurde über den gesamten Studienverlauf alle 5 s ein

EEG- und AEP-Signal extrahiert. Um mit den Signalen der MCS eine Beurteilung der entwickelten Indikatoren durchzuführen, wurden die Signale gelabelt (vgl. Tabelle 5.2): Durch die jeweils festgestellten Zeitpunkte für LOC und ROC konnten die Signale entweder der Narkose-Phase „wach“ (1) oder „bewusstlos“ (0) zugeordnet werden.

Es wurden insgesamt drei verschiedene Test-Datensätze „Konti“, „Diskret“ und „Mono“ (vgl. Kapitel 5.1.2) erstellt. Für jeden dieser Datensätze wurden nur Signale aus definierten Zeiträumen verwendet, die in Tabelle 5.2 definiert sind. Für die Beurteilung, wie gut ein Indikator die Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ („bew.“) trennen kann, werden die Test-Datensätze „Konti“ und „Diskret“ verwendet. Das Verhalten der Indikatoren in Phasen monotoner Vertiefung („Vert.“) und Verflachung („Verf.“) der Narkose wird mit Hilfe des Test-Datensatzes „Mono“ untersucht.

**Tabelle 5.2:** Definierte Zeiträume im Studienverlauf der MCS und Zuordnung zu den drei MCS-Test-Datensätzen.

Label	Name	Zeitraum	„Konti“	„Diskret“	„Mono“
1	Wachheit vor LOC	$t_0 - t_2$	x	x	
0	Bewusstlosigkeit nach LOC	$t_3 - t_4$	x	x	
0	Vertiefung mit BS	$t_5 - t_7$	x		x
0	Verflachung mit BS	$t_8 - t_9$	x		x
0	Verflachung ohne BS	$t_9 - t_{10}$	x		x
0	Bewusstlosigkeit vor ROC	$t_{11} - t_{12}$	x	x	
1	Wachheit nach ROC	$t_{13} - t_{14}$	x	x	

**Tabelle 5.3:** Signal-Anzahl pro Narkose-Phase bei den drei MCS-Test-Datensätzen.

	EEG		AEP		EEG $\cap$ AEP	
	„wach“	„bew.“	„wach“	„bew.“	„wach“	„bew.“
„Konti“	3511	7465	3957	7645	3118	7393
„Diskret“	675	933	720	987	600	903
	„Vert.“	„Verf.“	„Vert.“	„Verf.“	„Vert.“	„Verf.“
„Mono“	18210	15807	18322	15885	18123	15798

Der Test-Datensatz „Konti“ enthält EEG- und AEP-Signale aus allen definierten Zeiträumen der MCS. Zur Erhöhung der Unabhängigkeit der Signal-Parameter-Werte bei der Beurteilung der Indikatoren wird nur jedes achte EEG- und AEP-Signal selektiert, d. h. , es wird alle 40 s ein Signal ausgewählt. Eine Bewertung der Leistungsfähigkeit der Indikatoren unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit und vice versa erfolgt anhand des Test-Datensatzes „Diskret“. Dieser Datensatz enthält nur die EEG- und AEP-Signale 15 s vor LOC und ROC sowie die EEG- und AEP-Signale 20, 30 und 40 s nach LOC und ROC. Zur Untersuchung der Narkose-Phasen

monotoner Vertiefung und Verflachung wird der Test-Datensatz „Mono“ eingesetzt, der alle Signale aus den Zeiträumen „Vertiefung mit BS“, „Verflachung mit BS“ und „Verflachung ohne BS“ beinhaltet.

Bei der Bewertung von Indikatoren, die ausschließlich auf EEG-Signal-Parametern basieren, werden nur artefaktfreie EEG-Signale des MCS-Test-Datensatzes berücksichtigt (d. h. nur EEG-Signal-Parameter  $\neq -1$ , siehe Kapitel 6.1). Bei reinen AEP-Indikatoren wird das AEP-„Alter“ überprüft, das mit zunehmender Anzahl artefaktbehafteter EEG-Signal-Abschnitte zunimmt. Für die Beurteilung dieser Indikatoren werden nur AEP-Signale des Test-Datensatzes verwendet, deren AEP-„Alter“  $< 90$  s beträgt (siehe Kapitel 6.1). Die AEP-Verifikation wird nicht berücksichtigt. Für Indikatoren, die EEG- und AEP-Signal-Parameter kombinieren, werden zur Bewertung folglich nur genau die Signale ausgewählt, für die die oben beschriebenen beiden Kriterien erfüllt sind. Dies resultiert in einer unterschiedlichen Anzahl zur Verfügung stehender Signale pro Narkose-Phase in den drei Test-Datensätzen für die Beurteilung der Indikatoren, wie Tabelle 5.3 verdeutlicht.

## 6 Anwendung der Kern-Methoden im Narkosemonitoring

In den Kapiteln 6.1 und 6.2 werden zunächst die Signalerfassung und -verarbeitung sowie die EEG- und AEP-Signal-Parameter-Berechnung näher beschrieben. Danach folgt eine Darstellung der Ergebnisse, die im Rahmen verschiedener Voruntersuchungen (siehe Kapitel 6.3) und Untersuchungen (siehe Kapitel 6.4) für die Indikator-Entwicklung mit Lernmaschinen basierend auf Kern-Methoden und AEP- sowie EEG-Signal-Parametern erzielt werden konnten. Das Ziel dieser Untersuchungen (vgl. Kapitel 4.2) besteht in der Entwicklung eines Indikators für das Narkosemonitoring, der basierend auf Kern-Methoden die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ trennen kann und eine möglichst gute Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Phasen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung bis hin zu tiefer Narkose aufweist.

In den dargestellten Voruntersuchungen (siehe Kapitel 6.3) wird die prinzipielle Eignung der Support-Vektor-Maschinen (SVM) und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (KPCA) zur Entwicklung solcher Indikatoren, ausschließlich basierend auf AEP-Signal-Parametern, überprüft. Das Kapitel 6.4 beschreibt die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte systematische Untersuchung verschiedener Kern-Parameter-Konfigurationen für SVM und die KPCA zur Identifikation einer optimalen Konfiguration für das Narkosemonitoring. Dabei werden Lernmaschinen basierend auf AEP- und/oder EEG-Signal-Parametern trainiert. Die Bewertung der resultierenden SVM- und KPCA-Indikatoren erfolgt sowohl anhand von Trainings- als auch Test-Daten. Auch die zur Verfügung stehenden EEG- und AEP-Signal-Parameter werden - für sich allein genommen - als „Narkosetiefe“-Indikatoren untersucht. Hier ist zu überprüfen und zu vergleichen, ob die SVM- und KPCA-Indikatoren die jeweiligen Vorteile beider Signale optimal kombinieren und deren Nachteile kompensieren können. Zum Vergleich werden abschließend die Ergebnisse von weiteren „Narkosetiefe“-Indikatoren vorgestellt, die mit Methoden aus dem Bereich der Fuzzy-Logik, der Rough Set Theorie und der logistischen Regression im Rahmen der Forschungskooperation entwickelt wurden.

Die vorgestellten Voruntersuchungen und Untersuchungen erfolgten im Rahmen eines F&E-Projektes, das in einer Forschungskooperation zwischen dem Fachgebiet Informationslogistik der Universität Duisburg-Essen (kurz Uni DUE), der Klinik für Anaesthe-

siologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (kurz TU München) und einem industriellen Partner durchgeführt wurde. Die Leitung der Signalverarbeitung und der Algorithmenentwicklung lag bei Frau Dr.-Ing. Dipl.-Inform. G. Stockmanns, wissenschaftliche Assistentin an der Uni DUE. Die Leitung der klinischen Studien (siehe Kapitel 5.4) oblag Herrn PD Dr. G. Schneider, Oberarzt an der TU München.

## 6.1 Signalerfassung und -verarbeitung

Zur Erfassung des EEG- und AEP-Signals wird eine batteriebetriebene, handliche Verstärker-Simulator-Einheit (*engl.* amplifier and stimulator unit, ASU) [Jordan u. a. 1995] verwendet. Die Positionierung der vier Elektroden erfolgt gemäß des internationalen 10-20 Systems an „Fpz“ (Referenzelektrode an der Stirnmitte), „F7“ (Erdung, *engl.* ground), „M2“ (über dem rechten Mastoid) und „AT1“ (nahe der linken Schläfe, zwischen dem seitlichen Rand des Auges und oberen Rand des Ohrs). Die eigentliche Spannung wird jeweils zwischen M2 (EEG-Kanal) bzw. AT1 (AEP-Kanal) und der Referenzelektrode abgegriffen [Ningler 2006; Schneider u. a. 2005a]. Beide Signale werden kanalweise von der ASU mit einem analogen Bandpassfilter (0.5-400 Hz) gefiltert, verstärkt und bei einer Abtastrate (*engl.* sample rate) von  $f_S = 1$  kHz durch einen 12-bit Analog-Digital-Konverter (*engl.* analog to digital converter, ADC) digitalisiert.

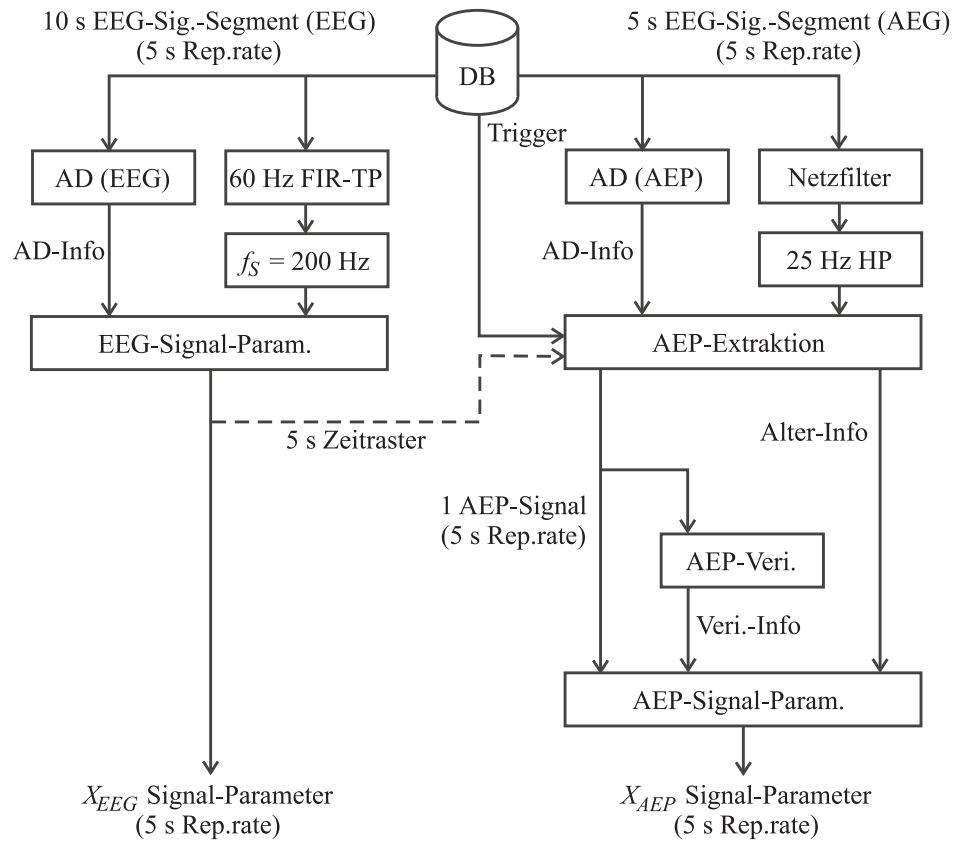
Die ASU ermöglicht neben der Erfassung der beiden Signale auch die Erzeugung eines akustischen Reizes, der dem Patienten bzw. Probanden binaural über Kopfhörer appliziert wird. Das Reiz-Signal ist ein Rechtecksignal mit einer Dauer von 0.4 ms und einer Amplitude von 70 dB über der Hörschwelle und wird mit einer Wiederholrate von 8.3291 Hz (mit einer Interstimulus-Interval-Variation von 10 %) abgespielt. Die Zeitpunkte der akustischen Stimulation werden als sogenannte Trigger-Information zusammen mit den digitalisierten Signalen der beiden Kanäle erfasst und über eine faseroptische Verbindung (galvanische Trennung) an einen PC (BIOMED, MS-Dos) [Jordan u. a. 1995] übermittelt. Ein weiterer PC (NeuMonD, MS-Windows) [Dressler u. a. 2000; Ningler 2006; Stockmanns u. a. 2007] ist über eine serielle Schnittstelle mit dem BIOMED-PC verbunden und erlaubt die parallele und weitestgehend einheitliche Erfassung und Speicherung der Daten (EEG-Signal der beiden Kanäle sowie Trigger-Information). Diese werden in sogenannten Data-Sections von 1 s oder 2 s Länge auf dem NeuMonD-PC im CFS-Dateiformat (CED Filing System, CFS, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) gespeichert.

Zusätzlich werden über die Oberfläche des NeuMond-PC während der klinischen Studien zusätzliche Informationen mit weitestgehend standardisierten Begriffen online, d. h. während der Signalaufzeichnung, erfasst. Dies können generelle Informationen, wie Alter oder Geschlecht des Patienten bzw. Probanden, oder klinisch relevante Ereignisse, z. B. Hautschnitt, Dosierungen, Reaktionen des Patienten, Bewusstseinsverlust oder -wiederkehr, sein. Letztere werden mit einem Zeitstempel versehen gespeichert, um diese sogenannten Events bei einer späteren Offline-Analyse mit dem EEG- und AEP-Signal synchronisieren zu können. Damit ist z. B. die Möglichkeit gegeben, bestimmte Signal-Abschnitte anhand der Events und des Studienprotokolls zu labeln, d. h. einer Narkose-Phase wie z. B. „wach“ oder „bewusstlos“ zuzuordnen, und mit selektierten Signal-Abschnitten Trainings- und Test-Datensätze für eine Indikator-Entwicklung zu erstellen. Sämtliche mit dem NeuMond-PC erfassten Daten werden in einer Datenbank [Ningler 2006; Ningler u. a. 2002; Stockmanns u. a. 2007] archiviert. Daten verschiedener Studien stehen damit für Offline-Auswertungen und -Weiterentwicklungen zur Verfügung.

Die Verarbeitung des EEG-Signals vom „Roh“-EEG in der DB bis hin zur Berechnung von EEG- und AEP-Signal-Parametern ist in Bild 6.1 vereinfacht dargestellt. Die linke Hälfte der Abbildung repräsentiert die EEG-Signalverarbeitung des EEG-Kanals, die rechte Hälfte die des AEP-Kanals. Das EEG-Signal des EEG-Kanals wird in EEG-Signal-Segmenten (EEG-Sig.-Segmenten) von 10 s Länge bei einer Repititionsrate (Rep.rate) von 5 s verarbeitet (d. h. zwei aufeinander folgende EEG-Signal-Segmente weisen eine Überlappung von 5 s auf). Das EEG-Signal-Segment wird zunächst mit einem 60 Hz FIR-Tiefpass gefiltert und durchläuft dann ein Downsampling - d. h. eine Heruntertaktung - auf eine Abtastfrequenz von  $f_s = 200$  Hz. Parallel dazu wird eine Artefakt-Detektion (AD) auf das EEG-Signal-Segment angewendet.

Artefakte [Gallinat 2005; Hock 2005; Schultz u. a. 2006] können bei einer automatischen Verarbeitung und Bewertung des EEG- und/oder AEP-Signals als Basis eines „Narkosetiefe“-Indikators zu einer fehlerhaften Einschätzung der „Narkosetiefe“ führen. Auch besteht die Gefahr, dass Indikatoren basierend auf Artefakten entwickelt werden [Messner u. a. 2003]. Auf der anderen Seite haben Untersuchungen gezeigt, dass die Grenze zwischen Artefakten und natürlichen Signaleigenschaften, z. B. in Bezug auf hochfrequente Signalanteile im AEP-Signal, die mit dem akustischen Reiz korrelieren, nur schwer zu definieren ist [Scheller u. a. 2005a,b]. Dennoch ist es wichtig, abnorme Signalformen als Artefakte sicher zu detektieren und von der weiteren Verarbeitung auszuschließen. Eine Reihe von Algorithmen zur Detektion und Markierung von Artefakten in Signal-Segmenten wurden in [Hock 2005] entwickelt und untersucht sowie für die Verwendung beim EEG-Signal konfiguriert. [Gallinat 2005] analysierte geeignete





**Bild 6.1:** EEG- und AEP-Signalverarbeitung.

Einstellungen der Algorithmen für das EEG-Signal des AEP-Kanals. Weitere Untersuchungen zur Artefakt-Behandlung des EEG-Signals des AEP-Kanals werden in [Hock u. a. 2005a,b; Luecke u. a. 2007a] beschrieben.

Die Artefakt-Detektion gibt in Form einer AD-Info weiter, wo im EEG-Signal-Segment definierte Artefakte detektiert werden konnten. Ist das Segment artefaktfrei, werden  $X_{EEG}$  EEG-Signal-Parameter berechnet (siehe Kapitel 6.2). Hat die Artefakt-Detektion jedoch mindestens ein Artefakt gefunden, werden alle  $X_{EEG}$  EEG-Signal-Parameter mit dem Wert -1 (d. h. nicht weiter zu verwenden) initialisiert. Der Zeitstempel des EEG-Signal-Segmentes bzw. der zugehörigen  $X_{EEG}$  Signal-Parameter errechnet sich aus der letzten verwendeten Data-Section des Segmentes. Das aus der EEG-Signal-Parameter-Berechnung resultierende 5 s Zeitraster wird bei der Extraktion von AEP-Signalen aus dem EEG-Signal des AEP-Kanals berücksichtigt.

Das EEG-Signal des AEP-Kanals durchläuft zunächst einen 50 Hz-Netzfilter [Hock 2005], der eigens für AEP-Signale konfiguriert wurde, und danach einen 25 Hz Hochpass-Filter. Auch das EEG-Signal des AEP-Kanals wird auf Artefakte hin überprüft (siehe oben). Die nachfolgende AEP-Extraktion (vgl. Kapitel 2.2.2) wertet die AD-Info aus und berechnet aus 300 aufeinander folgenden, artefaktfreien, triggersyn-

chronen EEG-Signal-Abschnitten der Länge 120 ms (Sweeps) je ein AEP-Signal. Die AEP-Extraktion wurde in Form einer gewichteten, gleitenden Mittelung (*engl.* *weighted moving time average*, WMTA) [Gallinat 2005; Luecke u. a. 2007a] realisiert und erfolgt synchron zum 5 s Zeitraster, das die EEG-Signal-Parameter-Berechnung vorgegeben hat. Für jedes AEP-Signal werden dann  $X_{AEP}$  AEP-Signal-Parameter berechnet (siehe Kapitel 6.2).

Jedes AEP-Signal wird zusätzlich einer AEP-Verifikation unterzogen. Es besteht z. B. bei technischen Problemen (Defekt im Generator des akustischen Reizes oder herausgefallene Kopfhörer) oder bei nicht diagnostizierten Erkrankungen des Patienten das Risiko, dass die Klassifikation eines AEP-Signals fälschlicherweise tiefe Narkose detektiert. Das unterdrückte AEP-Signal tiefer Narkose weist große Ähnlichkeit mit einem AEP-Signal auf, das aus dem EEG-Signal des AEP-Kanals bei ungenügend applizierten Reizen gemittelt wurde. Die AEP-Verifikation überprüft, ob eine angemessene akustische Reizung und Stimulation des Gehirns stattgefunden hat und es sich damit um eine wirkliche Reizantwort (ein AEP-Signal) handelt. In [Arenbeck 2005; Arenbeck u. a. 2004; Nahm u. a. 1999; Schneider u. a. 2004a, 2003; Stockmanns u. a. 2000, 2004] können die Entwicklungsschritte des AEP-Verifikations-Systems nachvollzogen werden.

Auch das „Alter“ des AEP, d. h. die Länge des zugrunde liegenden EEG-Signals vom ersten bis zum letzten verwendeten Sweep, wird überprüft. Beträgt das AEP-„Alter“  $\geq 90$  s, werden alle  $X_{AEP}$  AEP-Signal-Parameter dieses AEPs auf den Wert -1 (d. h. nicht weiter zu verwenden) gesetzt. Das Ergebnis der AEP-Verifikation kann optional berücksichtigt werden (dies ist bei der Erstellung der AEP-Trainings-Datensätze der Fall, bei dem AEP-Test-Datensatz jedoch nicht). Wird die AEP-Verifikation berücksichtigt und liegt „Kein AEP“-Signal vor, werden ebenfalls alle  $X_{AEP}$  AEP-Signal-Parameter dieses AEPs mit dem Wert -1 versehen.

## 6.2 Berechnung der AEP- und EEG-Signal-Parameter

Die EEG- und AEP-Signalform ist so komplex, dass man zur Interpretation eine Reduktion der Information in Form von sogenannten Signal-Parametern vornimmt [Konecny 2006], die auf der Grundlage unterschiedlicher mathematischer Methoden berechnet werden. Diese Signal-Parameter sollen „Narkosetiefe“-abhängige Informationen repräsentieren, um im Narkosemonitoring als eigenständige Indikatoren oder in Kombination mit anderen Signal-Parametern eingesetzt zu werden. Im Sinne des Multiparameteransatzes werden verschiedenartige Methoden zur Signal-Parameter-Berechnung ange-

wendet, um ein möglichst breites Spektrum an EEG- und AEP-Signal-Parametern, die sich in ihren Eigenschaften und ihrem Informationsgehalt möglichst ergänzen, zu generieren.

### *EEG-Signal-Parameter*

Die Berechnung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten EEG-Signal-Parameter erfolgt zum einen durch lineare Methoden im Frequenzbereich. In [Fell u. a. 1996] wird gezeigt, dass mit nicht-linearen Methoden EEG-Signal-Parameter extrahiert werden können, die gegenüber den linearen, spektralen Signal-Parametern zusätzliche Informationen enthalten und damit eine bessere Unterscheidung verschiedener Schlafphasen ermöglichen. Um die nicht-lineare Charakteristik des EEG-Signals auch für das Narkosemonitoring besser zu erfassen, werden in der vorliegenden Arbeit zum anderen nicht-lineare Methoden für die Extraktion relevanter Informationen aus dem Zeitbereich eingesetzt.

Die Transformation des Signals in den Frequenzbereich erfolgt durch Anwenden der schnellen Fourier-Transformation (*engl.* fast fourier transform, FFT). Die spektrale Verteilung der EEG-Signal-Leistung wird durch statistische Verfahren und die spektrale Entropie erfasst. Verschiedene Komplexitäts-Maße, weitere Entropien [Bandt und Pompe 2002; Thakor und Tong 2004], zwei Dimensions-Maße [Grassberger und Proccaccia 1984; Grassberger und Proccaccia 1983; Heneghan und McDarby 2000] sowie ein Maß zur Beschreibung des Burst-Suppression-Musters [Rampil 1998] werden eingesetzt, um die Eigenschaften des EEG-Signals im Zeitbereich zu beschreiben.

Die Entropie bezeichnet ursprünglich die physikalische Zustandsgröße eines thermodynamischen Systems (Gas oder Flüssigkeit). Analog dazu wurde der Begriff der Entropie in der Informationstheorie gebildet und beschreibt die Größe des Nachrichtengehaltes einer Zeichenmenge. Die Entropie ist damit ein Maß für die Ordnung von zufälligen Daten. Auf EEG-Signale angewendet kann man die Entropie als einen Signal-Parameter verstehen, der die Unregelmäßigkeit und Komplexität des Signals bezüglich verschiedener Kriterien, z. B. der Verteilung der Amplitudenwerte oder der Ordnung benachbarter Amplitudenwerte im Zeitbereich und der Verteilung der Amplitudenwerte und der Leistung im Frequenzbereich, beschreibt. Dabei geht die Entropie - im Gegensatz zum klassischen Verständnis des EEG-Signals - nicht davon aus, dass sich das EEG-Signal aus einer Summe von Sinus- und Kosinus-Schwingungen zusammensetzt, sondern von einem hochdimensionalen dynamischen System erzeugt wird und damit einen nicht-linearen chaotischen Charakter aufweisen kann [Lehmann u. a. 2001].

In der vorliegenden Arbeit werden 16 verschiedene EEG-Signal-Parameter eingesetzt.

Zu diesen zählen ein logarithmischer Quotient zweier spektraler Leistungen ( $qP$ ), die sogenannte gewichtete, spektrale Medianfrequenz (WSMF) sowie ein Quotient aus zwei WSMF-Werten ( $qWSMF$ ). Die spektrale Entropie (SEn) stellt einen nicht-linearen Grenzfall dar und wird hier eher zu den linearen Signal-Parametern gezählt. Als nicht-lineare EEG-Signal-Parameter stehen die Approximate Entropie (ApEn), die Lempel-Ziv Komplexität (LZC), die Permutationsentropie (PeEn), die Korrelationsdimension (CrDim) und der Skalierungskoeffizient zur Verfügung. Die Burst-Suppression-Ratio (BSR) stellt einen Sonderfall eines Signal-Parameters dar, der zur Detektion des Burst-Suppression-Musters im EEG-Signal eingesetzt wird. Für weitere Details zu diesen EEG-Signal-Parametern sei auf Anhang E.1 verwiesen. Für jeden EEG-Signal-Parameter wurde ein eigener Algorithmus vom Kooperationspartner (TU München) entwickelt und in LabVIEW™ (Version 6.0 bzw. 6i mit Signal Processing Toolbox, National Instruments Corp., Austin, Texas, USA) implementiert. Mehrere Voruntersuchungen zu diesen EEG-Signal-Parametern wurden u. a. in [Blum u. a. 2006; Bruhn u. a. 2000a,b; Dressler u. a. 2003; Hensel u. a. 2006; Hock u. a. 2005a,b, 2006; Horn u. a. 2005, 2004a,b; Jordan u. a. 2006a,b; Neumahr u. a. 2005; Ningler 2006; Ningler u. a. 2006; Schneider u. a. 2005a, 2006, 2004b,c] durchgeführt.

#### *AEP-Signal-Parameter*

Das extrahierte AEP-Signal weist eine Länge von 120 ms auf und liegt als digitales Signal in Form von 120 Abtastpunkten (*engl.* sample) vor (bei einer Abtastfrequenz von 1 kHz). Eine Verwendung der FFT ist aufgrund der resultierenden Auflösung des diskreten Amplituden- oder Leistungsspektrums von 8 Hz nicht sinnvoll. Außerdem ermöglicht die FFT keine zeitliche Lokalisation einer bestimmten Frequenz im Signal, wie dies für eine automatisierte Detektion der AEP-Signal-Peaks erforderlich wäre. Eine Lösungsmöglichkeit liegt in einer „gefensterten“, d. h. örtlich und zeitlich begrenzten FFT. Die fälschliche Detektion hoher Frequenzen durch das „harte“ Fenster kann durch eine weiche Ausblendung des Fensterrandes verhindert werden. Hierfür eignet sich besonders die diskrete Wavelet-Transformation (*engl.* discrete wavelet transform, DWT), die Signale mit einer an die jeweils betrachtete Frequenz angepasste Auflösung analysiert. Die DWT basiert im Gegensatz zur FFT nicht auf einer Kombination von Grundfunktionen in Form der Sinus- und der Kosinusfunktion. Der WT liegen Grundfunktionen zugrunde, die durch Streckung und Verschiebung einer einzigen Basisfunktion, dem sogenannten Mother-Wavelet, gebildet werden [Baeni 2005]. Es hat sich gezeigt, dass durch die Anwendung der DWT relevante Informationen instationärer Biosignale extrahiert werden können [Bartnik u. a. 1992; Huang u. a. 1999; Jobert u. a. 1994; Kochs u. a. 1996; Lu u. a. 1997; Nayak und Roy 1995, 1998; Schaepers u. a. 2000; Stockmanns 2000; Stockmanns u. a. 1996, 2000].

Zur Berechnung von AEP-Signal-Parametern wird in der vorliegenden Arbeit die Wavelet-Transformation nach „Algorithmme à trous“ mit dem Daubechies 3 Wavelets (db3) und einer Signal-Erweiterung an den Rändern durch Auffüllen mit Nullen (*engl.* zero-padding, zpd) verwendet. Nur die Detaillevels D3, D4, und D5 werden bei der Berechnung berücksichtigt. Der „Algorithmme à trous“ basiert auf den gleichen Prinzipien wie die DWT und zeichnet sich dadurch aus, dass er - im Gegensatz zur DWT - eine Shift-Invarianz aufweist. Shift-Varianz bedeutet, dass sich die Wavelet-Koeffizienten zweier nur um wenige Sample gegeneinander verschobener Signale, die ansonsten identisch sind, stark voneinander unterscheiden können. Dieses Problem der Shift-Varianz wird beim „Algorithmme à trous“ dadurch gelöst, dass die bei der DWT sonst durch ein Downsampling verworfenen Wavelet-Koeffizienten mitberechnet werden.

Neben der Wavelet-Transformation zur Extraktion von Zeit-Frequenz-Informationen werden auch verschiedene statistische Methoden zur AEP-Signal-Parameter-Berechnung im Zeitbereich angewendet. Die Berechnungen erfolgen auf der Basis von AEP-Signalen, retransformierten Wavelet-Detaillevels und Wavelet-Koeffizienten, die hintereinander gereiht wie ein „Signal“ ausgewertet werden. Dabei werden hauptsächlich solche Bereiche des AEP-Signals und nur solche Wavelet-Koeffizienten verwendet, die das MAEP (ca. 10. bis 100. Millisekunde nach dem Stimulus) beschreiben.

Insgesamt werden 56 signifikante AEP-Signal-Parameter in den hier beschriebenen Analysen verwendet [Luecke u. a. 2005]. Dazu zählen 22 Wavelet-Koeffizienten (WK), vier Signal-Energien, 28 Amplituden und Latenzen, ein statistischer Parameter basierend auf WK und ein statistischer Parameter eines retransformierten AEP-Signals (siehe auch Anhang E.2). Die Berechnung dieser AEP-Signal-Parameter erfolgte mit MATLAB® (Version 6.5.0.180913a Release 13 mit Wavelet Toolbox Version 2.2, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Auch zu AEP-Signal-Parametern wurden Voruntersuchungen durchgeführt. Hierzu zählen u. a. [Hensel u. a. 2006; Hock u. a. 2006; Kochs u. a. 2001; Luecke u. a. 2005; Ningler 2006; Ningler u. a. 2006; Petersen u. a. 2000; Schneider u. a. 2005a; Stockmanns 2000; Stockmanns u. a. 2000].

Die Untersuchungen der EEG- und AEP-Signal-Parameter lassen den Schluss zu, dass keine der verwendeten Methoden geeignet ist, als alleiniges Verfahren (Mono-Signal-Parameter) für ein zuverlässiges Narkosemonitoring eingesetzt zu werden. Einzelne Signal-Parameter scheinen nur für begrenzte Bereiche der „Narkosetiefe“ aussagekräftige Informationen liefern zu können. Eine definitive Zuweisung eines geeigneten Bereichs zu einem Signal-Parameter erfordert weitere Analysen. Daher werden hier mehrere, parallel arbeitende Methoden verwendet (Multiparameteransatz): Ergänzende Informationen über die „Narkosetiefe“ aus den einzelnen Signal-Parametern lassen sich nutzen.

