

**Untersuchung von EEG-Signalen und
Merkmalsextraktion in der Vorhersage
von epileptischen Anfällen bei fokaler
Epilepsie**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften**

**vorgelegt beim Fachbereich Physik
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main**

**von
Christian Niederhöfer
aus Frankfurt am Main**

Frankfurt 10. Oktober 2010

(D30)



vom Fachbereich Physik der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof.Dr. M. Huth

Gutachter: Prof.Dr. R. Tetzlaff, Prof.Dr.-Ing. A.Lacroix

Datum der Disputation: 01.04.2011

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	ix
1 Epilepsie	1
1.1 Fokale Epilepsie	4
1.2 Interiktualer, Iktualer und Postiktualer Zustand . . .	7
1.3 Stand der Forschung	9
1.4 Datenbasis	10
2 Nichtlineare Prädiktionsverfahren	15
2.1 Signalprädiktion	15
2.2 Optimalprädiktor und mehrdimensionale lineare Prädiktion	16
2.3 Zellulare Nichtlineare Netzwerke (CNN)	22
2.3.1 Mehrschichtige, zeitdiskrete und polynomiale autonome CNN	26
2.4 Prädiktortypen	28
3 Statistische Validierungsverfahren	33
3.1 Receiver-Operator-Charakteristik (ROC)	33
3.1.1 Anwendung der ROC auf die Vorbotenenerkennung	35
3.2 Statistische Validierung durch Surrogate	38

4	Ergebnisse und Diskussion	43
4.1	Trainingsverfahren	45
4.2	Typ-1-Prädiktor	46
4.2.1	Prädiktoroptimierung	48
4.2.2	Langzeitverhalten	52
4.2.3	Verbundbetrachtungen	59
4.2.4	Schwellwertverhalten	66
4.2.5	Statistische Validierung und Diskussion . . .	74
4.2.6	Bestimmung geeigneter Merkmale durch ROC-Analyse	83
4.3	Nichtlineare multivariate Prädiktion	
	Typ-2-Netzwerke	87
4.3.1	Fehlerverläufe	88
4.3.2	Prädiktorkoeffizienten höherer Ordnung . . .	92
4.3.3	Strenge der Nichtlinearität	95
4.3.4	Typ 2 Prädiktor ohne Selbstrückkopplung . .	100
4.3.5	Fehlerverläufe	101
4.4	Mehrschichtige lineare und nichtlineare Netzwerke – Typ 3 und Typ 4	106
4.4.1	Prädiktorkoeffizienten	108
4.4.2	Strenge der Nichtlinearität	110
4.4.3	Räumliche Interaktion - Pathologisches Neu- ronenverhalten	113
5	Zusammenfassung	117
A	Ergänzende Informationen	121
A.1	Klassifizierung epileptischer Anfälle nach [9]	121
A.2	Datenbasis – Patient 1 - 4	123
A.3	Ergebnisse nach Patienten in Tabellarischer Form . .	125
A.4	Patient 1 - Typ-2-Prädiktor ohne Selbstrückkopplung	128
	Tabellenverzeichnis	133
	Abbildungsverzeichnis	135

Literaturverzeichnis

145

Einleitung

Epileptische Anfälle, unabhängig von ihrer Art und Auftretshäufigkeit, bilden eine Symptomatik, welche bei ca. 1% der Weltbevölkerung auftritt. Hierbei kann es beispielsweise zu unkontrollierten Muskelkrämpfen kommen, ebenso aber zu einer Vielzahl anderer Symptome, die in ihrer Gesamtheit das Krankheitsbild der sogenannten Epileptogenesis [9] bilden. Bei etwa zwei Drittel der an Epilepsie leidenden Patienten kann in vielen Fällen Anfallsfreiheit im Rahmen einer medikamentösen Therapie erreicht werden. Dies umso besser, wenn die Medikation präventiv zum geeigneten Zeitpunkt erfolgen könnte. Demzufolge würden in einer großen Anzahl von Fällen Patienten von einem System profitieren, das eine automatisierte zuverlässige Anfallsvorhersage ermöglicht. Bei nur 20% der anderen Patienten kann eine chirurgische Behandlung erfolgreich sein.

Internationale Arbeiten aus dem Feld der Signalverarbeitung und Analyse befassten sich mit der Untersuchung von Elektroencephalogrammen (EEG-Signalen) epileptischer Patienten mittels nichtlinearer multivariater Analyseverfahren [33], der Wavelet-Analyse [35], der Granger-Kausalität [43] sowie autoregressiver Verfahren und linearer Prädiktion [32]. Ebenso wurden Verfahren wie die Recurrence Quantification Analysis [17], verschiedene Ausprägungen der Phasensynchronisation [15, 40, 41] sowie die Zustandsklassifikation von nichtlinearen dynamischen Systemen [12] auf ihre Verwendbarkeit zur Vorboten-detektion für epileptische Anfälle untersucht.

In vorangegangenen Arbeiten am Institut für Angewandte Phy-

sik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt wurden im Rahmen einer nichtlinearen Signalanalyse verschiedene Verfahren, basierend auf Volterra-Systemen [29] und Zellularen Nichtlinearen Netzwerken [13, 22, 44], betrachtet, sowie auch Ansätze aus Gebieten der Mustererkennung [11] untersucht.

Im Rahmen einer verfahrensübergreifenden Analyse, bezogen auf die Sensitivität und Spezifität bisher betrachteter Verfahren [28], konnte gezeigt werden, dass mit vielen der untersuchten Merkmale und Verfahren in Bezug auf einen Test ohne apriori-Wissen nur eine teilweise erfolgreiche Erkennung von Vorboten epileptischer Anfälle innerhalb bestimmter, im folgenden Absatz beschriebener Rahmenbedingungen möglich ist.

Besonders die häufig auf die Detektion von Vorboten einzelner epileptischer Anfälle durchgeführten Analysen führten vielfach zu erfolgreichen Resultaten – insbesondere bei Merkmalen, die auf einer Anwendung linearer Systeme basieren. Besteht jedoch die Forderung, dass die Vorboten sämtlicher Anfälle in den Signalen eines Elektrodenkontakts, so sinkt die Anzahl der Fälle mit erfolgreicher Vorbotenerkennung deutlich ab. Lineare Merkmale haben hier eine deutlich niedrigere Signifikanz im Vergleich zu ihren nichtlinearen Pendanten. Im Rahmen einer merkmalsübergreifenden Untersuchung [28] führte die Aufgabenstellung, Vorboten vor allen Anfällen bei allen aufgezeichneten Elektrodensignalen zu finden, bei fast allen untersuchten Merkmalen – linearen wie nichtlinearen – zu einer Vorhersageleistung, die statistisch nahe bei 50 Prozent liegt. Dies bedeutet, dass das jeweils untersuchte Merkmal genauso häufig zu einer falschen Anfallsvorhersage wie zu einer richtigen führt. Die Detektion von Anfallsvorboten anhand von EEG-Signalen ist trotz aller bisherigen Untersuchungen ein ungelöstes Problem.

In dieser Arbeit soll eine weitergehende Untersuchung des im Institut für Angewandte Physik der Johann Wolfgang Goethe-Universität entwickelten Prädiktionsverfahrens [13] an verschiedenen EEG-Registrierungen unterschiedlicher Patienten erfolgen. Da-

bei soll im speziellen untersucht werden, ob basierend auf den Resultaten einer Signalprädiktion eine Unterscheidung zwischen Voranfallszeitraum, Anfall und anfallsfreier Phase getroffen werden kann, und ob basierend auf den Kenngrößen eines Prädiktors und des Prädiktionsfehlers eine Merkmalsdefinition gefunden werden kann, welche in einem späteren, implantierbaren Frühwarnsystem eine automatisierte Anfallsvorhersage ermöglicht. Als Datenbasis sollen vier Langzeit-EEG-Registrierungen mit einer Länge von jeweils 5 - 10 Tagen zugrunde gelegt werden. Zur Prädiktion sollen zeitdiskrete, gedächtnisbehaftete, mehrschichtige Zellulare Nichtlineare Netzwerke [6] herangezogen werden. Dabei soll insbesondere anhand von unterschiedlichen Netzwerken festgestellt werden, inwieweit mittels einer Signalprädiktion Synchronisationseffekte zwischen EEG-Signalen verschiedener Hirnareale festgestellt werden können.

Kapitel 1

Epilepsie

Etwa 1% der Weltbevölkerung leidet an einer Krankheit, welche gemeinhin Epilepsie genannt wird, die aber nicht ohne weiteres so einfach zu klassifizieren ist. Bevor jedoch genauer auf die verschiedenen Arten der Epilepsie eingegangen wird, soll die begriffliche Definition für die Krankheit Epilepsie kurz gegeben werden. Grundlegend dafür ist die sogenannte *epileptische Störung*. Hierbei handelt es sich um einen neurologischen Zustand, charakterisiert durch rezidivierende *epileptische Anfälle*. Darauf aufbauend definiert sich die Diagnose Epilepsie im allgemeinen als Verweis auf das Vorhandensein von epileptischen Störungen und den dazu gehörigen Symptomen - den epileptischen Anfällen. Die Mannigfaltigkeit der unterschiedlichen Anfallsformen, die dabei auftreten können, legt es nahe, den Begriff *Epilepsien* als Oberbegriff über die vielen verschiedenen Arten von epileptischen Störungen zu definieren. Soll eine spezielle Form der epileptischen Störung von ihrer Entwicklung bis zu ihrem medizinischen Auftreten als Anfall beschrieben werden, spricht man in diesem Fall von der sogenannten *Epileptogenesis*.

Die Einstufungen und Definitionen, die Jerome Engels 1989 [9] vorgenommen hat, zeigen, dass zur genauen Klassifikation der Form der Epilepsie, an der ein Patient leidet, ein mehrschichtiges Klassifi-

kationsmodell angewendet werden muss. Die verschiedenen Schichten dieses Modells werden durch die Art und Weise des Auftretens epileptischer Anfälle und ihrer neurologischen Ursachen definiert.

