

University of Groningen

## Nonlinear analysis of continuous and discrete physiological time sequences.

Heijden, Marcel Jozef van der

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1998

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Heijden, M. J. V. D. (1998). *Nonlinear analysis of continuous and discrete physiological time sequences*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## Samenvatting

In de studie naar de eigenschappen van fysiologische systemen bestaat in vele gevallen de enige beschikbare informatie uit metingen van eigenschappen van het systeem in vorm van een tijdreeks. De vraag is dan in welke mate men uit deze waarnemingen iets kan leren over het onderliggende systeem, bijvoorbeeld in termen van een wiskundig model. Kennis over de dynamica van het systeem kan bijvoorbeeld van nut zijn in een diagnose van patiënten en in de keuze van een adequate behandeling. Een voorbeeld is het onderzoek aan patiënten die leiden aan farmacoresistente epilepsie en in aanmerking komen voor een chirurgische ingreep teneinde de frequentie en hevigheid van de aanvallen te verminderen. Hier zijn vragen met betrekking tot de lokalisatie van het ictale focus in het brein belangrijk. Een ander voorbeeld is de karakterisering van de variabiliteit van de hartslag. Het is bekend dat een verminderde variabiliteit van het hartritme kan wijzen op verschillende aandoeningen die ingrijpen op de neuroregulatie van het hart en gecorreleerd is met een verhoogde mortaliteit na een hartinfarct. Dit proefschrift stelt een onderzoek in naar de rol die tijdreeksanalyse kan spelen in bovengenoemde situaties.

Fysiologische tijdreeksen zijn in vrijwel alle gevallen zeer onregelmatig van aard en slecht voorspelbaar. Traditioneel zijn zij opgevat en beschreven als realisaties van lineaire Gaussische stochastische processen. Recentelijk zijn niet-lineaire chaotische systemen beschreven die volledig deterministisch van aard zijn maar desondanks inherent onvoorspelbaar zijn. Naar aanleiding daarvan werd de hypothese opgeworpen dat de onvoorspelbaarheid en onregelmatigheid van fysiologische systemen wel eens het gevolg zou kunnen zijn van het chaotisch zijn van dergelijk systemen.

Belangrijke resultaten op het gebied van de analyse van tijdreeksen en dynamische systemen, zoals het *reconstructie theorema* en algoritmen voor het schatten van invarianten van niet-lineaire dynamische systemen uit tijdreeksen, gaven onderzoekers de methoden om de niet lineaire eigenschappen van fysiologische systemen te onderzoeken. Een complicerende factor daarbij is dat vele theoretische resultaten slechts geldig zijn onder aannamen waarvan het duidelijk is dat daar in de praktijk niet aan voldaan wordt: stationariteit van de data, het ruis-vrij in de waarnemingen en een eindige lengte van de de tijdreeksen.

In de hoofdstukken 2, 3 en 4 worden intracraniele EEG opnamen van epilep-

siepatienten op uitgebreide wijze geanalyseerd. In hoofdstuk 2 wordt ten eerste de tijdsomkeerbaarheid van deze opnamen getoetst. Indien een tijdreeks niet tijdsomkeerbaar is kan zij niet gegenereerd zijn door een lineair Gaussisch stochastisch proces eventueel gevolgd door een statische niet-lineaire transformatie. De resultaten wijzen uit dat alle EEG epoches die neurofysiologisch geïdentificeerd zijn als *ictaal* irreversibel zijn, terwijl voor het merendeel van de niet-ictale epoches de aanname van tijdsreversibiliteit niet verworpen kan worden. Een analyse van de het EEG opnamesysteem wijst bovendien uit dat irreversibiliteiten niet geïntroduceerd worden door het opnameproces mits het ingangssignaal uit zuivere Gaussische ruis bestaat. Bevat het ingangssignaal echter een geringe, niet waarneembare, hoeveelheid niet-lineaire structuur dan kan deze versterkt worden tot een goed detecteerbaar niveau.