### 6.3 Voruntersuchungen

In diesem Kapitel werden Voruntersuchungen mit den beiden Kern-Methoden - den Support-Vektor-Maschinen (SVM) und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (KPCA) - beschrieben, die für die Indikator-Entwicklung basierend auf AEP-Signal-Parametern für das Narkosemonitoring durchgeführt wurden. In einer ersten Voruntersuchung konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Lernmaschine basierend auf SVM und AEP-Signal-Parametern zur Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ möglich ist (siehe Kapitel 6.3.1 und [Luecke u. a. 2005]). Dazu wurden sowohl alle zur Verfügung stehenden AEP-Signal-Parameter als auch Sets mit reduzierter Signal-Parameter-Anzahl verwendet. Weitere Voruntersuchungen ließen schlussfolgern, dass sich die hier zur Verfügung stehenden Trainings-Datensätze (vgl. Kapitel 5.4.1), die nur eine sehr geringe Anzahl an Signalen enthalten und außerdem unausgewogen sind, für das Training von SVM eignen und dass bei den resultierenden Indikatoren keine Überanpassung - d. h. kein Overfitting - an die Trainings-Daten vorliegt (siehe Kapitel 6.3.2 und [Luecke u. a. 2006a,b]). Die Entwicklung von Multiklassen-SVM basierend auf AEP-Signal-Parametern, die nicht nur die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ unterscheiden können, sondern auch eine Trennung verschiedener Narkose-Phasen zwischen Bewusstlosigkeit und Burst-Suppression erlauben, war jedoch nicht möglich (siehe Kapitel 6.3.3 und [Luecke u. a. 2006b]). In einer ersten Voruntersuchung mit der KPCA konnte abschließend gezeigt werden, dass sich auch dieses unüberwachte Lernverfahren basierend auf AEP-Signal-Parametern für die Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren eignet (siehe Kapitel 6.3.4 und [Luecke u. a. 2007b]). Die KPCA-Indikatoren haben nicht die im Trainings-Datensatz enthaltenen Störungen, sondern die „Narkosetiefe“-abhängige Information gelernt.

#### 6.3.1 SVM-Indikator-Entwicklung mit AEP-Signal-Parametern

##### *Signalverarbeitung und Signal-Parameter-Berechnung*

Die Extraktion der AEP-Signale erfolgte nach einer Artefakt-Detektion und basiert auf 300 triggersynchronen EEG-Signal-Abschnitten der Länge 120 ms [Luecke u. a. 2005]. Zur Berechnung der AEP-Signal-Parameter wurden die Wavelet Transformation (WT) mit dem Daubechies 3 Wavelet (db3) und statistische Methoden verwendet. Bei der WT wurden zwei verschiedene Verfahren eingesetzt: die diskrete WT (DWT) und die WT nach „Algorithme à trous“ (AWT). Die Berechnung der WT erfolgte bis zum Detaillevel D4 für das gesamte AEP-Signal oder für Teile des AEP-Signals. Hieraus resultierte ein Set an Wavelet-Koeffizienten (WK) der Detaillevel 1 bis 4 (D1, D2, D3 und D4)

und verschiedenen Signal-Energien (EWK), die sich anhand selektierter WK berechnen. Zu den Signal-Parametern, die auf statistischen Methoden basieren, gehörten die Varianz (Var), die Standardabweichung (StD), der Effektivwert (RMS), die maximale absolute Amplitude (MaxAbsAmp), die mittlere absolute Amplitude (MeanAbsAmp) und die Morphologie (Morph) [Doi u. a. 1997; Kenny u. a. 1993; Mantzaridis und Kenny 1997]. Diese statistischen Signal-Parameter (SSP) wurden über das AEP-Signal, retransformierte AEP-Signale der Detaillevel 1 bis 4 und die erste und zweite Ableitung (1st der. und 2nd der.) des AEP-Signals berechnet. Für diese vier Signale wurde die Berechnung der Parameter sowohl auf dem gesamten Signal als auch auf Teilen des Signals (z. B. der 24. bis 100. Millisekunde) durchgeführt. Die statistischen Signal-Parameter wurden auch über die WK berechnet (SSPWK), die hintereinandergereiht wie ein Signal betrachtet werden können. Diese 1506 AEP-Signal-Parameter bildeten das Signal-Parameter-Set „Set0“.

#### *Trainings- und Test-Datensatz*

In dieser Voruntersuchung wurde die Signal-Parameter-Reduktion und das SVM-Indikator-Training anhand eines diskreten Trainings-Datensatzes der POMAEP-Studie (siehe Kapitel 5.4.1) durchgeführt, der 20 AEP-Signale der Narkose-Phase „wach“ und 24 Signale der Phase „bewusstlos“ enthält. Es erfolgte eine andere Diskretisierung als in Kapitel 5.4.1 beschrieben. Der Test-Datensatz für die Beurteilung der SVM-Indikatoren besteht aus kontinuierlich extrahierten AEP-Signalen (alle 5 s ein Signal) der POMAEP-Studie. Die Patienten der POMAEP-Studie, deren Signale bereits im Trainings-Datensatz verwendet wurden, wurden vom Test-Datensatz ausgeschlossen. Dies resultiert in 854 AEP-Signalen der Narkose-Phase „wach“ und 12396 AEP-Signalen der Narkose-Phase „bewusstlos“ für den Test-Datensatz.

#### *Durchführung der Signal-Parameter-Reduktion*

Um die Anzahl der Signal-Parameter sukzessive zu reduzieren, wurde eine Korrelations-Analyse mit einer  $P_K$ -Analyse (vgl. Kapitel 5.3) kombiniert. Zunächst wurde der  $P_K$ -Wert aller Signal-Parameter berechnet. Die fünf besten Signal-Parameter jeder Kategorie (SSP, WK, EWK, SSPWK) wurden ausgewählt und bilden mit insgesamt 250 AEP-Signal-Parametern das Signal-Parameter-Set 1 („Set1“). Für die Signal-Parameter in „Set1“ wurde eine Korrelations-Analyse durchgeführt. Von denjenigen Signal-Parameter-„Paaren“, die einen Korrelationskoeffizienten über 0.9 aufwiesen, wurde der Signal-Parameter selektiert, der den höheren  $P_K$ -Wert zeigt. Die ausgewählten 44 Signal-Parameter bildeten das „Set2“. Durch eine abschließende visuelle Überprüfung des Verlaufs der Signal-Parameter anhand klinischer Daten konnten weitere Signal-Parameter ausgeschlossen werden („Set3“). Die 37 AEP-Signal-Parameter von „Set3“ sind in Tabelle 6.1 aufgeführt und bilden zum Teil die Grundlage der in dieser

Arbeit entwickelten Indikatoren.

### *Durchführung der SVM-Indikator-Entwicklung*

Basierend auf den vier verschiedenen AEP-Signal-Parameter-Sets wurde je eine binäre, probabilistische SVM mit RBF-Kern-Funktion trainiert. Die vier SVM-Modelle wurden jeweils auf den Test-Datensatz angewendet. Die Fähigkeit der resultierenden SVM-Indikatoren, die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ trennen zu können, wurde in Form der Sensitivität (*Sens*), der Spezifität (*Spez*) und der Klassifikationsrate (*CR*) berechnet (siehe Kapitel 5.3), die hier jeweils in Prozent angegeben sind.

**Tabelle 6.1:** Signifikante AEP-Signal-Parameter.

Signal	Signal-Parameter
AEP (24-100) SSP	MaxAbsAmp, Morph
AEP (24-120) SSP	MaxAbsAmp (2 <sup>nd</sup> der.), StD (1 <sup>st</sup> der.)
AWT D1 (24-120) SSP	MaxAbsAmp
AWT D1 (1-120) SSP	MaxAbsAmp (2 <sup>nd</sup> der.)
AWT D3 (24-120) SSP	MaxAbsAmp
AWT D3 (1-120) SSP	MeanAbsAmp (1 <sup>st</sup> der.)
DWT D4 (24-100) SSP	MeanAbsAmp (2 <sup>nd</sup> der.)
DWT D4 (24-120) SSP	MaxAbsAmp (2 <sup>nd</sup> der.)
AWT D3 WK	24, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 88, 136
AWT D4 WK	46, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 64, 66, 80, 96
AWT D3 EWK	WK 31 bis 131
AWT D4 EWK	WK 39 bis 164
AWT D3 WKSSP	RMS (1 <sup>st</sup> der.), MaxAbsAmp (2 <sup>nd</sup> der.)
AWT D4 WKSSP	Var (2 <sup>nd</sup> der.)

### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse der Klassifikation durch die SVM-Indikatoren (siehe Tabelle 6.2) zeigen, dass SVM basierend auf AEP-Signal-Parametern eine „Narkosetiefe“-Indikator-Entwicklung ermöglichen. Da alle vier SVM-Indikatoren vergleichbare Ergebnisse erzielen, lässt sich weiter folgern, dass es sich bei den 37 Signal-Parametern in „Set3“ um signifikante AEP-Signal-Parameter handelt. Außerdem lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass SVM nicht das Problem des „curse of dimensionality“ (vgl. Kapitel 2) aufweisen: mit einem Trainings-Datensatz, der nur 44 AEP-Signale enthält, konnten sowohl basierend auf 1506 als auch auf 37 AEP-Signal-Parametern erfolgreiche SVM-Indikatoren entwickelt werden.

**Tabelle 6.2:** Klassifikations-Ergebnisse der SVM-Indikatoren.

Signal-Parameter-Set	<i>CR</i>	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>
„Set0“	78.00	98.15	77.27
„Set1“	73.88	93.54	73.17
„Set2“	77.17	97.23	76.44
„Set3“	78.97	96.92	78.32



### 6.3.2 Eignung verschiedener Trainings-Datensätze

Die Untersuchung der Eignung verschiedener Trainings-Datensätze erfolgte in zwei Voruntersuchungen: (1) [Luecke u. a. 2006b] und (2) [Luecke u. a. 2006a].

#### *Signalverarbeitung und Signal-Parameter-Berechnung (1 und 2)*

Die Signalverarbeitung sowie die Berechnung von 56 AEP-Signal-Parameter der hier beschriebenen Voruntersuchung erfolgte wie in den Kapiteln 6.1 und 6.2 beschrieben.

#### *Trainings- und Test-Datensatz (1)*

Die diskreten Trainings-Datensätze der POMAEP- und der EEGEPStufen-Studie, die in Kapitel 5.4.1 näher beschrieben werden und als Trainings-Datensätze für die in dieser Arbeit entwickelten Indikatoren dienen, wurden in dieser Voruntersuchung verwendet. Beide Trainings-Datensätze sind unausgewogen, da die Anzahl der AEP-Signale der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ sehr unterschiedlich ist. Der verwendete Test-Datensatz basiert auf der POMAEP-Studie und beinhaltet kontinuierlich extrahierte AEP-Signale (alle 5 s ein Signal). Der Test-Datensatz umfasst 39945 AEP-Signale der Narkose-Phase „wach“ und 51352 Signale der Phase „bewusstlos“.

#### *Trainings- und Test-Datensatz (2)*

Zusätzlich zu den oben bereits verwendeten diskreten Datensätzen der POMAEP- und der EEGEPStufen-Studie wurden der diskrete Trainings-Datensatz der Stufen05-Studie und der kombinierte Trainings-Datensatz eingesetzt (siehe Kapitel 5.4.1). Der Test-Datensatz enthält kontinuierlich extrahierte AEP-Signale (alle 40 s ein Signal) der Multi-Center-Studie (MCS, siehe Kapitel 5.4.2) und umfasst 4259 AEP-Signale der Narkose-Phase „wach“ und 7698 Signale der Phase „bewusstlos“.

#### *Durchführung der SVM-Indikator-Entwicklung (1 und 2)*

Basierend auf den jeweiligen Trainings-Datensätzen und den AEP-Signal-Parametern wurden in beiden Untersuchungen binäre probabilistische SVM-Modelle mit RBF-Kern-Funktion zur Unterscheidung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ trainiert. Zur Beurteilung einer möglichen Überanpassung - d. h. eines Overfittings - wurden die SVM-Modelle auf den Test-Datensatz angewendet. Die resultierenden SVM-Indikatoren lagen in Form der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „wach“ des jeweiligen SVM-Modells vor.

#### *Ergebnisse des SVM-Indikator-Trainings und der Indikator-Beurteilung (1)*

Die trainierten SVM-Modelle zeigen beide eine gute Reklassifikation mit einer (Re)Sensitivität und einer (Re)Spezifität von [94.4%, 100.0%] (POMAEP) bzw. [100.0%, 99.3%] (EEGEPStufen). Für die beiden resultierenden SVM-Indikatoren

wurden in einer Histogrammanalyse optimale Schwellenwerte bestimmt, die die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximiert. Anhand dieses Schwellenwertes ergeben sich für beide Indikatoren Sensitivitäten über 93% bei einem Youden-Index von 0.68 bzw. 0.79 (siehe Tabelle 6.3). Während für den POMAEP-SVM-Indikator zum Teil eine Reklassifikation vorlag, wird der EEGEPStufen-SVM-Indikator auf - für den Indikator - unbekannte Daten angewendet.

**Tabelle 6.3:** POMAEP-Klassifikations-Ergebnisse durch SVM-Indikatoren.

Trainings-Datensatz	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>
POMAEP	93.5	75.3	0.68
EEGEPStufen	95.1	83.6	0.79

Die Ergebnisse zeigen, dass diese beiden diskreten Trainings-Datensätze die Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren ohne Overfitting ermöglichen, auch wenn die Datensätze unausgewogen in Bezug auf die Anzahl der Signale pro Narkose-Phase sind und eine insgesamt verhältnismäßig geringe Anzahl an Beispiel-Daten (86 bzw. 178) im Vergleich zu der Anzahl an verwendeten Signal-Parametern (56) aufweisen. Auch die Anzahl der Support-Vektoren, die im Training der beiden SVM-Modelle bestimmt wurden, spricht dafür, dass die Unausgewogenheit der Datensätze kein Problem darstellt. Die beiden SVM-Modelle (POMAEP, EEGEPStufen) weisen 26 bzw. 16 Support-Vektoren der Narkose-Phase „wach“ und 25 bzw. 15 Support-Vektoren der Phase „bewusstlos“ auf. Damit wurde im automatischen Training dieser Indikatoren eine ausgewogene Anzahl an Support-Vektoren bestimmt.

#### *Ergebnisse des SVM-Indikator-Trainings und der Indikator-Beurteilung (2)*

Die Ergebnisse (siehe Tabelle 6.4) zeigen mit einer mittleren Sensitivität von 88.4% und einem mittleren Youden-Index von 0.68, dass sich alle vier SVM-Indikatoren zur Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ eignen. Ein Vergleich der vier Indikatoren zeigt weiter, dass der Indikator, der auf dem kombinierten Trainings-Datensatz erstellt wurde, die besten Ergebnisse mit einem Youden-Index von 0.74 erzielt. Bei durchschnittlicher Sensitivität ist bei der Spezifität eine deutliche Verbesserung gegenüber den drei anderen Indikatoren zu erkennen. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass durch das SVM alle für das Narkosemonitoring relevanten Informationen aus den drei Studien in einem einzigen Indikator kombiniert und generalisiert werden können. Daher wird der kombinierte Trainings-Datensatz für die Entwicklung von Indikatoren in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Diese MCS-Ergebnisse bestätigen, dass SVM-Indikatoren basierend auf AEP-Signal-Parametern die Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ sehr gut unterscheiden kön-

nen. SVM-Indikatoren können ohne Overfitting von Beispiel-Daten lernen, so dass auch völlig neue Studien-Daten - wie anhand der MCS gezeigt - sehr gut klassifiziert werden.

**Tabelle 6.4:** MCS-Klassifikations-Ergebnisse durch SVM-Indikatoren.

Trainings-Datensatz	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>
POMAEP	82.5	70.3	0.53
EEGEPStufen	87.8	83.9	0.72
Stufen05	95.0	76.7	0.72
Kombinierter Trainings-Datensatz	88.1	85.5	0.74

### 6.3.3 Multiklassen-SVM basierend auf AEP-Signal-Parametern

#### *Signalverarbeitung und Signal-Parameter-Berechnung*

Für diese Voruntersuchung wurden die Signalverarbeitung und die Berechnung von 56 AEP-Signal-Parameter so durchgeführt wie in den Kapiteln 6.1 und 6.2 beschrieben [Luecke u. a. 2006b].

#### *Trainings- und Test-Datensatz*

Der Trainings-Datensatz basiert auf der EEGEPStufen-Studie und wird in Kapitel 5.4.1 näher beschrieben. Diese Studie beinhaltet neben den beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ („bew“) und der Burst-Suppression-Phase („BS“) zwei individuelle Narkose-Phasen („inter1“ und „inter2“) zwischen der Phase „bewusstlos“ und der Burst-Suppression-Phase.

#### *Durchführung der SVM-Indikator-Entwicklung*

Der hier entwickelte SVM-Indikator basiert auf einer probabilistischen Multiklassen-SVM mit RBF-Kern-Funktion.

**Tabelle 6.5:** Reklassifikations-Ergebnisse einer Multiklassen-SVM.

	SVM: „wach“	SVM: „bew“	SVM: „BS“	SVM: „inter2“	SVM: „inter1“
AEP: „wach“	100.00	0.0	0.0	0.0	0.0
AEP: „bew“	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0
AEP: „BS“	0.0	8.3	16.7	11.1	63.9
AEP: „inter2“	0.0	0.0	73.5	0.0	26.5
AEP: „inter1“	0.0	31.4	51.4	17.1	0.0

#### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse der Reklassifikation des Trainings-Datensatzes sind in Tabelle 6.5 dargestellt. Dabei geben die Werte jeweils an, wie viel Prozent der Signale einer Narkose-Phase (AEP) durch das SVM-Modell einer bestimmten Narkose-Phase (SVM) zugeordnet wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass das SVM-Modell die beiden Narkose-Phasen

„wach“ und „bewusstlos“ richtig reklassifizieren konnte, jedoch keine Trennung der Signale der Phasen „BS“, „inter2“ und „inter1“ ermöglicht. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass AEP-basierte Indikatoren gute Detektoren für Wachheit sind, jedoch keine weitere Differenzierung von verschiedenen Stufen der Bewusstlosigkeit erlauben.

### 6.3.4 KPCA-Indikator-Entwicklung mit AEP-Signal-Parametern

#### *Signalverarbeitung und Signal-Parameter-Berechnung*

Auch in dieser Voruntersuchung wurden die Signalverarbeitung und die Berechnung von 56 AEP-Signal-Parameter so angewendet wie in den Kapiteln 6.1 und 6.2 beschrieben [Luecke u. a. 2007b].

#### *Trainings- und Test-Datensatz*

Für das Training der KPCA-Modelle wurden die AEP-Signale des kombinierten Trainings-Datensatzes, der in Kapitel 5.4.1 näher erläutert wird, verwendet. Zur Auswertung der KPCA-Indikatoren wird der Test-Datensatz „Konti“ der Multi-Center-Studie (MCS, siehe Kapitel 5.4.2) eingesetzt, der 3957 AEP-Signale der Narkose-Phase „wach“ und 7645 AEP-Signale der Phase „bewusstlos“ zur Verfügung stellt.

#### *Durchführung der KPCA-Indikator-Entwicklung*

Das KPCA-Training wurde mit einer linearen (Lin), einer RBF- und einer polynomia- len (Poly) Kern-Funktion (KF) durchgeführt. Die optimale Konfiguration der Kern-Parameter wurde jeweils durch eine Gittersuche und eine Kreuzvalidierung im Training bestimmt. Die KPCA gehört zu den Verfahren des unüberwachten Lernens, d. h. die Information, zu welcher Narkose-Phase die AEP-Signale jeweils gehören, bleibt im Training unberücksichtigt. Durch Anwendung der KPCA-Modelle auf den Test-Datensatz resultierten jeweils die ersten drei Hauptkomponenten (PC1, PC2 und PC3) eines Modells als KPCA-Indikatoren. Sie stellen eine Kombination der zugrunde liegenden AEP-Signal-Parameter dar und bilden einen „neuen“ Signal-Parameter, der aus dem Trainings-Datensatz extrahiert wurde und als Indikator für das Narkosemoni- toring eingesetzt werden kann. Mit Hilfe der Qualitätsmaße Sensitivität, Spezifität und Youden-Index (siehe Kapitel 5.3) wurde die Fähigkeit der Indikatoren, die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ zu trennen, untersucht. Diese Qualitätsmaße werden jeweils für einen Schwellenwert eines Indikators berechnet, der zuvor mittels Histogrammanalyse ermittelt wurde und die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximiert.

#### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse zeigen (vgl. Tabelle 6.6), dass die PC1 des KPCA-Modells, das auf der

RBF-Kern-Funktion basiert, mit einer Sensitivität (*Sens*) von 94.14%, einer Spezifität (*Spez*) von 77.45% und einem Youden-Index (*YouI*) von 0.72 die beste Klassifikationsfähigkeit unter den KPCA-Indikatoren aufweist. Die lineare und polynomiale KF erster Ordnung erzielen gleiche Ergebnisse, nur die Anzahl der benötigten Eigenvektoren (*#EV*) variiert.

**Tabelle 6.6:** Klassifikations-Ergebnisse der KPCA-Indikatoren.

KF	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	PC	<i>#EV</i>	EW
Lin/Poly	89.76	74.94	0.65	PC1	56/62	54.11
Lin/Poly	78.62	85.13	0.64	PC2	56/62	12.75
Lin/Poly	57.04	82.13	0.39	PC3	56/62	7.66
RBF	94.14	77.45	0.72	PC1	486	15.90
RBF	98.41	23.69	0.22	PC2	486	5.82
RBF	74.75	54.06	0.29	PC3	486	5.22

Die auf der KPCA basierenden Indikatoren erlauben eine Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“. Weiter lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass die KPCA nicht die im Trainings-Datensatz enthaltenen Störungen, sondern die „Narkosetiefe“-abhängige Information abbildet. Dabei repräsentiert der beste KPCA-Indikator 16% der im gesamten Trainings-Datensatz enthaltenen Varianz (EW). Ein unüberwachtes Lern-Verfahren in Form der KPCA ermöglicht also eine Indikator-Entwicklung für das Narkosemonitoring, die auf Daten ohne Angabe einer „Narkosetiefe“ basiert.

## 6.4 Indikator-Entwicklung

Nachdem gezeigt werden konnte (siehe Kapitel 6.3), dass SVM und die KPCA grundsätzlich eine Entwicklung von „Narkosetiefe“-Indikatoren für die Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen, wird nun systematisch untersucht, welche Kern-Funktion mit welcher Kern-Parameter-Konfiguration am besten geeignet ist. Als Kern-Funktionen (vgl. Tabelle 3.1 auf Seite 24) werden die lineare, die RBF- und die polynomiale Kern-Funktion (mit  $deg \in \{1, 2, 3, 4\}$ ) verwendet. Der Wertebereich der analysierten Kern-Parameter wird in Kapitel 5.1.1 bzw. Kapitel 5.2.1 näher beschrieben.

### *Signalverarbeitung und Signal-Parameter-Berechnung*

Die Signalverarbeitung erfolgt wie in Kapitel 6.1 dargestellt. Insgesamt 56 AEP- und 16 EEG-Signal-Parameter bilden die Grundlage der entwickelten SVM- und KPCA-Indikatoren (siehe Kapitel 6.2). Im Gegensatz zu den Voruntersuchungen werden nicht nur AEP-basierte Indikatoren entwickelt. Auch die Eignung der EEG-Signal-Parameter

und die Kombination von AEP- und EEG-Signal-Parametern für die „Narkosetiefe“-Indikator-Entwicklung mit SVM und der KPCA wird untersucht. Neun verschiedene Gruppen von Signal-Parametern werden systematisch für die Kern-Funktionen und Kern-Parameter-Konfigurationen analysiert. Die Gruppe 1 (G1, 56 Signal-Parameter) repräsentiert die AEP-Signal-Parameter. Die linearen EEG-Signal-Parameter sind Gruppe 2 (G2, 6 Signal-Parameter) zugeordnet. Gruppe 3 (G3, 7 Signal-Parameter) umfasst die nicht-linearen EEG-Signal-Parameter, wobei von den Varianten der Permutationsentropie nur die „klassische“ PeEn (PeEn\_d) verwendet wird. In Gruppe 4 (G4, 4 Signal-Parameter) werden alle Varianten der PeEn zusammengefasst. Gruppe 5 (G5, 13 Signal-Parameter) ergibt sich aus G2 und G3, d. h. in G5 sind alle EEG-Signal-Parameter mit Ausnahme der PeEn-Variationen enthalten. Neben diesen fünf Gruppen werden vier weitere Gruppen untersucht, in denen sowohl AEP- als auch EEG-Signal-Parameter enthalten sind. Die Nummer der Gruppe setzt sich dabei aus den beiden Gruppen-Nummern zusammen, aus denen die Misch-Gruppe gebildet wird. Die Gruppe 12 (G12) z. B. ergibt sich aus G1 und G2, kombiniert also AEP-Signal-Parameter mit linearen EEG-Signal-Parametern. Auf analoge Weise werden die Gruppen G13, G14 und G15 gebildet.

#### *Trainings- und Test-Datensatz*

Als Trainings-Datensatz für die Entwicklung der SVM- und KPCA-Indikatoren wird der kombinierte Trainings-Datensatz verwendet (siehe Kapitel 5.4.1). Die Beurteilung der Indikatoren erfolgt anhand der drei MCS-Test-Datensätze (siehe Kapitel 5.4.2).

#### *Durchführung der SVM-Indikator-Entwicklung*

Die Indikator-Entwicklung umfasst die drei Schritte des Trainings, des Tests und der Beurteilung und wird - entsprechend des Konzeptes der vorliegenden Arbeit - so durchgeführt wie in Kapitel 5 beschrieben und resultiert in jeweils 54 SVM- und KPCA-Indikatoren. Die Beurteilung erfolgt für alle Indikatoren, wie in Kapitel 5.1 am Beispiel eines SVM-Indikators im Detail erläutert wird.

#### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse des Trainings und der Beurteilung der Indikatoren werden im Folgenden dargestellt. Zum Vergleich werden dann die Ergebnisse der Beurteilung einzelner EEG- und AEP-Signal-Parameter als „Narkosetiefe“-Indikatoren sowie weiterer im Rahmen der Forschungs Kooperation entwickelter Indikatoren (siehe Kapitel E.4) beschrieben.

### 6.4.1 Training von SVM-Modellen

#### *Reklassifikation*

Im Durchschnitt wurde bei den trainierten SVM-Modellen eine (Re)Sensitivität von 77.14% [Minimum 61.90%, Maximum 91.70%] und eine (Re)Spezifität von 93.01% [89.90%, 95.80%] erreicht. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Reklassifikationsrate von 87.31% [82.45%, 94.25%], die auf ein erfolgreiches Training schließen lässt.

#### *Anzahl der Support-Vektoren (SV)*

Auch die Anzahl der SV deutet auf den Erfolg des Trainings hin. Im Durchschnitt wurden 100.96 [Minimum 75, Maximum 133] SV für die Narkose-Phase „wach“ und 100.50 [72, 133] SV für die Phase „bewusstlos“ ausgewählt. Die Differenz zwischen den „wach“- und den „bewusstlos“-SV der einzelnen SVM beträgt im Durchschnitt 0.46 [-7, 14]. Die trainierten SVM-Modelle weisen demnach eine Ausgewogenheit bzgl. der Anzahl der SV der beiden Klassen bzw. Narkose-Phasen auf.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF): Reklassifikation*

Betrachtet man die Trainings-Ergebnisse der verschiedenen KF, zeigt die RBF-KF die besten Ergebnisse. Mit einer durchschnittlichen (Re)Sensitivität von 79.64% [Minimum 67.90%, Maximum 91.10%], (Re)Spezifität von 92.17% [89.90%, 93.80%] und Reklassifikationsrate von 87.67% [83.93%, 91.17%] weist die RBF-KF im Vergleich zur linearen oder polynomialen KF eine ca. 3% bessere Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“ auf, bei in etwa gleicher (Re)Spezifität und Reklassifikationsrate. Die maximale (Re)Sensitivität von 91.70% wurde mit einer polynomialen KF dritter Ordnung erreicht.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF): Anzahl der Support-Vektoren (SV)*

Bei Verwendung polynomialer KF wird im Durchschnitt die geringste Anzahl an SV benötigt (99.28 [Minimum 77, Maximum 133] SV für die Narkose-Phase „wach“ und 98.92 [72, 133] SV für die Phase „bewusstlos“). Bei einer linearen KF werden im Schnitt 1-2 SV mehr ausgewählt, bei einem radialen Kern sogar 7-9 SV.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF): Kostenterm*

Betrachtet man die durchschnittlichen Werte des in der Grid-Search festgelegten Kostenterms  $C$ , liegt für eine lineare KF mit  $C = 8.38$  [Minimum 0.08, Maximum 32.00] eine sehr „weiche“ SVM vor, die viele Fehlklassifikationen im Training zugelassen hat. Eine RBF-KF erlaubt mit  $C = 1190.26$  [0.57, 7131.55] schon weniger Fehler im Training; bei einer polynomialen KF steigt der Wert für  $C$  mit abnehmender Ordnung des Polynoms von  $C = 5476.87$  [147.03, 14263.10], für ein Polynom vierter Ordnung, sogar auf  $C = 10647.29$  [4705.07, 14263.10], für ein Polynom erster Ordnung.

*Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG): Reklassifikation*

Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen EEG- und AEP-SPG, schneiden die AEP-Signal-Parameter (G1) mit einer mittleren (Re)Sensitivität von 79.62% [Minimum 74.40%, Maximum 85.00%], einer (Re)Spezifität von 93.23% [91.90%, 94.80%] und einer Reklassifikationsrate von 88.20% [86.04%, 90.35%] am besten ab. Die EEG-Signal-Parameter (G2 bis G5) zeigen vergleichbare Spezifitäten, jedoch nur mittlere Sensitivitäten im Bereich zwischen 65.57% und 70.13%. Bei den SPG G12 bis G15, die sowohl aus EEG- als auch aus AEP-Signal-Parametern bestehen, zeigen G12 (AEP-Signal-Parameter und lineare EEG-Signal-Parameter) und G14 (AEP-Signal-Parameter und EEG-Signal-Parameter bestehend aus verschiedenen Permutationsentropien) die besten Ergebnisse. Die SPG G12 erzielte eine durchschnittliche (Re)Sensitivität von 88.33% [85.00%, 91.10%], eine (Re)Spezifität von 93.25% [91.20%, 94.80%] und eine Reklassifikationsrate von 91.45% [89.94%, 93.02%]. Die Gruppe G14 zeigt bei vergleichbarer Reklassifikationsrate von 91.75% [89.12%, 94.25%] eine etwas schlechtere (Re)Sensitivität von 87.68% [81.10%, 91.70%] und eine etwas bessere (Re)Spezifität von 94.15% [89.90%, 95.80%]. Die durchschnittlichen (Re)Sensitivitäten der beiden Gruppen G13 (AEP-Signal-Parameter und nicht-lineare EEG-Signal-Parameter) und G15 (AEP-Signal-Parameter, lineare und nicht-lineare EEG-Signal-Parameter) liegen bei 83.15% bzw. 85.08% und 91.47% bzw. 90.97%. Damit liegen die SPG G12 bis G15 bzgl. der (Re)Sensitivität deutlich über den Ergebnissen der SPG G1 bis G5.

*Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG): Anzahl der Support-Vektoren (SV)*

Vergleicht man die Anzahl der ausgewählten SV, lassen sich grob drei Kategorien festlegen: Die SPG G3, G5, G12 und G14 verfügen im Durchschnitt über ca. 90 SV pro Narkose-Phase bzw. Klasse. Die nächste Kategorie mit ca. 100 SV pro Phase bilden die SPG G1, G2, G4. Die beiden SPG G13 und G15 benötigen mit ca. 117 bzw. 122 SV pro Narkose-Phase die meisten SV.

*Zusammenfassung*

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die RBF-KF anhand der Trainings-Ergebnisse die beste Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“ zeigt, allerdings im Durchschnitt auch die größte Anzahl an SV benötigt. Des Weiteren ist zu vermuten, dass die beiden SPG G12 und G14 am besten geeignet sind, die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ mittels SVM voneinander zu trennen. Sie zeigen sehr gute (Re)Sensitivitäten bei einer geringen Anzahl an SV, was auf eine gute Generalisierungsfähigkeit hindeutet. Beides gilt es anhand der Test-Datensätze der Multicenter-Studie (MCS) zu belegen.