Die erste grobe Unterteilung wird hierbei durch den Unterschied zwischen partiellen und generalisierten Anfällen definiert. Während erstere von einem eng umrissenen Areal im Gehirn ausgelöst werden, kann bei generalisierten Anfällen kein klarer Anfallsherd ausgemacht werden. Innerhalb dieser beiden Schichten wird das Modell weiter unterteilt, wobei die genaue Ausprägung medizinischer Symptome ausschlaggebend für die Einordnung der Epilepsieform ist. Als Beispiel seien hier einfach-partielle und komplex-partielle Anfälle genannt. Die einfach-partiellen Anfälle werden in 4 – zählt man die Aurenausbildung bereits als sehr kurzen einfach-partiellen Anfall in 5 – verschiedene Anfallsarten unterschieden:

- Motorische Anfälle entstehen entweder in der Hirnrinde des Frontallappens oder des Hirnlappens und führen typischerweise zu Muskelzuckungen der rechten Körperhälfte, die sowohl im Gesicht, in den Extremitäten als auch am Torso auftreten können. Nach einem solchen Anfall kommt es meist zu einem Erschöpfungs- oder Schwächegefühl in der betroffenen Körperregion.
- Sensorische Anfälle können alle Sinne des Menschen betreffen. Die auftretenden Symptome reichen von Gleichgewichtsstörungen über das Wahrnehmen von verschiedenen Gerüchen bis hin zum Sehen von Lichtblitzen im Gesichtsfeld oder das Hören von Störgeräuschen. Ähnlich den motorischen Anfällen kann es auch bei den sensorischen Anfällen zu längerfristigen Störungen des betroffenen Sinnes nach dem Abklingen des Anfalls kommen.
- Autonome Anfälle wirken sich auf das vegetative Nervensystem aus und werden aus diesem Grund auch häufig vegetative Anfälle genannt. Sie manifestieren sich zum Beispiel in unmotivierten Schweißausbrüchen, plötzlichem Erblassen der Haut

und in seltenen Fällen auch in einer Verengung der Pupillen während des Anfalls. Diese Anfallsform hat meist keine längerfristigen Folgeerscheinungen.

- Psychische Anfälle entstehen meist im Schläfen- oder Temporallappen. In ihrem Verlauf kommt es zu Stimmungsschwankungen, Denkstörungen sowie plötzlich auftretenden Angstzuständen. Außerdem kann es, sofern das Gedächtnis betroffen ist, zu sogenannten *deja-vu* oder *jamais-vu* Erfahrungen kommen. Ebenfalls können für den Betroffenen sehr real wirkende Halluzinationen auftreten.
- Aurenanfalle (sensible Anfälle) treten in Form von Gänsehaut, Kribbelgefühlen auf der Haut, Juckreiz, Taubheits- oder Wärmegefühlen, sowie weiterer Gefühlswahrnehmungen in umschriebenen Bereichen der Haut auf. Ähnlich den motorischen oder sensorischen Anfällen kann es nach dem Abklingen des Anfalls zu längerfristigen Gefühlsstörungen in der betroffenen Hautregion kommen.

Werden einfach-partielle Anfälle von der betroffenen Person noch aktiv erlebt, gehen mit komplex-partiellen Anfällen in vielen Fällen Erinnerungslücken einher, die schon vor dem Anfallsbeginn einsetzen können und meist erst eine kurze Zeit nach Anfallsende aufhören. Die komplex-partiellen Anfälle werden in 2 Untergruppen gegliedert. Während der Betroffene bei den Anfällen mit einfach-partiellem Anfallsbeginn und späterer Bewusstseinsintrübung den Anfallsbeginn noch aktiv miterlebt und es erst im Verlauf des Anfalls zum Verlust des Bewusstseins kommt, setzt die Bewusstseinsstörung bei der zweiten Untergruppe der komplex-partiellen Anfälle direkt beim Anfallsbeginn ein.

Werden bei der Krankheitsanamnese alle Eigenschaften der auftretenden Anfälle richtig erfasst, kann eine Einordnung der Anfälle nach dem im Anhang beschriebenen mehrschichtigen Klassifikationsmodell nach Engels stattfinden. Die Tatsache, dass nicht alle Formen der Epilepsie sich in partiell oder generalisiert einordnen lassen,

macht eine dritte Hauptgruppe neben diesen beiden Gruppen nötig. Diese Gruppe beinhaltet alle Auftretensformen, die nicht in die ersten beiden Kategorien eingeordnet werden können.

1.1 Fokale Epilepsie

In [8] werden 3 Hauptgruppen von Epilepsien unterschieden. Da EEG-Registrierungen von Patienten mit partieller Epilepsie die Basis dieser Arbeit bilden, soll auf diese Epilepsieform näher eingegangen werden. Als Grundlage dafür wird als erstes das menschliche

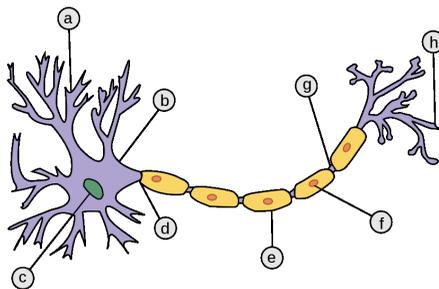


Bild 1.1: Schema einer Nervenzelle nach [45]. Diese ist aus folgenden Komponenten aufgebaut: a) Dendrit, b) Soma, c) Zellkern, d) Axon, e) Myelinscheide, f) Schwannsche Zelle, g) Ranvier'scher Schnürring und h) Axonterminale

Gehirn [2] - im speziellen sein Aufbau - näher erläutert. Die elementaren Bauteile des Gehirns sind die sogenannten Neuronen. In Bild 1.1 ist eine schematische Darstellung eines Neurons gezeigt. Es sind deutlich das Axon (d) und die Dendriten (a) sowie der in das Soma (b) eingebettete Zellkern (c) zu erkennen. Während die Dendriten die eingehenden Informationen sammeln, leitet das Axon sie an die nächste Zelle weiter. Auf diese Weise bilden mehrere Milliarden die-

ser Zellen ein hoch komplexes Netzwerk. Dieses kann in verschiedene Bereiche unterteilt werden, die für unterschiedliche Aufgaben zuständig sind. In Bild 1.2 sind skizzenhaft die Areale des Gehirns eingezeichnet und ihre jeweilige Aufgabe notiert. Eine detaillierte Beschreibung, die auch die verschiedenen Hirnbereiche (Hirnstamm, Zwischenhirn, Kleinhirn, Großhirn) umfasst, ist in [1] zu finden.

Unter der Annahme, dass ein Patient unter einer einfach-partiellen Epilepsie leidet, kann während der Diagnostik, basierend auf den gezeigten Symptomen, eine räumliche Eingrenzung des Hirnareals erreicht werden, in dem die epileptoforme Aktivität entsteht. Dieses Areal wird im folgenden fokaler Bereich oder auch kurz Fokus genannt. Neuronen in diesem Bereich sind geschädigt und weisen dauerhaft epileptoforme Aktivität auf [10], die umliegenden Neuronen stehen hingegen zur Ausübung normaler Tätigkeiten zur Verfügung. Einer Hypothese für epileptoformes Verhalten von Neuronen folgend, werden zu Beginn eines Anfalls die umliegenden, gesunden Neuronen von den defekten Neuronen rekrutiert und beginnen nun ebenfalls die epileptoforme Aktivität zu erzeugen. Es kommt zum epileptischen Anfall.

Während der klinischen Manifestation eines epileptischen Anfalls können durchaus mehrere Symptome kombiniert auftreten oder die Art des Anfalls kann sich über die Zeit hin ändern. Als Beispiel seien hier Anfälle erwähnt, die als einfach-partieller Anfall auftreten, in ihrem zeitlichen Verlauf dann aber zu einem komplex-partiellen Anfall. In diesem Fall ist der Patient zu Beginn der Anfallsphase noch ansprechbar, leidet aber im fortschreitenden Anfallsverlauf zunehmend unter Bewusstseinsstörungen und kann sich nach dem Abklingen des Anfalls nicht mehr an den vergangenen Zeitraum erinnern.

In der Klinik für Epileptologie der medizinischen Einrichtung der Universität Bonn werden im Rahmen der prächirurgischen Diagnose [25] invasive EEG-Registrierungen aufgenommen, welche in einigen Fällen als Basis für eine genaue Lokalisierung und anschließende Resektion des entsprechenden Gehirnbereichs dienen. Es ist allerdings nicht unüblich, gerade bei einem längerem Krankheitsverlauf mehr

als einen Fokus zu vermuten. Dabei kann es sich um *angelernete*, sogenannte Spiegelfoki [36] handeln oder unabhängig vom ursprünglichen Fokus entstandene epileptoform aktive Areale. In diesem Fall spricht man von einer multifokalen Epilepsie.

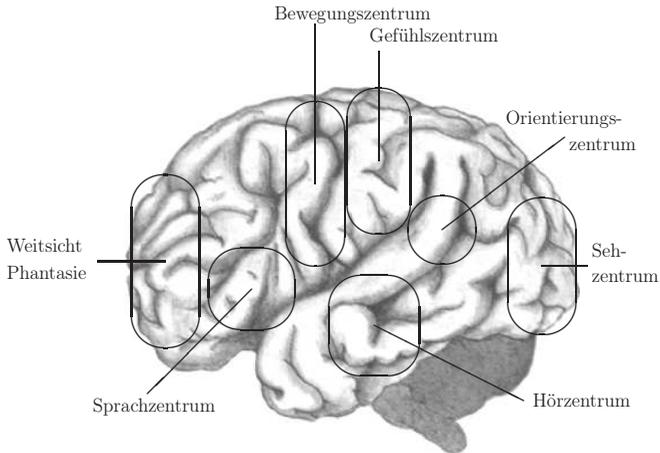


Bild 1.2: Großhirnbereiche

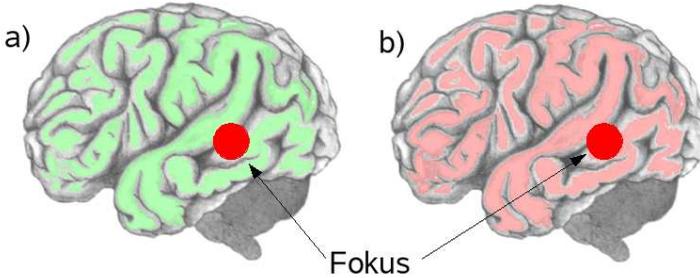


Bild 1.3: Schematische Darstellung eines Gehirns in der anfallsfreien Phase (a) und der Anfallsphase (b). In der anfallsfreien Phase zeigt sich lediglich innerhalb des fokalen Bereichs epileptogene Aktivität (roter Punkt). In der Anfallsphase hat sich das epileptogene Verhalten des fokalen Areals auf große Teile des Hirns ausgebreitet (rot eingefärbt).