De sporen van niet-lineariteit in het EEG maakt een niet-lineaire analyse van deze data, in de vorm van het schatten van niet-lineaire grootheden zoals de dimensie en entropie, voor de hand liggend. Het blijkt dat de dimensie van het ictaal EEG significant lager is dan dat van het normale EEG. De entropie, een maat voor de onvoorspelbaarheid, blijkt echter hoger te zijn voor de ictale opnamen, dit in tegenstelling tot het meer regelmatige karakter van het ictale EEG. Deze toename van de entropie is echter een gevolg van de veranderde lineaire eigenschappen van aanvals-EEG. Een correctie hiervoor laat zien dat de geschaalde entropie (uitgedrukt in informatie-eenheden per karakteristieke tijd) inderdaad afneemt in het epileptiforme EEG. De niet-stationariteit van EEG is ook onderzocht. Het blijkt dat slechts enkele opnamen stationair kunnen worden genoemd op een tijdschaal van minder dan een tiental seconden. Ook na de toepassing van een hoogdoorlaatfilter kunnen niet alle opnamen stationair genoemd worden.

Hoewel het chaotisch karakter van fysiologische tijdreeksen als het EEG een intrigerende hypothese is, is het onwaarschijnlijk dat het EEG een ruisvrij signaal is. Verder is bekend dat al een kleine hoeveelheid ruis van grote invloed kan zijn op dimensie en entropie schattingen. Om die redenen zijn nogmaals de dimensie en entropie van het intracranieel EEG geschat, ditmaal met een methode die corrigeert voor de aanwezigheid van Gaussische additieve meetruis, en die ook een schatting van het ruisniveau voortbrengt. De resultaten wat betreft de entropie zijn analoog aan die beschreven in hoofdstuk 3. De dimensie echter is nu hoger tijdens de aanval (in tegenstelling tot de resultaten in hoofdstuk 3). De hypothese is dat dit veroorzaakt wordt doordat het hogere ruisniveau in de normale EEG opnamen nu ook als ruis geïnterpreteerd wordt en niet (zoals in de resultaten van hoofdstuk 3) zorgt voor een hoge dimensie. Het grootste deel van de "complexiteit" van het normale EEG wordt dus niet meer toegeschreven aan de hoge dimensie en als gevolg daalt de waarde van de geschatte dimensie met de ruis-methode aanzienlijk. Voor zowel de dimensie als de entropie blijkt dat de nieuwe waarden in absolute waarde lager zijn dan die gevonden in hoofdstuk 3. Het ruisniveau bleek tijdens de overgang naar ictale activiteit te dalen, hetgeen consistent is met de hypothese dat epileptiforme activiteit in het brein gezien kan

worden als het om elektrische activiteit gaat.

De dimensie van de tijdreeksen is lager dan die van de normale EEG opnamen, wat aan de orde van de dag is voor de methode om de dimensie van tijdreeksen te meten. Het vermogen van symbolische analyse en de toetsing op een verandering in de dimensie is beschreven toetsing is in de praktijk in vergelijking met de toetsing op een verandering in de entropie.

De toets voor de aanwezigheid van neurale vuurinterferentie is een generiek model van de dimensie van de tijdreeksen, van het model van de entropie. De conclusie is dat de dimensie lager is dan de entropie.