## 6.4.2 Beurteilung der SVM-Indikatoren

### Kontinuierliche Auswertung

#### *Klassifikation*

Die kontinuierliche Auswertung der SVM-Indikatoren ergab eine durchschnittliche Sensitivität von 87.89% [Minimum 79.92%, Maximum 94.95%] und eine durchschnittliche Spezifität von 81.95% [73.58%, 85.01%] bei einer optimalen Schwelle von 0.4438 [0.3552, 0.5304]. Dies führt zu einem mittleren Youden-Index von 0.70 [0.56, 0.77].

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF)*

Vergleicht man die durchschnittlichen Ergebnisse der verschiedenen KF, lassen sich keine großen Unterschiede feststellen. Die lineare und radiale KF sowie die polynomiale KF erster Ordnung schneiden mit durchschnittlichen Sensitivitäten  $\geq 88\%$  und durchschnittlichen Youden-Indizes  $\geq 0.70$  am besten ab.

#### *Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG)*

Betrachtet man die Ergebnisse der einzelnen SPG, kann man erkennen, dass die SVM-Indikatoren, basierend auf AEP-Signal-Parametern (G1) oder auf AEP- und EEG-Signal-Parametern (G12 bis G15), die besten Ergebnisse erzielen. Die mittleren Sensitivitäten dieser SVM-Indikatoren liegen zwischen 89.80% [84.70%, 94.77%] (G14) und 93.96% [90.17%, 94.95%] (G1), die mittleren Spezifitäten zwischen 81.93% [81.02%, 83.45%] (G1) und 84.22% [83.08%, 85.01%] (G15), bei einem Youden-Index von 0.74 [0.71, 0.76] (G12) bis 0.76 [0.75, 0.76] (G13). Die Indikatoren, die ausschließlich auf EEG-Signal-Parametern basieren, erreichen bei vergleichbaren Spezifitäten nur Sensitivitäten von 80.77% [79.92%, 82.26%] (G2) bis 84.96% [84.45%, 85.27%] (G5).

#### *Vergleich der einzelnen SVM-Indikatoren*

Der bislang verwendete SVM-Indikator G1RBF (basierend auf der SPG G1 und der RBF-KF) zeigt eine Sensitivität von 94.57% und eine Spezifität von 82.00%. Betrachtet man nur die reinen AEP-SVM-Indikatoren, könnte man sich durch die Wahl einer anderen KF maginal verbessern: Der SVM-Indikator G1Poly1 (basierend auf der SPG G1 und der polynomialen KF erster Ordnung) zeigt mit einer Sensitivität von 94.77% und einer Spezifität von 82.08% zwar leicht bessere Ergebnisse sowohl in der Sensitivität als auch in der Spezifität, benötigt aber auch mehr Support-Vektoren (SV) als der Indikator G1RBF (119 „wach“-SV und 120 „bew“-SV vs. 106 „wach“-SV und 101 „bew“-SV) und stellt eine deutlich „härtere“ SVM dar ( $C = 5404.704$  vs.  $C = 3.031$ ). Dies lässt darauf schließen, dass der Indikator G1RBF eine höhere Generalisierungsfähigkeit besitzt als der Indikator G1Poly1. Betrachtet man die übrigen SVM-Indikatoren, die eine Sensitivität über 90% aufweisen, bleiben lediglich Indikatoren der Gruppen G1,

G12, G13, G14 und G15 über. SVM-Indikatoren, die auf AEP-Signal-Parametern mit oder ohne EEG-Signal-Parameter basieren, zeigen die beste Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“. Vergleicht man diese SVM-Indikatoren weiter miteinander, stellt man fest, dass es keinen Indikator gibt, der eine deutliche Verbesserung gegenüber dem bisher gebräuchlichen SVM-Indikator G1RBF zeigt.

### *Zusammenfassung*

Anhand der kontinuierlichen Auswertung lässt sich sagen, dass SVM-Indikatoren, die auf AEP-Signal-Parametern mit oder ohne EEG-Signal-Parameter basieren, die beste Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ zeigen. Betrachtet man nur diejenigen SVM-Indikatoren, die eine Sensitivität über 90% aufweisen, lassen sich keine großen Unterschiede zwischen den verwendeten KF oder SPG aufzeigen. Der bisher verwendete SVM-Indikator G1RBF erzielt mit maginalem Vorsprung die besten Ergebnisse.

### *Diskrete Auswertung*

#### *Klassifikation*

Im Durchschnitt konnte mit den 54 verschiedenen SVM-Indikatoren bei der diskreten Auswertung eine Sensitivität von 85.04% [Minimum 75.26%, Maximum 92.33%], jedoch nur eine Spezifität von 52.63% [34.65%, 68.92%] erzielt werden. Der durchschnittliche Youden-Index ergibt sich zu 0.38 [0.24, 0.48]. Es ist zu bemerken, dass eine Erkennung der Signale der Narkose-Phase „wach“ unmittelbar am Übergang von „wach“ zu „bewusstlos“ und vice versa mit durchschnittlich 85.04% ein sehr gutes Ergebnis darstellt, während die Erkennung der Signale der Phase „bewusstlos“ mit 52.63% lediglich einem Raten entspricht.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF)*

Bei Betrachtung der unterschiedlichen KF schneiden - genau wie bei der kontinuierlichen Auswertung - die lineare (mittlere Sensitivität von 86.41% [78.37%, 91.83%], mittlere Spezifität von 52.48% [34.95%, 67.74%]) und die RBF-KF (mittlere Sensitivität von 85.60% [76.15%, 92.33%], mittlere Spezifität von 52.42% [35.66%, 67.85%]) sowie die polynomiale KF erster Ordnung (mittlere Sensitivität von 87.03% [78.52%, 91.83%], mittlere Spezifität von 51.33% [35.56%, 68.92%]) am besten ab. Bei vergleichbaren Spezifitäten sind die Sensitivitäten dieser drei KF jedoch auch nur um maximal 4% höher als bei den übrigen KF. Diese drei KF zeigen bei sehr guten mittleren Sensitivitäten von über 85% lediglich Spezifitäten um 52%. Dieses starke Ungleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität ist auch bei den anderen untersuchten KF festzustellen.

*Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG)*

Ein Vergleich der verschiedenen SPG zeigt, dass nur bei SVM-Indikatoren, die auf AEP-Signal-Parametern mit oder ohne EEG-Signal-Parameter basieren, ein solch starkes Ungleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität auftritt. Die Gruppen G2 bis G5, die nur auf EEG-Signal-Parametern basieren, erzielten durchschnittliche Sensitivitäten zwischen 78.54% [76.15%, 82.96%] (G2) und 81.68% [78.81%, 83.56%] (G5) und durchschnittliche Spezifitäten zwischen 63.31% [61.41%, 65.49%] (G5) und 66.77% [63.34%, 68.92%]. Bei den anderen (AEP-Signal-Parameter basierten) Gruppen liegen Sensitivitäten zwischen 84.22% [76.83%, 91.33%] (G14) und 91.78% [91.50%, 92.00%] (G13) und Spezifitäten zwischen 36.19% [34.65%, 40.43%] (G1) und 46.23% [43.85%, 48.17%] (G15) vor. Werden AEP-Signal-Parameter im SVM-Indikator berücksichtigt, liegt die Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“ also deutlich höher, jedoch auf Kosten einer wesentlich schlechteren Erkennung der Signale der Phase „bewusstlos“. Die SVM-Indikatoren, die sowohl auf AEP- als auch auf EEG-Signal-Parametern basieren, zeigen zusätzlich eine ca. 10% bessere Spezifität als die reinen AEP-SVM-Indikatoren. Da die Erkennung von intraoperativer Wachheit ein wichtiges Ziel im Narkosemonitoring darstellt, sind demnach die AEP-basierten SVM-Indikatoren mit ihrer guten Sensitivität unmittelbar am Übergang zwischen „wach“ und „bewusstlos“ vorzuziehen.

*Vergleich der einzelnen SVM-Indikatoren*

Vergleicht man - analog zur kontinuierlichen Auswertung - nun die einzelnen SVM-Indikatoren mit einer Sensitivität über 90% untereinander, bleiben wieder nur SVM-Indikatoren basierend auf den Parameter-Gruppen G1, G12, G13, G14 und G15 über. Der bisher verwendete SVM-Indikator G1RBF zeigt eine Sensitivität von 90.97% und eine Spezifität von 35.97%. Innerhalb der G1-Gruppe könnte durch Wahl der linearen oder polynomialen KF erster Ordnung die Sensitivität um 0.56% verbessert werden, bei gleichzeitiger Verschlechterung der Spezifität um 0.41% bis 1.02%. Betrachtet man die SVM-Indikatoren der Gruppen G12 bis G15 mit linearer, radialer und polynomialer KF erster Ordnung, wird eine Sensitivität zwischen 90.50% (G15Lin und G15Poly1) und 91.83% (G13Lin, G13RBF, G13Poly1) bei einer Spezifität zwischen 45.07% (G13Lin, G13RBF, G13Poly1) und 48.17% (G15Lin und G15Poly1) erreicht. Der SVM-Indikator G15RBF stellt hier einen guten Kompromiss mit einer Sensitivität von 91.17% und einer Spezifität von 47.07% dar und zeigt eine um 0.20% bessere Sensitivität und eine um 11.10% bessere Spezifität als SVM-Indikator G1RBF.

*Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$ -Wert*

Betrachtet man ausschließlich die Ergebnisse der  $P_K$ -Wert-Analyse solcher SVM-Indikatoren, die auf AEP- oder AEP- und EEG-Signal-Parametern basieren - da diese

Sensitivitäten über 90% aufweisen -, fällt die Wahl eines geeigneten Indikators auf die SPG G15 mit einem durchschnittlichen  $P_K$ -Wert von 0.7803 [Minimum 0.7753, Maximum 0.7911]. Zu erwähnen ist jedoch, dass die SPG G4 - die Kombination aus verschiedenen Permutationsentropien des EEG-Signals - bei der  $P_K$ -Analyse mit einem durchschnittlichen  $P_K$ -Wert von 0.8032 [0.8005, 0.8040] am besten abschneidet, jedoch nur Sensitivitäten um 80% aufweist. Eine Differenzierung zwischen einzelnen KF innerhalb einer SPG ist mit den  $P_K$ -Werten nicht weiter möglich, da die Unterschiede teilweise nur maginal sind.

### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend zeigt sich, dass der SVM-Indikator G15RBF den wohl besten Kompromiss zwischen verbesserter Sensitivität und verbesserter Spezifität gegenüber dem bisher verwendeten SVM-Indikator G1RBF ergibt. Berücksichtigt man neben diesen Ergebnissen der diskreten Auswertung auch die der kontinuierlichen Auswertung, zeigt der SVM-Indikator G15RBF eine um 2.88% schlechtere Sensitivität von 91.69% und eine um 2.28% bessere Spezifität von 84.28% als der SVM-Indikator G1RBF. Die Unterscheidung der Signale der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ unmittelbar am Phasenwechsel konnte jedoch mit dem SVM-Indikator G15RBF leicht gegenüber dem Indikator G1RBF verbessert werden. Auch die Ergebnisse der  $P_K$ -Wert-Analyse unterstützen die Wahl des Indikators G15RBF als besten SVM-Indikator.

### *Monotonie-Untersuchung*

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Monotonie-Untersuchung erkennt man, dass die Spearman-Korrelationskoeffizienten nicht von der gewählten KF, sondern von der gewählten SPG abhängen. So ergibt sich z. B. für die AEP-SPG G1 ein Korrelationskoeffizient für die Narkose-Vertiefung von durchschnittlich -0.0378 [Minimum -0.0464, Maximum -0.0303] und für die Narkose-Verflachung von -0.0633 [-0.0765, -0.0461], d. h. , die SVM-Indikatoren der Gruppe G1 korrelieren nicht mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose.

### *Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG)*

Die besten Ergebnisse erzielten die SVM-Indikatoren der Gruppen G2 und G4, die lineare EEG-Signal-Parameter bzw. verschiedene Permutationsentropien enthalten. Die SVM-Indikatoren der Gruppe G2 erreichen einen durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von 0.3663 [0.3517, 0.3843] für die Narkose-Vertiefung und -0.1950 [-0.2168, -0.1691] für die Narkose-Verflachung. Bei den G4-Indikatoren liegt der mittlere Korrelationskoeffizient für die Vertiefungs-Phase bei 0.3550 [0.3379, 0.3827] und für die Verflachungs-Phase bei -0.1424 [-0.1855, -0.1314]. Die nächstbesten Ergebnisse

werden durch die Parameter-Gruppen G13, G14 und G15 erzielt. Hier liegt der durchschnittliche Korrelationskoeffizient für die Vertiefung bei mindestens 0.21 und für die Verflachung bei maximal -0.15. Durch die zusätzliche Verwendung von AEP-Signal-Parametern wird die Korrelation in der Vertiefungs-Phase gegenüber SVM-Indikatoren der Gruppen G2 und G4 um 0.14 schlechter, während in der Verflachungs-Phase keine Veränderungen zu erkennen sind.

#### *Vergleich der einzelnen SVM-Indikatoren*

Vergleicht man unter Berücksichtigung der vorherigen Ergebnisse die verschiedenen SVM-Indikatoren miteinander, so stellt auch hier der Indikator G15RBF einen guten Kompromiss dar. Es weist in der Vertiefung eine Korrelation von 0.2428 und in der Verflachung eine Korrelation von -0.1967 auf.

#### Ergebnisse der besten SVM-Indikatoren

Die Ergebnisse des bisher verwendeten SVM-Indikators G1RBF und des anhand der vorliegenden Analysen ausgewählten Indikators G15RBF werden in den Tabellen 6.7 und 6.8 zur Veranschaulichung dargestellt. Die Ursache für die unterschiedliche Anzahl an zur Verfügung stehenden Signalen des Test-Datensatzes für die verschiedenen Indikatoren wird in Kapitel 5.4.2 näher erläutert.

Neben der Sensitivität (*Sens*), der Spezifität (*Spez*), dem Youden-Index (*YouI*) und der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) sind auch der Schwellenwert (Schwelle) und das inverse oder nicht-inverse Verhalten (*inv*) des Indikators in Tabelle 6.7 angegeben. Des Weiteren stellt die Tabelle die Anzahl der Signale der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ( $\#wach$  und  $\#bew$ ) des Test-Datensatzes dar. Tabelle 6.8 zeigt die Spearman-Korrelationskoeffizienten der Indikatoren für die Phasen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung ( $c_{S,Vert}$  und  $c_{S,Verf}$ ) sowie die Anzahl der im Test-Datensatz zur Verfügung stehenden Signale ( $\#Vert$  und  $\#Verf$ ) aus diesen beiden Narkose-Phasen. Die Trainings-Ergebnisse dieser beiden SVM-Modelle sind in Anhang F.1 dargestellt.

**Tabelle 6.7:** Ergebnisse der Beurteilung der SVM-Indikatoren G1RBF und G15RBF für die kontinuierliche (oben) und die diskrete Auswertung (unten).

Indikator-Name	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	Schwelle	$\#wach$	$\#bew$	<i>inv</i>	$P_K$
SVM_G1RBF	94.57	82.00	0.77	0.40623	3957	7645	0	0.9188
SVM_G15RBF	91.69	84.28	0.76	0.48933	3118	7393	0	0.9260
SVM_G1RBF	90.97	35.97	0.27	0.40623	720	987	0	0.6440
SVM_G15RBF	91.17	47.07	0.38	0.48933	600	903	0	0.7786

**Tabelle 6.8:** Ergebnisse der Beurteilung der SVM-Indikatoren G1RBF und G15RBF für die Monotonie-Untersuchung.

Indikator-Name	#Vert	$c_{S,Vert}$	#Verf	$c_{S,Verf}$
SVM_G1RBF	18322	-0.0375	15885	-0.0625
SVM_G15RBF	18123	0.2428	15798	-0.1967

Vergleich mit den Trainings-Ergebnissen und den Ergebnissen der Indikator-Beurteilung der einzelnen Signal-Parameter

Mit der Wahl des SVM-Indikators G15RBF bestätigen sich die Schlussfolgerungen aus dem SVM-Training zum Teil (vgl. Kapitel 6.4.1): die RBF-KF hat sich auch anhand der Beurteilung der verschiedenen KF an den Daten der Multicenter-Studie als diejenige KF herausgestellt, die einen optimalen SVM-Indikator für das Narkosemonitoring ergibt. Der letztendlich gewählte SVM-Indikator G15RBF basiert - wie anhand der Trainings-Ergebnisse vermutet - auf einer SPG, die sowohl EEG- als auch AEP-Signal-Parameter umfasst. Dabei wird jedoch keine der beiden Gruppen G12 und G14, sondern die Gruppe 15 verwendet, die aus allen zur Verfügung stehenden Signal-Parametern (mit Ausnahme einiger Varianten der Permutationsentropie) besteht.

Bei einem Vergleich des SVM-Indikators G15RBF mit den beiden besten EEG- und AEP-Signal-Parametern (siehe Tabellen 6.13 und 6.14) zeigt sich, dass der Indikator gegenüber den AEP-Signal-Parametern D4WKDeriv2Var und D3SigMaxAbsAmp nur bei der kontinuierlichen Auswertung in der Sensitivität 1 bis 2% schlechtere Ergebnisse erzielt. Bei allen anderen Untersuchungen weist der Indikator bessere Ergebnisse als die Mono-Parameter auf. Hervorzuheben ist eine Verbesserung der Spezifität und des  $P_K$ -Wertes der diskreten Auswertung um 13 bis 14% bzw. um 0.02 bis 0.05 sowie eine Erhöhung des Korrelationskoeffizienten für die Phase der Narkose-Vertiefung von nahezu 0 auf 0.2428 und für die Phase der Verflachung von nahezu 0 auf 0.1967. Gegenüber den EEG-Signal-Parametern WSMF\_b und PeEn\_d weist der SVM-Indikator eine deutliche Verbesserung in der Erkennung der Signale der Narkose-Phase „wach“ um 9 bis 13% auf. Deutliche Verschlechterungen ergeben sich für die Spezifität der diskreten Auswertung (bis zu 21%) und für die Korrelation (bis zu 0.16).

Abschließende Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Verwendung der SVM, als überwachtetes Lernverfahren der Kern-Methoden, dazu geeignet ist, Indikatoren für das Narkosemonitoring zu entwickeln. Darüber hinaus ermöglicht der ausgewählte SVM-Indikator

G15RBF eine Kombination der Vorteile der EEG- und AEP-Signal-Parameter. Dieser Indikator erzielt eine sehr gute Unterscheidung der Signale der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ (durch den Einfluss der AEP-Signal-Parameter) und zeigt zusätzlich eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Phasen monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose (durch den Einfluss der EEG-Signal-Parameter).

### 6.4.3 Training von KPCA-Modellen

#### *Reklassifikation*

Anhand eines Indexes, der aus einer gewichteten Summe der (Re)Sensitivität und (Re)Spezifität gebildet wird, wurde im Training die jeweils beste Hauptkomponente (PC) eines KPCA-Modells bestimmt. Bei 26 Modellen war die erste Hauptkomponente (PC1), bei 19 Modellen die zweite Hauptkomponente (PC2) die jeweils beste PC. Bei nur vier Modellen wurde die dritte Hauptkomponente (PC3) als beste PC ausgewählt. Bei den verbleibenden fünf KPCA-Modellen wurde dreimal die vierte, einmal die siebte und einmal die 18. Hauptkomponente bestimmt. Nachfolgend werden nur noch die erste und zweite Hauptkomponente weiter betrachtet.

Über alle Kern-Funktionen und alle Signal-Parameter-Gruppen gemittelt, zeigen PC1 und PC2 sehr ähnliche Ergebnisse mit einer (Re)Sensitivität von 78.65% [Minimum 14.44%, Maximum 100.00%] bzw. von 75.30% [13.33%, 100.00%], einer (Re)Spezifität von 69.90% [4.59%, 98.05%] bzw. von 71.29% [10.16%, 99.02%] und einem (Re)Youden-Index von 0.49 [0.05, 0.69] bzw. von 0.47 [0.10, 0.69]. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Training aller Modelle möglich war, dass jedoch einige Modelle für PC1 und PC2 Sensitivitäten und Spezifitäten nach 0% oder 100% aufweisen. Mit diesen Hauptkomponenten konnten die Trainings-Daten nicht reklassifiziert werden.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF) für PC1*

Betrachtet man die Ergebnisse der PC1 für die unterschiedlichen KF, zeigt die RBF-KF mit einer mittleren (Re)Sensitivität von 85.26% [Minimum 76.79%, Maximum 91.67%], einer mittleren (Re)Spezifität von 74.91% [61.97%, 84.59%] und einem mittleren (Re)Youden-Index von 0.60 [0.42, 0.69] die besten Ergebnisse. Die RBF-KF weist mit 30.38% [7.01%, 79.84%] im Durchschnitt den geringsten Eigenwert (EW) auf. Der EW stellt den prozentualen Anteil der Varianz der PC1 im Verhältnis zu der im gesamten Trainings-Datensatz enthaltenen Varianz dar. Der mittlere EW der linearen KF beträgt 60.03%, die EW der polynomialen KF liegen zwischen 60.03% und 72.62%.

#### *Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG) für PC1*

Die SPG G2 erzielt für die PC1 im Durchschnitt den besten (Re)Youden-Index von

0.61 [Minimum 0.61, Maximum 0.61], bei einer mittleren (Re)Sensitivität von 77.38% [76.79%, 78.57%] und einer (Re)Spezifität von 83.93% [82.62%, 84.59%], und den höchsten mittleren Eigenwert von 80.57% [65.03%, 86.03%]. Anhand des (Re)Youden-Indexes folgen dann die SPG G4, G1, G12 und G15.

#### *Zusammenfassung für PC1*

Betrachtet man die Ergebnisse der PC1 sortiert nach dem (Re)Youden-Index und der (Re)Sensitivität, so erreichen die KPCA-Modelle G15RBF, G13RBF, G12RBF und G1RBF die besten Ergebnisse mit (Re)Sensitivitäten über 90.00%, (Re)Spezifitäten über 74,27% und Youden-Indizes über 0.66. Fasst man die Ergebnisse der PC1 zusammen, lässt sich folgern, dass ein AEP-basiertes KPCA-Modell (G1, G12 oder G15) mit RBF-KF die vermutlich höchste Leistungsfähigkeit in der Unterscheidung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ erbringen wird.

#### *Ergebnisse der Kern-Funktionen (KF) für PC2*

Bei den Trainings-Ergebnissen der PC2 erzielt die RBF-KF mit 0.32 [0.11, 0.49] im Durchschnitt den schlechtesten (Re)Youden-Index im Vergleich zu den anderen KF, deren mittlerer (Re)Youden-Index über 0.48 liegt. Die besten Ergebnisse zeigt hier die polynomiale KF dritten Grades mit einer mittleren (Re)Sensitivität von 87.46% [80.95%, 100.00%], einer (Re)Spezifität von 63.90% [10.16%, 83.06%] und einem (Re)Youden-Index von 0.51 [0.10, 0.67] bei einem mittleren EW von 8.59% [0.10%, 21.69%].

#### *Ergebnisse der Signal-Parameter-Gruppen (SPG) für PC2*

Die SPG G15 erzielt mit 0.61 [0.49, 0.69] im Durchschnitt den besten (Re)Youden-Index, während G1 mit 83.15% [71.11%, 100.00%] die beste mittlere (Re)Sensitivität zeigt. Die EEG-basierten SPG erreichen einen mittleren (Re)Youden-Index von 0.30 (G2, G4) und 0.49 (G3, G5).

#### *Zusammenfassung für PC2*

Sortiert man die Ergebnisse der PC2 nach dem (Re)Youden-Index und der (Re)Sensitivität, zeigen die SPG G1 und G12 bis G15 mit einer polynomialen KF die beste Reklassifikation.

#### *Abschließende Zusammenfassung für PC1 und PC2*

Vergleicht man die Rückschlüsse aus diesem Indikator-Training, so zeigt sich, dass die AEP-basierten KPCA-Modelle die beste Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen. Dies wird für die PC1 am besten mit einer RBF-KF, bei der PC2 dagegen mit einer polynomialen KF erreicht. Dies gilt es durch eine Beurteilung der KPCA-Modelle anhand der Daten der Multicenter-Studie (MCS) zu belegen.



#### 6.4.4 Beurteilung der KPCA-Indikatoren

##### Kontinuierliche Auswertung (PC1)

###### *Klassifikation*

Zur Analyse der Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung werden die Ergebnisse der PC1 nach dem Youden-Index und der Sensitivität sortiert. Dies zeigt, dass AEP-basierte KPCA-Indikatoren eine bestmögliche Trennung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen. Hierzu zählen Indikatoren, basierend auf den Signal-Parameter-Gruppen (SPG) G1 und G12 bis G15, unter Verwendung der linearen, RBF- und polynomialen Kern-Funktion (KF) ersten Grades. Die PC1 dieser KPCA-Modelle erreichen Sensitivitäten über 86.18%, Spezifitäten über 77.10% und Youden-Indizes über 0.65. Die besten Ergebnisse erzielen die Indikatoren G1RBF [Sensitivität 94.14%, Spezifität 77.45%, Youden-Index 0.72], G12RBF [92.33%, 79.56%, 0.72] und G14RBF [91.85%, 79.74%, 0.72]. Von den EEG-basierten Indikatoren erzielen die SPG G2 und G4 - nahezu unabhängig von der verwendeten KF - die besten Ergebnisse mit durchschnittlichen Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes von [73.74%, 76.07%, 0.50] bzw. [72.49%, 78.89%, 0.51] und erreichen damit weder in der Sensitivität noch in der Spezifität die Leistungsfähigkeit der oben genannten AEP-basierten Indikatoren.

##### Diskrete Auswertung (PC1)

###### *Klassifikation*

Bei Betrachtung der Ergebnisse der diskreten Auswertung für die PC1 dreht sich diese „Rangfolge“ von AEP- und EEG-basierten KPCA-Indikatoren um. Am unmittelbaren Übergang von der Narkose-Phase „wach“ zur Phase „bewusstlos“ ermöglichen die EEG-basierten Indikatoren der SPG G2 und G4 - wiederum nahezu unabhängig von der verwendeten KF - die beste Trennung der beiden Narkose-Phasen. Die Indikatoren der Gruppen G2 und G4 weisen eine mittlere Sensitivität, eine mittlere Spezifität und einen mittleren Youden-Index von [80.22%, 57.79%, 0.38] bzw. [82.00%, 61.38%, 0.43] auf. Dabei erzielt der Indikator G4Poly4 mit einer Sensitivität von 74.96% und einer Spezifität von 70.42% die höchste Klassifikationsrate. Die Indikatoren G4Lin, G4Poly1 und G4Poly2 erlauben bei einer Sensitivität von 83.41% und einer Spezifität von 59.81% die beste Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“. Die AEP-basierten Indikatoren der Gruppen G1 und G12-G15 erreichen unter Anwendung der linearen, RBF- oder polynomialen KF ersten Grades nahezu identische Werte. Die mittleren und maximalen Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Indikatoren sind [89.19%, 29.69%, 0.20] bzw. [92.50%, 33.55%, 0.24]. Die Erkennungsleistung der Signale der Narkose-Phase „wach“

ist bei den AEP-basierten Indikatoren also deutlich höher als bei den EEG-basierten Indikatoren, dagegen weist die Spezifität schlechtere Ergebnisse auf. Dieses Ungleichgewicht wird bei den KPCA-Indikatoren - im Gegensatz zu den SVM-Indikatoren - nicht durch Hinzunahme von EEG-Signal-Parametern kompensiert.

#### *Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$ -Wert*

Auch eine Analyse der  $P_K$ -Werte stützt dieses Ergebnis. Die Indikatoren der Gruppen G2 und G4 zeigen  $P_K$ -Werte von 0.77 bzw. 0.78 auf, während die  $P_K$ -Werte der AEP-basierten Indikatoren im Bereich von 0.68 bis 0.72 liegen.

#### *Monotonie-Untersuchung (PC1)*

Die Monotonie-Untersuchung ergibt für die PC1 als KPCA-Indikator, dass keiner der AEP-basierten Indikatoren eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in den Phasen monotoner Narkose-Vertiefung und -Verflachung aufweist. Auch hier ist zu bemerken, dass - im Gegensatz zu den SVM-Indikatoren - auch durch die Hinzunahme von EEG-Signal-Parametern keine Korrelation bei AEP-basierten Indikatoren erreicht werden kann. Die beste Korrelation weisen die beiden SPG G3 und G5 auf, die in der bisherigen Beschreibung der Ergebnisse noch nicht genannt wurden. Indikatoren beider Gruppen zeigen Korrelationskoeffizienten mit unterschiedlichen Vorzeichen für die Phase der Vertiefung und die der Verflachung und einen Betrag von bis zu 0.53 und 0.26. Die Indikatoren der Gruppen G2 und G4 korrelieren nicht mit der Phase monotoner Verflachung der Narkose. Für die Phase der Narkose-Vertiefung weisen sie Korrelationskoeffizienten mit einem Betrag um 0.28 (G2) und im Bereich von 0.08 bis 0.14 (G4) auf.

#### *Ergebnisse der besten KPCA-Indikatoren (PC1)*

Die Auswahl eines KPCA-Indikators basierend auf der PC1 ist nicht unbedingt naheliegend und bedarf der Prioritätensetzung. Soll der Indikator maßgeblich eingesetzt werden, um intraoperative Wachheit zu erkennen, würde der KPCA-Indikator G1RBF selektiert werden, der auf der AEP-SPG G1 und der RBF-KF basiert. Soll der Indikator eine gute Trennung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ und zusätzlich eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose aufweisen, würde die Wahl auf den KPCA-Indikator G4Lin fallen. Dieser EEG-basierte Indikator kombiniert verschieden konfigurierte Permutationsentropien (SPG G4) durch eine lineare KF zu einem Indikator. Die Ergebnisse dieser beiden Indikatoren sind in den nachfolgenden Tabellen 6.9 und 6.10 zusammengefasst.

Wie bei der Beurteilung der SVM-Indikatoren (vgl. Kapitel 6.4.2), wird in Tabelle 6.9 neben der Sensitivität (*Sens*), der Spezifität (*Spez*), dem Youden-Index (*YouI*) und der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) auch der Schwellenwert (Schwelle) und das inverse oder nicht-inverse Verhalten (*inv*) des Indikators angegeben. Des Weiteren stellt die Tabelle die Anzahl der Signale der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ( $\#wach$  und  $\#bew$ ) des Test-Datensatzes dar. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten der Indikatoren für die Narkose-Vertiefung und -Verflachung ( $c_{S,Vert}$  und  $c_{S,Verf}$ ) sowie die Anzahl der im Test-Datensatz zur Verfügung stehenden Signale ( $\#Vert$  und  $\#Verf$ ) aus diesen beiden Narkose-Phasen sind in Tabelle 6.10 angegeben.

In Kapitel 5.4.2 wird die Ursache für die unterschiedliche Anzahl an zur Verfügung stehenden Signalen des Test-Datensatzes für die verschiedenen Indikatoren näher beschrieben. In Anhang F.2 sind die Trainings-Ergebnisse der beiden Modelle bzw. Indikatoren dargestellt.

**Tabelle 6.9:** Ergebnisse der Beurteilung der beiden KPCA-Indikatoren (PC1) G1RBF und G4Lin für die kontinuierliche (oben) und die diskrete Auswertung (unten).

Indikator-Name	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	Schwelle	$\#wach$	$\#bew$	<i>inv</i>	$P_K$
KPCA_G1RBF	94.14	77.45	0.72	-0.1223	3957	7645	1	0.0936
KPCA_G4Lin	74.17	77.91	0.52	0.04761	3511	7465	0	0.8175
KPCA_G1RBF	92.50	30.90	0.23	-0.1223	720	987	1	0.3403
KPCA_G4Lin	83.41	59.81	0.43	0.04761	675	933	0	0.7856

**Tabelle 6.10:** Ergebnisse der Beurteilung der beiden KPCA-Indikatoren (PC1) G1RBF und G4Lin für die Monotonie-Untersuchung.