1.2 Interiktualer, Iktualer und Postiktualer Zustand

Während der Entwicklung einer epileptischen Störung erleidet ein Patient in unterschiedlichen zeitlichen Abständen - welche von wenigen Stunden bis hin zu einigen Tagen oder Monaten reichen können - wiederkehrende Anfälle. Diese können sich durch eine Vielzahl von Symptomen klinisch manifestieren. Die geläufigsten Symptome sind krampfartige Muskelzuckungen, geistige Abwesenheit, Verlust von verschiedenen höheren Funktionen wie Sprache oder Motorik. Eher unbekannt, weil selten vorkommende, Manifestationen von epileptischen Störungen sind Anfälle, deren Symptomatik dem sogenannten Lock-In Syndrom ähnelt. Hierbei ist der Patient bei vollem Bewusstsein, verliert aber alle körperlichen Sinne. Epileptische Störungen können anhand von vier Zuständen, dem anfallsfreien Zustand (in-

teriktual), dem Voranfallszustand (präiktualer Zustand), dem Anfallszustand (iktual) und dem Nachanfallszustand (postiktual) beschrieben werden. Im interiktualen Zustand kann der Patient ohne Einschränkungen seinen Tätigkeiten nachgehen und wird durch seine Krankheit nicht behindert. Häufig erfolgt der Übergang vom interiktualen Zustand in den iktualen Zustand weitgehend unbemerkt. Lediglich weitere anwesende Personen können leichte Veränderungen wahrnehmen, da beispielsweise der Patient bei einem fokalen Areal im Sprachzentrum Schwierigkeiten mit der Artikulation der Sprache bekommt und sich nicht mehr verständlich machen kann. Bild 1.3 zeigt eine schematische Darstellung des Gehirns mit einem angenommenen fokalen Areal in der anfallsfreien Phase und der Phase des Anfalls. Im iktualen Zustand ist der Patient je nach auftretender Anfallsart noch ansprechbar (einfach-partiell) oder aber im schlimmsten Fall bewußtlos bzw. nicht ansprechbar (komplex-partiell), während sein Körper unter den klinischen Symptomen des Anfalls leidet. Dieser Zustand wird vom postiktualen Zustand abgelöst, in welchem sich der Patient vom Anfall erholt und die durch Anfallssymptome eventuell verursachten Verletzungen behandelt werden können.

Die Schwierigkeit in der Epilepsiebehandlung liegt darin, dass der Übergang zwischen interiktualer und iktualer Zustand für den Patienten in vielen Fällen unbemerkt geschieht. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin festzustellen, ob sich mit Hilfe von Verfahren zur Signalprädiktion ein Voranfallszustand definieren läßt, den man detektieren kann und der zu einer Anfallsprädiktion beitragen kann. Bei manchen Patienten kommt es zur Ausbildung einer sogenannten Aura, die sich durch bestimmte Sinneseindrücke bemerkbar macht. Dies kann zum Beispiel starke Übelkeit oder eine extreme Gänsehaut kurz vor dem Anfallsbeginn sein. Diese subjektiven Wahrnehmungen kommen nur zeitlich sehr kurz vor dem Anfallsbeginn vor und sind nicht für eine verlässliche Anfallsdetektion zu verwenden.

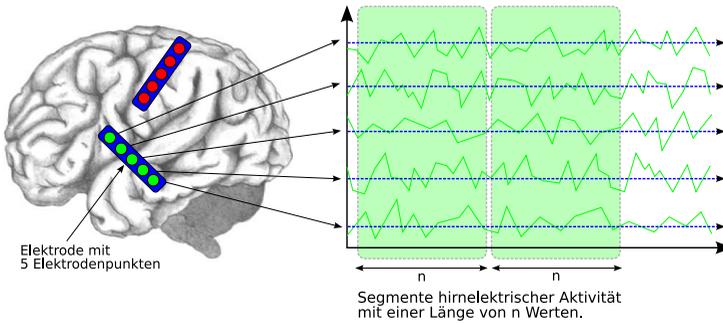


Bild 1.4: Schematische Darstellung einer invasiven EEG Aufnahme

1.3 Stand der Forschung

In der Einleitung wurden bereits einige Beispiele für aktuelle und vergangene Arbeiten auf dem Gebiet der Anfallsvorhersage bei Epilepsie aufgelistet. An dieser Stelle soll für einige ausgewählte Arbeiten kurz erläutert werden, welche Methoden zum Einsatz kamen. In [32] wurden autoregressive Modelle dazu eingesetzt, gesunde Individuen von an Epilepsie leidenden Individuen zu unterscheiden. Es konnte dabei gezeigt werden, dass mit einem klassischen linearen Prädiktor und einer Prädiktorordnung von drei eine Approximation an EEG-Signale gelingt. [41] präsentiert interessante Ergebnisse in Bezug auf die Detektion von Anfallsvorboten in EEG-Signalen. Dabei wurde für das Signal eines Elektrodenpunktes, welches in segmentierter Form aufbereitet wurde, die Phasenkohärenz einiger ausgewählter Segmente berechnet. Anschließend wurde mit einem Zellularen Nichtlinearen Netzwerk (CNN) eine Approximation an diese Phasenkohärenz durchgeführt. Das resultierende Netzwerk wurde auf die restlichen Segmente der Registrierung angewendet. Durch einen Vergleich zwischen den mit CNN bestimmten und den analytisch berechneten Phasenkohärenzen konnte gezeigt werden, dass

sich CNN zur Approximation eben dieser eignen. Im Verlauf der approximierten Phasenkohärenz konnten vor einigen Anfällen Änderungen beobachtet werden. Eine Kombination aus Phasensynchronität und der Independent-Component-Analyse wird in [15] zur Prädiktion von epileptischen Anfällen vorgeschlagen. Es wird ein Verfahren beschrieben, welches bei den betrachteten zwei Patienten Vorboten bei allen untersuchten epileptischen Anfällen detektiert. Allerdings wird dabei eine hohe Fehlerquote akzeptiert. In [21] wird ein Verfahren zur Bestimmung von Parametern der generalisierten Synchronisation mit CNN vorgestellt. Dabei werden Stärke und Richtung der Synchronisation bestimmt. Mittels einer kleinen Trainingsmenge an EEG-Segmenten konnte ein CNN bestimmt werden, dass in der Lage ist, in den EEG-Registrierungen von neun verschiedenen Patienten die Parameter der generalisierten Synchronisation zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Auffindung von Vorboten epileptischer Anfälle mit diesem Verfahren dienen. Trotz der zahlreichen vielversprechenden Ansätze ist das vorangestellte Ziel, Vorboten für epileptische Anfälle zu finden, ein bis heute ungelöstes Problem. Ansätze, die auf Verfahren zur Signalprädiktion und -modellierung basieren [29, 44, 13], haben, bezogen auf kurze EEG-Registrierungen, Erfolg versprechende Ergebnisse geliefert. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit eine detaillierte Analyse verschiedener CNN zur multivariaten Signalprädiktion durchgeführt und die erhaltenen Prädiktorkoeffizienten und -fehler auf Vorboten für epileptische Anfälle untersucht.

1.4 Datenbasis

Die EEG-Registrierungen, welche die Basis dieser Arbeit darstellen, wurden von Kooperationspartnern – namentlich Prof. Dr. C. E. Elger und Prof. Dr. K. Lehnertz – in der Klinik für Epileptologie der medizinischen Einrichtung der Universität Bonn zur Verfügung gestellt. Sie dienen neben der Nutzung in der Forschung zur Vor-

hersage und Prävention von epileptischen Anfällen auch im Rahmen einer prächirurgischen Diagnostik dazu, den Anfallsherd für eine spätere mögliche operative Resektion des betroffenen Hirngewebes zu lokalisieren, und werden auch mit sogenannten invasiven Aufnahmetechniken durchgeführt. Den in dieser Arbeit präsentierten Un-

Patient	Aufzeichnungslänge	Abtastrate	Anzahl Kontakte
1	ca. 6 Tage	200 Hz	48
2	ca. 7 Tage	200 Hz	22
3	ca. 9 Tage	200 Hz	60
4	ca. 6 Tage	200 Hz	22

Patient	Anzahl Datensätze	Anzahl Anfälle	
1	16	10	
2	12	2	
3	21	4	
4	18	6	

Tabelle 1.1: Kenngrößen der in dieser Arbeit verwendeten Datenbasis. Die Abtastrate der Signale betrug stets 200 Hz.

tersuchungen liegen Langzeit-EEG-Aufzeichnungen von 4 Patienten zu Grunde. Die Aufnahmelängen liegen zwischen 6 und 9 Tagen. Alle betrachteten Fälle weisen eine fokale Epilepsie auf. Die Lage des fokalen Areals ist bekannt und es liegen Informationen über die Zeitpunkte vor, an denen die epileptischen Anfälle auftreten. Die EEG-Signale wurden unter Verwendung sogenannter invasiver Messverfahren – Elektrokortikogramm (ECoG), Stereoelektroenzephalogramm (SEEG) – aufgezeichnet. Bild 1.4 zeigt schematisch eine solche Aufnahme mit 2 beispielhaften Elektrodenstreifen. Die in dieser Arbeit betrachteten Aufnahmen setzen sich je nach Patient aus der gemessenen hirnelektrischen Aktivität an bis zu 60 Elektrodenpunkten zusammen. Dabei kommen Tiefenelektroden zum Einsatz, die die hirnelektrische Aktivität im Innern des Gehirns aufnehmen, ebenso

wie Subduralelektroden, die elektrische Spannungsschwankungen an der Gehirnoberfläche messen. In Tabelle 1.1 sind Kenngrößen zu den verwendeten Daten der untersuchten Patienten dargestellt. Für die

Anfall- nummer	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
1	19489	41461	31630	40627
2	24158	(*)	33224	41193
3	25288		33888	42193
4	28965		34341	42775
5	29534			43036
6	31126			43472
7	31855			
8	33901			
9	37728			
10	38281			

Tabelle 1.2: Anfallszeitpunkte der in Tab. 1.1 angegebenen Daten unterschiedlicher Patienten. Der Anfallszeitpunkt ist als fortlaufende Segmentnummer angegeben. Der 2. Anfall von Patient 2 (*) wird nicht berücksichtigt, da er genau in einer Aufnahmelücke zwischen 2 Datensätzen dieses Patienten liegt.

spätere Verarbeitung wurden die EEG-Signale in Segmente von je 10 Sekunden geteilt, was bei einer Abtastrate von 200 Hz zu einer Länge von 2000 Werten je Segment führt. Diese Segmentierung wurde unter der Annahme gewählt, dass ein Signal dieser Länge näherungsweise als *schwach stationär* angesehen werden kann. Tabelle 1.2 gibt die Zeitpunkte des jeweiligen Anfallsbeginns als Segmentnummer wieder. Also beginnt der erste Anfall des ersten Patienten 2 Tage, 6 Stunden und 22 Minuten nach Aufzeichnungsbeginn. Zwecks einer einheitlichen Darstellung wird im Verlauf der Untersuchungen als Zeitangabe für die Anfallszeitpunkte die Segmentnummer m gewählt.