De Markov-ordening van de tijdreeksen in dit hoofdstuk wordt gebruikt om de dimensie en de symmetrie van de variabiliteit als een niet-invasief onderzocht te worden. Het tonen aan dat de dimensie lager is met zowel maten van de entropie als de dimensie. Het geval voor de entropie is niet anders. Verschillen in de entropie van de gegeven. Deze verschillen zijn fundamentele relaties tussen de entropie en de sympathovagal balans.

wordt ten eerste de tijdreeks niet tijds-  
 stochastisch  
 informatie. De resul-  
 geïdentificeerd zijn  
 niet-ictale epoches  
 len. Een analyse  
 versibilibiteiten niet  
 gssignaal uit zui-  
 een geringe, niet  
 e versterkt worden

neaire analyse van  
 heden zoals de di-  
 ensie van het ictaal  
 ntropie, een maat  
 e ictale opnamen,  
 ictale EEG. Deze  
 de lineaire eigen-  
 dat de geschaalde  
 e tijd) inderdaad  
 EEG is ook onder-  
 worden genoemd  
 de toepassing van  
 oemd worden.

als het EEG een  
 en ruisvrij signaal  
 grote invloed kan  
 zijn nogmaals de  
 met een methode  
 meetruis, en die  
 en wat betreft de  
 imensie echter is  
 in hoofdstuk 3).  
 ruisniveau in de  
 niet (zoals in de  
 grootste deel van  
 egeschreven aan  
 te dimensie met  
 pie blijkt dat de  
 in hoofdstuk 3.  
 e dalen, hetgeen  
 brein gezien kan

worden als het ontstaan van een beperkt aantal sterke, synchrone bronnen van elektrische activiteit uit een zeer groot aantal onafhankelijke generatoren.

De dimensie van een systeem is een maat voor het aantal onafhankelijke variabelen waarmee dit systeem beschreven kan worden en is op die wijze gerelateerd aan de orde van het systeem. Hoofdstuk 5 beschrijft een zogenaamde bootstrap methode om de orde van discrete Markov ketens te bepalen. De onderscheidingsvermogen en overschrijdingskans van deze toets worden bepaald met behulp van symbolische reeksen met bekende eigenschappen en de invloed van conditionering op een voldoende toetsgrootte wordt onderzocht. De in dit hoofdstuk beschreven toets bezit een aantal goede eigenschappen en is zeer bruikbaar in de praktijk in vergelijking met reeds bekende toetsen.

De toets voor Markov-orde wordt in hoofdstuk 6 toegepast op reeksen van neurale vuurintervallen van een electroreceptor van een elektrische aal en die van een generiek model van deze receptor. De eigenschappen, waaronder de Markov-orde, van het model worden vergeleken met die van het experimentele systeem en de conclusie is dat het model niet alle correlaties in de experimentele reeks goed weergeeft.

De Markov-orde van hartslag intervalreeksen is bestudeerd in hoofdstuk 7. In dit hoofdstuk wordt de Markov-orde vergeleken met maten voor de hartslagvariabiliteit en de sympathovagale balans van de neuroregulatie van het hart. Zowel de variabiliteit als maten voor de sympathovagale balans zijn van belang voor een niet-invasief onderzoek bij de diagnose van patiënten in de kliniek. De resultaten tonen aan dat de Markov-orde van dergelijk intervalreeksen niet sterk correleert met zowel maten voor de variabiliteit als de sympathovagale balans. Dit blijkt het geval voor verschillende manieren van de preparatie van de data die gebruikt zijn. Verschillende mogelijke verklaringen voor de gevonden resultaten worden gegeven. Deze hebben betrekking op de de wijze van testen, maar ook op een meer fundamentele relatie tussen de Markov orde en maten voor hartslagvariabiliteit en de sympathovagale balans.

M. J. van der Heyden, B.P.T. Houtman, J.P.M. Pons and D.N. Veltus Non-linear analysis of human intracranial EEG in temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 91: 129-139

M. J. van der Heyden, B.P.T. Houtman, J. DeGroot, D.N. Veltus, J.P.M. Pons, G.W.M. van Veltzen and P.H. Lopes da Silva Non-linear analysis of human intracranial EEG in frontal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 91: 120-129

J.P.M. Pons, D.N. Veltus, M.J. van der Heyden, J. DeGroot, G.W.M. van Veltzen and P.H. Lopes da Silva Non-linear analysis of epileptic seizures on the basis of intracranial EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 91: 130-139