Indikator-Name	$\#Vert$	$c_{S,Vert}$	$\#Verf$	$c_{S,Verf}$
KPCA_G1RBF	18322	0.0345	15885	0.0467
KPCA_G4Lin	18210	0.1403	15807	0.0127

### Kontinuierliche Auswertung (PC2)

#### *Klassifikation*

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der PC2 durch die kontinuierliche MCS-Auswertung ergibt sich anhand des Youden-Indexes und der Sensitivität ein ähnliches Bild wie schon bei der Auswertung der PC1 (siehe oben). Die AEP-basierten KPCA-Indikatoren zeigen die besten Ergebnisse in der Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“. Hierzu zählen Indikatoren aller SPG (G1 und G12-G15). Nur die linearen und die polynomialen KF ersten bis dritten Grades finden bei diesen Indikatoren Verwendung. Diejenigen Indikatoren, die einen Youden-Index über oder gleich 0.63 aufweisen, zeigen

Sensitivitäten über 76.91% und Spezifitäten über 79.26% sowie eine mittlere Sensitivität, eine mittlere Spezifität und einen mittleren Youden-Index von [79.97%, 85.68%, 0.66]. Die beste Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“ ermöglichen die Indikatoren G1Poly2 und G12Poly2 mit Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes von [85.32%, 82.52%, 0.68] und [88.17%, 79.26%, 0.67]. Von den EEG-basierten Indikatoren schneiden - im Gegensatz zur PC1-Auswertung - die Gruppen G3 und G5 am besten ab. Unter Verwendung der linearen, der RBF- und der polynomialen KF ersten Grades erreichen die beiden Gruppen (G3 und G5) eine mittlere Sensitivität, eine mittlere Spezifität und einen mittleren Youden-Index von [79.25%, 77.64%, 0.57] bzw. von [80.73%, 76.05%, 0.56]. Damit zeigen die EEG-basierten Indikatoren eine geringere Leistungsfähigkeit in der Trennung der beiden Narkose-Phasen als die beiden oben genannten AEP-basierten Indikatoren.

### Diskrete Auswertung (PC2)

#### *Klassifikation*

Eine bestmögliche Trennung der beiden Narkose-Phasen unmittelbar am Übergang von „wach“ nach „bewusstlos“ zeigen Indikatoren, die auf den SPG G3 oder G5 basieren. Dabei gleichen sich die Ergebnisse für die drei KF (linear, polynomial ersten und zweiten Grades) sehr. Im Durchschnitt werden für G3 und G5 Sensitivitäten, Spezifitäten und Youden-Indizes von [67.95%, 71.60%, 0.40] bzw. von [68.44%, 69.70%, 0.38] erreicht. Bei Betrachtung der linearen KF und der polynomialen KF ersten bis dritten Grades zeigen die Indikatoren, die auf den AEP-SPG G1 und G12 bis G15 basieren, eine mittlere Sensitivität von 73.08%, eine mittlere Spezifität von 54.87% und einen mittleren Youden-Index von 0.28. Die Ergebnisse der einzelnen Indikatoren unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den verschiedenen Gruppen oder KF. Die beiden Indikatoren, die bei der kontinuierlichen Auswertung am besten abgeschnitten haben, zeigen auch hier bei der diskreten Auswertung die beste Erkennung von Signalen aus der Narkose-Phase „wach“. Mit einer Sensitivität, einer Spezifität und einem Youden-Index von [81.25%, 41.54%, 0.23] bzw. [84.50%, 35.11%, 0.20] weisen die Indikatoren G1Poly2 und G12Poly2 eine zwar bessere Sensitivität, aber eine schlechtere Spezifität als die EEG-basierten Indikatoren der Gruppen G3 und G5 auf.

#### *Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$ -Wert*

Die Ergebnisse der  $P_K$ -Analyse bestätigen, dass KPCA-Indikatoren basierend auf den SPG G3 und G5 die beste Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen. Diese KPCA-Indikatoren (G3 und G5) zeigen  $P_K$ -Werte von 0.73 bis

0.77. AEP-basierte Indikatoren dagegen weisen  $P_K$ -Werte zwischen 0.51 und 0.70 auf.

#### Monotonie-Untersuchung (PC2)

Die Monotonie-Untersuchung der PC2 als KPCA-Indikator zeigt - genau wie die Untersuchung anhand der PC1 -, dass die AEP-basierten Indikatoren keine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Bereichen monotoner Vertiefung oder Verflachung der Narkose aufweisen. Die beste Korrelation zeigen die SPG G2 und G4, die für beide Korrelationskoeffizienten jeweils unterschiedliche Vorzeichen und einen Betrag von 0.24 bzw. 0.46 (Phasen der Vertiefung) und 0.24 bzw. 0.30 (Phasen der Verflachung) aufweisen. Auch die Indikatoren der Gruppen G3 und G5 korrelieren mit der „Narkosetiefe“ in den Phasen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung. Bei beiden Gruppen weisen die Korrelationskoeffizienten einen Betrag von 0.13 (Phase der Vertiefung) und 0.12 (Phase der Verflachung) auf.

#### Ergebnisse der besten KPCA-Indikatoren (PC2)

Die Beurteilung der PC2 als KPCA-Indikator zeigt, dass auch hier bei der Auswahl eines geeigneten Indikators für das Narkosemonitoring ein Kompromiss gefunden werden muss. Für einen Indikator, der eine gute Trennung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ und eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Phasen monotoner Narkose-Vertiefung und -Verflachung aufweist, ist der KPCA-Indikator G5Lin am besten geeignet. Soll ein Indikator ausgewählt werden, der eine bestmögliche Erkennung der Signale der Narkose-Phase „wach“ bietet, ist der Indikator G12Poly2 zu verwenden. Der Indikator G5Lin kombiniert alle verfügbaren EEG-Signal-Parameter (SPG G5) unter Anwendung einer linearen KF. Der Indikator G12Poly2 basiert auf den AEP- und den linearen EEG-Signal-Parametern (SPG G12) sowie auf einer polynomialen KF zweiter Ordnung. Die Ergebnisse dieser beiden Indikatoren sind in den nachfolgenden Tabellen 6.11 und 6.12 dargestellt. Eine Erläuterung der in den beiden Tabellen dargestellten Informationen ist der Beschreibung der Tabellen 6.9 und 6.10 auf Seite 109 zu entnehmen. Auch für diese beiden Modelle bzw. Indikatoren stellt Anhang F.2 die Trainings-Ergebnisse dar.

#### Vergleich mit den Trainings-Ergebnissen, den Ergebnissen der Indikator-Beurteilung der einzelnen Signal-Parameter und der besten SVM-Indikatoren

Ein Vergleich der Ergebnisse des Trainings (siehe Kapitel 6.4.3) und der Beurteilung der KPCA-Modelle bzw. -Indikatoren zeigt, dass sowohl für die PC1 als auch für die PC2

**Tabelle 6.11:** Ergebnisse der Beurteilung der beiden KPCA-Indikatoren (PC2) G5Lin und G12Poly2 für die kontinuierliche (oben) und die diskrete Auswertung (unten).

Indikator-Name	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	Schwelle	#wach	#bew	inv	$P_K$
KPCA_G5Lin	80.77	78.69	0.59	-0.35723	3511	7465	1	0.1353
KPCA_G12Poly2	88.17	79.26	0.67	0.071719	3118	7393	1	0.1255
KPCA_G5Lin	72.00	67.31	0.39	-0.35723	675	933	1	0.2332
KPCA_G12Poly2	84.50	35.11	0.20	0.071719	600	903	1	0.3255

**Tabelle 6.12:** Ergebnisse der Beurteilung der beiden KPCA-Indikatoren (PC2) G5Lin und G12Poly2 für die Monotonie-Untersuchung.

Indikator-Name	#Vert	$c_{S,Vert}$	#Verf	$c_{S,Verf}$
KPCA_G5Lin	18210	-0.1359	15807	0.1242
KPCA_G12Poly2	18123	-0.0057	15798	0.0072

die anhand der Trainings-Ergebnisse abgeleiteten Schlussfolgerungen bestätigt werden konnten. Die Wahl des G1RBF-Indikators für die PC1 und des G12Poly2-Indikators für die PC2 entspricht in der Wahl der SPG und der KF jeweils den Erwartungen anhand der Trainings-Ergebnisse. Neben diesen AEP-basierten Indikatoren, die eine sehr gute Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“ ermöglichen, hat sich für beide Hauptkomponenten jeweils ein rein EEG-basierter Indikator (G4Lin und G5Lin) als guter „Allrounder“ erwiesen, der eine gute Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ und darüber hinaus zusätzlich eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ in Phasen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung zeigt.

Die AEP-basierten Indikatoren (G1 und G12-G15) zeigen bei beiden Hauptkomponenten vergleichbare Ergebnisse (die Sensitivität und Spezifität sind bei der PC1 etwas höher als bei der PC2). Für die EEG-basierten Indikatoren lässt sich ableiten, dass die erste Hauptkomponente besonders die „Narkosetiefe“-relevanten Informationen der linearen EEG-Signal-Parameter (G2) und der Permutationsentropien (G4) extrahiert, während die zweite Hauptkomponente bessere Ergebnisse für die nicht-linearen EEG-Signal-Parameter (G3) sowie die Gruppe aller EEG-Signal-Parameter (G5) erzielt.

Auch lässt sich anhand der Ergebnisse beider Hauptkomponenten schlussfolgern, dass die KPCA-Indikatoren, die auf EEG- und AEP-Signal-Parametern basieren, nicht in der Lage sind, die Vorteile beider Signale in einem Indikator zu kombinieren, wie es durch SVM möglich war.

Ein Vergleich der beiden AEP-basierten KPCA-Indikatoren G1RBF und G12Poly2 mit den beiden besten AEP-Signal-Parametern D4WKDeriv2Var und D3SigMaxAbsAmp (vgl. Tabellen 6.13 und 6.14) zeigt, dass der Indikator G1RBF nur bei der Sensiti-

vität der kontinuierlichen Auswertung geringfügig bessere Ergebnisse erzielen konnte als die beiden Signal-Parameter. Bei allen anderen Auswertungen weist der KPCA-Indikator schlechtere oder gleich gute Ergebnisse auf. Gleiches gilt für den Indikator G12Poly2, der lediglich bei der Spezifität der diskreten Auswertung eine Verbesserung gegenüber den Ergebnissen der Signal-Parameter erreichen konnte. Der EEG-basierte KPCA-Indikator G4Lin weist gegenüber dem EEG-Signal-Parameter PeEn\_d lediglich in der diskreten Auswertung eine bessere Sensitivität auf - was sich nicht im  $P_K$ -Wert zeigt -, die weiteren Ergebnisse sind vergleichbar oder schlechter. Für den Indikator G5Lin sind keine Verbesserungen gegenüber den Signal-Parametern WSMF\_b oder PeEn\_d zu nennen.

Betrachtet man zum Vergleich die Ergebnisse des SVM-Indikators G15RBF (vgl. Tabellen 6.7 und 6.8) mit den Ergebnissen der KPCA-Indikatoren, erzielt der Indikator G1RBF als einziger Indikator eine leicht bessere Detektion der Signale der Narkose-Phase „wach“ bei gleichzeitig deutlich schlechterer Sensitivität als der SVM-Indikator. Eine deutlich höhere Spezifität, jedoch auch eine ebenso deutlich niedrigere Sensitivität zeigen die beiden Indikatoren G4Lin und G5Lin bei der diskreten Auswertung im Vergleich zum SVM-Indikator.

#### Abschließende Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die KPCA eine Entwicklung von Indikatoren für das Narkosemonitoring ermöglicht. Die Ergebnisse zeigen weiter, dass die KPCA-Indikatoren nicht die im Signal enthaltenen Störungen, sondern die „Narkosetiefe“-relevante Information extrahieren. Damit hat sich die KPCA - als Kern-Methode des unüberwachten Lernens - für das Narkosemonitoring als geeignet erwiesen, erreicht jedoch nur vergleichbare bis schlechtere Ergebnisse als die einzelnen EEG- und AEP-Signal-Parameter und stellt bisher keine Alternative zu den SVM - als Kern-Methode für die Indikator-Entwicklung im Narkosemonitoring - dar.

### **6.4.5 Beurteilung der Indikatoren in Form einzelner Signal-Parameter**

#### Kontinuierliche Auswertung

##### *Klassifikation*

Die Ergebnisse der kontinuierlichen Auswertung (kA) zeigen, dass die AEP-Signal-Parameter anhand des Youden-Indexes eine bessere Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen als die EEG-Signal-Parameter. Zu den bes-

ten AEP-Signal-Parametern zählen D4WKDeriv2Var [Sensitivität 93.00%, Spezifität 79.76%, Youden-Index 0.73], D3SigMaxAbsAmp [92.47%, 78.78%, 0.71], D3EWK\_b [83.40%, 85.19%, 0.69] und D4EWK\_b [82.51%, 82.54%, 0.65]. Die besten EEG-Signal-Parameter sind PeEn\_d [82.46%, 80.94%, 0.63], qWSMF\_b [81.29%, 79.62%, 0.61] und WSMF\_b [81.14%, 78.11%, 0.59].

### Diskrete Auswertung

#### *Klassifikation*

Betrachtet man die Ergebnisse der diskreten Auswertung - d.h. die Fähigkeit der Signal-Parameter, die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ unmittelbar am Übergang des Phasenwechsels zu trennen -, schneiden die EEG-Signal-Parameter besser ab als die AEP-Signal-Parameter. Zu den besten EEG-Signal-Parametern bezogen auf den Youden-Index zählen hier PeEn\_d [Sensitivität 78.07%, Spezifität 68.06%, Youden-Index 0.46], WSMF\_a [76.44%, 65.92%, 0.42], WSMF\_b [80.00%, 61.31%, 0.41] und SK\_b [66.67%, 72.35%, 0.39]. Der beste AEP-Signal-Parameter ist D3EWK\_b [83.19%, 48.23%, 0.31]. Die drei AEP-Signal-Parameter, die bei der kA mit am besten abgeschnitten haben, zeigen folgende Ergebnisse: D4EWK\_b [87.78%, 41.64%, 0.29], D4WKDeriv2Var [92.36%, 34.35%, 0.27] und D3SigMaxAbsAmp [90.56%, 33.54%, 0.24]. Es ist zu erkennen, dass diese AEP-Signal-Parameter bessere Sensitivitäten als bei den EEG-Signal-Parametern von bis zu 92%, jedoch keine guten Spezifitäten aufweisen. Diese Tendenz zu einem starken Ungleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität ist bei fast allen AEP-Parametern erkennbar.

#### *Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_K$ -Wert*

Anhand der Ergebnisse der  $P_K$ -Analyse für den Test-Datensatz „Diskret“ schneiden die drei EEG-Signal-Parameter PeEn\_d, WSMF\_b und WSMF\_a mit einem  $P_K$ -Wert von 0.7993, 0.7846 bzw. 0.7742 am besten ab. Der AEP-Signal-Parameter D4WKDeriv2Var erzielt einen  $P_K$ -Wert von 0.7552, die anderen - oben schon erwähnten - Parameter D4EWK\_b, D3SigMaxAbsAmp und D3EWK\_b erreichen  $P_K$ -Werte von 0.7255, 0.7236 und 0.7191.

### Monotonie-Untersuchung

Die Ergebnisse der Monotonie-Untersuchung zeigen, dass die AEP-Signal-Parameter in der Vertiefungs- und Verflachungs-Phase nicht mit der „Narkosetiefe“ korrelieren: der Durchschnitt des Betrags der Korrelationskoeffizienten  $c_{S,Vert}$  und  $c_{S,Verf}$  beträgt bei den AEP-Parametern 0.0447 bzw. 0.0381, bei den EEG-Parametern dagegen 0.3215



bzw. 0.1860. Die besten Ergebnisse bezogen auf die Summe des Betrags der Korrelationskoeffizienten werden von den folgenden EEG-Parametern erzielt. Deren Korrelationskoeffizienten weisen außerdem - wie gefordert - jeweils unterschiedliche Vorzeichen auf: WSMF\_b [ $c_{S,Vert}$  0.4055,  $c_{S,Verf}$  -0.2417], qWSMF\_b [0.3869, -0.2484], PeEn0\_a [-0.3498, 0.2824], ApEn [-0.4104, 0.2145] und qWSMF\_a [0.3689, -0.2419].

### Abschließende Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der lineare EEG-Signal-Parameter WSMF\_b und der nicht-lineare EEG-Signal-Parameter PeEn\_d bei Betrachtung aller Untersuchungen als „Narkosetiefe“-Indikatoren am besten abschneiden. Beide Parameter ermöglichen eine gute Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ und zeigen monotonen Verhalten in Bereichen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung. Die AEP-Signal-Parameter weisen kein monotonen Verhalten bis hin zu tiefer Narkose auf, erreichen jedoch mit Sensitivitäten von 92.36% bzw. 90.56% (D4WKDeriv2Var und D3SigMaxAbsAmp) die beste Erkennung von Wachheit unmittelbar am Übergang zwischen den Phasen „wach“ und „bewusstlos“.

Die gesamten Ergebnisse dieser vier Signal-Parameter sind in den Tabellen 6.13 und 6.14 dargestellt. Eine Beschreibung der in den beiden Tabellen dargestellten Informationen ist auf Seite 109 für die Tabellen 6.9 und 6.10 dargestellt. Die Ursache für die unterschiedliche Anzahl an zur Verfügung stehenden Signalen des Test-Datensatzes für die verschiedenen Signal-Parameter bzw. Indikatoren wird in Kapitel 5.4.2 näher beschrieben.

**Tabelle 6.13:** Ergebnisse der Beurteilung der besten EEG- und AEP-Signal-Parameter für die kontinuierliche (oben) und die diskrete Auswertung (unten).

Signal-Parameter	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	Schwelle	#wach	#bew	inv	$P_K$
WSMF_b	81.14	78.11	0.59	17.3	3511	7465	0	0.8634
PeEn_d	82.46	80.94	0.63	3.6023	3511	7465	0	0.8818
D4WKDeriv2Var	93.00	79.76	0.73	1863548487	3957	7645	0	0.9071
D3SigMaxAbsAmp	92.47	78.78	0.71	0.16736	3957	7645	0	0.9053
WSMF_b	80.00	61.31	0.41	17.3	675	933	0	0.7846
PeEn_d	78.07	68.06	0.46	3.6023	675	933	0	0.7993
D4WKDeriv2Var	92.36	34.35	0.27	1863548487	720	987	0	0.7552
D3SigMaxAbsAmp	90.56	33.54	0.24	0.16736	720	987	0	0.7236

**Tabelle 6.14:** Ergebnisse der Beurteilung der besten EEG- und AEP-Signal-Parameter durch die Monotonie-Untersuchung.

Signal-Parameter	#Vert	$c_{S,Vert}$	#Verf	$c_{S,Verf}$
WSMF_b	18210	0.4055	15807	-0.2417
PeEn_d	18210	0.3242	15807	-0.0993
D4WKDeriv2Var	18322	-0.0499	15885	-0.0626
D3SigMaxAbsAmp	18322	-0.0659	15885	-0.0436

### 6.4.6 Beurteilung weiterer Indikatoren

Zum Vergleich mit den in der vorliegenden Arbeit entwickelten Indikatoren, basierend auf Kern-Methoden, wurden Indikatoren zur Verfügung gestellt, die im Rahmen der Forschungs Kooperation entwickelt wurden. Diese Indikatoren basieren auf der Fuzzy-Logik, der Rough Set Theorie und der logistischen Regression und kombinieren EEG- und AEP-Signal-Parameter zu einem Indikator (siehe Anhang E.4). Die Beurteilung dieser Indikatoren erfolgt auf die gleiche Weise, wie für die in dieser Arbeit entwickelten SVM- und KPCA-Indikatoren. Die Durchführung der Beurteilung wird in Kapitel 6.4 näher beschrieben. Nachfolgend sind die Ergebnisse der Beurteilung dargestellt.

#### Kontinuierliche und diskrete Auswertung

Die Ergebnisse zeigen anhand des Youden-Indexes und des  $P_K$ -Wertes der kontinuierlichen Auswertung (siehe Tabelle 6.15), dass die Fuzzy-Logik-Indikatoren FL-Index [Sensitivität 88.29%, Spezifität 84.72%, Youden-Index 0.73,  $P_K$ -Wert 0.9135] und TSKF-Index [88.22%, 83.66%, 0.72, 0.9183] von allen vier Indikatoren die beste Trennung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ermöglichen. Das minimale Modell, das durch eine logistische Regression berechnet wird, erzielt das schlechteste Ergebnis [53.97%, 82.04%, 0.36, 0.6649].

Die diskrete Auswertung bestätigt diese Ergebnisse (siehe Tabelle 6.15). Hier fällt wieder das Ungleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität auf, das alle Indikatoren zeigen, die u. a. auf AEP-Signal-Parametern basieren. Bei Sensitivitäten zwischen 81% und 89% wird nur eine Spezifität von 38% bis 46% erreicht. Nur das minimale Modell zeigt mit einer Sensitivität von 75.86% und einer Spezifität von 60.39% ein ausgeglicheneres Ergebnis.

#### Monotonie-Untersuchung

Die Monotonie-Untersuchung ergibt, dass der FL-Index [ $c_{S,Vert}$  -0.3609,  $c_{S,Verf}$  0.1335] und der TSKF-Index [-0.3825, 0.1997] von den vier Indikatoren am besten mit der

**Tabelle 6.15:** Ergebnisse der Beurteilung weiterer Indikatoren für die kontinuierliche (oben) und die diskrete Auswertung (unten).

Indikator-Name	<i>Sens</i>	<i>Spez</i>	<i>YouI</i>	Schwelle	#wach	#bew	inv	$P_K$
Minimales Modell	53.97	82.04	0.36	0.2031	239	3613	0	0.6649
FL-Index	88.29	84.72	0.73	86.9897	4322	7682	0	0.9135
TSKF-Index	88.22	83.66	0.72	87.3000	3379	7438	0	0.9183
RSF-Index	85.35	74.54	0.60	80.3929	4572	7344	0	0.8361
Minimales Modell	75.86	60.39	0.36	0.2031	58	255	0	0.7181
FL-Index	89.02	45.71	0.35	86.9897	856	1013	0	0.7277
TSKF-Index	89.22	38.75	0.28	87.3000	668	929	0	0.7694
RSF-Index	80.71	37.67	0.18	80.3929	876	1038	0	0.5770

monotonen Vertiefung und Verflachung der „Narkosetiefe“ korrelieren, während das Minimale Modell [0.0220, -0.0248] keine Korrelation ausweist (siehe Tabelle 6.16).

**Tabelle 6.16:** Ergebnisse der Beurteilung weiterer Indikatoren durch die Monotonie-Untersuchung.

Indikator-Name	#Vert	$c_{S,Vert}$	#Verf	$c_{S,Verf}$
Minimales Modell	9656	0.0220	7536	-0.0248
FL-Index	18303	-0.3609	15876	0.1335
TSKF-Index	18185	-0.3825	15801	0.1997
RSF-Index	17104	-0.1548	14253	0.1769

### Abschließende Zusammenfassung

Die anhand dieser vier Indikatoren vorgestellten Methoden eignen sich für die Entwicklung von Indikatoren für das Narkosemonitoring. Ein Vergleich mit dem SVM-Indikator G15RBF, der die beste Leistungsfähigkeit der in der vorliegenden Arbeit mit Kern-Methoden entwickelten und untersuchten Indikatoren aufweist, zeigt, dass der SVM-Indikator in allen Bereichen deutlich bessere Ergebnisse erzielt als das Minimale Modell und der RSF-Index (vgl. Kapitel 6.4.2). Die beiden Fuzzy-Indikatoren FL-Index und TSKF-Index weisen vergleichbare Ergebnisse wie der SVM-Indikator auf. Sie zeigen jedoch anhand einer um 2 bis 3% geringeren Sensitivität eine etwas geringere Leistungsfähigkeit in der Erkennung von Signalen der Narkose-Phase „wach“. In der Phase der Narkose-Vertiefung korrelieren die beiden Fuzzy-Indizes jedoch besser mit der monoton fallenden „Narkosetiefe“ (der Korrelationskoeffizient ist um 0.12 höher als bei dem SVM-Indikator).

### 6.4.7 Gesamtergebnis

In der nachfolgenden Tabelle 6.17 sind die Ergebnisse der „Narkosetiefe“-Indikatoren, die in den Kapiteln 6.4.2, 6.4.4 und 6.4.5 als jeweils beste Indikatoren ausgewählt wurden, sowie die Ergebnisse der weiteren Indikatoren aus Kapitel 6.4.6 im Überblick aufgeführt.

Neben der Sensitivität ( $Sens$ ), der Spezifität ( $Spez$ ), dem Youden-Index ( $YouI$ ) und der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) sind auch die Spearman-Korrelationskoeffizienten der Indikatoren für die Phasen der Narkose-Vertiefung und -Verflachung ( $c_{S,Vert}$  und  $c_{S,Verf}$ ) angegeben.

**Tabelle 6.17:** Ergebnisse der Beurteilung der Indikatoren für die kontinuierliche und diskrete Auswertung („Kontî“, „Diskret“) sowie die Monotonie-Untersuchung („Mono“) im Überblick.

Indikator-Name	„Kontî“			„Diskret“				„Mono“	
	$Sens$	$Spez$	$YouI$	$Sens$	$Spez$	$YouI$	$P_K$	$c_{S,Vert}$	$c_{S,Verf}$
SVM_G1RBF	94.57	82.00	0.77	90.97	35.97	0.27	0.6440	-0.0375	-0.0625
<b>SVM_G15RBF</b>	91.69	84.28	0.76	91.17	47.07	0.38	0.7786	0.2428	-0.1967
KPCA_G1RBF: PC1	94.14	77.45	0.72	92.50	30.90	0.23	0.3403	0.0345	0.0467
KPCA_G4Lin: PC1	74.17	77.91	0.52	83.41	59.81	0.43	0.7856	0.1403	0.0127
KPCA_G5Lin: PC2	80.77	78.69	0.59	72.00	67.31	0.39	0.2332	-0.1359	0.1242
KPCA_G12Poly2: PC2	88.17	79.26	0.67	84.50	35.11	0.20	0.3255	-0.0057	0.0072
WSMF_b	81.14	78.11	0.59	80.00	61.31	0.41	0.7846	0.4055	-0.2417
PeEn_d	82.46	80.94	0.63	78.07	68.06	0.46	0.7993	0.3242	-0.0993
D4WKDeriv2Var	93.00	79.76	0.73	92.36	34.35	0.27	0.7552	-0.0499	-0.0626
D3SigMaxAbsAmp	92.47	78.78	0.71	90.56	33.54	0.24	0.7236	-0.0659	-0.0436
Minimales Modell	53.97	82.04	0.36	75.86	60.39	0.36	0.7181	0.0220	-0.0248
FL-Index	88.29	84.72	0.73	89.02	45.71	0.35	0.7277	-0.3609	0.1335
TSKF-Index	88.22	83.66	0.72	89.22	38.75	0.28	0.7694	-0.3825	0.1997
RSF-Index	85.35	74.54	0.60	80.71	37.67	0.18	0.5770	-0.1548	0.1769

Als Gesamtergebnis der vorliegenden Arbeit lässt sich aus Tabelle 6.17 ableiten, dass der SVM-Indikator G15RBF die besten Ergebnisse als „Narkosetiefe“-Indikator für die Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ sowie für die sichere Erkennung intraoperativer Wachheit erzielt hat. Dieser Indikator basiert auf einer RBF-Kern-Funktion und allen zur Verfügung stehenden AEP- und EEG-Signal-Parametern und ermöglicht die Kombination der spezifischen Vorteile der beiden Signale sowie eine Kompensation deren Nachteile.

Der SVM-Indikator G15RBF erzielt bei der kontinuierlichen Auswertung den besten Youden-Index von 0.76 mit einer sehr guten Sensitivität von 91.69%. Diese sehr gute Er-

kennung der Narkose-Phase „wach“ durch den Indikator liegt möglicherweise in der Verwendung von AEP-Signal-Parametern begründet (vgl. Ergebnisse für D4WKDeriv2Var und D3SigMaxAbsAmp in Tabelle 6.17). Bei der diskreten Auswertung unmittelbar am Übergang zwischen „wach“ und „bewusstlos“ bzw. vice versa zeigt der Indikator eine nahezu gleich gute Sensitivität, während nur 50% der Signale der Narkose-Phase „bewusstlos“ richtig erkannt werden können. Hier erzielen vor allem die EEG-Signal-Parameter bessere Ergebnisse, ermöglichen jedoch nur eine um 10% schlechtere Erkennung der Narkose-Phase „wach“. Im Gegensatz zur KPCA können SVM die Eigenschaften der Signale kombinieren, wie die Ergebnisse anhand der Monotonie-Untersuchung zeigen. Der SVM-Indikator G15RBF weist eine Korrelation mit den Phasen monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose auf, was auf den Einfluss der EEG-Signal-Parameter zurückzuführen ist. Die EEG-Signal-Parameter und die Fuzzy-Indizes zeigen eine deutlich höhere Korrelation, können die Erkennungsleistung der Narkose-Phase „wach“ des SVM-Indikators G15RBF jedoch nicht übertreffen.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Kern-Methoden werden bereits in unterschiedlichen Bereichen des medizinischen Monitorings - z. B. dem Epilepsie- oder dem Herz-Kreislauf-Monitoring - eingesetzt. Sie ermöglichen die Entwicklung von Lernmaschinen, die den Zusammenhang zwischen Signal-Parametern, die von Biosignalen oder Bildern abgeleitet wurden, und dem zu überwachenden Zustand des menschlichen Körpers anhand von Beispiel-Daten erlernen können. Es hat sich gezeigt, dass basierend auf Kern-Methoden bessere Lernmaschinen entwickelt werden können als unter Verwendung von Methoden wie der Diskriminanzanalyse oder neuronalen Netzen.

Anhand verschiedener klinischer Studien-Daten wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals Kern-basierte Indikatoren für das Narkosemonitoring entwickelt und beurteilt. Diese Indikatoren basieren auf dem EEG- und dem AEP-Signal bzw. davon abgeleiteten Signal-Parametern. Eine geforderte Eigenschaft solcher „Narkosetiefe“-Indikatoren besteht in der Fähigkeit, die Signale der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ unterscheiden zu können. Weiter sollten die Indikatoren in Phasen monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ aufweisen. Da die Vermeidung intraoperativer Wachheit ein wichtiges Ziel im Rahmen der Indikator-Entwicklung für das Narkosemonitoring darstellt, ist die Sensitivität der Indikatoren - d. h. die Anzahl richtig erkannter Signale der Narkose-Phase „wach“ im Verhältnis zu der gesamten Anzahl an Signalen in dieser Phase - die wichtigste Maßzahl für die Beurteilung in der vorliegenden Indikatoren-Entwicklung.

Die „Narkosetiefe“ selbst ist bis heute nicht definiert und steht daher für die Indikator-Entwicklung als direktes Maß oder als Zielgröße nicht zur Verfügung. In den klinischen Studien werden jedoch verschiedene Endpunkte angefahren, die eine Definition von „Narkosetiefen“ ermöglichen. Durch die repetitive verbale Aufforderung des Anästhesisten an den Patienten bzw. Probanden, die Hand des Anästhesisten zu drücken, können z. B. Bewusstseinsverlust und Bewusstseinswiederkehr festgestellt werden. Durch diese definierten Zeitpunkte lassen sich dann die Signale der Studien-Daten für die Entwicklung eines Indikators den beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ zuordnen. Das charakteristische Burst-Suppression-Muster im EEG-Signal ist ein weiterer Endpunkt für die Indikator-Entwicklung und zeigt tiefe Narkose an. Ein weiteres

---

indirektes Hilfsmittel im Rahmen der Indikator-Entwicklung stellt die Narkosemittel-Konzentration dar, die z. B. den Beginn einer Phase der Narkose-Vertiefung oder der Narkose-Verflachung kennzeichnet.