Leider liegen zum Zwecke der späteren Bewertung der berech-

neten Ergebnisse nur für Patient 1 detaillierte Informationen über das Implantationsschema vor. Ebenso sind Begleitinformationen zur Medikation des Patienten betreffend, als auch spezifische Daten wie Alter, Gewicht und Größe nur für diesen Patienten vorhanden.

Als Beispiel einer typischen Elektrodenimplantation wird in Bild 1.5 das Implantationsschema für Patient 1 dargestellt. Bei diesem Patienten wurden insgesamt 48 Elektrodenpunkte implantiert. Davon 20 Elektrodenpunkte als Tiefenelektrode (TL und TR) und 28 Elektrodenpunkte als subdurale Streifenelektroden (TBPR, TBPL, usw.).

Es wurde, abgesehen von einer Tiefpassfilterung, auf jegliche Vorverarbeitung verzichtet.

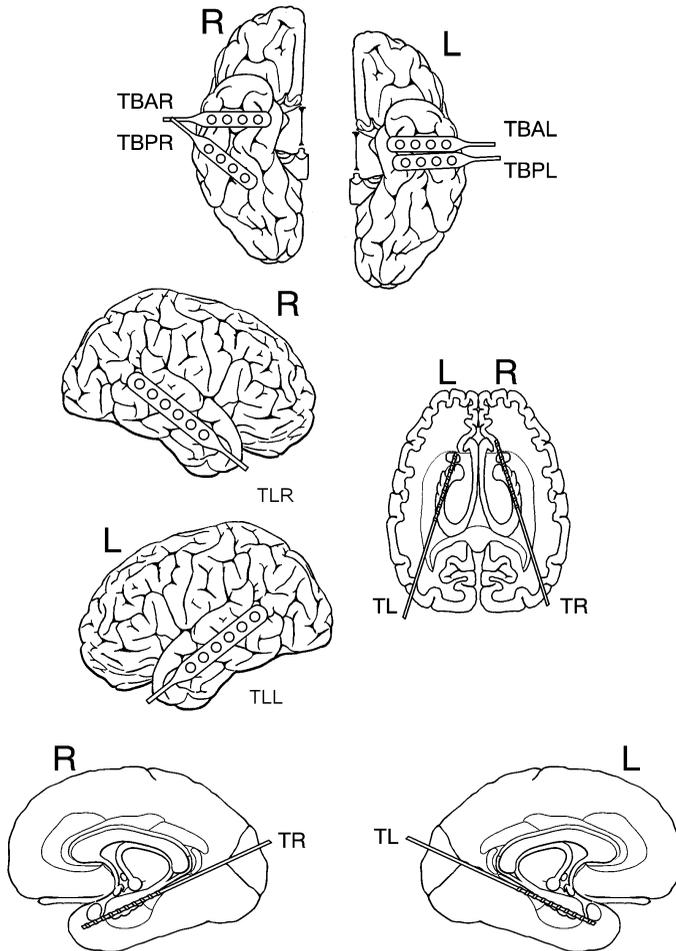


Bild 1.5: Implantationsschema des Patienten 1.

Kapitel 2

Nichtlineare Prädiktionsverfahren

Dieses Kapitel soll einen Überblick über die verschiedenen Prädiktionsverfahren geben, welche in der Signalanalyse zum Einsatz kamen. In verschiedenen Arbeiten [5, 19, 24, 26] konnte gezeigt werden, dass neuronale Methoden zu leistungsfähigen Prädiktoren für viele verschiedene Arten von Signalen führen können. Die im vorigen Kapitel beschriebene Datenbasis aus EEG Registrierungen bilden die Signale dieser Arbeit, auf welche ein Prädiktionsverfahren, basierend auf Zellularen Nichtlinearen Netzwerken (CNN), angewendet wurde.

2.1 Signalprädiktion

Das Vorhersagen eines Signalverlaufs aus vorangegangenen Signalwerten ist eine klassische Aufgabenstellung in der Signaltheorie. Das Ziel der Signalprädiktion ist, eine möglichst genaue Schätzung künftiger $i (i \in \mathbb{N})$ Signalwerte zu erhalten. Hierbei wird, ausgehend von einem Signalwert $x(t)$, der Signalwert zum Zeitpunkt $x(t + 1)$ aus k vorhergehenden Werten geschätzt. Die Anzahl der zur Prädiktion

herangezogenen Werte wird Prädiktionsordnung O genannt.

Der klassische Ansatz zur Signalprädiktion ist der in [46] beschriebene lineare Prädiktor. Die Schätzung des nächsten Wertes wird durch die Linearkombination

$$\hat{x}(t+1) = \sum_{k=0}^{O-1} a_k^{(P)} x(t-k) \quad (2.1)$$

realisiert. Die Prädiktionskoeffizienten $a_k^{(P)}$ werden mit Hilfe eines überwachten Optimierungsverfahrens ermittelt. Als Optimierungskriterium dient im allgemeinen ein quadratisches Fehlermaß. Die im Verlauf dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse basieren auf Verfahren, welche den relativen mittleren quadratischen Fehler

$$\epsilon = \sqrt{\frac{1}{t} \sum_t \frac{(x(t) - \hat{x}(t))^2}{\langle x^2(t) \rangle}} \quad (2.2)$$

als Optimierungskriterium verwenden. Das mit dem gewählten Optimierungsverfahren beste Prädiktionsergebnis ist dann erreicht, wenn ϵ nicht weiter minimiert werden kann. Die erhaltenen Prädiktionskoeffizienten stellen in diesem Fall eine gute Approximation des prädierten Signals dar.

Um eine Bewertung in Bezug auf die mit den Prädiktoren erreichte Prädiktionsgüte zu ermöglichen, wird als Vergleich der sogenannte Optimalprädiktor herangezogen. Im Vorgriff soll hier erwähnt werden, dass ein Vergleich der erreichten Prädiktionsfehler der CNN-Prädiktoren mit denen des Optimalprädiktors möglicherweise bereits Anzeichen für einen bevorstehenden epileptischen Anfall aufweisen kann.

2.2 Optimalprädiktor und mehrdimensionale lineare Prädiktion

Als erstes soll nach [37] eine mathematische Formulierung des optimalen Prädiktors hergeleitet werden. Dazu wird das zu schätzen-

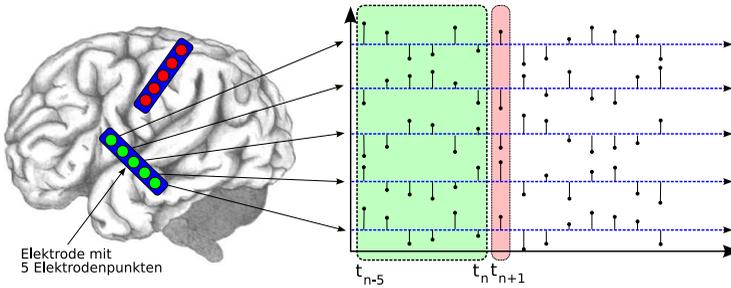


Bild 2.1: Schematische Darstellung einer Signalprädiktion mit einer Prädiktorsordnung von $P = 6$. Aus jeweils 6 zurückliegenden Werten (grün unterlegt) wird der nächste Signalwert prädiziert (rot unterlegt).

de Signal, $\underline{x}(t)$, $t \in Z$ als Musterfunktion eines zeitdiskreten k -dimensionalen Zufallsprozesses angenommen. Dieser sei außerdem als stationär und ergodisch vorausgesetzt. Durch die Zusammenfassung der Signalvektoren $\underline{x}(t)$ gemäß

$$\underline{X}_O^T = (\underline{x}(t-N)^T, \dots, \underline{x}(t-N-O+1)^T),$$

kann die Prädiktion der Ordnung O als Abbildung F_O der um N Zeitschritte zurückliegenden Signalvektoren aufgefasst werden. Im folgenden wird zur Vereinfachung und zum Zwecke der Übersichtlichkeit der Fall $N = 1$ betrachtet und die Abhängigkeit vom aktuellen Zeitpunkt t nicht mehr angegeben.