Als Kern-Methoden wurden ein Verfahren des überwachten Lernens - die Support-Vektor-Maschinen (SVM) - und ein Verfahren des unüberwachten Lernens - die Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse (KPCA) - eingesetzt, die ein Lernen an Beispiel-Daten ermöglichen. Im Training der Indikator-Entwicklung wurden verschiedene Kern-Funktionen verwendet, für die jeweils durch eine systematische Gittersuche und eine Kreuzvalidierung eine optimale Kern-Parameter-Konfiguration ermittelt wurde. Die trainierten SVM- und KPCA-Modelle wurden auf die Daten einer Multicenter-Studie (MCS) angewendet. Die daraus resultierenden „Narkosetiefe“-Indikatoren bestehen zum einen in der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines SVM-Modells für die Narkose-Phase „wach“, zum anderen in den ersten beiden Hauptkomponenten eines KPCA-Modells.

Diese Kern-basierten Indikatoren wurden mit einzelnen EEG- und AEP-Signal-Parametern sowie einigen zur Verfügung gestellten Indikatoren, die auf der Fuzzy-Logik, der Rough Set Theorie oder der logistischen Regression basieren, verglichen und anhand der MCS-Daten als Indikatoren für das Narkosemonitoring beurteilt. Verschiedene Qualitätsmaße werden berechnet, die die Indikatoren zum einen hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ unterscheiden zu können, bewerten. Zum anderen wurde die Korrelation der Indikatoren mit der „Narkosetiefe“ in Phasen monotoner Narkose-Vertiefung und -Verflachung berechnet und als Qualitätsmaß verwendet.

Die Ergebnisse zeigen, dass beide Kern-Methoden eine Indikator-Entwicklung für das Narkosemonitoring ermöglichen. Ein Vergleich ausgewählter SVM- und KPCA-Indikatoren mit den besten EEG- und AEP-Signal-Parametern sowie den zur Verfügung gestellten Indikatoren zeigt, dass ein SVM-Indikator, der auf EEG- und AEP-Signal-Parametern und einer RBF-Kern-Funktion basiert, die besten Ergebnisse erzielen konnte. Dieser SVM-Indikator kombiniert die Vorteile der EEG- und AEP-Signal-Parameter in geeigneter Weise für das Narkosemonitoring. Der Indikator weist sowohl bei der kontinuierlichen Auswertung als auch unmittelbar am Übergang zwischen den beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ eine sehr gute Sensitivität auf. Dies wird durch die in der SVM enthaltenen AEP-Signal-Parameter erreicht. Die EEG-Signal-Parameter wiederum sorgen für eine bessere Spezifität als dies durch alleinige Verwendung von AEP-Signal-Parametern möglich ist. Der SVM-Indikator weist darüber hinaus eine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose auf, die ebenfalls in der Verwendung der EEG-Signal-Parameter begründet liegt.

Die basierend auf einer KPCA entwickelten „Narkosetiefe“-Indikatoren zeigen, dass die KPCA keine Kombination der Vorteile der EEG- und AEP-Signal-Parameter ermöglicht. Während die rein EEG-basierten KPCA-Indikatoren gute Eigenschaften sowohl bei der Unterscheidung der beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ als auch bei monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose aufweisen, zeigen KPCA-Indikatoren, die auf AEP- oder AEP- und EEG-Signal-Parametern basieren, eine sehr gute Erkennung der Signale der Narkose-Phase „wach“, aber keine Korrelation mit der „Narkosetiefe“ bis hin zu tiefer Narkose. Daraus lässt sich jedoch auch schließen, dass die KPCA als Verfahren des überwachten Lernens nicht die im Signal enthaltenen Störungen, sondern die „Narkosetiefe“-relevante Information als Information maximaler Varianz lernt und extrahiert.

Das in der vorliegenden Arbeit vorgestellte System zur Entwicklung von Kern-basierten Indikatoren für das Narkosemonitoring stellt damit eine erfolgreiche und vielversprechende Erweiterung der bisherigen Entwicklung dar. Mit Hilfe der Daten weiterer Studien ist zu untersuchen, ob der hier ausgewählte SVM-Indikator als alleiniger Indikator im klinischen Alltag eingesetzt werden kann oder ob er als Detektor für intraoperative Wachheit, z. B. in ein Fuzzy-Inferenz-System mit weiteren Indikatoren, integriert werden kann.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob eine weitere Reduzierung der verwendeten Signal-Parameter möglich ist. Eine erste Untersuchung wurde in [Kucsera 2006] zur Bestimmung signifikanter AEP-Signal-Parameter mit einem Branch-and-Bound-Algorithmus und einem Knock-Out-Algorithmus in Kombination mit einer SVM-Indikator-Entwicklung durchgeführt.

Des Weiteren gilt zu analysieren, ob eine Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ sowie weiterer Narkose-Phasen zwischen Bewusstlosigkeit und Burst-Suppression durch ein Multiklassen-SVM realisiert werden kann. Basierend auf AEP-Signal-Parametern hat sich dies bisher als nicht möglich erwiesen. Eine Kombination von EEG- und AEP-Signal-Parametern durch eine SVM könnte jedoch nicht nur die bisher untersuchten Vorteile beider Signale kombinieren, sondern darüber hinaus auch die Eigenschaften der EEG-Signale nutzen, die eine Unterscheidung verschiedener Phasen der Bewusstlosigkeit ermöglichen.

Die KPCA bietet als Verfahren des unüberwachten Lernens nun die Möglichkeit, KPCA-Modelle basierend auf EEG- und/oder AEP-Signal-Parametern aus weiteren Bereichen vorliegender Studien zu trainieren (z. B. Bereiche monotoner Vertiefung und Verflachung der Narkose), für die keine exakte Angabe der „Narkosetiefe“ existiert und



die bisher nicht in das Training, sondern nur in die Beurteilung der Indikatoren integriert wurden.

Als weitere Kern-basierte Methode für die Indikator-Entwicklung im Narkosemonitoring könnte die Verwendung der Fisherschen Diskriminanzfunktion (FDA) in Form einer nicht-linearen Verallgemeinerung durch Kern-Funktionen [Mueller u. a. 2001] untersucht werden. Die Signal-Parameter werden hierbei in einen höher dimensional Raum (HDR) transformiert und dort auf eine Dimension projiziert, die eine lineare Trennung zweier Klassen (hier Narkose-Phasen) ermöglicht. Diese Reduktion auf eine Dimension ähnelt dem Verfahren der PCA, wobei bei der FDA ein überwachtes Lernverfahren vorliegt, das die Varianz zwischen den beiden Klassen maximiert und die Varianz innerhalb einer Klasse minimiert. Diese Dimension stellt den Normalenvektor einer Hyperebene dar, die die beiden Klassen im HDR - ähnlich einer SVM - optimal trennt. Die Diskriminanzfunktion bestimmt die Zuordnung neuer Signale in Form von Signal-Parametern zu einer der beiden Klassen durch die Berechnung des Abstandes zur Hyperebene. Für den ursprünglichen Raum resultiert daraus eine nicht-lineare Funktion zur Trennung zweier Klassen.

Die im Ausblick aufgezeigten Analysen und Verfahren sollen dazu dienen, die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Erweiterung des Narkosemonitorings durch Kern-Methoden weiter zu optimieren. Das Ziel dieser Bestrebungen besteht darin, eine maximal zuverlässige und sichere Vermeidung von intraoperativer Wachheit zu gewährleisten.

## Anhang

### A Beispiele technischer Verfahren im medizinischen Monitoring

Die nachfolgende Tabelle bietet eine kurze Beschreibung einiger technischer Verfahren zur Ableitung von Biosignalen oder zur Herstellung von zwei- oder dreidimensionalen Bildern für das medizinische Monitoring (vgl. Kapitel 2.1). Diese Tabelle stellt nur einige Beispiele dar. Z. B. können neben elektrischen Biosignalen auch magnetische Felder an der Körperoberfläche erfasst werden. Analog zu der Elektroenzephalographie (EEG), der Elektrokardiographie (EKG) und der Elektromyographie (EMG) gibt es beispielsweise auch die Magnetokardiographie (MKG), die Magnetoenzephalographie (MEG) und die Magnetomyographie (MMG).

**Tabelle A.1:** Technische Verfahren im medizinischen Monitoring (nach [Enke u. a. 2005; Kramme 2007]).

Bezeichnung	Kurzbeschreibung
Blutdruckmessung	Nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdrucks mittels einer Blutdruckmanschette und eines Drucksensors oder invasive Messung des arteriellen Blutdrucks mittels eines Katheters und eines Drucksensors zur Untersuchung der mechanischen Herzaktivität
Computertomographie (CT)	Bildgebendes Verfahren zur Herstellung von zweidimensionalen Querschnittsbildern des Körpers mit Hilfe von Röntgenstrahlen
Echokardiographie (EchoKG)	Untersuchung des Herzens durch Ultraschall
Elektroenzephalographie (EEG)	Ableitung des Summenpotentials der elektrischen Aktivität der Hirnrinde (Kortex) durch die Messung der Potentialdifferenz zwischen zwei Punkten (Elektroden) auf der Kopfhaut
Elektrokardiographie (EKG)	Ableitung des Summenpotentials der elektrischen Herzaktivität durch die Messung der Potentialdifferenz zwischen zwei Punkten (Elektroden) auf der Körperoberfläche
Elektrokortikographie (ECoG)	Elektroenzephalographie direkt von der (operativ freigelegten) Hirnrinde
Elektromyographie (EMG)	Ableitung des Summenpotentials der elektrischen Muskelaktivität durch Elektroden auf der Körperoberfläche
Elektrookulographie (EOG)	Verfahren zur Registrierung von Augenbewegungen durch die Messung der Potentialdifferenz mit Elektroden an der Schläfe
Kapnographie	Verfahren zum Nachweis von Kohlendioxid in der Ausatemluft durch Massenspektrometrie
Magnetresonanztomographie (MRT)	Bildgebendes Verfahren zur Herstellung von Querschnittsbildern des Körpers mit Hilfe von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen
Photoplethysmographie	Verfahren zur optischen Erfassung der Blutmengenänderung im Gewebe über einen Sensorclip mit Leuchtdiode und Photodetektor, z. B. durch die digitale Volumenpuls-Messung (DVM), zur Untersuchung der mechanischen Herzaktivität
Positronenemissionstomographie (PET)	Bildgebendes Verfahren zur Herstellung von zweidimensionalen Querschnittsbildern lebender Organismen durch die Darstellung der Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz in dem Organismus
Pulsoxymetrie	Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Blutes, z. B. über einen Sensorclip mit Leuchtdiode und Photodetektor zur Untersuchung der mechanischen Herzaktivität
Single-Photon-Emissions-CT (SPECT)	Verfahren zur Abbildung der Radionuklidverteilung in Körperschichten
Sonographie	Bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von organischem Gewebe mittels Ultraschall
Temperaturmessung	Messung der Körperkerntemperatur, z. B. über Temperatursonden oder Infrarot-Tympanon-Thermometrie

## B Ergänzende Gleichungen zu den Grundlagen der Kern-Methoden

In diesem Kapitel werden einige längere Gleichungen oder Umformungen präsentiert, die zur Verdeutlichung und Ergänzung der Beschreibungen in Kapitel 3 dienen sollen.

### B.1 Zum dualen Problem einer linearen SVM

Im Folgenden ist eine ausführliche Herleitung der Gleichung (3.14) auf Seite 21 in Kapitel 3.2.1 gegeben, die das duale Problem einer linearen Support-Vektor-Maschine beschreibt.

$$\begin{aligned}
L(\vec{n}, b, \vec{\alpha}) &= \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i \right|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \left( \left( \sum_{j=1}^N \alpha_j \cdot y_j \cdot \vec{x}_j^T \right) \cdot \vec{x}_i - b \right) + \sum_{i=1}^N \alpha_i \\
&= \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i \right|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \left( \sum_{j=1}^N \alpha_j \cdot y_j \cdot \vec{x}_j^T \right) \cdot \vec{x}_i + b \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i + \sum_{i=1}^N \alpha_i \\
&= \frac{1}{2} \left| \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i^T \right| \cdot \left| \sum_{j=1}^N \alpha_j \cdot y_j \cdot \vec{x}_j \right| - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j + \dots \\
&\quad + \sum_{i=1}^N \alpha_i \quad \text{da } \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i = 0 \\
&= \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j + \sum_{i=1}^N \alpha_i \\
&= \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j \quad . \tag{B.1}
\end{aligned}$$

### B.2 Zum dualen Problem einer linearen SVM mit Soft-Margin

Bei linearen SVM mit „weichem Rand“ (Soft-Margin SVM) werden Trainingsfehler zugelassen (vgl. Kapitel 3.2.3). Dabei gilt es, Gleichung (3.27) (vgl. Seite 25) zu minimieren, die hier nochmal als Gleichung (B.2) aufgeführt ist.

$$\frac{1}{2} |\vec{n}|^2 + C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i \tag{B.2}$$

Es müssen die folgenden beiden Nebenbedingungen berücksichtigt werden:

$$y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 + \xi_i \geq 0 \quad \text{vgl. Gleichung (3.25),} \tag{B.3}$$

$$\xi_i \geq 0 \quad . \quad (B.4)$$

Mit Hilfe der Multiplikatormethode nach Lagrange (vgl. analoges Vorgehen in Kapitel 3.2.1 auf Seite 20) kann unter Verwendung der Gleichungen (B.2) bis (B.4) und der Einführung weiterer Lagrange-Multiplikatoren  $\varepsilon_i$  mit  $\varepsilon_i \geq 0$  die folgende Lagrange-Gleichung  $L$  aufgestellt werden.

$$\begin{aligned} L(\vec{n}, b, \vec{\xi}, \vec{\alpha}, \vec{\varepsilon}) &= \frac{1}{2}|\vec{n}|^2 + C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot [y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 + \xi_i] - \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \cdot \xi_i \\ &= \frac{1}{2}|\vec{n}|^2 + C \cdot \sum_{i=1}^N \xi_i - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) + \sum_{i=1}^N \alpha_i - \dots \\ &\quad - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot \xi_i - \sum_{i=1}^N \varepsilon_i \cdot \xi_i \\ &= \frac{1}{2}|\vec{n}|^2 - \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) + \sum_{i=1}^N \alpha_i + \dots \\ &\quad + \sum_{i=1}^N (C - \alpha_i - \varepsilon_i) \cdot \xi_i \end{aligned} \quad (B.5)$$

Diese Gleichung ist hinsichtlich  $\vec{n}$ ,  $b$  und  $\vec{\xi}$  zu minimieren und hinsichtlich  $\vec{\alpha}$  und  $\vec{\varepsilon}$  maximieren. Die zugehörigen Karush-Kuhn-Tucker-Bedingungen (KKT-Bedingungen) für die Optimierung bzw. den Sattelpunkt von  $L$  lauten:

$$\frac{\partial L}{\partial \vec{n}} = 0 \Leftrightarrow \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \cdot \vec{x}_i = \vec{n} \quad , \quad (B.6)$$

$$\frac{\partial L}{\partial b} = 0 \Leftrightarrow \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i = 0 \quad , \quad (B.7)$$

$$\frac{\partial L}{\partial \vec{\xi}} = 0 \Leftrightarrow C - \alpha_i - \varepsilon_i = 0 \quad , \quad (B.8)$$

$$0 \leq \xi_i \quad , \quad (B.9)$$

$$0 \leq \alpha_i \quad , \quad (B.10)$$

$$0 \leq \varepsilon_i \quad , \quad (B.11)$$

$$0 \leq y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 + \xi_i \quad , \quad (\text{B.12})$$

$$0 = \alpha_i \cdot (y_i \cdot (\vec{n}^T \cdot \vec{x}_i - b) - 1 + \xi_i) \quad \text{und} \quad (\text{B.13})$$

$$0 = \varepsilon \cdot \xi_i \quad . \quad (\text{B.14})$$

Auch hier wird mit dem dualen Problem weiter gearbeitet. Dies ergibt sich bei analogem Vorgehen wie in Kapitel 3.2.1 (vgl. Seite 21 und 126) unter Verwendung der Gleichungen (B.6), (B.7) und (B.8) zu

$$L(\vec{\alpha}) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j \cdot y_i y_j \cdot \vec{x}_i^T \vec{x}_j \quad (\text{B.15})$$

mit den Nebenbedingungen

$$0 \leq \alpha_i \leq C \quad \text{und} \quad (\text{B.16})$$

$$0 = \sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot y_i \quad . \quad (\text{B.17})$$

Das duale Problem einer SVM mit Soft-Margin stimmt also mit dem einer linearen SVM überein, nur ist die Nebenbedingung Gleichung (B.16) hinzugekommen. Nach der Bestimmung der  $\alpha_i$  lässt sich dann der Normalenvektor  $\vec{n}$  der optimal trennenden Hyperebene einer Soft-Margin SVM durch Gleichung (B.6) ermitteln. Der Bias  $b$  ergibt sich unter Verwendung der Gleichungen (B.8), (B.13) und (B.14) und eines Trainingsvektors [Burges 1998; Hastie u. a. 2001; Niemann 2003].

### B.3 Zentrieren von Daten im höher dimensionalen Raum bei der KPCA

In Kapitel 3.3.2 wurde die Annahme getroffen, dass die in den höher dimensionalen Raum  $\mathbb{R}^{n'}$  transformierten Daten bzw. Trainingsvektoren  $\Phi(\vec{x}_i)$  mit  $i = 1, 2, \dots, N$  zentriert seien, so dass  $\sum_{i=1}^N \Phi(\vec{x}_i) = \vec{0}$  gelte (vgl. Seite 37). Um die Trainingsvektoren  $\vec{x}_i \in \mathbb{R}^n$  mit  $i = 1, 2, \dots, N$  für eine gegebene nicht-lineare Abbildung  $\Phi(\vec{x}) : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n'}$  mit  $n' \gg n$  in  $\mathbb{R}^{n'}$  zu zentrieren, ist folgende Berechnung notwendig:

$$\tilde{\Phi}(\vec{x}_i) = \Phi(\vec{x}_i) - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \Phi(\vec{x}_j) \quad . \quad (\text{B.18})$$

Da die nicht-lineare Abbildung jedoch nicht explizit bekannt ist, können die zentrierten Vektoren  $\tilde{\Phi}(\vec{x}_i)$ , die daraus resultierende Skalarproduktmatrix  $\tilde{K}$  mit  $\tilde{K}_{ij} = \tilde{\Phi}(\vec{x}_i)^T \cdot$

$\tilde{\Phi}(\vec{x}_j)$  und die weiteren notwendigen Schritte einer KPCA nicht direkt berechnet und durchgeführt werden. Im Folgenden wird gezeigt, wie sich  $\tilde{K}$  durch  $K'$  und damit durch die bekannte Kern-Funktion  $k(\vec{x}_i, \vec{x}_j) := \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) = K'_{ij}$  (vgl. Gleichungen (3.55) und (3.56)) ausdrücken lässt [Schoelkopf u. a. 1996]. Damit ist eine KPCA mit in  $\mathbb{R}^{n'}$  zentrierten Daten möglich.

Unter Verwendung der  $N \times N$  Matrix  $\underline{1}$  mit  $1_{ij} = 1$  für alle  $i, j$  und den Gleichungen (B.18) und (3.48) ergibt sich für  $\tilde{K}$ :

$$\begin{aligned}
 \tilde{K}_{ij} &= \tilde{\Phi}(\vec{x}_i)^T \cdot \tilde{\Phi}(\vec{x}_j) \\
 &= \left( \Phi(\vec{x}_i) - \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N \Phi(\vec{x}_s) \right)^T \cdot \left( \Phi(\vec{x}_j) - \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \Phi(\vec{x}_t) \right) \\
 &= \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) - \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N \Phi(\vec{x}_s)^T \cdot \Phi(\vec{x}_j) - \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \Phi(\vec{x}_i)^T \cdot \Phi(\vec{x}_t) + \dots \\
 &\quad + \frac{1}{N^2} \sum_{s,t=1}^N \Phi(\vec{x}_s)^T \cdot \Phi(\vec{x}_t) \\
 &= K'_{ij} - \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N 1_{is} \cdot K'_{sj} - \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N K'_{it} \cdot 1_{tj} + \frac{1}{N^2} \sum_{s,t=1}^N 1_{is} \cdot K'_{st} \cdot 1_{tj} \quad .
 \end{aligned} \tag{B.19}$$

Gleichung (B.19) lässt sich mit Hilfe der  $N \times N$  Matrix  $\underline{1}^N$  mit  $1_{ij} = 1/N$  für alle  $i, j$  noch etwas kompakter formulieren (vgl. Gleichung (B.20)).

$$\tilde{K}_{ij} = K'_{ij} - \sum_{s=1}^N 1_{is}^N \cdot K'_{sj} - \sum_{t=1}^N K'_{it} \cdot 1_{tj}^N + \sum_{s,t=1}^N 1_{is}^N \cdot K'_{st} \cdot 1_{tj}^N \tag{B.20}$$

Die Matrix  $\tilde{K}$  lässt sich also durch  $K'$  mit  $K'_{ij} = k(\vec{x}_i, \vec{x}_j)$  (Gleichung (3.56)) berechnen. Durch Diagonalisieren von  $\tilde{K}$  wird dann das Eigenwertproblem

$$\tilde{\delta} \cdot \tilde{\rho} = \tilde{K} \cdot \tilde{\rho} \tag{B.21}$$

gelöst (vgl. Gleichung (3.50)). Anschließend werden die Eigenvektoren  $\tilde{\rho}_m$  von  $\tilde{K}$  unter Berücksichtigung von

$$1 = \tilde{\delta} \cdot \tilde{\rho}_m^T \cdot \tilde{\rho}_m \tag{B.22}$$

normalisiert (vgl. Gleichung (3.51)). Die Berechnung der Hauptkomponenten der Trainingsvektoren bzw. eines beliebigen Testvektors erfolgt dann durch

$$\tilde{p}c_{mi} = \sum_{j=1}^N \tilde{\rho}_{jm} \cdot k(\vec{x}_j, \vec{x}_i) \quad \text{bzw.} \tag{B.23}$$

$$\tilde{p}c_m = \sum_{j=1}^N \tilde{\rho}_{jm} \cdot k(\vec{x}_j, \vec{x}) \quad . \tag{B.24}$$

## C Weitere Algorithmen zur Umsetzung des Konzeptes

Dieses Kapitel stellt die weiteren Algorithmen dar, die zur Umsetzung des Konzeptes - der Implementation der Support-Vektor-Maschinen (SVM) und der Kern-basierten Hauptkomponentenanalyse (KPCA) für die Indikator-Entwicklung im Narkosemonitoring (vgl. Kapitel 5) - in der vorliegenden Arbeit entwickelt wurden.

Der nachfolgende Algorithmus „SVMIndikatorEntwicklungBeurteilung“ zeigt die Beurteilung von Indikatoren am Beispiel einer SVM. Auf den Seiten 131 bis 135 veranschaulichen weitere Algorithmen die Umsetzung der weiteren Funktionen, die für das Training und den Test von Modellen sowie die Beurteilung von Indikatoren eingesetzt werden.

### **ALGORITHMUS** SVMIndikatorEntwicklungBeurteilung

#### Beschreibung

Dieser Algorithmus beurteilt die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „wach“ des SVM-Modells anhand verschiedener Test-Datensätze und zugehöriger Qualitätsmaße.

#### Deklaration und Definition

Übernahme:

<i>PWachVecKonti</i>	Vektor mit der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „wach“ des SVM-Modells für jeden Signal-Parameter-Vektor in den MCS-Test-Daten <i>XKonti</i>
<i>PWachVecDisk</i>	Vektor (siehe oben) für <i>xDisk</i>
<i>PWachVecMono</i>	Vektor (siehe oben) für <i>XMono</i>
<i>LVecKonti</i>	Vektor mit den Labeln von <i>XKonti</i>
<i>LVecDisk</i>	Vektor mit den Labeln von <i>xDisk</i>
<i>LVecMono</i>	Vektor mit den Labeln von <i>XMono</i>

Übergabe (abgekürzt):

<i>CR</i>	Klassifikationsrate
<i>Sens</i>	Sensitivität
<i>Spez</i>	Spezifität
<i>YouI</i>	Youden-Index
<i>PK</i>	PK-Wert
<i>CSVertief</i>	Korrelationskoeffizient für die Narkose-Phase „Vertiefung“
<i>CSVerflach</i>	Korrelationskoeffizient für die Narkose-Phase „Verflachung“

Variablen:

-

#### Algorithuskern

```
// Beurteilen des Indikators PWach anhand einer Klassifikation und des
// PK-Wertes für die Test-Daten „Konti“:
```



```

(CRKonti, SensKonti, SpezKonti, YouIKonti, PKKonti) =
Beurteilung(PWachVecKonti, LVecKonti)
// Beurteilen des Indikators PWach anhand einer Klassifikation und des
// PK-Wertes für die Test-Daten „Disk“:
(CRDisk, SensDisk, SpezDisk, YouIDisk, PKDisk) = Beurteilung(PWachVecDisk,
LVecDisk)
// Beurteilen des Indikators PWach anhand einer Monotonie-Untersuchung
// für die Test-Daten „Mono“:
(CSVertief, CSVerflach) = Beurteilung(PWachVecMono, LVecMono)
Rückgabe von      CRKonti, SensKonti, SpezKonti, YouIKonti, PKKonti,
                  CRDisk, SensDisk, SpezDisk, YouIDisk, PKDisk,
                  CSVertief, CSVerflach

```

**ENDE ALGORITHMUS****ALGORITHMUS** GridSearchBeschreibung

Dieser Algorithmus führt eine systematische Gitter-Suche (Grid-Search) durch, um die optimale Konfiguration der Kern-Methode zu bestimmen, und übergibt die ausgewählte Konfiguration.

Deklaration und Definition

Übernahme:

$\underline{X}$	Matrix mit Trainings-Daten
<i>LVec</i>	Vektor mit den Labeln von $\underline{X}$
<i>CVec</i>	Vektor mit C-Werten (Kern-Parameter)
<i>GVec</i>	Vektor mit Gamma-Werten (Kern-Parameter)
<i>DVec</i>	Vektor mit Degree-Werten (Kern-Parameter)
<i>Coef</i>	<i>Coef</i> -Wert (Kern-Parameter)
<i>NXVal</i>	GridSearch mit <i>NXVal</i> -Kreuzvalidierung

Übergabe:

<i>C</i> , <i>G</i> , <i>D</i>	Optimale Einstellung der Kern-Parameter
--------------------------------	---

Variablen:

$\underline{XTr}[1], \dots, \underline{XTr}[NXVal], \underline{XTe}[1], \dots, \underline{XTe}[NXVal], LVecTr[1], \dots, LVecTr[NXVal], LVecTe[1], \dots, LVecTe[NXVal], i, j, k, n, CRNXVal, SensNXVal, SpezNXVal, Modell, PWachVec, PBewVec, LPredictVec, CR, Sens, Spez, Index$

Algorithmuskern

```

// Aufteilen der Trainings-Daten in NXVal Teil-Datensätze zum
// Trainieren (Tr) und Testen (Te) der NXVal Indikatoren; analoge
// Aufteilung des Label-Vektors
( $\underline{XTr}[1], \dots, \underline{XTr}[NXVal], \underline{XTe}[1], \dots, \underline{XTe}[NXVal], LVecTr[1], \dots, LVecTr[NXVal], LVecTe[1], \dots, LVecTe[NXVal]$ ) = Teile( $\underline{X}, LVec, NXVal$ )
// Entwickeln von jeweils NXVal Modellen für alle
// Kern-Parameter-Kombinationen:
FÜR i = 0 BIS Länge (DVec)-1 SCHRITTWEITE 1
  FÜR j = 0 BIS Länge (GVec)-1 SCHRITTWEITE 1
    FÜR k = 0 BIS Länge (CVec)-1 SCHRITTWEITE 1

```

```

// Initialisierung:
CRNXVal[i,j,k] = SensNXVal[i,j,k] = SpezNXVal[i,j,k] = 0
FÜR n = 0 BIS NXVal SCHRITTWEITE 1
    // Trainieren des nten Modells an XTr[n]:
    Modell = Train(XTr[n], LVecTr[n], CVec[k], GVec[j], DVec[i],
    Coef)
    // Testen des nten Modells an XTe[n]:
    (PWachVec, PBewVec, LPredictVec) = Test(Modell, XTe[n])
    // Beurteilen des nten Indikators anhand einer
    Klassifikation:
    (CR, Sens, Spez) = Beurteilung(LPredictVec, LVecTe[n])
    // Aufsummieren der NXVal Beurteilungen:
    CRNXVal[i,j,k] = CRNXVal[i,j,k] + CR
    SensNXVal[i,j,k] = SensNXVal[i,j,k] + Sens
    SpezNXVal[i,j,k] = SpezNXVal[i,j,k] + Spez
ENDE FÜR
// Berechnen des Durchschnitts der NXVal Beurteilungen:
CRNXVal[i,j,k] = CRNXVal[i,j,k] / NXVal
SensNXVal[i,j,k] = SensNXVal[i,j,k] / NXVal
SpezNXVal[i,j,k] = SpezNXVal[i,j,k] / NXVal
// Berechnen eines Indizes:
Index[i,j,k] = 0.7*SensNXVal[i,j,k] + 0.3*SpezNXVal[i,j,k]
ENDE FÜR
ENDE FÜR
ENDE FÜR
// Bestimmen der optimalen Kern-Parameter-Konfiguration, die den
maximalen Index aufweist:
(C, G, D) = KonfigAusgabe(Max(Index))
Rückgabe von C, G, D

```

## ENDE ALGORITHMUS

### ALGORITHMUS Normierung

#### Beschreibung

Dieser Algorithmus bestimmt die Normierungs-Koeffizienten aller in  $X$  enthaltenen Signal-Parameter, die jeweils auf den Wertebereich 0 bis 1 normiert werden.

#### Deklaration und Definition

Übernahme:

$X$  Matrix mit Trainings-Daten

Übergabe:

$Norm0Vec$  Vektor mit den  $Norm0$  der einzelnen Signal-Parameter

$NormScalVec$  Vektor mit den Normierungs-Koeffizienten  $NormScal$  der einzelnen Signal-Parameter

Variablen:

*i, Minimum, Maximum, Delta*

#### Algorithuskern

```
// Bestimmen der Normierungs-Koeffizienten für jeden Signal-Parameter,
// der als Spalten-Vektor in X enthalten ist:
FÜR i = 0 BIS Dimension(X,2)-1 SCHRITTWEITE 1
    Minimum = Min(X[i])
    Maximum = Max(X[i])
    Delta = Maximum - Minimum
    FALLS Delta = 0
    DANN
        Delta = 1
    ENDE FALLS
    NormOVec[i] = Minimum / Delta
    NormScalVec[i] = 1 / Delta
ENDE FÜR
Rückgabe von      NormOVec, NormScalVec
```

#### ENDE ALGORITHMUS

### ALGORITHMUS Skalierung

#### Beschreibung

Dieser Algorithmus bestimmt die Skalierungs-Koeffizienten aller in X enthaltenen Signal-Parameter, die jeweils zentriert und auf die Standardabweichung normiert werden.

#### Deklaration und Definition

Übernahme:

X                      Matrix mit Trainings-Daten

Übergabe:

*MittelwertVec*        Vektor mit den Mittelwerten der einzelnen  
Signal-Parameter

*StdAbwVec*            Vektor mit den Standardabweichungen der einzelnen  
Signal-Parameter

Variablen:

*i*

#### Algorithuskern

```
// Bestimmen der Skalierungs-Koeffizienten für jeden Signal-Parameter,
// der als Spalten-Vektor in X enthalten ist:
FÜR i = 0 BIS Dimension(X,2)-1 SCHRITTWEITE 1
    MittelwertVec[i] = Mean(X[i])
    StdAbwVec[i] = Quadratwurzel((X[i]T * X[i]) / (N - 1))
ENDE FÜR
Rückgabe von      MittelwertVec, StdAbwVec
```

#### ENDE ALGORITHMUS

**ALGORITHMUS** TrainBeschreibung

Dieser Algorithmus trainiert ein SVM-Modell mit Hilfe der LIBSVM-Software, basierend auf Trainings-Daten und einer vorgegebenen Kern-Parameter-Konfiguration.