Der Schätzwert des Signalvektors \underline{x} ergibt sich zu

$$\hat{\underline{x}} = F_O(\underline{X}_O).$$

Ein Prädiktor gilt dann als optimal, wenn die mittlere Prädiktions-

fehlerleistung

$$\begin{aligned}\epsilon &= E \{(\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2\} \\ &= \int_{\underline{x}, \underline{X}_O} (\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 p(\underline{x}, \underline{X}_O) d\underline{x} d\underline{X}_O\end{aligned}\quad (2.3)$$

minimal ist. Dabei ist $p(\underline{x}, \underline{X}_O)$ die für den betrachteten Zufallsprozess definierte Verbunddichte der Signalvektoren. Wird die Verbunddichte gemäß

$$p(\underline{x}, \underline{X}_O) = p(\underline{x}|\underline{X}_O)p(\underline{X}_O)$$

dargestellt und in (2.3) eingesetzt, folgt

$$\epsilon = \int_{\underline{X}_O} \left[\int_{\underline{x}} (\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 p(\underline{x}|\underline{X}_O) d\underline{x} \right] p(\underline{X}_O) d\underline{X}_O. \quad (2.4)$$

Die Integranden in (2.4) sind positiv. Daher ergibt sich ein minimales ϵ , wenn der bedingte Erwartungswert

$$E \{(\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 | \underline{X}_O\} = \int_{\hat{\underline{x}}} (\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 p(\underline{x}|\underline{X}_O) d\underline{x}$$

ebenfalls minimal ist. Da die Erwartungswertbildung die Kriterien der Linearität erfüllt, ergibt sich durch Umformung aus (2.2)

$$E \{(\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 | \underline{X}_O\} = E \{\underline{x}^2 | \underline{X}_O\} - 2\hat{\underline{x}}^T E \{\underline{x} | \underline{X}_O\}.$$

Durch Addieren und Subtrahieren von $E \{\underline{x}^2 | \underline{X}_O\}$ ergibt sich schließlich

$$\begin{aligned}E \{(\underline{x} - \hat{\underline{x}})^2 | \underline{X}_O\} &= (\hat{\underline{x}} - E \{\underline{x} | \underline{X}_O\})^2 \\ &\quad + E \{\underline{x}^2 | \underline{X}_O\} - E \{\underline{x} | \underline{X}_O\}^2.\end{aligned}\quad (2.5)$$

Da in (2.5) lediglich im ersten Term eine quadratische Abhängigkeit von $\hat{\underline{x}}$ besteht, folgt, dass der mittlere Schätzfehler dann am kleinsten

ist, wenn dieser Term gleich Null ist. Für jeden gegebenen Vektor \underline{X}_O liefert

$$\hat{\underline{x}}^* = \int_{\underline{x}} \underline{x} p(\underline{x} | \underline{X}_O) d\underline{x} \quad (2.6)$$

den optimalen Schätzwert. Wenn \underline{X}_O eine Variable darstellt, so definiert sich der optimale Prädiktor für den Zufallsprozess, auf dem \underline{X}_O basiert, über den bedingten Erwartungswert (2.6).

Im allgemeinen Fall stellt (2.6) eine nichtlineare Abbildung dar, die jedoch nur für wenige einfache Fälle analytisch bestimmt werden kann. Eine abschnittsweise Repräsentation des nichtlinearen Prädiktors durch lineare Prädiktoren ist möglich. Eine lineare Prädiktion ist jedoch nur für den Gaußprozess optimal.

Wie in [29] gezeigt wurde, können hirnelektrische Signale kurzer Dauer annähernd als gaußähnlich betrachtet werden. Daher können lineare Prädiktoren für kurze Segmente hirnelektrischer Aktivität als annähernd optimal betrachtet werden. Zur Analyse der Eigenschaften der im Verlauf dieser Arbeit berechneten linearen Prädiktoren soll deshalb ein Vergleich zwischen diesen und den ebenfalls berechneten optimalen Prädiktoren durchgeführt werden. Der Spezialfall des optimalen linearen Prädiktors von mehrdimensionalen Signalen ist wie folgt definiert.

Durch die Linearkombination

$$\hat{\underline{x}} = \sum_{i=1}^O \underline{A}_O(i) \underline{x}(t-i) \quad (2.7)$$

ist der Schätzwert $\hat{\underline{x}}$ eines O -dimensionalen linearen Vektorprädiktors durch die O vergangenen Signalvektoren $\underline{x}(t-1), \dots, \underline{x}(t-O)$ gegeben. Die Abbildung, welche durch den linearen Prädiktor definiert ist, stellt eine Hyperebene im k -dimensionalen Raum dar. Die Prädiktorkoeffizienten eines eindimensionalen Prädiktors

$$\underline{A}_O(i) = \{a_{lm}^O(i)\}; l, m = 1, \dots, k; i = 1, \dots, O$$

sind durch die obigen $l \times m$ Matrizen gegeben.

Durch Umformen der mittleren Prädiktionsfehlerleistung gemäß

$$\epsilon = \text{tr}(E \{(\underline{x} - \hat{\underline{x}}) \cdot (\underline{x} - \hat{\underline{x}})^T\})$$

wird der Übergang in eine Matrizenform durchgeführt, und die Prädiktionsfehlerleistung als die Spur $\text{tr}(\cdot)$ der sogenannten Prädiktionsfehlermatrix festgelegt. Ausgehend von (2.7) führt das Vertauschen von Spurbildung und Erwartungswertberechnung zu

$$\begin{aligned} \epsilon &= E \{ \text{tr}((\underline{x} - \hat{\underline{x}}) \cdot (\underline{x} - \hat{\underline{x}})^T) \} \\ &= \text{tr}(E \{ (\underline{x}\underline{x}^T - 2\hat{\underline{x}}\underline{x})^T + \hat{\underline{x}}\hat{\underline{x}}^T \}) \\ &= \text{tr}(E \{ \underline{x}\underline{x}^T - 2 \sum_{i=1}^O \underline{A}_O(i)\underline{x}(t-i)\underline{x}^T \\ &\quad + \sum_{i=1}^O \sum_{j=1}^O \underline{A}_O(i)\underline{x}(t-i)\underline{x}^T(t-j)\underline{A}_O^T(j) \}). \end{aligned}$$

Da die Erwartungswertbildung linear ist, kann die Prädiktionsfehlerleistung gemäß

$$\begin{aligned} \epsilon &= \text{tr}(\underline{C}(0,0) - 2 \sum_{i=1}^O \underline{A}_O(i)\underline{C}(i,0) \\ &\quad + \sum_{i=1}^O \sum_{j=1}^O \underline{A}_O(i)\underline{C}(i,j)\underline{A}_O^T(j)) \end{aligned} \quad (2.8)$$

geschrieben werden, mit

$$\begin{aligned} \underline{C}(i,j) &= \{E \{x_m(t-i)x_n(t-j)\}\} \\ &= \{c_{mn}(i,j)\} \\ &= \underline{C}^T(j,i) \end{aligned} \quad (2.9)$$

als Kovarianzmatrix.

Da eine optimale Prädiktion mit den optimalen Prädiktormatrizen $\underline{A}_O^*(i)$ dann vorliegt, wenn die Prädiktionsfehlerleistung minimal

ist, folgt mit der Forderung, dass die partielle Ableitung der Prädiktionsfehlerleistung nach allen Prädiktormatrizen gleich Null ist, das lineare Gleichungssystem

$$\begin{aligned} \sum_{j=1}^O \underline{\underline{A}}_O^*(j) \underline{\underline{C}}(j, k) &= \underline{\underline{C}}(0, k), k = 1, \dots, O \\ \Leftrightarrow \sum_{j=1}^O \underline{\underline{C}}(k, j) \underline{\underline{A}}_O^{*T}(j) &= \underline{\underline{C}}(k, 0), k = 1, \dots, O. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Eine kompaktere Schreibweise folgt mit dem Zusammenfassen der Kovarianzmatrizen gemäß

$$\begin{aligned} \underline{\underline{C}} &= \begin{pmatrix} \underline{\underline{C}}(1, 1) & \cdots & \underline{\underline{C}}(1, O) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \underline{\underline{C}}(O, 1) & \cdots & \underline{\underline{C}}(O, O) \end{pmatrix}, \\ \underline{\underline{C}}^0 &= \begin{pmatrix} \underline{\underline{C}}(1, 0) \\ \vdots \\ \underline{\underline{C}}(O, 0) \end{pmatrix} \end{aligned}$$

und der Prädiktormatrix

$$\underline{\underline{A}}_O = \begin{pmatrix} \underline{\underline{A}}_O^{*T}(1) \\ \vdots \\ \underline{\underline{A}}_O^{*T}(O) \end{pmatrix}.$$

Dann kann 2.10 kompakt als

$$\underline{\underline{C}} \underline{\underline{A}}_O = \underline{\underline{C}}^0 \quad (2.11)$$

aufgeschrieben werden.

Da das Gleichungssystem genausoviele Gleichungen besitzt, wie Einträge in den Prädiktormatrizen zu finden sind und die $KO \times KO$ Koeffizientenmatrix $\underline{\underline{C}}$ symmetrisch ist, lässt es sich mit einem Aufwand proportional zu $(KO)^3$ lösen.

2.3 Zellulare Nichtlineare Netzwerke (CNN)

1988 präsentierten Chua und Yang [7] die mathematische Beschreibung eines nichtlinearen Systems lokal gekoppelter Zellen, welches, in Abhängigkeit von der Art der Zellkopplungen, in der Lage ist, das Verhalten zahlreicher komplexer physikalischer Systeme darzustellen. In [6] gibt Chua eine bis heute gültige Definition von CNN:

Ein CNN ist eine räumliche Anordnung lokal gekoppelter Zellen, wobei jede Zelle ein dynamisches System ist, das über einen Eingang, Ausgang und Zustand verfügt, welche sich aufgrund gegebener zeitabhängiger Gesetze verändern.

Eine Beschränkung, die für allgemeine Neuronale Netze eingeführt wurde, ermöglicht nur lokale Kopplungen zwischen den Zellen des Netzwerks und führt insbesondere in Kombination mit einer homogenen Struktur, sowie translationsinvarianten Kopplungsgesetzen zu einer kompakten Beschreibung des Netzwerks ohne seine Allgemeinheit wesentlich einzuschränken. Es konnte in [6] gezeigt werden, dass CNN in der Lage sind das *Game of Life* nach [4] auszuführen. Für dieses ist bewiesen, dass es eine universelle Turing-Maschine darstellt. Damit folgt, dass CNN universell berechenbar sind.