Deklaration und Definition

## Übernahme:

$\underline{X}$	Matrix mit Trainings-Daten
$LVec$	Vektor mit den Labeln von $\underline{X}$
$C$	$C$ -Wert (Kern-Parameter)
$G$	Gamma-Wert (Kern-Parameter)
$D$	Degree-Wert (Kern-Parameter)
$Coef$	Koeffizient (Kern-Parameter)

## Übergabe:

$Modell$	SVM-Modell
----------	------------

## Variablen:

$NormOVec$ ,  $NormScalVec$

Algorithuskern

```
// Berechnung der Normierungs-Koeffizienten für jeden Signal-Parameter,
// der als Spalten-Vektor in  $\underline{X}$  enthalten ist:
[ $NormOVec$ ,  $NormScalVec$ ] = Normierung( $\underline{X}$ )
// Normieren von  $\underline{X}$  durch Anwendung von  $NormOVec$  und  $NormScalVec$ 
 $\underline{X}$  = Normiere( $\underline{X}$ ,  $NormOVec$ ,  $NormScalVec$ )
// Trainieren eines SVM-Modells an den Trainings-Daten durch Aufruf der
// Funktion „Train“ der LIBSVM-Software:
 $Modell$  = LIBSVMTrain( $\underline{X}$ ,  $LVec$ ,  $C$ ,  $G$ ,  $D$ ,  $Coef$ )
Rückgabe von  $Modell$ 
```

**ENDE ALGORITHMUS****ALGORITHMUS** TestBeschreibung

Dieser Algorithmus wendet das trainierte SVM-Modell mit Hilfe der LIBSVM-Software zur Entwicklung von SVM-Indikatoren an Test-Daten an.

Deklaration und Definition

## Übernahme:

$\underline{X}$	Matrix mit Test-Daten
$Modell$	SVM-Modell

## Übergabe:

$PWachVec$	Vektor mit der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „wach“ des SVM-Modells für jeden Signal-Parameter-Vektor in $\underline{X}$
$PBewVec$	Vektor mit der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für die Narkose-Phase „bewusstlos“ des SVM-Modells für jeden Signal-Parameter-Vektor in $\underline{X}$

*LPredictVec* Vektor mit dem vorhergesagten Label des SVM-Modells für jeden Signal-Parameter-Vektor in  $\underline{X}$

Variablen:

*NormOVec*, *NormScalVec*, *SVMIdent*

#### Algorithmuskern

```
// Laden des SVM-Modells:
[NormOVec, NormScalVec, SVMIdent] = Lade(Modell)
// Normieren von  $\underline{X}$  durch Anwendung von NormOVec und NormScalVec
 $\underline{X}$  = Normiere( $\underline{X}$ , NormOVec, NormScalVec)
// Anwenden (Testen) des SVM-Modells an den Test-Daten durch Aufruf der
// Funktion „Test“ der LIBSVM-Software:
(PWachVec, PBewVec, LPredictVec) = LIBSVMTest(SVMIdent,  $\underline{X}$ )
Rückgabe von PWachVec, PBewVec, LPredictVec
```

#### ENDE ALGORITHMUS

### ALGORITHMUS Beurteilung

#### Beschreibung

Dieser Algorithmus ermöglicht die Beurteilung eines Indikators für das Narkosemonitoring anhand verschiedener Qualitätsmaße.

#### Deklaration und Definition

Übernahme:

*IndVec* Vektor mit den Indikator-Werten eines Modells, das auf den Test-Daten  $\underline{X}$  angewendet wurde  
*LVec* Vektor mit den Labeln von  $\underline{X}$

Übergabe (abgekürzt):

*ReCR/CR* Re-/Klassifikationsrate  
*ReSens/Sens* Re-/Sensitivität  
*ReSpez/Spec* Re-/Spezifität  
*YouI* Youden-Index  
*PK* PK-Wert  
*CSVertief* Korrelationskoeffizient für die Narkose-Phase „Vertiefung“  
*CSVerflach* Korrelationskoeffizient für die Narkose-Phase „Verflachung“

Variablen:

-

#### Algorithmuskern

```
// Beurteilen des Indikators:
(ReCR/CR, ReSens/Sens, ReSpez/Spec, YouI, PK, CSVertief, CSVerflach) =
Beurteilung(IndVec, LVec)
Rückgabe von ReCR/CR, ReSens/Sens, ReSpez/Spec, YouI, PK,
CSVertief, CSVerflach
```

#### ENDE ALGORITHMUS

## D Beispiel-Berechnung der Rangzahlen der Spearman-Korrelation

Im Folgenden ist ein kurzes Beispiel zur Berechnung des (Rang-)Korrelationskoeffizienten  $c_S$  der Spearman-Korrelation gegeben (vgl. Kapitel 5.3.3).

Zwei Personen werden gebeten,  $N = 10$  verschiedene Freizeitaktivitäten anhand der Noten 1 bis 5 entsprechend ihrer persönlichen Wichtigkeit zu bewerten. Die Note 1 steht dabei für „sehr wichtig“, die Note 5 entsprechend für „sehr unwichtig“. Die Bewertungen der Person 1 sind in der Spalte  $x_i$ , die der Person 2 in der Spalte  $y_i$  in Bild D.1 angegeben.

	Person 1	Person 2	Person 1	Person 2
	$x_i$	$y_i$	$r_i$	$s_i$
Sport	4	2	7.0	4.0
Musizieren	1	1	2.0	1.5
Lesen	1	3	2.0	6.5
Kino	5	2	9.0	4.0
Theater	1	4	2.0	8.5
Ehrenamt	2	4	4.0	8.5
Weiterbildung	3	3	5.5	6.5
Garten	3	5	5.5	10.0
Amateurfunk	5	1	9.0	1.5
Internet	5	2	9.0	4.0
	Mittelwert		5.5	5.5

Person 1		
$x_i$ sortiert	Index	$r_i$
1	1	2.0
1	2	
1	3	4.0
2	4	
2	5	5.5
3	6	
4	7	7.0
5	8	9.0
5	9	
5	10	

Person 2		
$y_i$ sortiert	Index	$s_i$
1	1	1.5
1	2	
2	3	4.0
2	4	
2	5	6.5
3	6	
3	7	8.5
4	8	
4	9	
5	10	10.0

**Bild D.1:** Berechnung des (Rang-)Korrelationskoeffizienten.

Zur Berechnung der Rangzahlen ( $r_i, s_i$ ) mit  $i = 1, 2, \dots, N$  werden die Bewertungen jeder Person sortiert und die sortierte Liste mit einem Index versehen (vgl. Bild D.1 (rechts)). Tritt eine Bewertung nur einmal auf, entspricht die Rangzahl dem Index. Gleiche Bewertungen werden mit derjenigen Rangzahl versehen, die sich aus dem Mittelwert der zugehörigen Indizes ergibt. Für das gegebene Beispiel ergibt sich laut Gleichung (5.6) auf Seite 71 ein Korrelationskoeffizient von -0.39.

## E Zusätzliche Informationen zur Signal-Parameter-Berechnung

In Anhang E.1 und Anhang E.2 werden die EEG- und AEP-Signal-Parameter näher beschrieben, die in der vorliegenden Arbeit einzeln oder in Gruppen eingesetzt und analysiert werden. Eine Tabelle aller Signal-Parameter und ihre jeweilige Zuordnung zu den untersuchten Gruppierungen ist in Anhang E.3 gegeben. Zum Vergleich der in der vorliegenden Arbeit entwickelten „Narkosetiefe“-Indikatoren werden andere Indikatoren verwendet, die im Rahmen der Forschungs Kooperation entwickelt wurden. Diese Indikatoren werden in Anhang E.4 kurz vorgestellt.

### E.1 EEG-Signal-Parameter

Bei den EEG-Signal-Parameter wird zwischen linearen (Kategorie KE1) und nicht-linearen Methoden (Kategorie KE2) zur Berechnung der Parameter unterschieden (siehe Tabelle E.1). In der vorliegenden Arbeit werden insgesamt 16 EEG-Signal-Parameter verwendet (siehe auch Tabelle E.6 auf Seite 144).

**Tabelle E.1:** EEG-Signal-Parameter Kategorien.

Kat.	Unterkat.	Anzahl	Beschreibung Kat.	Beschreibung Unterkat.
KE1	SEn*	1	lineare Methode	Spektrale Entropie
KE1	qP	1		Logarithmischer Quotient zweier spektraler Leistungen
KE1	WSMF	2		Gewichtete, spektrale Medianfrequenz
KE1	qWSMF	2		Quotient zweier WSMF
KE2	ApEn	1	nicht-lineare Methode	Approximate Entropie
KE2	LZC	1		Lempel-Ziv-Komplexität
KE2	PeEn	4		Permutations Entropie
KE2	CrDim	1		Korrelationsdimension
KE2	SK	2		Skalierungskoeffizient
KE2	BSR	1		Burst-Suppression-Ratio

#### *Lineare Methoden*

Für die Berechnung der linearen, spektralen EEG-Signal-Parameter (SEn\*, qP, WSMF und qWSMF) in Kategorie KE1 wird das jeweilige EEG-Segment mittels schneller Fourier-Transformation (*engl.* fast fourier transform, FFT) in den Frequenzbereich transformiert. Damit erhält man das Amplitudenspektrum  $A(f)$  des EEG-Signals. Berechnet man jedoch zunächst die Autokorrelationsfunktion des EEG-Signals und führt dann die FFT durch, ergibt sich das Leistungsspektrum  $P(f)$ .

Die spektrale Entropie (SEn) stellt die Entropie des Leistungsspektrums dar und be-

schreibt die Unregelmäßigkeit bzw. Komplexität der spektralen Leistung des EEG-Signals [Fell u. a. 1996; Lehmann u. a. 2001; Ningler 2006]. Die SEn berechnet sich anhand der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion  $p_P(f)$  des EEG-Leistungsspektrums. Die Berechnung des Leistungsspektrums  $P(f)$  basiert hier nicht auf dem „normalen“ Amplitudenspektrum ( $A^2(f)$ ) sondern auf gedämpften Amplitudenwerten ( $A^q(f)$ ) des Frequenzspektrums, um den Einfluss der Amplituden zu unterdrücken. Es handelt sich bei der SEn streng genommen um einen nicht-linearen Grenzfall, was durch das (\*) angedeutet werden soll.

Der EEG-Signal-Parameter qP steht für einen logarithmischen Quotienten zweier spektraler Leistungen in unterschiedlichen Frequenzbereichen [Ningler 2006].

Unter der spektralen Eckfrequenz (*engl.* spectral edge frequency, SEF) versteht man diejenige Frequenz, bei der das gesamte frequenzabhängige Leistungsspektrum des EEG-Signals in einem bestimmten Verhältnis geteilt wird [Fell u. a. 1996; Rampil u. a. 1980; Schmidt und Bischoff 2006]. Die spektrale Eckfrequenz entspricht dem *Quantil*( $p$ ), das für ein definiertes  $p$  berechnet wird. Üblicherweise gilt  $f_{\text{unten}} = 0$  Hz und  $f_{\text{oben}} = 30$  Hz. Die  $\text{SEF}_{95}$  bzw. das *Quantil*(95 %) mit  $p = 0.95$  z. B. ist ein bekannter EEG-Signal-Parameter im Bereich des Narkosemonitorings und gibt die Frequenz an, unterhalb derer sich 95 % der gesamten EEG-Signal-Leistung befindet [Rampil 1998]. Auch die  $\text{SEF}_{90}$  ist sehr gebräuchlich. Die Medianfrequenz (*engl.* median frequency, MF) entspricht der  $\text{SEF}_{50}$  und damit dem *Quantil*(50 %) mit  $p = 0.5$ , d. h. unter- und oberhalb dieser Frequenz liegen genau 50 % der gesamten Leistung [Schmidt und Bischoff 2006].

Die gewichtete, spektrale Medianfrequenz (*engl.* weighted spectral median frequency, WSMF) ist eine Verallgemeinerung der SEF und lässt sich durch Einstellung der frei wählbaren Parameter  $f_{\text{unten}}$ ,  $f_{\text{oben}}$ ,  $p$  und  $r$  berechnen [Ningler 2006]. Die Berechnung erfolgt - genau wie bei der SEn - auf gedämpften Amplitudenwerten ( $A^p(f)$ ) des Frequenzspektrums. Der Quotient aus zwei WSMF-Werten ergibt den EEG-Signal-Parameter qWSMF [Jordan u. a. 2006a; Ningler 2006; Schneider u. a. 2005a].

Die nachfolgende Tabelle E.2 zeigt die jeweilige Parametrisierung der oben beschriebenen linearen, spektralen EEG-Signal-Parameter, wie sie in der vorliegenden Arbeit angewendet wurden. Zusätzlich ist die verwendete Samplefrequenz  $f_s$  und die Länge  $L$  des EEG-Signal-Segementes angegeben, über die jeder der Signal-Parameter einmal berechnet wurde.

#### *Nicht-lineare Methoden*

Die Approximate Entropie (ApEn) wurde 1991 von Pincus et al. von der Kolmogorov-



**Tabelle E.2:** Parametrisierung der linearen EEG-Signal-Parameter.

Signal-Parameter	$f_{\text{unten}}$	$f_{\text{oben}}$	$q$		$f_S$	$L$
S <sub>En</sub> *	12 Hz	30 Hz	0.4		200 Hz	10 s
Signal-Parameter	$f_{\text{unten1}}, f_{\text{unten2}}$	$f_{\text{oben1}}, f_{\text{oben2}}$			$f_S$	$L$
qP	20 Hz, 6 Hz	30 Hz, 12 Hz			200 Hz	10 s
Signal-Parameter	$f_{\text{unten}}$	$f_{\text{oben}}$	$p$	$r$	$f_S$	$L$
WSMF_a	2 Hz	30 Hz	1	0.5	200 Hz	10 s
WSMF_b	8 Hz	30 Hz	0.4	0.5	200 Hz	10 s
Signal-Parameter	$f_{\text{unten1}}, f_{\text{unten2}}$	$f_{\text{oben1}}, f_{\text{oben2}}$	$p_1, p_2$	$r_1, r_2$	$f_S$	$L$
qWSMF_a	8 Hz, 4 Hz	30 Hz, 8 Hz	0.4, 1	0.5, 0.8	200 Hz	10 s
qWSMF_b	6 Hz, 4 Hz	30 Hz, 7 Hz	1, 0.5	0.5, 0.5	200 Hz	10 s

Sinai-Entropie (Maß für die Information pro Zeiteinheit) abgeleitet und ist ein Maß für die Ordnung in einer Zahlenfolge zur Quantifizierung der Regularität oder Gleichmäßigkeit eines Signals [Thakor und Tong 2004]. Dabei wird die Vorhersagbarkeit aufeinanderfolgender Amplitudenwerte eines Signals, basierend auf der Kenntnis der vorangegangenen Amplitudenwerte, geschätzt. Je unregelmäßiger das Signal (hier EEG-Signal) ist, desto größer ist der Wert der ApEn [Bruhn u. a. 2000a,b; Dressler u. a. 2002; Lehmann u. a. 2001; Richman und Moorman 2000]. Die ApEn setzt ein Signal voraus, das eine geringe Komplexität aufweist, die von einem niedrig dimensionalen System generiert wurde [Jordan u. a. 2006a, 2007b].

Die Lempel-Ziv Komplexität (*engl.* Lempel-Ziv complexity, LZC) ist ebenfalls ein Maß zur Quantifizierung der Signalregularität durch die Beurteilung der Folge der Nulldurchgänge im Signal [Lempel und Ziv 1976]. Zur Berechnung dieses EEG-Signal-Parameters wird ein EEG-Signal-Segment der Länge  $L$  zunächst Sample-weise in eine Folge  $v(t)$  von Nullen und Einsen transformiert. Dabei stellt  $S(t)$  den Amplitudenwert des  $t$ ten Samples dar.  $N_S$  gibt die Anzahl der Sample des Signal-Segementes an. Anschließend wird die Anzahl  $C'(t)$  unterschiedlicher Untersequenzen bestimmt und das Ergebnis normiert [Jordan u. a. 2006a].

Die Permutationsentropie (PeEn) wurde 2002 von Bandt und Pompe [Bandt und Pompe 2002] eingeführt und beschreibt die Komplexität der Monotonie benachbarter Amplitudenwerte von Teilvektoren  $u(t)$  der festen Länge  $m$  Sample eines EEG-Signal-Segementes der Länge  $L$  mit  $N_S$  Sample. Die PeEn beschreibt die Entropie der Häufigkeitsverteilung von Permutationen  $\pi_k$  des Signal-Segementes und damit die Monotonie benachbarter Amplitudenwerte [Jordan u. a. 2007b].

Die Korrelationsdimension (*engl.* correlation dimension, CrDim) [Grassberger und Pro-

caccia 1984; Grassberger und Proccacia 1983] ist ein Dimensionsmaß für topologische Räume mit nicht ganzzahliger Dimension und lässt sich auf Zeitreihen übertragen. Die CrDim kann für die Unterscheidung verwendet werden, ob ein zugrunde liegendes System ein chaotisches oder ein zufälliges Verhalten aufweist. Die CrDim wird in der vorliegenden Arbeit auf ein EEG-Signal-Segment der Länge  $L$  angewendet, d. h. , es stehen keine mehrdimensionalen Vektoren, sondern  $N_S$  eindimensionale Amplitudenwerte  $S(t)$  des Signals zur Verfügung.

Der Skalierungskoeffizient [Heneghan und McDarby 2000] ist ein Maß dafür, ob dem Signal ein fraktales, d. h. selbstähnliches und damit deterministisches, oder ein zufälliges System zugrunde liegt. Wird in dem untersuchten Signal-Segment ein zum Zeitpunkt  $t$  erfasster Trend (in Form eines Amplitudenwertes) bis zum Zeitpunkt  $t + \Delta t$  fortgesetzt, so kann eine Vorhersage folgender Amplitudenwerte erfolgen (deterministisches System mit persistenter Charakteristik,  $SK > 2$ ). Liegt jedoch ein stochastisches System oder ein deterministisches System mit antipersistenter Charakteristik vor ( $0 < SK < 2$ ), kann keine Vorhersage getroffen werden. Die SK-Berechnung schätzt das Verhalten des Signals bezüglich Zeit und Amplitude, z.B. in Form der Steigung der Regressionsgeraden im doppelt logarithmisch aufgetragenen Leistungsspektrum des EEG-Signals [Hock u. a. 2007; Jordan u. a. 2007a].

Zur Erfassung des Burst-Suppression-Signalmusters wird der Signal-Parameter BSR (Burst-Suppression-Ratio) [Rampil 1998] verwendet, der das prozentuale Verhältnis zwischen der Dauer der Suppression-Phasen und der Dauer der dazwischen liegenden Burst-Phasen in einem EEG-Signal-Segment der Länge  $L$  angibt [Jordan u. a. 2006a; Ningler 2006].

Die Parametrisierung der nicht-linearen EEG-Signal-Parameter zeigt Tabelle E.3.

**Tabelle E.3:** Parametrisierung der nicht-linearen EEG-Signal-Parameter.

Signal-Parameter	$f_{\text{unten}}$	$f_{\text{oben}}$	$m$	$f_s$	$L$
ApEn	0.5 Hz	30 Hz	2	200 Hz	10 s
LZC	2 Hz	30 Hz	-	200 Hz	10 s
PeEn_a	0.5 Hz	30 Hz	3	25 Hz	10 s
PeEn_b	0.5 Hz	30 Hz	5	25 Hz	10 s
PeEn_c	0.5 Hz	30 Hz	5	50 Hz	10 s
PeEn_d	0.5 Hz	30 Hz	5	200 Hz	10 s
CrDim	8 Hz	20 Hz	-	200 Hz	10 s
SK_a	11 Hz	26 Hz	-	200 Hz	10 s
SK_b	11 Hz	30 Hz	-	200 Hz	10 s
BSR	-	-	-	200 Hz	30 s

## E.2 AEP-Signal-Parameter

Die Berechnung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten AEP-Signal-Parameter beruht auf der Wavelet-Transformation nach „Algorithmes à trous“ mit dem Daubechies 3 Wavelets (db3) und einer Signal-Erweiterung an den Rändern durch Auffüllen mit Nullen (*engl.* zero-padding, zpd). Nur die Detaillevels D3, D4, und D5 werden bei der Berechnung berücksichtigt. Die AEP-Signal-Parameter repräsentieren dabei hauptsächlich Eigenschaften der mittleren Latenzen des AEP-Signals (ca. 10. bis 100. Millisekunde des AEP-Signals). Die Berechnung der AEP-Signal-Parameter erfolgte mit MATLAB<sup>®</sup> (Version 6.5.0.180913a Release 13 mit Wavelet Toolbox Version 2.2, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA).

Insgesamt werden 56 AEP-Signal-Parameter aus fünf verschiedenen Kategorien (Kat.), teilweise mit Unterkategorien (Unterkat.), analysiert. Im Zeit-Frequenz-Bereich der AEP-Signale werden Wavelet-Koeffizienten (WK, Kategorie KA1), Signal-Energien basierend auf WK (Kategorie KA2), Amplituden und Latenzen der Minima und Maxima der WK (Kategorie KA3) und statistische Parameter der WK (Kategorie KA4) berechnet. Statistische AEP-Signal-Parameter, die über das retransformierte AEP-Signal im Zeitbereich berechnet werden, bilden die letzte Kategorie (Kategorie KA5). Tabelle E.4 fasst die Kategorisierung der AEP-Signal-Parameter unter Angabe der jeweiligen Kategorie, Unterkategorie und der Anzahl an zugehörigen Parametern zusammen.

Die AEP-Signal-Parameter aus Kategorie KA1 setzen sich aus 11 WK des Detaille-

**Tabelle E.4:** AEP-Signal-Parameter Kategorien.

Kat.	Unterkat.	Anzahl	Beschreibung Kat.	Beschreibung Unterkat.
KA1	D3	11	WK	des Detaillevels D3
KA1	D4	11	WK	des Detaillevels D4
KA2	D3	2	Signal-Energien mittels WK	des Detaillevels D3
KA2	D4	2	Signal-Energien mittels WK	des Detaillevels D4
KA3	D4AM	6	Amplituden der WK	des Detaillevels D4
KA3	D4LA	6	Latenzen der WK	des Detaillevels D4
KA3	D5AM	8	Amplituden der WK	des Detaillevels D5
KA3	D5LA	8	Latenzen der WK	des Detaillevels D5
KA4	D4	1	Statistische Parameter der WK	des Detaillevels D4
KA5	D3	1	Statistische Parameter des retransformierten AEP-Signals	des Detaillevels D3

vels D3 und 11 WK des Detaillevels D4 zusammen. Die Signal-Parameter-Bezeichnung „D3\_88“ bedeutet, dass es sich um den 88. WK des Detaillevels D4 handelt. Die Selektion dieser WK erfolgte in einer Untersuchung, die in [Luecke u. a. 2005] näher beschrieben ist.

Kategorie KA2 umfasst jeweils zwei verschiedene Signal-Energien  $E_{WK}$  basierend auf

WK aus den Detaillevels D3 und D4. Die Signal-Energie berechnet sich durch die Summe der quadrierten WK, wie in Gleichung (E.1) gezeigt wird. Dabei werden jeweils nur ausgewählte WK verwendet (siehe Tabelle E.5) [Luecke u. a. 2005].

$$E_{WK} = \sum_{i_{WK}=1}^{N_{WK}} WK_{i_{WK}}^2 \quad (\text{E.1})$$

**Tabelle E.5:** Parametrisierung der AEP-Signal-Parameter (Signal-Energien basierend auf Wavelet-Koeffizienten).

Signal-Parameter	Wavelet-Koeffizienten
D3EWK_a	D3_24, D3_32, D3_34 bis D3_40, D3_88 D3_136
D3EWK_b	D3_31 bis D3_131
D4EWK_a	D4_46 bis D4_48, D4_55 bis D4_58, D4_64, D4_66, D4_80, D4_96
D4EWK_b	D4_39 bis D4_164

Bei den Kategorien KA3 und KA4 werden die WK hintereinander gesetzt und wie ein Signal im Zeitbereich zur Berechnung der Amplituden, Latenzen und der statistischen Parameter betrachtet. Bei KA3 werden nur die ersten drei Minima und Maxima der WK aus Detaillevel D4 nach dem 33. WK (insgesamt 12 Signal-Parameter) und die ersten vier Minima und Maxima der WK aus D5 nach dem 56. WK (insgesamt 16 Signal-Parameter) berücksichtigt. Daraus abgeleitet ergibt sich z. B. der Signal-Parameter-Name „D4WKMax1Amp“ für die Amplitude des ersten Maximums der WK des Detaillevels D4.

Der Signal-Parameter „D4WKDeriv2Var“ gehört als einziger Signal-Parameter zur Kategorie KA4 und wird als Varianz der zweiten Ableitung der WK des Detaillevels D4 berechnet. Dieser Signal-Parameter wird in [Luecke u. a. 2005] als signifikanter AEP-Signal-Parameter beschrieben. Die Berechnung der ersten und zweiten Ableitung ( $s'_{WK}(i_{WK})$  und  $s''_{WK}(i_{WK})$ ) des „Signals“  $s_{WK}(i_{WK})$  (d. h. der Abfolge von WK) wird in den Gleichungen (E.2) bis (E.4) beschrieben. Dabei ist  $N_{WK}$  die Anzahl der zur Verfügung stehenden WK und  $f_S$  die Abtastfrequenz, mit der das EEG digitalisiert wurde.

$$\Delta t = \frac{1}{f_S} \quad (\text{E.2})$$

$$\begin{aligned}
s'_{WK}(i_{WK}) &= \frac{1}{2 \cdot \Delta t} \cdot (s_{WK}(i_{WK} + 1) - s_{WK}(i_{WK} - 1)) \\
&\quad \text{für } i_{WK} = 2, 3, \dots, (N_{WK} - 1) \\
s'_{WK}(1) &= \frac{1}{\Delta t} \cdot (s_{WK}(2) - s_{WK}(1)) \\
s'_{WK}(N_{WK}) &= \frac{1}{\Delta t} \cdot (s_{WK}(N_{WK}) - s_{WK}(N_{WK} - 1))
\end{aligned} \tag{E.3}$$

$$\begin{aligned}
s''_{WK}(i_{WK}) &= \frac{1}{2 \cdot \Delta t} \cdot (s'_{WK}(i_{WK} + 1) - s'_{WK}(i_{WK} - 1)) \\
&\quad \text{für } i_{WK} = 2, 3, \dots, (N_{WK} - 1) \\
s''_{WK}(1) &= \frac{1}{\Delta t} \cdot (s'_{WK}(2) - s'_{WK}(1)) \\
s''_{WK}(N_{WK}) &= \frac{1}{\Delta t} \cdot (s'_{WK}(N_{WK}) - s'_{WK}(N_{WK} - 1))
\end{aligned} \tag{E.4}$$

Die Varianz  $Var$  eines beliebigen Signals  $x(i)$  erhält man wie in Gleichung (E.5) gezeigt. Für die Berechnung des AEP-Signal-Parameters „D4WKDeriv2Var“ gilt  $x(i) = s''_{WK}(i_{WK})$ ,  $i = i_{WK}$  und  $N = N_{WK}$ .

$$Var = \frac{1}{N - 1} \cdot \sum_{i=1}^N \left( x(i) - \left( \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x(i) \right) \right)^2 \tag{E.5}$$

Der statistische AEP-Signal-Parameter aus dem Zeitbereich (KA5) „D3SigMaxAbsAmp“ beschreibt die maximale absolute Amplitude des retransformierten AEP-Signals des Detaillevels D3, wobei nur der Zeitraum von der 24. bis zur 120. Millisekunde betrachtet wird. Auch dieser Signal-Parameter gilt als signifikant laut [Luecke u. a. 2005].

Eine vollständige Auflistung aller AEP-Signal-Parameter, die in der vorliegenden Arbeit verwendet werden, ist in Tabelle E.6 auf Seite 144 gegeben. Bei den wichtigsten WK ist neben der Bezeichnung bei Verwendung des „Algorithmme à trous“ (z. B. „D3\_88“) auch die Bezeichnung bei Verwendung der diskreten Wavelet-Transformation (z. B. „DWT\_D3\_11“) angegeben.

### E.3 AEP- und EEG-Signal-Parameter-Gruppen

In der vorliegenden Arbeit werden 56 AEP- und 16 EEG-Signal-Parameter eingesetzt und untersucht (vgl. Tabelle E.6). Neben einer Bewertung, wie gut jeder einzelne dieser Signal-Parameter die gewünschten Indikator-Eigenschaften erfüllt, werden auch „Narkosetiefe“-Indikatoren untersucht, die mehrere dieser Signal-Parameter kombinieren. Tabelle E.6 stellt dar, in welchen Gruppen die Signal-Parameter zusammengefasst werden. Die Beschreibung der Gruppen ist Kapitel 6.4 zu entnehmen.

Tabelle E.6: AEP- und EEG-Signal-Parameter-Gruppen.

Nr.	Signal-Parameter	AEP/EEG	Kat.	Unterkat.	G1	G2	G3	G4	G5
1	D3_24 = DWT_D3_3	AEP	KA1	D3	x				
2	D3_32 = DWT_D3_4	AEP	KA1	D3	x				
3	D3_34	AEP	KA1	D3	x				
4	D3_35	AEP	KA1	D3	x				
5	D3_36	AEP	KA1	D3	x				
6	D3_37	AEP	KA1	D3	x				
7	D3_38	AEP	KA1	D3	x				
8	D3_39	AEP	KA1	D3	x				
9	D3_40 = DWT_D3_5	AEP	KA1	D3	x				
10	D3_88 = DWT_D3_11	AEP	KA1	D3	x				
11	D3_136 = DWT_D3_17	AEP	KA1	D3	x				
12	D4_46	AEP	KA1	D4	x				
13	D4_47	AEP	KA1	D4	x				
14	D4_48 = DWT_D4_3	AEP	KA1	D4	x				
15	D4_55	AEP	KA1	D4	x				
16	D4_56	AEP	KA1	D4	x				
17	D4_57	AEP	KA1	D4	x				
18	D4_58	AEP	KA1	D4	x				
19	D4_64 = DWT_D4_4	AEP	KA1	D4	x				
20	D4_66	AEP	KA1	D4	x				
21	D4_80 = DWT_D4_5	AEP	KA1	D4	x				
22	D4_96 = DWT_D4_6	AEP	KA1	D4	x				
23	D3EWK_a	AEP	KA2	D3	x				
24	D3EWK_b	AEP	KA2	D3	x				
25	D4EWK_a	AEP	KA2	D4	x				
26	D4EWK_b	AEP	KA2	D4	x				
27	D4WKMax1Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
28	D4WKMax2Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
29	D4WKMax3Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
30	D4WKMin1Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
31	D4WKMin2Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
32	D4WKMin3Amp	AEP	KA3	D4AM	x				
33	D4WKMax1Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
34	D4WKMax2Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
35	D4WKMax3Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
36	D4WKMin1Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
37	D4WKMin2Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
38	D4WKMin3Lat	AEP	KA3	D4LA	x				
39	D5WKMax1Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
40	D5WKMax2Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
41	D5WKMax3Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
42	D5WKMax4Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
43	D5WKMin1Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
44	D5WKMin2Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
45	D5WKMin3Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
46	D5WKMin4Amp	AEP	KA3	D5AM	x				
47	D5WKMax1Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
48	D5WKMax2Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
49	D5WKMax3Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
50	D5WKMax4Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
51	D5WKMin1Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
52	D5WKMin2Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
53	D5WKMin3Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
54	D5WKMin4Lat	AEP	KA3	D5LA	x				
55	D4WKDeriv2Var	AEP	KA4	D4	x				

56	D3SigMaxAbsAmp	AEP	KA5	D3	x				
57	SEn	EEG	KE1	SEn		x			x
58	qP	EEG	KE1	qP		x			x
59	WSMF_a	EEG	KE1	WSMF		x			x
60	WSMF_b	EEG	KE1	WSMF		x			x
61	qWSMF_a	EEG	KE1	qWSMF		x			x
62	qWSMF_b	EEG	KE1	qWSMF		x			x
63	ApEn	EEG	KE2	ApEn			x		x
64	LZC	EEG	KE2	LZc			x		x
65	PeEn_a	EEG	KE2	PeEn				x	
66	PeEn_b	EEG	KE2	PeEn				x	
67	PeEn_c	EEG	KE2	PeEn				x	
68	PeEn_d	EEG	KE2	PeEn			x	x	x
69	CrDim	EEG	KE2	CrDim			x		x
70	SK_a	EEG	KE2	SK			x		x
71	SK_b	EEG	KE2	SK			x		x
72	BSR	EEG	KE2	BSR			x		x

#### E.4 EEG- und AEP-Signal-Parameter-Kombinationen

Zum Vergleich werden in der vorliegenden Arbeit auch Signal-Parameter-Kombinationen verwendet, die im Rahmen der Forschungskoperation entwickelt wurden.