Die zweidimensionale Standard CNN Zustandsgleichung [6]

$$\dot{x}_{ij} = -x_{ij}(t) + \sum_{kl \in \mathcal{S}_{ij}(r)} a_{k-i,l-j} y_{kl}(t) + \sum_{kl \in \mathcal{S}_{ij}(r)} b_{k-i,l-j} u_{kl}(t) + z_{ij} \quad (2.12)$$

$$y_{ij} = f(x_{ij}) = \frac{1}{2}(|x_{ij} + 1| - |x_{ij} - 1|)$$

mit $i = 1, 2, \dots, M$ und $j = 1, 2, \dots, N$ beschreibt eine einfache Realisierung und stellt ein System gekoppelter gewöhnlicher Differentialgleichungen dar. Dabei ist x_{ij} der Zellzustand, u_{ij} der Zelleingang,

y_{ij} der Zellausgang und z_{ij} der Schwellwert – auch Bias genannt – der Zelle C_{ij} . Die Gewichte a_{ij} und b_{ij} beschreiben die synaptische Kopplung mit den Ein- und Ausgängen benachbarter Zellen in einer Nachbarschaft

$$\mathcal{S}_{ij} = \{C_{kl} : \max(|k-i|, |l-j|) \leq r, 1 \leq k \leq M, 1 \leq l \leq N\} \quad (2.13)$$

mit dem Radius r . Für $r = 1$ existieren also nur Kopplungen zu Zellen, die direkt an die Zelle C_{ij} angrenzen und unter der Bedingung translationsinvarianter Kopplungsgewichte folgen für a_{kl} und b_{kl} die beiden 3×3 Matrizen:

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} a_{-1,-1} & a_{-1,0} & a_{-1,1} \\ a_{0,-1} & a_{0,0} & a_{0,1} \\ a_{1,-1} & a_{1,0} & a_{1,1} \end{pmatrix} \quad \mathcal{B} = \begin{pmatrix} b_{-1,-1} & b_{-1,0} & b_{-1,1} \\ b_{0,-1} & b_{0,0} & b_{0,1} \\ b_{1,-1} & b_{1,0} & b_{1,1} \end{pmatrix}, \quad (2.14)$$

welche Feedback- und Feedforward Templates genannt werden. Über das Feedbacktemplate werden sowohl die eigenen Zellausgangsaktivitäten als auch die der Nachbarzellen auf die betrachtete Zelle zurückgekoppelt, während die Feedforwardtemplate die Eingangsaktivitäten gewichtet. In dieser Weise beschriebene Netzwerke können verschiedene Spezialfälle annehmen, die in der folgenden Liste kurz Erläutert werden.

- **Autonome CNN** – Ein autonomes CNN besitzt zwar ein Feedback-Template, aber es werden keinerlei Einflüsse durch den Zelleingang zugelassen. Daraus folgt, alle Einträge des Feedforward-Templates sind gleich Null.
- **Ungekoppelte CNN** – Bei einem ungekoppelten CNN ist nur das Zentralelement von Null verschieden. Dies bedeutet, dass der Einfluss der Ausgänge der Nachbarzellen gleich Null ist. Sehr wohl können aber von Null verschiedene Einträge in dem Feedforward-Template vorhanden sein.
- **Binäre CNN** – Zellaus- und -eingänge lassen nur die binärwertigen Zustände 0 und 1 zu.

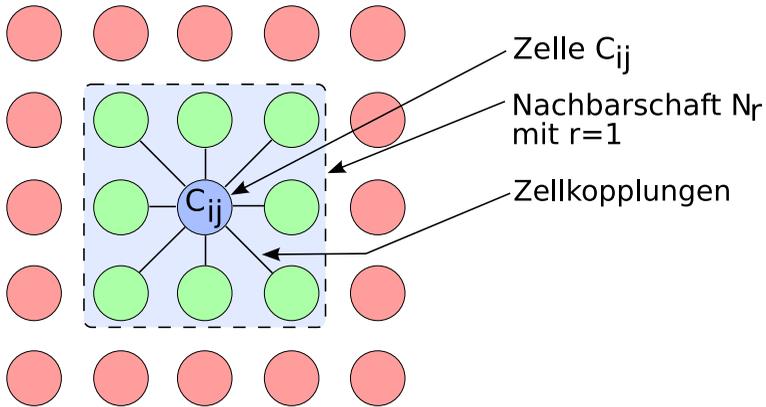


Bild 2.2: 2-dimensionales Netzwerk mit 5×5 Zellen. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt.

- Stabile CNN – Von einem stabilen, autonomen CNN spricht man, wenn alle Trajektorien des Netzwerks zu ein und dem selben Gleichgewichtspunkt konvergieren.

Eine Sammlung von CNN-Templates für viele verschiedene Aufgaben in der Signal-, bzw. Bildverarbeitung ist in [38] zusammengefasst. Bild 2.2 zeigt ein 5×5 Zellen großes Netzwerk mit einer Nachbarschaft $r = 1$ um die Zelle C_{ij} .

In (2.12) wird der Nachbarschaftsbereich, so er über den Rand des Netzwerks hinausreicht, noch nicht berücksichtigt. Typische Randbedingungen sind:

- Dirichlet Randbedingung – Alle Zellen außerhalb des Netzwerks werden auf einen konstanten Wert gesetzt. Typischer Weise wird hier 0 oder 1 als Randbedingung gewählt.
- Neumann Randbedingung – Die Zellzustände im Randgebiet werden so gewählt, dass ihre Ableitungen entlang der Randnormalen verschwinden.

- periodische Randbedingung – Die Zellen eines zweidimensionalen Netzwerkes werden in 2 Schritten so verbunden, dass zuerst ein Zylinder und danach ein Torus als räumliche Netzstruktur entsteht.

Gleichung (2.12) beschreibt den Zellausgang als eine Funktion $f(\cdot)$ des Zellzustandes und wird Zellausgangskennlinie genannt. Als Beispiel ist die sogenannte stückweise lineare Kennlinie beschrieben. Weitere typische Zellausgangskennlinien sind

- die sigmoide Kennlinie

$$f(x) = \frac{2}{1 + e^{-\beta x}} - 1 = \tanh \frac{\beta x}{2},$$

- die Thresholdfunktion

$$f(x_i(t)) = \begin{cases} 1 & : x \geq 0 \\ -1 & : x < 0 \end{cases},$$

- und die Identität

$$f(x) = id(x).$$

Bis auf die Identität sind alle diese Kennlinien beschränkt. Dies stellt ein wichtiges Kriterium für die Stabilität [6] von CNN dar.

Im allgemeinen Fall ist ein $N \times M$ CNN vollständig festgelegt durch die Zustandsgleichung einer isolierten Zelle des Netzwerkes, die zugehörige Verknüpfungsvorschrift, die Randbedingung des Netzwerkes und die Anfangsbedingung. Durch die Kombination der aus der isolierten Zelle bestimmten Einzellendynamik mit der Verknüpfungsvorschrift folgt ein nichtlineares Gleichungssystem, das der allgemeinen Form

$$\dot{x}_{ij} = F(x_{ij}, z_{ij}, \mathbf{u}_{kl}, \mathbf{y}_{kl} = \mathbf{f}(\mathbf{x}_{kl})), kl \in \mathcal{S}_{ij}(r) \quad (2.15)$$

mit $i = 1, 2, \dots, M$ und $j = 1, 2, \dots, N$, sowie $x_{ij}, z_{ij} \in \mathbb{R}$ und $\mathbf{u}_{kl}, \mathbf{y}_{kl} \in \mathbb{R}^n$ genügt. Zellausgangs- und Zelleingangsaktivität werden durch Vektoren repräsentiert, deren Komponenten alle Zellen der Nachbarschaft umfassen.

2.3.1 Mehrschichtige, zeitdiskrete und polynomiale autonome CNN

Wird kein zeitkontinuierliches, sondern ein zeitdiskretes CNN [18] betrachtet, so kann dieses unter Verwendung von translationsinvarianten Kopplungsgewichten, translationsinvarianten Biaswert z und einer Zellausgangskennlinie $f(\cdot)$ mit

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} a_j y(t_n) + z \quad (2.16)$$

$$y_i(t_n) = f(x_i(t_n))$$

beschrieben werden.

Soll mit einem (2.16) genügenden Netzwerk eine Prädiktion mit einer Gedächtnistiefe $L > 1$ durchgeführt werden, ist es notwendig, die Zellzustände nicht nur zum aktuellen Zeitpunkt t_n zu betrachten, sondern $\tau \in 1, \dots, L$ vergangene Zellzustände zu berücksichtigen. Damit ergibt sich für jeden Verzögerungsschritt ein sogenanntes *Delay-Template* $a_j^{(\tau)}$. Gleichung (2.16) wird damit zu

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} a_j^{(\tau)} y_j(t_{n-\tau}) + z. \quad (2.17)$$

Da die Verknüpfungsregeln bei diesen CNN per Definitionem linear sind, und eine Nichtlinearität nur über die Zellausgangskennlinie auftritt, ist es sinnvoll, zur Prädiktion nichtlinearer Signale nichtlineare Zellkopplungen zuzulassen. Mit einer allgemeinen nichtlinearen Zellkopplung $a_j(\cdot)$ folgt für (2.17)

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} a_j^{(\tau)}(y_j(t_{n-\tau})) + z, \quad (2.18)$$

und mit der Wahl von Polynomen des Grades P zur Darstellung

dieser nichtlinearen Kopplung nimmt (2.17) die Gestalt

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{p=1}^P \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(\tau)} a_j^{(p)(\tau)} y_j^p(t_{n-\tau}) + z \quad (2.19)$$

an. Hierbei werden die Polynomkoeffizienten 0. Grades nicht einbezogen, da sie sich durch den Schwellwert ausdrücken lassen.

Motiviert durch die Annahme, dass es zwischen verschiedenen Hirnarealen in einer bestimmten Zeit vor einem epileptischen Anfall zu detektierbaren Vorgängen kommt, werden, um diese abzubilden, CNN, die aus mehreren Schichten aufgebaut sind, herangezogen. Die Kopplung zwischen den verschiedenen Schichten dieser Netzwerke werden durch sogenannte *Interlayer-Templates* beschrieben. Das durch (2.19) definierte Netzwerk lässt sich mit

$$x_{i,l}(t_{n+1}) = -x_{i,l}(t_n) + \sum_{l'}^G \sum_{p=1}^P \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(\tau)} a_j^{(p)(\tau)(l'l)} y_{j,l'}^p(t_{n-\tau}) + z \quad (2.20)$$

zu einem Netzwerk mit G Schichten erweitern. Dabei beschreibt $a_j^{(l'l)}$ die Kopplung einer Zelle C_{ij} in der Schicht l' zu einer Zelle C_{ij} in der Schicht l .