##### *Minimales Modell*

Durch eine multivariate, logistische Regression werden zwei EEG- und zwei AEP-Signal-Parameter zu einem „Narkosetiefe“-Indikator - dem sogenannten „Minimalen Modell“ - kombiniert. Die beiden EEG-Signal-Parameter sind WSMF (8-30 Hz) und ApEn. Zu den beiden AEP-Signal-Parametern zählen die Wavelet-Koeffizienten D3\_11 und D4\_5 (DWT, Daubechies 3 Wavelet, Detaillevel 3, Stufe 11: D3\_11 und Detaillevel 4, Stufe 5: D4\_5). Bei Verwendung des „Algorithmme à trous“ lauten diese beiden Koeffizienten D3\_88 bzw. D4\_80.

Das „Minimale Modell“ wurde basierend auf EEG- und AEP-Signalen der POMAEP-Studie unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit (Handdrücken als Reaktion auf verbale Aufforderung) und Bewusstlosigkeit bzw. vice versa entwickelt und ermöglicht eine Unterscheidung der Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ [Schneider u. a. 2005a].

Die Koeffizienten der logistischen Regression des Modells wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet, um das „Minimale Modell“ auch für neue klinische Studien zu berechnen. Das in [Schneider u. a. 2005a] beschriebene Training des „Minimalen Modells“ erfolgte jedoch auf einer anderen Konfiguration der Signalverarbeitung als in der vorliegenden Arbeit. EEG-Signal-Parameter wurden basierend auf EEG-Signal-Segmenten

von 8 s Länge nach einer vorherigen, digitalen 30 Hz-Tiefpass-Filterung berechnet. Daher handelt es sich bei dem hier verwendeten Modell nicht exakt um das in [Schneider u. a. 2005a] beschriebene „Minimale Modell“.

#### *Fuzzy-Logik-Index (FL-Index)*

Anhand der Daten der EEGEPStufen-Studie (siehe Kapitel 5.4.1) wurde der Fuzzy-Logik-Index (FL-Index) [Hock u. a. 2006] basierend auf den EEG-Signal-Parametern ApEn, WSMF (0-30 Hz) und BSR (siehe Anhang E.1) sowie den AEP-Signal-Parametern D4WKMax1Amp und D3SigMaxAbsAmp (siehe Anhang E.2) entwickelt. Für die vier Narkose-Phasen „bewusstlos“, „BSUPP“, „inter1“ und „inter2“ wurde jeweils mittels einer Histogramm-Analyse für jeden der Signal-Parameter ein entsprechender Wertebereich festgelegt. Über ein Fuzzy-Logik-System nach Mamdani wurden die auf Expertenwissen basierenden Regeln der Signal-Parameter kombiniert. Der kontinuierliche Wertebereich des FL-Indexes zwischen 0 und 100 wurde durch Defuzzifizierung bestimmt.

#### *Takagi-Sugeno-Kang Fuzzy-Index (TSKF-Index)*

Der Takagi-Sugeno-Kang Fuzzy-Index (TSKF-Index) [Hensel u. a. 2006] wurde anhand der Daten der POMAEP- und der EEGEPStufen-Studie (siehe Kapitel 5.4.1) entwickelt. Dabei wurden Signale unmittelbar am Übergang zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit und vice versa sowie verschiedene Narkose-Phasen zwischen Bewusstlosigkeit und Burst-Suppression verwendet. Der dimensionslose Index hat einen Wertebereich von 0 bis 100 und bildet damit tiefe Narkose bis Wachheit ab.

Der Index basiert auf denselben EEG- und AEP-Signal-Parametern wie der FL-Index (siehe oben). Das TSKF-Modell erster Ordnung bildet die Signal-Parameter-Werte verschiedener Narkose-Phasen auf definierte Werte des Wertebereichs ab. Die Abbildung wurde in einem überwachten Lernverfahren durch ein adaptives Neuro-Fuzzy-Inferenz-System (*engl.* adaptive neuro fuzzy inference system, ANFIS) mit Rückführung bestimmt.

#### *Rough Set Fuzzy-Index (RSF-Index)*

Der Rough Set Fuzzy-Index (RSF-Index) [Ningler u. a. 2006] wurde analog zum FL-Index auf der EEGEPStufen-Studie und den Signal-Parametern ApEn, WSMF (0-30 Hz), BSR, D4WKMax1Amp und D3SigMaxAbsAmp entwickelt. Mit Hilfe der Rough Set Theorie (RST) bzw. einer Erweiterung der RST - de Variable Precision Rough Set Modells (VPRSM) - erfolgte eine automatische Regelgenerierung, die anhand der Signal-Parameter-Werte Regeln zur Bestimmung der „Narkosetiefe“ festlegt. Diese Regeln wurden dann durch ein Fuzzy-Inferenz-System zu einem Index kombiniert.



## F Tabellen zu den Ergebnissen der Indikator-Entwicklung

In diesem Kapitel werden die Trainings-Ergebnisse der besten SVM- und der KPCA-Indikatoren dargestellt.

### F.1 Ergebnisse des SVM-Trainings

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des SVM-Trainings der beiden SVM-Modelle, die bei der Indikator-Beurteilung die besten Ergebnisse erzielt haben (siehe Kapitel 6.4.2). Die beiden Modelle basieren auf einer RBF-Kern-Funktion und der Signal-Parameter-Gruppe G1 bzw. G15.

Angegeben sind die (Re)Sensitivität (*ReSens*), (Re)Spezifität (*ReSpez*) und die Reklassifikationsrate (*ReCR*) in Prozent sowie die Kern-Parametern ( $\gamma$ , *deg*, *C*) und die Anzahl an Support-Vektoren (*#SV*) für die Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“.

Es handelt sich bei beiden SVM um relativ „weiche“ SVM, die beim Training auch Ausreißer zugelassen haben. Die Anzahl der ausgewählten SV für die beiden Narkose-Phasen „wach“ und „bewusstlos“ ist bei beiden SVM nahezu gleich, obwohl der zugrunde liegende Trainings-Datensatz (vgl. Kapitel 5.4.1) sehr unausgewogen ist. Für die Narkose-Phase „wach“ wurden 59% bzw. 69% der Signale als SV ausgewählt, während nur 34% bzw. 41% der Signale der Phase „bewusstlos“ als SV dienen. Ein Vergleich der Trainings- und Test-Ergebnisse (vgl. Tabellen 6.7 und 6.8 auf Seite 103) zeigt, dass die Sensitivität bei der Klassifikation des Test-Datensatzes um 5% bis 10% besser ist als bei der Reklassifikation des Trainings-Datensatzes. Bei Betrachtung der Spezifität jedoch werden anhand des Test-Datensatzes schlechtere Ergebnisse als im Training erzielt. Diese Verschiebung unterstützt ein wichtiges Ziel des Narkosemonitorings: die sichere Erkennung intraoperativer Wachheit.

**Tabelle F.1:** Trainings-Ergebnisse für die SVM-Modelle G1RBF und G15RBF.

SVM-Modell	<i>ReSens</i>	<i>ReSpez</i>	<i>ReCR</i>	$\gamma$	<i>deg</i>	<i>C</i>	<i>#SV</i>	
							wach	bew
SVM_G1RBF	85.00	93.50	90.35	0.287170000	-	3.031	106	101
SVM_G15RBF	84.40	90.90	88.50	0.082469000	-	0.660	125	124

## F.2 Ergebnisse des KPCA-Trainings

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Trainings-Ergebnisse der besten KPCA-Modelle, die bei der Indikator-Beurteilung bestimmt wurden (siehe Kapitel 6.4.4). Anhand der ersten Hauptkomponente (PC1) wurden die Signal-Parameter-Gruppe G1 mit RBF-Kern-Funktion und die Gruppe G4 mit linearer Kern-Funktion als beste KPCA-Indikatoren ausgewählt. Bei Betrachtung der Ergebnisse der zweiten Hauptkomponente (PC2) erzielten die Signal-Parameter-Gruppe G5 mit linearer Kern-Funktion und die Gruppe G12 mit polynomialer Kern-Funktion zweiter Ordnung die besten Ergebnisse.

Neben der (Re)Sensitivität (*ReSens*), der (Re)Spezifität (*ReSpez*) und dem (Re)Youden-Index (*ReYouI*) sind auch der Schwellenwert (Schwelle) und das inverse oder nicht-inverse Verhalten (*inv*) des Indikators angegeben. Des Weiteren stellt die Tabelle den Kern-Parameter  $\gamma$  (nur bei einer RBF-Kern-Funktion) sowie die Anzahl der Eigenvektoren (*#EV*) und den Eigenwert (EW) des jeweiligen KPCA-Modelles dar. Der Eigenwert beschreibt den Anteil der im gesamten Trainings-Datensatz enthaltenen Varianz der jeweiligen Hauptkomponente, d. h. des jeweiligen Indikators. Die (Re)Sensitivität, die (Re)Spezifität und der Eigenwert sind in Prozent angegeben.

**Tabelle F.2:** Trainings-Ergebnisse für die KPCA-Modelle G1RBF und G4Lin (PC1) sowie G5Lin und G12Poly2 (PC2).

KPCA-Modell	PC	<i>Re– Sens</i>	<i>Re– Spez</i>	<i>Re– YouI</i>	Schwelle	<i>inv</i>	$\gamma$	<i>#EV</i>	EW
KPCA_G1RBF	PC1	91.67	74.27	0.66	0.04491	1	0.094732	486	15.90
KPCA_G4Lin	PC1	80.36	77.38	0.58	0.026548	0	-	4	70.74
KPCA_G5Lin	PC2	77.38	86.56	0.64	-0.22537	1	-	13	30.64
KPCA_G12Poly2	PC2	80.56	84.36	0.65	0.027942	1	0.0078125	486	9.12

Bei Betrachtung dieser Trainings-Ergebnisse bzw. dieser Modell-Eigenschaften ist zu erkennen, dass bei einer KPCA-Analyse, die - unter anderem - auf AEP-Signal-Parametern beruht, eine sehr hohe Anzahl an Eigenvektoren berechnet wird. Bei den beiden rein EEG-basierten KPCA-Analysen ergeben sich dagegen nur 4 bzw. 13 Eigenvektoren, wobei die ersten beiden dieser Hauptkomponenten bis zu 70% der Varianz abbilden. Bei einem Vergleich der Trainings-Ergebnisse mit den Test-Ergebnissen zeigen die KPCA-Indikatoren in der Sensitivität Unterschiede zwischen -6% und +5%, in der Spezifität zwischen -7% und +3%. Anders als bei den SVM-Ergebnissen (siehe Kapitel F.1) lässt sich für die Anwendung der KPCA-Indikatoren auf den Test-Datensatz also kein einheitlicher Trend - z. B. hin zu einer besseren Sensitivität - beschreiben.

## Literaturverzeichnis

- [Acir und Güzelis 2004] ACIR, N. ; GÜZELIS, C.: Evolutionary and Knowledge-Based Systems - An Application of Support Vector Machine in Bioinformatics - Automated Recognition of Epileptiform Patterns in EEG Using SVM Classifier Designed by a Perturbation Model. In: *Lecture Notes in Computer Science. International Conference on Advances in Information Systems (ADVISA '04)* 3261 (2004), S. 462–471
- [Alty u. a. 2003] ALTY, S.R. ; MILLASSEAU, S.C. ; CHOWIENCZYK, P.J. ; JAKOBSON, A.: Cardiovascular Disease Prediction using Support Vector Machines. In: *Circuits and Systems. Proceedings of the 46th IEEE International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS '03), Cairo, Egypt* 1 (2003), S. 376–379
- [Arenbeck 2005] ARENBECK, H.: *Entwicklung eines Systems zur automatischen Verifikation akustisch evozierter Potentiale für das Narkosetiefenmonitoring*, Universität Duisburg-Essen, Projektarbeit, 2005
- [Arenbeck u. a. 2004] ARENBECK, H. ; SCHNEIDER, G. ; KOCHS, E.F. ; STOCKMANN, G.: Automatische Verifikation akustisch evozierter Potentiale für das Narkosemonitoring unter besonderer Berücksichtigung artefaktbehafteter Signale. In: *Biomedizinische Technik* 49 (2004), Nr. 2, S. 308–309
- [Aunon u. a. 1981] AUNON, J.I. ; MCGILLEM, C.D. ; CHILDERS, D.G.: Signal Processing in Evoked Potential Research: Averaging and Modeling. In: *CRC Critical Reviews in Bioengineering* 5 (1981), Nr. 4, S. 323–367
- [Baeni 2005] BAENI, W.: *Wavelets. Eine Einführung für Ingenieure*. 2. Auflage. München, Wien : Oldenbourg, 2005. – ISBN 3486577069
- [Bandt und Pompe 2002] BANDT, C. ; POMPE, B.: Permutation Entropy - A Natural Complexity Measure for Time Series. In: *Physical Review Letters* 88 (2002), Nr. 17, S. 174102–174105
- [Bartnik u. a. 1992] BARTNIK, E.A. ; BLINOWSKA, K.J. ; DURKA, P.J.: Single Evoked Potential Reconstruction by Means of Wavelet Transform. In: *Biological Cybernetics* 67 (1992), Nr. 2, S. 175–181

- [Bischoff und Schmidt 2006] BISCHOFF, P. ; SCHMIDT, G.N.: Akustisch evozierte Potentiale - Grundlagen. In: WILHELM, W. (Hrsg.) ; BRUHN, J. (Hrsg.) ; KREUER, S. (Hrsg.): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, S. 64–80
- [Blum u. a. 2006] BLUM, J. ; SCHNEIDER, G. ; KOCHS, E.F. ; MCS-GROUP\*\*:  
Assessment of EEG Complexity Parameters for the Separation of Consciousness from Unconsciousness. In: *Anesthesiology* 105 (2006), S. A1026
- [Bousquet und Perez-Cruz 2003] BOUSQUET, O. ; PEREZ-CRUZ, F.: Kernel Methods and Their Applications to Signal Processing. In: *IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing (ICASSP '03)*. Hong Kong, 2003, S. 860–863
- [Breckenridge und Aitkenhead 1981] BRECKENRIDGE, J.L. ; AITKENHEAD, A.R.: Isolated Forearm Technique for Detection of Wakefulness during General Anesthesia. In: *British Journal of Anaesthesia* 53 (1981), Nr. 6, S. 665–666
- [Bruhn u. a. 2000a] BRUHN, J. ; ROEPCKE, H. ; HOEFT, A.: Approximate Entropy as an Electroencephalographic Measure of Anesthetic Drug Effect during Desflurane Anesthesia. In: *Anesthesiology* 92 (2000), Nr. 3, S. 715–726
- [Bruhn u. a. 2000b] BRUHN, J. ; ROEPCKE, H. ; REHBERG, B. ; BOUILLON, T. ; HOEFT, A.: Electroencephalogram Approximate Entropy Correctly Classifies the Occurrence of Burst Suppression Pattern as Increasing Anesthetic Drug Effect. In: *Anesthesiology* 93 (2000), Nr. 4, S. 981–985
- [Burges 1998] BURGES, C.J.C.: A tutorial on Support Vector Machines for pattern recognition. In: *Data Mining and Knowledge Discovery* 2 (1998), S. 121–167
- [Chang und Lin 2004] CHANG, C.-C. ; LIN, C.-J.: *LIBSVM - A Library for Support Vector Machines*. 2004. – Version 2.7 (10. November 2004), Department of Computer Science, National Taiwan University, Taipei 106, Taiwan. – Internet: <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin>
- [Cheek 1962] CHEEK, D.B.: The Anaesthetized Patient can Hear and can Remember. In: *American Journal of Proctology* 13 (1962), S. 287–290
- [Cherkassky und Mulier 1998] CHERKASSKY, V. ; MULIER, F.: *Learning from data: Concepts, Theory, and Methods. Adaptive and Learning Systems for Signal Processing, Communications and Control Series*. New York : Wiley-Interscience, 1998. – ISBN 0471154938

- [Chernik u. a. 1990] CHERNIK, D.A. ; GILLINGS, D. ; LAINE, H. ; HENDLER, J. ; SILVER, J.M. ; DAVIDSON, A.B. ; SCHWAM, E.M. ; SIEGEL, J.L.: Validity and Reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with Intravenous Midazolam. In: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 10 (1990), Nr. 4, S. 244–251
- [Conforti und Guido 2005] CONFORTI, D. ; GUIDO, R.: Kernel-based Support Vector Machine Classifiers for early Detection of Myocardial Infarction. In: *Optimization Methods and Software* 20 (2005), Nr. 2-3, S. 395–407
- [Cortes und Vapnik 1995] CORTES, C. ; VAPNIK, V.: Support-Vector Networks. In: *Machine Learning* 20 (1995), Nr. 3, S. 273–297
- [Courtin u. a. 1950] COURTIN, R.F. ; BICKFORD, R.G. ; FAULCONER, A.Jr.: The classification and Significance of Electro-Encephalographic Patterns Produced by Nitrous Oxide-Ether Anesthesia during Surgical Operations. In: *Proceedings of the Staff Meeting of the Mayo Clinic* 25 (1950), Nr. 8, S. 197–206
- [Cover 1965] COVER, T.M.: Geometrical and Statistical Properties of Systems of Linear Inequalities with Application in Pattern Recognition. In: *IEEE Transactions on Electronic Computers* 14 (1965), Nr. 3, S. 326–334
- [Crawford u. a. 2005] CRAWFORD, B. ; MILLER, K. ; SHENOY, P. ; RAO, R.P.N.: Real-Time Classification of Electromyographic Signals for Robotic Control. In: *Proceedings of the National Conference on Artificial Intelligence* Bd. 2. Pittsburgh, Pennsylvania, USA, 2005, S. 523–528
- [Crisler u. a. 2004] CRISLER, S. ; ANCH, A. ; MORRISSEY, M. ; BARNETT, D.W.: Automated Sleep-Stage Scoring Using a Support Vector Machine. In: *Sleep. Abstract Supplement of Associated Professional Sleep Societies, Chicago, Illinois, USA* 27 (2004), S. A 368
- [Cristianini und Shawe-Taylor 2000] CRISTIANINI, N. ; SHAWE-TAYLOR, J.: *An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based methods*. Cambridge : Cambridge University Press, 2000. – ISBN 0521780195
- [Daunderer und Schwender 2001] DAUNDERER, M. ; SCHWENDER, D.: Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. In: *Der Anaesthetist* 50 (2001), S. 231–241
- [Davies u. a. 1996] DAVIES, F.W. ; MANTZARIDIS, H. ; KENNY, G.N.C. ; FISHER, A.C.: Middle Latency Auditory Evoked Potentials during Repeated Transitions from Consciousness to Unconsciousness. In: *Anaesthesia* 51 (1996), S. 107–113

- [Detsch und Kochs 1997] DETSCH, O. ; KOCHS, E.F.: Perioperatives Neuromonitoring. In: *Der Anaesthesist* 46 (1997), Nr. 11, S. 999–1014
- [Doi u. a. 1997] DOI, M. ; GAJRAJ, R.J. ; MANTZARIDIS, H. ; KENNY, G.N.C.: Relationship Between Calculated Blood Concentration of Propofol and Electrophysiological Variables during Emergence from Anaesthesia: Comparison of Bispectral Index, Spectral Edge Frequency, Median Frequency and Auditory Evoked Potential Index. In: *British Journal of Anaesthesia* 78 (1997), Nr. 2, S. 180–184
- [Dressler u. a. 2000] DRESSLER, O. ; SCHAEPEERS, G. ; STOCKMANN, G. ; NAHM, W. ; KOCHS, E.F.: Online- und Offline-Testplattform zur Entwicklung und Optimierung von Monitoringverfahren. In: *Biomedizinische Technik* 45 (2000), Nr. 1, S. 176–177
- [Dressler u. a. 2002] DRESSLER, O. ; SCHNEIDER, G. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Approximate Entropy von Narkose-EEG: Kompromiss zwischen Rechenzeit und klinischer Aussagekraft. In: *Biomedizinische Technik* 47 (2002), Nr. 1 Teil 2, S. 570–572
- [Dressler u. a. 2003] DRESSLER, O. ; SCHNEIDER, G. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Detection of Awareness: Performance of EEG Parameters. In: *Anesthesiology* 99 (2003), S. A325
- [Embrechts u. a. 2003] EMBRECHTS, M. ; SZYMANSKI, B. ; STERNICKEL, K. ; NAENNA, T. ; BRAGASPATHI, R.: Use of Machine Learning for Classification of Magneto-cardiograms. In: *Proceedings IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics (SMC '03)* Bd. 2. Washington, D.C., USA, 2003, S. 1400–1405
- [Enke u. a. 2005] ENKE, K. ; FLEMMING, A. ; HÜNDORF, H.-P. ; KNACKE, P.G. ; LIPP, R. ; RUPP, P.: *Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin 1. Grundlagen und Techniken*. 3. Auflage. Edewecht : Stumpf und Kossendey, 2005. – ISBN 3938179058
- [Evans u. a. 1983] EVANS, J.M. ; FRASER, A. ; WISE, C.C. ; DAVIES, W.L.: Computer Controlled Anaesthesia. In: PRAKASH, O. (Hrsg.): *Computing in Anesthesia and Intensive Care: Developments in Critical Care Medicine and Anaesthesiology*. Netherlands : Springer, 1983, S. 279–291
- [Fell u. a. 1996] FELL, J. ; ROESCHKE, J. ; MANN, K. ; SCHAEFFNER, C.: Discrimination of Sleep Stages: A Comparison between Spectral and Nonlinear EEG Measures. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 98 (1996), Nr. 5, S. 401–410

- [Gallinat 2005] GALLINAT, M.: *Entwicklung eines Tools zur benutzerdefinierten Extraktion akustisch evozierter Potentiale unter besonderer Berücksichtigung von Artefakten im spontanen Elektroenzephalogramm*, Universität Duisburg-Essen, Diplomarbeit, 2005
- [Garcia und Moreno 2004a] GARCIA, C. ; MORENO, J.A.: Application of Support Vector Clustering to the Visualization of Medical Images. In: *Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro* Bd. 2. Arlington, Virginia, USA, 2004, S. 1553–1556
- [Garcia und Moreno 2004b] GARCIA, C. ; MORENO, J.A.: Kernel Based Method for Segmentation and Modeling of Magnetic Resonance Images. In: *Advances in Artificial Intelligence (IBERAMIA '04)* Bd. 3315. Berlin, Heidelberg : Springer, 2004, S. 636–645
- [Gibbs u. a. 1937] GIBBS, F.A. ; GIBBS, E.L. ; LENNOX, W.G.: Effect on the Electroencephalogram of Certain Drugs which Influence Nervous Activity. In: *Archives of Internal Medicine* 60 (1937), S. 154–166
- [Graja und Boucher 2005] GRAJA, S. ; BOUCHER, J.M.: SVM Classification of Patients Prone to Atrial Fibrillation. In: *Proceedings of the 2005 IEEE International Workshop on Intelligent Signal Processing*. Faro, Portugal, 2005, S. 370–374
- [Grantham und Hameroff 1985] GRANTHAM, C.D. ; HAMEROFF, S.R.: Monitoring Anesthetic Depth. In: CASEY, D.B. (Hrsg.): *Monitoring in Anaesthesia and Critical Care Medicine*. New York : Chuchill Livingstone, 1985, S. 427–440
- [Grassberger und Procaccia 1984] GRASSBERGER, P. ; PROCACCIA, I.: Dimensions and Entropies of Strange Attractors from Fluctuating Dynamics Approach. In: *Physica D. Nonlinear Phenomena* 13 (1984), Nr. 1-2, S. 34–54
- [Grassberger und Proccacia 1983] GRASSBERGER, P. ; PROCCACIA, I.: Characterization of Strange Attractors. In: *Physical Review Letters* 50 (1983), Nr. 5, S. 346–349
- [Gueler und Kocer 2005a] GUELER, N.F. ; KOCER, S.: Classification of EMG Signals Using PCA and FFT. In: *Journal of Medical Systems* 29 (2005), Nr. 3, S. 241–250
- [Gueler und Kocer 2005b] GUELER, N.F. ; KOCER, S.: Use of Support Vector Machines and Neural Network in Diagnosis of Neuromuscular Disorders. In: *Journal of Medical Systems* 29 (2005), Nr. 3, S. 271–284
- [Hastie und Tibshirani 1998] HASTIE, T. ; TIBSHIRANI, R.: Classification by Pairwise Coupling. In: *The Annals of Statistics* 26 (1998), Nr. 2, S. 451–471

- [Hastie u. a. 2001] HASTIE, T. ; TIBSHIRANI, R. ; FRIEDMAN, J.: *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction*. New York : Springer-Verlag, 2001. – ISBN 0387952845
- [Haykin 1999] HAYKIN, S.: *Neural Networks. A Comprehensive Foundation*. 2. New Jersey : Prentice Hall, 1999. – ISBN 0132733501
- [Heneghan und McDarby 2000] HENEGHAN, C. ; MCDARBY, G.: Establishing the Relation Between Detrended Fluctuation Analysis and Power Spectral Density Analysis for Stochastic Process. In: *Physical Review E. Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics* 62 (2000), Nr. 5, S. 6103–6110
- [Henrion und Henrion 1995] HENRION, R. ; HENRION, G.: *Multivariate Datenanalyse. Methodik und Anwendung in der Chemie und verwandten Gebieten*. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1995. – ISBN 354058188X
- [Hensel u. a. 2006] HENSEL, T. ; STOCKMANN, G. ; JORDAN, D. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Entwicklung eines Takagi Sugeno Kang Fuzzy Modells für das Narkosemonitoring basierend auf EEG- und AEP-Parametern. In: *Proceedings der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik*. Zürich, Schweiz, 2006 (Biomedizinische Technik), S. P70
- [Hensel u. a. 2005] HENSEL, T. ; STOCKMANN, G. ; SCHNEIDER, G. ; LUECKE, D. ; KOCHS, E.F.: Detektion interoperativer Wachheit durch Kombination narkosespezifischer Parameter mittels Support Vektor Maschinen. In: *50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie*. Freiburg im Breisgau : Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 2005, S. Doc 05gmds511
- [Hock 2005] HOCK, A.: *Artifact Detection in EEG Signal adjusted to relevant Signal Processing Methods in Depth of Anesthesia Monitoring.*, Technische Universität München, Masterarbeit, 2005
- [Hock u. a. 2005a] HOCK, A. ; JORDAN, D. ; SCHNEIDER, G. ; JOCHUM, S. ; KOCHS, E.F.: Improvement of the Robustness of EEG Spectral Parameters Against Signal Artifacts. In: *Anesthesiology* 103 (2005), S. A53
- [Hock u. a. 2005b] HOCK, A. ; JORDAN, D. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Optimierung der EEG-Analyse zur Erkennung von Wachheit durch Elimination von Augenartefakten. In: *50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft*



- für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 12. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie.* Freiburg im Breisgau : Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 2005, S. Doc 05gmds515
- [Hock u. a. 2007] HOCK, A. ; JORDAN, D. ; STOCKMANN, G. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Skalierungskoeffizient zur Unterscheidung von Wachheit und Narkose an Daten einer Europäischen Multicenter-Studie. In: *to appear in Proceedings der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik.* Aachen, 2007 (Biomedizinische Technik)
- [Hock u. a. 2006] HOCK, A. ; STOCKMANN, G. ; HENSEL, T. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Kombination von EEG- und AEP-Parametern mit Fuzzy-Logik für das Narkosemonitoring. In: *Proceedings der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik.* Zürich, Schweiz, 2006 (Biomedizinische Technik), S. P71
- [Horn u. a. 2005] HORN, B. ; SCHNEIDER, G. ; JORDAN, D. ; NINGLER, M. ; KOCHS, E.: Monitoring der Narkosetiefe: Auswahl geeigneter EEG-Parameter. In: *34. Bayerische Anästhesietage 2004* Bd. 40. München, 2005, S. P11
- [Horn u. a. 2004a] HORN, B. ; SCHNEIDER, G. ; NINGLER, M. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Detection of Different Levels of Anaesthesia by EEG-Parameters. In: *British Journal of Anaesthesia. Proceedings of the 6th International Symposium of Memory and Awareness in Anaesthesia and Intensive Care (MAA6 2004).* Hull, UK 93 (2004), Nr. 3, S. 492P
- [Horn u. a. 2004b] HORN, B. ; SCHNEIDER, G. ; NINGLER, M. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Identification of EEG Parameters that can be used to Monitor the Full Range of Anesthesia. In: *Anesthesiology* 101 (2004), S. A329
- [Huang u. a. 1999] HUANG, J.W. ; LU, Y.-Y. ; NAYAK, A. ; ROY, R.J.: Depth of Anesthesia Estimation and Control. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46 (1999), Nr. 1, S. 71–81
- [Iurgel 2006] IURGEL, U.: *Automatic Media Monitoring Using Stochastic Pattern Recognition Techniques.*, Technische Universität München, Dissertation, 2006
- [Janssens und Hanrath 2000] JANSSENS, U. ; HANRATH, P.: Die geschichtliche Entwicklung des Monitoring als Methode der Intensivmedizin. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 37 (2000), Nr. 2, S. 100–112