Im Laufe der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen wurden Netzwerke mit verschiedenen Polynomordnungen, Gedächtnistiefen, sowie mehreren Schichten zur Prädiktion hirnelektrischer Aktivität herangezogen.

2.4 Prädiktortypen

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden Ergebnisse präsentiert, welche auf verschiedenen Prädiktoren basieren, die auf Basis der in den vorherigen Kapiteln definierten Netzwerke realisiert wurden. Zum Zweck der späteren Diskussion und der besseren Klassifizierung der Prädiktoren wird eine Einteilung der einzelnen Systeme in vier verschiedene Typen vorgenommen, welche dann in den späteren Kapiteln genauer untersucht und beschrieben werden. Nachfolgende Liste gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Prädiktortypen:

- Typ 1 – Linearer Prädiktor mit einer Netzwerkschicht, einer Nachbarschaft von bis zu 3 Zellen, sowie einer Prädiktorordnung von $1 \leq O \leq 3$
- Typ 2 – Nichtlinearer Prädiktor mit einem Polynomgrad $P \geq 1$. Ansonsten in der Konfiguration des Netzwerkes analog zu Typ 1.
- Typ 3 – Linearer ML-DTCNN-Prädiktor gemäß (2.20) mit 2 Netzwerkschichten, einer Nachbarschaft von bis zu 3 Zellen, sowie einer Prädiktorordnung von $1 \leq O \leq 3$
- Typ 4 – Nichtlinearer ML-DTCNN-Prädiktor mit 2 Netzwerkschichten, einem Polynomgrad $P \geq 1$, einer Nachbarschaft von bis zu 3 Zellen, sowie einer Prädiktorordnung von $1 \leq O \leq 3$.

Die Verwendung der verschiedenen Prädiktornetzwerke wird für jeden Fall unterschiedlich motiviert. Natürlich ist eine generelle Motivation durch die Suche nach dem *optimalen* Prädiktor zur Vorhersage epileptischer Anfälle gegeben. Trotzdem ist die Verwendung der einzelnen Prädiktortypen zudem abhängig von den unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten, die abhängig vom untersuchten Patienten auftreten können.

Bei den Typ-1-Prädiktoren handelt es sich um die Netzwerke mit der geringsten Komplexität, was sich in der kleinsten Anzahl von zu

bestimmenden Parametern ausdrückt. Um zu überprüfen, ob diese Netzwerke niedriger Komplexität in den untersuchten Systemparametern bereits Hinweise auf epileptische Anfälle beinhalten, wurden diese als erstes in der vorliegenden Arbeit untersucht. Ihnen liegt Gleichung 2.17 zu Grunde, die als Basis aller weiteren vorgestellten CNN-Prädiktoren verwendet wird. Eine schematische Darstellung eines Typ-1-Prädiktors wird in Bild 2.3 vorgestellt. Auf der linken

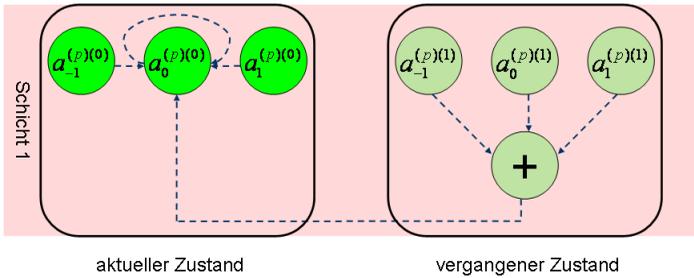


Bild 2.3: 1-dimensionales Netzwerk mit 3×1 Zellen. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt. Es gelten $P = 1$, $L = 1$ und $G = 1$.

Seite der Darstellung sind die Feedback-Template-Einträge für den Zellzustand gezeigt, während auf der rechten Seite die sogenannten Delay-Feedback-Template-Einträge für die vergangenen Zellzustände dargestellt sind. Die Anzahl der jeweiligen Delay-Template ist immer gleich der Prädiktorordnung O .

Darauf folgend wurde der Typ-2-Prädiktor untersucht, der Gleichung 2.19 genügt. Hierbei werden die Template-Einträge nicht mehr als einfache Kopplungsgewichte betrachtet, sondern jede Kopplung wird durch die Approximation einer nichtlinearen Gewichtsfunktion – in den betrachteten Fällen kam ein polynomielles Kopplungsgewicht der Ordnung P zur Anwendung – beschrieben. Diese Erweiterung der linearen Netzwerke bietet die Möglichkeit, in den Un-

tersuchungen quadratische, kubische und höhergradige polynomielle Kopplungen im Netzwerk zu realisieren und Signaleigenschaften, wie z.B. die später noch definierte "Strenge der Nichtlinearität", zu untersuchen.

Die in 2.3.1 vorgestellten ML-DTCNN bilden die Basis für die Typ-3- und Typ-4-Prädiktoren. Die allgemeine Definition der Zustandsgleichung eines zeitlich und räumlich abhängigen Prädiktors nach (2.20) enthält im Unterschied zu den soeben betrachteten Prädiktortypen die Möglichkeit, mehrere Netzwerkschichten zu definieren, auf welche die EEG-Signale unterschiedlicher Hirnareale abgebildet werden können. Dies dient dazu, die Aktivitäten, die sich möglicherweise zwischen verschiedenen Hirnarealen beobachten lassen, ebenfalls in den zeitlichen Verläufen der Kopplungen von einer Netzwerkschicht zur anderen sichtbar zu machen und dies zur Analyse der Signale hinzuzuziehen. Ein solches Netzwerk vom Typ 3, bzw. Typ 4 wird in Bild (2.4) schematisch dargestellt. Es werden in diesem Schema alle Kopplungen dargestellt, welche zur Schätzung des Wertes $x_i^1(n+1)$ in der ersten Schicht des Netzwerks notwendig sind. Diese Struktur ist für Typ-3- und Typ-4-Netzwerke gleichbleibend, da sich die Konfiguration des zu Grunde liegenden Netzwerkes bis auf den höheren Polynomgrad nicht ändert. Nachdem auf der Grundlage der in Kapitel 2.3 vorgestellten Netzwerke 4 verschiedene Prädiktortypen definiert wurden, soll der Vollständigkeit halber kurz auf einen Spezialfall eingegangen werden. Dabei soll untersucht werden, ob sich eine Prädiktion nur mit den EEG-Signalen aus den Nachbarzellen durchführen lässt. Zu diesem Zweck wird bei der Durchführung der Prädiktion auf die vorangegangenen Signalwerte des Referenzsignals verzichtet und diese Kopplungen für alle Polynomgrade auf 0 gesetzt. An allen eben vorgestellten Netzwerktypen wurden im Laufe der Analysen verschiedene Parameterkonfigurationen untersucht. Eine Sonderrolle kommt dabei den verwendeten Trainingsalgorithmen zu, auf welche in Abschnitt 4.1 noch näher eingegangen wird. Eine beispielhafte Auflistung von Parametern, welche im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen genauer betrachtet wurden, ist der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen. Diese Aufstellung soll

verdeutlichen, auf welche Prädiktorparameter im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen schwerpunktmäßig geachtet wurde.

- Optimierungsverfahren – Ziel war es, das Optimierungsverfahren zu finden, welches das beste Ergebnis in Bezug auf den erreichten Prädiktionsfehler erreicht. Diese Untersuchungen wurden noch vor den eigentlichen Messungen an unterschiedlichen Patientendaten in einer Voruntersuchung durchgeführt.
- Prädiktorordnung – Es wird die Annahme getroffen, dass eine Erhöhung der Prädiktorordnung zu einer Verbesserung der Prädiktionsgenauigkeit führt. Diese Annahme wurde in diesem Teil der Untersuchungen detailliert betrachtet und abschließend bewertet.
- Systemgrad des Prädiktors – Wie auch bei der Prädiktorordnung wird die Annahme getroffen, dass eine Erhöhung des Systemgrades des Prädiktors zu einer Erhöhung der Prädiktionsgenauigkeit führt.
- Nachbarschaft – Wieviele benachbarte Elektrodenpunkte sollen zur Durchführung der Prädiktion herangezogen werden? Wie wirkt sich eine vergrößerte Nachbarschaft auf den Verlauf verschiedener Systemparameter aus (z.B. Prädiktionsfehler)? Können in den Untersuchungen der Nachbarschaft die Kopplungen unterschiedlicher Gehirnareale zu neuen Erkenntnissen führen?
- Netzwerktopologie – Betrifft den vorher geschilderten Spezialfall ohne Selbstrückkopplung im Netzwerk, sowie Netzwerke, die mehrere Netzwerkschichten beinhalten.

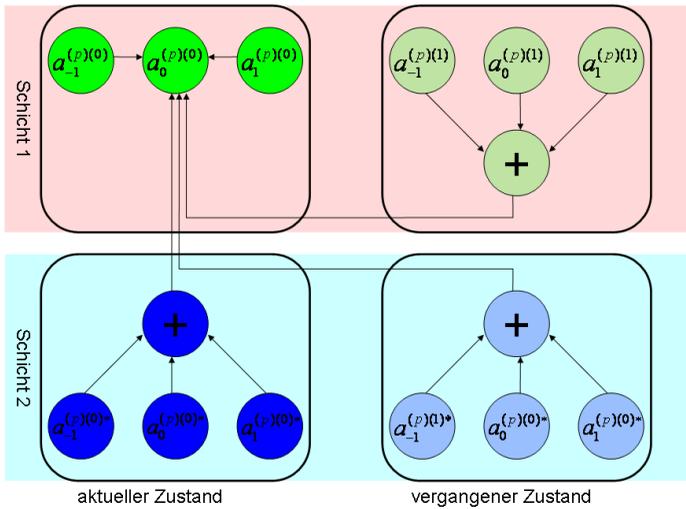


Bild 2.4: Schematische Darstellung der Typ-3- und Typ-4-Netzwerke. Blaue Kugeln repräsentieren Zellen der Schicht 2 und grüne Kugeln Zellen der Schicht 1. Dabei können die zugehörigen Kopplungsgewichte linear oder polynomiell sein. Eingetragen sind alle Beiträge, die zur Schätzung des nächsten Wertes in der mittleren Zelle von Schicht 1 betrachtet werden.