- [Jensen u. a. 1996] JENSEN, E.W. ; LINDHOLM, P. ; HENNEBERG, S.W.: Autoregressive Modeling with Exogenous Input of Middle-Latency Auditory-Evoked Potentials to Measure Rapid Changes in Depth of Anesthesia. In: *Methods of Information in Medicine* 35 (1996), Nr. 3, S. 256–260
- [Jobert u. a. 1994] JOBERT, M. ; TISMER, C. ; POISEAU, E. ; SCHULZ, H.: Wavelets - A New Tool in Sleep Biosignal Analysis. In: *Journal of Sleep Research* 3 (1994), Nr. 4, S. 223–232
- [Jones und Konieczko 1986] JONES, J.G. ; KONIECZKO, K.: Hearing and Memory in Anaesthetised Patients. In: *British Medical Journal* 292 (1986), S. 1291–1293
- [Jordan u. a. 1995] JORDAN, C. ; WELLER, C. ; THORNTON, C. ; NEWTON, D.E.F.: Monitoring Evoked Potentials during Surgery to Assess the Level of Anaesthesia. In: *Journal of Medical Engineering and Technology* 19 (1995), Nr. 2-3, S. 77–79
- [Jordan u. a. 2007a] JORDAN, D. ; SCHNEIDER, G. ; BLUM, J. ; MCS-GROUP\*\* ; KOCHS, E.F.: Hurst Exponent Classifies Determinism in the EEG and Separates Consciousness from Unconsciousness. In: *Anesthesiology* 107 (2007), S. A805
- [Jordan u. a. 2006a] JORDAN, D. ; SCHNEIDER, G. ; HOCK, A. ; HENSEL, T. ; STOCKMANN, G. ; E.F., Kochs: EEG Parameters and their Combination as Indicators of Depth of Anaesthesia. In: *Biomedizinische Technik* 51 (2006), Nr. 2 Special Issue: Biosignal Processing, S. 89–94
- [Jordan u. a. 2006b] JORDAN, D. ; SCHNEIDER, G. ; KOCHS, E.F. ; MCS-GROUP\*\*: EEG Permutation Entropy Separates Consciousness from Unconsciousness during Anesthesia. In: *Anesthesiology* 105 (2006), S. A1551
- [Jordan u. a. 2007b] JORDAN, D. ; STOCKMANN, G. ; OMEROVICH, A. ; MCSGRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Ein neues Entropiemaß für das EEG-Narkosemonitoring. In: *to appear in Proceedings der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik*. Aachen, 2007 (Biomedizinische Technik)
- [Kenny u. a. 1993] KENNY, G.N.C. ; DAVIES, F.W. ; MANTZARIDIS, H. ; FISHER, A.C.: Transition Between Consciousness and Unconsciousness during Anesthesia. In: *Anesthesiology* 79 (1993), Nr. 3A, S. A330
- [Khadtare und Sahambi 2004] KHADTARE, M.S. ; SAHAMBHI, J.S.: Neural Networks and SVMs - ECG Arrhythmia Analysis by Multicategory Support Vector Machine. In: *Lecture Notes in Computer Science. Applied Computing, Second Asian Applied Computing Conference (AACC '04)* 3285 (2004), S. 100–107

- [Kochs u. a. 1996] KOCHS, E. ; KALKMAN, C.J. ; THORNTON, C. ; BISCHOFF, P. ; KUPPE, E. ; ABKE, J. ; STOCKMANN, G.: Classification of Inadequacy of Anesthesia by Spontaneous and Evoked Electroencephalogram using Neural Net and Wavelet Transformation. In: *Anesthesiology* 85 (1996), Nr. 3a, S. A471
- [Kochs und Schneider 2001] KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Kann die Narkosetiefe gemessen werden? In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)* 36 (2001), S. 661–663
- [Kochs u. a. 2001] KOCHS, E.F. ; STOCKMANN, G. ; THORNTON, C. ; NAHM, W. ; KALKMAN, C.J.: Wavelet Analysis of Middle Latency Auditory Evoked Responses: Calculation of an Index for Detection of Awareness during Propofol Administration. In: *Anesthesiology* 95 (2001), Nr. 5, S. 1141–1150
- [Konecny 2006] KONECNY, E.: *Studienbrief Medizintechnik*. Kaiserslautern : Universität Kaiserslautern, Zentrum für Fernstudien und universitäre Weiterbildung, 2006 (Fernstudium Medizinische Physik und Technik, Klinisches Ingenieurwesen)
- [Kramme 2007] KRAMME, R.: *Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. 3. Auflage. Heidelberg, Berlin : Springer, 2007. – ISBN 3540341021
- [Kucsera 2006] KUCSERA, D.: *Vergleich von Feature-Selektion-Methoden zur Integration in die Klassifikatoren-Entwicklung für das Narkosemonitoring basierend auf Support-Vektor-Maschinen*, Universität Duisburg-Essen, Diplomarbeit, 2006
- [Lee und Choi 2003] LEE, H. ; CHOI, S.: PCA+HMM+SVM for EEG Pattern Classification. In: *Proceedings of the 7th International Symposium on Signal Processing and its Applications (ISSPA '03)*. Paris, France, 2003, S. 541–544
- [Lehmann u. a. 2001] LEHMANN, A. ; THALER, E. ; BOLDT, J.: Ist es sinnvoll, die Narkosetiefe zu messen? Ein Versuch der Marktübersicht über die kommerziell erhältlichen Geräte zur Messung der Narkosetiefe. In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)* 36 (2001), S. 683–692
- [Lempel und Ziv 1976] LEMPEL, A. ; ZIV, J.: On the Complexity of Finite Sequences. In: *IEEE Transactions on Information Theory* 22 (1976), Nr. 1, S. 75–81
- [Leslie u. a. 2002] LESLIE, C. ; ESKIN, E. ; NOBLE, W.S.: The Spectrum Kernel: A String Kernel for SVM Protein Classification. In: *Proceedings of the 7. Pacific Symposium on Biocomputing (PSB '02)*. Lihue, Hawaii, 2002, S. 564–575
- [Lin u. a. 2003a] LIN, H.-T. ; LIN, C.-J. ; WENG, R.: A Note on Platt's Probabilistic Outputs for Support Vector Machines. In: *Neural Information Processing Systems 2003* (2003)

- [Lin u. a. 2003b] LIN, S. ; PATEL, S. ; DUNCAN, A. ; GOODWIN, L.: Using Decision Trees and Support Vector Machines to Classify Genes by Names. In: *Proceeding of the European Workshop on Data Mining and Text Mining for Bioinformatics*. Dubrovnik, Kroatien, 2003, S. 35–41
- [Lu u. a. 1997] LU, Y.-Y. ; HUANG, J.W. ; ROY, R.J.: Estimation of Depth of Anesthesia using the Midlatency Auditory Evoked Potentials by Means of Neural Network based Multiple Classifiersystem. In: *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* Bd. 3. Chicago, IL, USA, 1997, S. 1100–1103
- [Luecke u. a. 2005] LUECKE, D. ; SCHNEIDER, G. ; GALLINAT, M. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Determination of Significant Parameters from Auditory Evoked Potentials and their Combination for Assessment of Depth of Anaesthesia. In: *Biomedizinische Technik* 50 (2005), Nr. 1 Teil 1, S. 487–488
- [Luecke u. a. 2007a] LUECKE, D. ; STOCKMANN, G. ; GALLINAT, M. ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Auditory Evoked Potentials For the Assessment of Depth of Anaesthesia: Different Configurations of Artefact Detection Algorithms. In: *Biomedizinische Technik* 52 (2007), Nr. 1 Special Issue: Biosignal Processing (Teil 3), S. 90–95
- [Luecke u. a. 2006a] LUECKE, D. ; STOCKMANN, G. ; GALLINAT, M. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Klassifikation akustisch evozierter Potentiale durch Support-Vektor-Maschinen für das Narkosemonitoring. In: *Proceedings der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik*. Zürich, Schweiz, 2006 (Biomedizinische Technik), S. V122
- [Luecke u. a. 2006b] LUECKE, D. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Support-Vektor-Maschinen als Indikatoren für das neurophysiologische Narkosemonitoring. In: *Workshop Biosignalverarbeitung: Impulsgeber in der Biomedizinischen Technik - aktueller Stand, neue Entwicklungen und Tendenzen*. Potsdam, 2006
- [Luecke u. a. 2007b] LUECKE, D. ; STOCKMANN, G. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Kern-basierte Hauptkomponentenanalyse zur nicht-linearen Signal-Parameterextraktion für das Narkosemonitoring. In: *Proceedings der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) im VDE* Bd. 52. Aachen, 2007

- [Madler und Poeppel 1987] MADLER, C. ; POEPPPEL, E.: Auditory Evoked Potentials Indicate the Loss of Neuronal Oscillations during General Anaesthesia. In: *Naturwissenschaften* 74 (1987), Nr. 1, S. 42–43
- [Mainzer 1979] MAINZER, J.: Awareness, Muscle Relaxants and Balanced Anaesthesia. In: *Canadian Journal of Anesthesia* 26 (1979), Nr. 5, S. 386–393
- [Mantzaridis und Kenny 1997] MANTZARIDIS, H. ; KENNY, G.N.C.: Auditory Evoked Potential Index: A Quantitative Measure of Changes in Auditory Evoked Potentials during General Anaesthesia. In: *Anaesthesia* 52 (1997), Nr. 11, S. 1030–1036
- [Messner u. a. 2003] MESSNER, M. ; BEESE, U. ; ROMSTOECK, J. ; DINKEL, M. ; TSCHAIKOWSKY, K.: The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons. In: *Anesthesia and Analgesia* 97 (2003), S. 488–491
- [Moerman u. a. 1993] MOERMAN, N. ; BONKE, B. ; OOSTING, J.: Awareness and Recall during General Anesthesia. In: *Anesthesiology* 79 (1993), Nr. 3, S. 454–464
- [Morik u. a. 1999] MORIK, K. ; BROCKHAUSEN, P. ; JOACHIMS, T.: Combining Statistical Learning with a Knowledge-Based Approach - A Case Study in Intensive Care Monitoring. In: *Proceedings of the 16th International Conference on Machine Learning (ICML '99)*. Bled, Slowenien, 1999, S. 268–277
- [Mueller u. a. 2001] MUELLER, K.-R. ; MIKA, S. ; RAETSCH, G. ; TSUDA, K. ; SCHOELKOPF, B.: An introduction to kernel-based learning algorithms. In: *IEEE Transactions on Neural Networks* 12 (2001), Nr. 2, S. 181–201
- [Nahm u. a. 1998] NAHM, W. ; STOCKMANN, G. ; KONECNY, E. ; KALKMAN, C.J. ; THORNTON, C. ; BISCHOFF, P. ; KOCHS, E.F.: Interobserver-Variability for Evaluation of Middle Latency Auditory Evoked Potentials During Anesthesia. In: *Anesthesiology* 89 (1998), Nr. 3A, S. A942
- [Nahm u. a. 1999] NAHM, W. ; STOCKMANN, G. ; PETERSEN, J. ; GEHRING, H. ; KONECNY, E. ; KOCHS, H.-D. ; KOCHS, E.F.: Concept for an Intelligent Anaesthesia EEG Monitor. In: *Medical Informatics and the Internet in Medicine* 24 (1999), Nr. 1, S. 1–9
- [Nayak und Roy 1995] NAYAK, A. ; ROY, R.J.: Neural Networks for Predicting Depth of Anesthesia from Auditory Evoked Potentials: A Comparison of the Wavelet Transform with Autoregressive Modeling and Power Spectrum Feature Extraction Methods. In: *Proceedings of the IEEE Engineering in Medicine and Biology 17th Annual Conference and 21st Canadian Medical and Biological Engineering Conference* Bd. 1. Montreal, Canada, 1995, S. 797–798

- [Nayak und Roy 1998] NAYAK, A. ; ROY, R.J.: Anesthesia Control using Midlatency Auditory Evoked Potentials. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45 (1998), Nr. 4, S. 409–421
- [Neumahr u. a. 2005] NEUMAHN, S. ; JORDAN, D. ; KOCHS, E.F. ; HORN, B. ; SCHNEIDER, G.: Monitoring Anesthetic Effects: Approximate Entropy and Weighted Spectral Median Frequency - A New EEG Parameter. In: *Anesthesiology* 103 (2005), S. A60
- [Newton u. a. 1992] NEWTON, D.E.F. ; THORNTON, C. ; KONIECZKO, K.M. ; JORDAN, C. ; WEBSTER, N.R. ; LUFF, N.P. ; FRITH, C.D. ; DORE, C.J.: Auditory Evoked Response and Awareness: A Study in Volunteers at Sub-MAC Concentrations of Isoflurane. In: *British Journal of Anaesthesia* 69 (1992), Nr. 2, S. 122–129
- [Niemann 2003] NIEMANN, H.: *Klassifikation von Mustern*. 2. überarbeitete Auflage im Internet. Nürnberg : Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Mustererkennung, 2003
- [Ningler 2006] NINGLER, M.: *Fortschritt-Berichte Reihe 17: Biotechnik/Medizintechnik*. Bd. 264: *Rough Sets zur Klassifikation von Signalen am Beispiel des Narkosemonitorings*. Düsseldorf, München : VDI, 2006. – ISBN 9783183264179
- [Ningler u. a. 2006] NINGLER, M. ; JORDAN, D. ; STOCKMANN, G. ; HOCK, A. ; MCS-GRUPPE\* ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: Rough-Set-Theorie und Fuzzy Logik zur Kombination von EEG- und AEP-Parametern für das Narkosetiefen-Monitoring. In: *Proceedings der Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik*. Zürich, Schweiz, 2006 (Biomedizinische Technik), S. V123
- [Ningler u. a. 2002] NINGLER, M. ; SCHNEIDER, G. ; STOCKMANN, G. ; SCHAEPPERS, G. ; KOCHS, E.F.: Datenbank zur Unterstützung studienübergreifender Auswertungen von Signalen für das Narkosemonitoring. In: *Biomedizinische Technik* 47 (2002), Nr. 1 Teil 2, S. 550–553
- [Perez-Cruz 2004] PEREZ-CRUZ, O.: Kernel Methods and their Potential Use in Signal Processing. In: *IEEE Signal Processing Magazine* 21 (2004), Nr. 3, S. 57–65
- [Petersen u. a. 2000] PETERSEN, J. ; STOCKMANN, G. ; NAHM, W.: EEG Analysis for Assessment of Depth of Anaesthesia. In: SZCZEPANIAK, P.S. (Hrsg.) ; LISBOA, P.J.G. (Hrsg.) ; KACPRZYK, J. (Hrsg.): *Fuzzy Systems in Medicine. Studies in Fuzziness and Soft Computing* Bd. 41. Heidelberg : Physica-Verlag, 2000, S. 261–277

- [Platt 2000] PLATT, J.: Probabilistic Outputs for Support Vector Machines and Comparisons to Regularized Likelihood Methods. In: SMOLA, A. (Hrsg.) ; BARTLETT, P. (Hrsg.) ; SCHOELKOPF, B. (Hrsg.) ; SCHUURMANS, D. (Hrsg.): *Advances in Large Margin Classifiers*. Cambridge : MIT Press, 2000, S. 61–74
- [Pschyrembel 2002] PSCHYREMBEL, W.: *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*. 259. Berlin : de Gruyter, 2002. – ISBN 3110165228
- [Rampil 1998] RAMPIL, I.J.: A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. In: *Anesthesiology* 89 (1998), Nr. 4, S. 980–1002
- [Rampil u. a. 1980] RAMPIL, I.J. ; SASSE, F.J. ; SMITH, N.T. ; HOFF, B.H. ; FLEMING, D.C.: Spectral Edge Frequency - A New Correlate of Anesthetic Depth. In: *Anesthesiology* 53 (1980), Nr. 3, S. S12
- [Richman und Moorman 2000] RICHMAN, J.S. ; MOORMAN, J.R.: Physiological Time-Series Analysis using Approximate Entropy and Sample Entropy. In: *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 278 (2000), Nr. 6, S. H2039–H2049
- [Rompelman und Ross 1986] ROMPELMAN, O. ; ROSS, H.H.: Coherent Averaging Technique: A Tutorial Review, Part 1: Noise Reduction and the Equivalent Filter. In: *Journal of Biomedical Engineering* 8 (1986), S. 24–29
- [Rosenblatt 1958] ROSENBLATT, F.: The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization in the Brain. In: *Psychological Review* 65 (1958), Nr. 6, S. 386–408
- [Russell 1979] RUSSELL, I.F.: Auditory Perception under Anaesthesia. In: *Anaesthesia* 34 (1979), Nr. 2, S. 211
- [Russell 1993] RUSSELL, I.F.: Midazolam-Alfentanil: An Anaesthetic? An Investigation using the Isolated Forearm Technique. In: *British Journal of Anaesthesia* 70 (1993), Nr. 1, S. 42–46
- [Sandin u. a. 2000] SANDIN, R.H. ; ENLUND, G. ; SAMUELSSON, P. ; LENNMARKEN, C.: Awareness during Anaesthesia: A prospective Case Study. In: *The Lancet* 355 (2000), Nr. 9205, S. 707–711
- [Schaepers u. a. 2000] SCHAEPEERS, G. ; DRESSLER, O. ; STOCKMANN, G. ; NAHM, W. ; KOCHS, E.F.: Kriterien für die Wahl eines „optimalen“ Wavelets zur Analyse akustisch evozierter Potentiale. In: *Biomedizinische Technik* 45 (2000), Nr. 1, S. 178–179

- [Scheller u. a. 2005a] SCHELLER, B. ; SCHNEIDER, G. ; DAUNDERER, M. ; KOCHS, E.F. ; ZWISSLER, B.: High-frequency Components of Auditory Evoked Potentials Are Detected in Responsive but Not in Unconscious Patients. In: *Anesthesiology* 103 (2005), Nr. 5, S. 944–950
- [Scheller u. a. 2005b] SCHELLER, B. ; SCHNEIDER, G. ; DAUNDERER, M. ; KOCHS, E.F. ; ZWISSLER, B.: Hochfrequente Signalkomponenten sind beim wachen, nicht jedoch beim narkotisierten Patienten in akustisch evozierten Potentialen nachweisbar. In: *Abstractband des Deutschen Anästhesiekongresses*. München, 2005, S. PO–3–3.3
- [Schenk und Waack 2003] SCHENK, G. ; WAACK, S.: *Trennung von DNS-Sequenzen mit Support Vektor Maschinen*, Georg-August-Universität Göttingen, Zentrums für Informatik, Bachelorarbeit, 2003
- [Schmidt und Bischoff 2004] SCHMIDT, G.N. ; BISCHOFF, P.: Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)* 39 (2004), S. 33–63
- [Schmidt und Bischoff 2006] SCHMIDT, G.N. ; BISCHOFF, P.: EEG-Monoparameter. In: WILHELM, W. (Hrsg.) ; BRUHN, J. (Hrsg.) ; KREUER, S. (Hrsg.): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, S. 39–47
- [Schneider 2003] SCHNEIDER, G.: Intraoperative Wachheit. In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie (AINS)* 38 (2003), S. 75–84
- [Schneider u. a. 2005a] SCHNEIDER, G. ; HOLLWECK, R. ; NINGLER, M. ; STOCKMANN, G. ; KOCHS, E.F.: Detection of Consciousness by Electroencephalogram and Auditory Evoked Potentials. In: *Anesthesiology* 103 (2005), Nr. 5, S. 934–943
- [Schneider u. a. 2004a] SCHNEIDER, G. ; KOCHS, E.F. ; ARENBECK, H. ; GALLINAT, M. ; STOCKMANN, G.: Signal Verification of Middle Latency Auditory Evoked Potentials by Automated Detection of the Brainstem Response. In: *Anesthesiology* 101 (2004), Nr. 2, S. 321–326
- [Schneider u. a. 2006] SCHNEIDER, G. ; KOCHS, E.F. ; HOLLWECK, R. ; MCS-GROUP\*\*: Anesthesia Monitoring by a Combination of EEG and AEP - A Multi-center Study. In: *Anesthesiology* 105 (2006), S. A1553
- [Schneider u. a. 2004b] SCHNEIDER, G. ; NINGLER, M. ; STOCKMANN, G. ; NEBL, C. ; KOCHS, E.F.: EEG Parameters Detect Patients who are “Just Aware“ at Loss and Return of Consciousness. In: *British Journal of Anaesthesia. Proceedings of the 6th*



*International Symposium of Memory and Awareness in Anaesthesia and Intensive Care (MAA6 2004)*. Hull, UK 93 (2004), Nr. 3, S. 492P

- [Schneider u. a. 2004c] SCHNEIDER, G. ; NINGLER, M. ; STOCKMANN, G. ; NEBL, C. ; KOCHS, E.F.: EEG Parameters Separate Awareness from Unconsciousness at Loss and Return of Consciousness. In: *Anesthesiology* 101 (2004), S. A332
- [Schneider u. a. 2003] SCHNEIDER, G. ; STOCKMANN, G. ; ARENBECK, H. ; SCHAEPPERS, G. ; KOCHS, E.F.: Automated Signal Verification of Auditory Evoked Potentials by a Wavelet-Index. In: *Anesthesiology* 99 (2003), S. A341
- [Schneider u. a. 2005b] SCHNEIDER, G. ; STOCKMANN, G. ; HENSEL, T. ; LUECKE, D. ; KOCHS, E.F.: Separation between Different Levels of Anesthesia by a Combination of EEG and AEP-Parameters Based on Support Vector Machines. In: *Anesthesiology* 103 (2005), S. A64
- [Schoelkopf 1997] SCHOELKOPF, B.: *Support Vector Learning*. München : Oldenbourg Verlag, 1997 (Technische Universität Berlin, GMD-Bericht Nr. 287). – ISBN 3486246321
- [Schoelkopf u. a. 1999] SCHOELKOPF, B. ; MUELLER, K.-R. ; SMOLA, A.J.: Lernen mit Kernen. Support-Vektor-Methoden zur Analyse hochdimensionaler Daten. In: *Informatik Forschung und Entwicklung* 14 (1999), Nr. 3, S. 154–163
- [Schoelkopf und Smola 2002] SCHOELKOPF, B. ; SMOLA, A.J.: *Learning with Kernels. Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond*. Cambridge, Massachusetts : MIT Press, 2002. – ISBN 0262194759
- [Schoelkopf u. a. 1996] SCHOELKOPF, B. ; SMOLA, A.J. ; MUELLER, K.-R.: Nonlinear Component Analysis as a Kernel Eigenvalue Problem / Max Planck Institute for Biological Cybernetics. 1996. – Technical Report No. 44
- [Schoelkopf u. a. 1997] SCHOELKOPF, B. ; SMOLA, A.J. ; MUELLER, K.-R.: Kernel principal component analysis. In: *Lecture Notes in Computer Science. International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN '97)* 1327 (1997), S. 583–588
- [Schoelkopf u. a. 1998] SCHOELKOPF, B. ; SMOLA, A.J. ; MUELLER, K.-R.: Nonlinear Component Analysis as a Kernel Eigenvalue Problem. In: *Neural Computation* 10 (1998), Nr. 5, S. 1299–1319
- [Schoelkopf u. a. 2004] SCHOELKOPF, B. ; TSUDA, K. ; VERT, J.-P.: *Kernel Methods in Computational Biology. Computational Molecular Biology*. Cambridge, Massachusetts : MIT Press, 2004. – ISBN 0262195097

- [Schultz u. a. 2006] SCHULTZ, B. ; GROUVEN, U. ; BOKELMANN, B.: Technische Voraussetzungen. In: WILHELM, W. (Hrsg.) ; BRUHN, J. (Hrsg.) ; KREUER, S. (Hrsg.): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis*. 2. Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, S. 27–38
- [Schwender u. a. 1994] SCHWENDER, D. ; KAISER, A. ; KLASING, S. ; FABER-ZUELLIG, E. ; GOLLING, W. ; POEPEL, E. ; PETER, K.: Anästhesie mit Flunitrazepam/Fentanyl und Isofluran/Fentanyl. Unbewusste Wahrnehmung und akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz. In: *Anaesthesist* 43 (1994), Nr. 5, S. 289–297
- [Schwender u. a. 1993] SCHWENDER, D. ; KLASING, S. ; MADLER, C. ; POEPEL, E. ; PETER, K.: Depth of Anesthesia. Midlatency Auditory Evoked Potentials and Cognitive Function During General Anesthesia. In: *International Anesthesiology Clinics* 31 (1993), Nr. 4, S. 89–106
- [Sebel u. a. 1985] SEBEL, P.S. ; HENEGHAN, C.P. ; INGRAM, D.A.: Evoked Responses - A Neurophysiological Indicator of Depth of Anaesthesia? In: *British Journal of Anaesthesia* 57 (1985), Nr. 9, S. 841–842
- [Shawe-Taylor und Cristianini 2004] SHAWE-TAYLOR, J. ; CRISTIANINI, N.: *Kernel Method for Pattern Analysis*. Cambridge : Cambridge University Press, 2004. – ISBN 0521813972
- [Smith u. a. 1996] SMITH, W.D. ; DUTTON, R.C. ; SMITH, N.T.: Measuring the Performance of Anesthetic Depth Indicators. In: *Anesthesiology* 84 (1996), Nr. 1, S. 38–51
- [Stanski 1994] STANSKI, D.R.: Monitoring Depth of Anesthesia. In: MILLER, R.D. (Hrsg.): *Anesthesia* Bd. 33. 4. New York : Churchill Livingstone, 1994, S. 1127–1159
- [Stockmanns 2000] STOCKMANNS, G.: *Fortschritt-Berichte Reihe 17: Biotechnik/Medizintechnik*. Bd. 202: *Wavelet-Analyse zur Detektion von Zustandsänderungen*. Düsseldorf, Krefeld : VDI, 2000. – ISBN 3183202174
- [Stockmanns u. a. 1996] STOCKMANNS, G. ; ABKE, J. ; NAHM, W. ; KOCHS, H.-D.: Extraktion relevanter Parameter aus wavelet-transformierten akustisch evozierten Potentialen zur Bestimmung inadäquater Anästhesie mit Hilfe des Kohonen Netzes. In: *Biomedizinische Technik* 41 (1996), Nr. 1, S. 234–235
- [Stockmanns u. a. 2000] STOCKMANNS, G. ; KOCHS, E.F. ; NAHM, W. ; THORNTON, C. ; KALKMAN, C.J.: Automatic Analysis of Auditory Evoked Potentials by Means of Wavelet Analysis. In: JORDAN, C. (Hrsg.) ; VAUGHAN, D.J.A. (Hrsg.) ; NEWTON, D.E.F. (Hrsg.): *Proceedings of the Fourth International Symposium on Memory and*

- Awareness in Anaesthesia*. Harrow, UK : Imperial College School of Medicine, 2000, S. 117–131. – ISBN 1860942229
- [Stockmanns u. a. 1997] STOCKMANN, G. ; NAHM, W. ; PETERSEN, J. ; THORNTON, C. ; KOCHS, H.-D.: Wavelet-Analyse akustisch evozierter Potentiale während wiederholter Propofol-Sedierung. In: *Biomedizinische Technik* 42 (1997), S. 373–374
- [Stockmanns u. a. 2007] STOCKMANN, G. ; NINGLER, M. ; OMEROVIC, A. ; KOCHS, E.F. ; SCHNEIDER, G.: NeuMonD: A Tool for the Development of New Indicators of Anaesthetic Effect. In: *Biomedizinische Technik* 52 (2007), Nr. 1 Special Issue: Biosignal Processing (Teil 3), S. 96–101
- [Stockmanns u. a. 2004] STOCKMANN, G. ; SCHNEIDER, G. ; ARENBECK, H. ; KOCHS, E.F.: Anaesthesia Monitoring with Auditory Evoked Potentials: Signal Verification and Artefact Filtering. In: *British Journal of Anaesthesia. Proceedings of the 6th International Symposium of Memory and Awareness in Anaesthesia and Intensive Care (MAA6 2004)*. Hull, UK 93 (2004), Nr. 3, S. 487P–488P
- [Tatsumi u. a. 1995] TATSUMI, K. ; HIRAI, K. ; FURUYA, H. ; OKUDA, T.: Effects of Sevoflurane on the Middle Latency Auditory Evoked Response and the Electroencephalographic Power Spectrum. In: *Anesthesia and Analgesia* 80 (1995), Nr. 5, S. 940–943
- [Thakor und Tong 2004] THAKOR, N.V. ; TONG, S.: Advances in Quantitative Electroencephalogram Analysis Methods. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 6 (2004), S. 453–495
- [Thornton 1991] THORNTON, C.: Evoked Potentials in Anaesthesia. In: *European Journal of Anaesthesiology* 8 (1991), Nr. 2, S. 89–107
- [Thornton u. a. 1989] THORNTON, C. ; BARROWCLIFFE, M.P. ; K.M., Konieczko ; VENTHAM, P. ; DORE, C.J. ; D.E.F., Newton ; JONES, J.G.: The Auditory Evoked Response as an Indicator of Awareness. In: *British Journal of Anaesthesia* 63 (1989), S. 113–115
- [Thornton und Newton 1989] THORNTON, C. ; NEWTON, D.E.F.: The Auditory Evoked Response: A Measure of Depth of Anaesthesia. In: *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 3 (1989), Nr. 3, S. 559–585
- [Thornton und Sharpe 1998] THORNTON, C. ; SHARPE, R.M.: Evoked Responses in Anaesthesia. In: *British Journal of Anaesthesia* 81 (1998), Nr. 5, S. 771–781

- [Tunstall 1977] TUNSTALL, M.E.: Detecting Wakefulness during General Anaesthesia for Caesarean Section. In: *British Medical Journal* 1 (1977), Nr. 6072, S. 1321
- [Vapnik 1995] VAPNIK, V.N.: *The Nature of Statistical Learning Theory*. New York, Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1995. – ISBN 0387945598
- [Vapnik 1998] VAPNIK, V.N.: *Statistical Learning Theory. Adaptive and Learning Systems for Signal Processing, Communication, and Control*. New York, Chichester, Weinheim, Nrisbane, Singapore, Toronto : Wiley-Interscience, 1998. – ISBN 0471030031
- [Vapnik und Chervonenkis 1974] VAPNIK, V.N. ; CHERVONENKIS, A.: *Theory of Pattern Recognition [in Russisch, deutsche Übersetzung siehe Wapnik, W.; Tschervonenkis, A.]*. Moscow : Nauka, 1974
- [Wahba 1992] WAHBA, G.: Multivariate Function and Operator Estimation, Based on Smoothing Splines and Reproducing Kernels. In: CASDAGLI, M. (Hrsg.) ; EUBANK, S. (Hrsg.): *Nonlinear Modeling and Forecasting, SFI Studies in the Sciences of Complexity* Bd. 12, Addison-Wesley, 1992, S. 95–112
- [Wahba 1999] WAHBA, G.: Support Vector Machines, Reproducing Kernel Hilbert Spaces, and Randomized GACV. In: SCHOELKOPF, B. (Hrsg.) ; BURGESS, C.J.C. (Hrsg.) ; SMOLA, A.J. (Hrsg.): *Advances in Kernel Methods - Support Vector Learning*. Cambridge, Massachusetts : MIT Press, 1999, S. 69–88
- [Walter u. a. 2005] WALTER, C. ; KOCHS, E.F. ; GALLINAT, M. ; LUECKE, D. ; SCHNEIDER, G.: Automated AEP Analysis Separates Different Levels of Anesthesia – A Volunteer Study. In: *Anesthesiology* 103 (2005), S. A65
- [Wang u. a. 2006] WANG, H. ; HU, Z. ; ZHAO, Y.: Kernel Methods - Kernel Principal Component Analysis for Large Scale Data Set. In: *Transactions on computational systems biology* 4113 (2006), S. 745–756
- [Wapnik und Tschervonenkis 1979] WAPNIK, W. ; TSCHERVONENKIS, A.: *Theorie der Zeichenerkennung*. Berlin : Akademie-Verlag, 1979
- [Weston u. a. 2005] WESTON, J. ; ELISSEFF, A. ; BAKIR, G. ; SINZ, F.: *The Spider*. 2005. – Version 1.6 (26. Januar 2005), Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Tübingen. - Internet: <http://www.kyb.tuebingen.mpg.de/bs/people/spider/index.html>
- [Wilhelm 2006] WILHELM, W.: EEG-Veränderungen bei Allgemeinanästhesie. In: WILHELM, W. (Hrsg.) ; BRUHN, J. (Hrsg.) ; KREUER, S. (Hrsg.): *Überwachung der*

*Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. 2.* Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, S. 48–52

[Zschocke 2006] ZSCHOCKE, S.: Entstehung des EEG: Das normale EEG und pathologische Befunde. In: WILHELM, W. (Hrsg.) ; BRUHN, J. (Hrsg.) ; KREUER, S. (Hrsg.): *Überwachung der Narkosetiefe. Grundlagen und klinische Praxis. 2.* Köln : Deutscher Ärzte-Verlag, 2006, S. 5–26

MCS-Gruppe\*: Europäische Multicenter Studiengruppe für EEG-AEP-Narkosemonitoring

MCS-Group\*\*: European Multicenter EEG/AEP Anesthesia Monitoring Study Group and Research Group Knowledge-Based Signal Processing