Kapitel 3

Statistische Validierungsverfahren

Nachdem in den vorherigen Kapiteln die Grundlagen der hier benutzten Prädiktionsverfahren gehörenden Methoden und Modelle erläutert wurden, wird im Folgenden ein statistisches Validierungsverfahren eingeführt. Dieses dient dazu, die durch die Prädiktion erhaltenen Ergebnisse auf erreichte Effizienz und Fehlerrate hin zu untersuchen. In dieser Arbeit wurde für die berechneten Fehlerzeitreihen, sowie die erhaltenen Prädiktionskoeffizienten aller Patienten die in [3] und [27] beschriebene Receiver-Operator-Charakteristik bestimmt und eine Surrogatanalyse (siehe Kapitel 3.2) – bezogen auf die Anfallszeitpunkte – durchgeführt.

3.1 Receiver-Operator-Charakteristik (ROC)

Die Receiver-Operator-Charakteristik (ROC) basiert nach [16] auf den Entscheidungsregeln nach Bayes und Neyman-Pearson. Diese

gehen von dem sogenannten Likelihood-Verhältnis

$$\frac{f_{\underline{\omega}}(\underline{\omega}|E_1)}{f_{\underline{\omega}}(\underline{\omega}|E_0)} \quad (3.1)$$

aus, in dem $\underline{\omega}$ der Messvektor und E_1 und E_0 zwei unterschiedliche Hypothesen sind. Danach werden die Entscheidungsräume W_0 und W_1 festgelegt.

Für die beiden bedingten Wahrscheinlichkeiten, die im Intervall $[0, 1]$ definiert sind,

$$TP = \int_{W_1} f_{\underline{\omega}}(\underline{\omega}|E_1) d\underline{\omega}$$

und

$$FP = \int_{W_1} f_{\underline{\omega}}(\underline{\omega}|E_0) d\underline{\omega}$$

gilt: Sie sind bei gegebenen bedingten Dichten über den Entscheidungsraum W_1 voneinander abhängig. Durch das Darstellen von TP als Funktion von FP ergibt sich ein Diagramm, welches das Verhalten eines Empfängers bezogen auf binäre Entscheidungen vollständig beschreibt. Dieses Diagramm wird Receiver-Operator-Charakteristik genannt. Aus der Definition der Größen ergibt sich, dass die Qualität einer getroffenen Entscheidung wächst, je näher die Funktion $TP(FP)$ sich der linken oberen Ecke des Diagramms (siehe Bild Bild 3.1) annähert. Da die Funktion $TP(FP)$ als Parameter einen Wert η , die sogenannte Entscheidungsschwelle, besitzt, folgt aus der zu Grunde gelegten Likelihood-Beziehung, dass die Ungleichung für $\eta = 0$ niemals erfüllt werden kann. Daraus folgt, dass für $\eta = 0$ die ROC immer in der rechten oberen Ecke des Diagramms beginnt. Wenn (3.1) für alle ω endlich ist, so ergibt sich für $\eta > 0$, dass die Ungleichung immer erfüllt ist. Für $\eta \rightarrow \infty$ endet die ROC in der linken unteren Ecke des Diagramms.

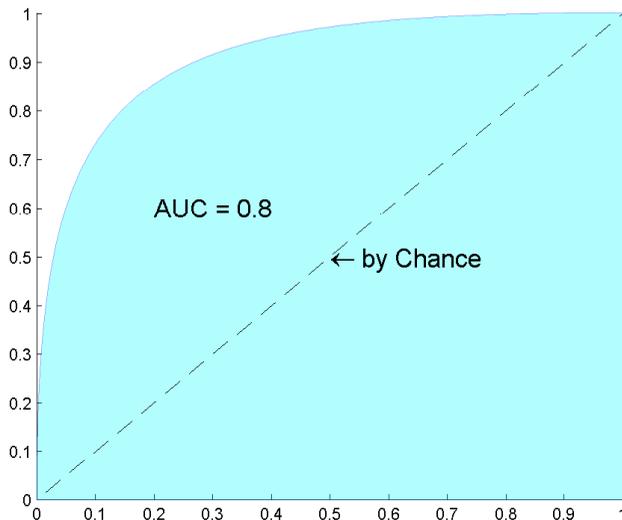


Bild 3.1: Darstellung einer beispielhaften ROC-Kurve mit zugehörigem Area-under-the-curve-Wert (AUC).

3.1.1 Anwendung der ROC auf die Vorbotenerkennung

Mit Hilfe der in 3.1 skizzierten ROC-Analyse soll validiert werden, ob sich in einem berechneten Merkmal charakteristische Änderungen finden lassen und diese auf einen möglichen Voranfallszustand hinweisen. Zu diesem Zweck werden die zu Grunde liegenden Zeitreihen von Prädiktionsfehlern und Prädiktorkoeffizienten in 4 verschiedene Phasen eingeteilt. Diese sind in Bild 3.2 dargestellt. Der grün markierte Bereich ist der interiktuale Bereich, in dem keine Anfallsvorboten vorkommen dürfen. Der rosa markierte Bereich ist die an-

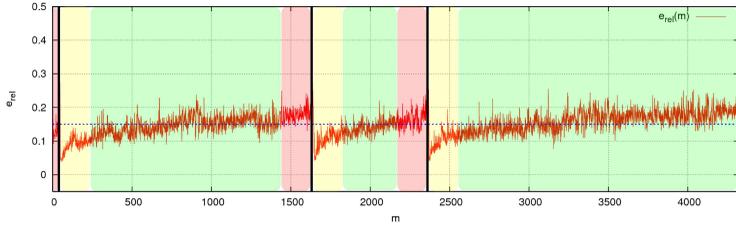


Bild 3.2: Darstellung der Datenbereiche für die ROC-Analyse anhand einer beispielhaften Zeitreihe des Prädiktionsfehlers für Patient 4, Kontakt 52.

genommene Voranfallsphase, in der Anfallsvorboten detektiert werden sollen. Die senkrechten schwarzen Markierungen kennzeichnen die aufgetretenen Anfälle. Der gelbe Bereich enthält die postiktuelle Phase, in der mit vermehrter Nachanfallsaktivität zu rechnen ist. Diese Phase umfasst nach [10] eine Dauer von ca. 30 Minuten und wird nicht für die ROC-Analyse herangezogen. Die Entscheidung, ob die Hypothese E_1 angenommen oder verworfen wird, hängt im Kontext der später beschriebenen und diskutierten Untersuchungen von den Amplituden-Verteilungs-Dichten des Ergebnisses ab. Können im Voranfallszustand signifikante Änderungen beobachtet werden, so muss sich dies auch in der AVD der Ergebniszeitreihe widerspiegeln. In Bild 3.3 sind 2 beispielhafte Verteilungsdichten gegeben. Die blaue Kurve stellt die Zeit zwischen den epileptischen Anfällen dar (der grüne Bereich in Abb. 3.2), während die rote Kurve die AVD der angenommenen Voranfallsdaten wiedergibt. Auf der x-Achse findet sich der Wertebereich des betrachteten Merkmals. Durch das Füllen eines Lots wird die Entscheidungsschwelle η bestimmt, die wiederum die beiden bedingten Wahrscheinlichkeiten TP und FP festlegt. Verschiebt man diese Entscheidungsschwelle entlang der x-Achse ergibt sich in direkter Konsequenz das ROC-Diagramm für die Funktion $TP(FP)$.

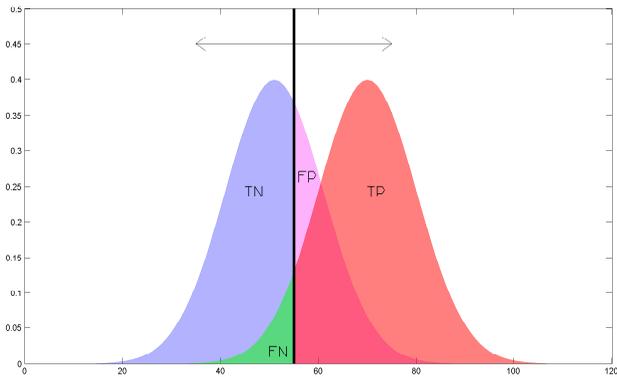


Bild 3.3: Darstellung der AVD für ein beispielhaftes Signal mit Markierungen der Bereiche, die als True Positive (TP), True Negative (TN), False Positive (FP) und False Negative (FN) bezeichnet werden.

An diesem ist abzulesen, ob sich in einem Maß bzw. einer Zeitreihe die Amplitudenverteilungsdichten für die beiden zu Beginn definierten Zustände (interiktuale Phase, angenommene Voranfallsphase) gut unterscheiden lassen. Ist dies der Fall so ist der AUC, dieser beschreibt die Fläche unter der ROC-Kurve, deutlich größer 0,5 und strebt gegen 1. Liegt der AUC-Wert sehr nah an 0,5, ist keine Unterscheidung der beiden Verteilungen möglich. Eine Entscheidung entspricht in diesem Fall einer Zufallsentscheidung, die mit 50% Wahrscheinlichkeit richtig oder falsch ist.

3.2 Statistische Validierung durch Surrogate

Trotz Validierung der erhaltenen Ergebnisse mittels der ROC-Analyse bleibt eine Unsicherheit bestehen. Diese betrifft die Signifikanz, also die Aussagekraft der berechneten AUC-Werte. Die ROC-Analyse schließt nicht aus, bei der Analyse einen sogenannten Fehler erster oder zweiter Art zu machen. Bei diesen beiden Fehlern handelt es sich um systematische Fehler, die auftreten, wenn eine Hypothese getestet werden soll. Das bedeutet bei einem Fehler erster Art, dass die aufgestellte Hypothese verworfen wird, obwohl diese zutrifft. Tritt ein Fehler zweiter Art auf, so wurde die Hypothese akzeptiert, obwohl sie falsch ist. Es ist durchaus möglich, für bestimmte Parameterkonfigurationen der ROC-Analyse einen sehr guten ROC-Wert zu erhalten, was eigentlich für eine *gute* Vorhersageleistung des Merkmals spricht, aber in Wahrheit ein Fehler zweiter Art ist. Natürlich ist auch der umgekehrte Fall möglich. Um diesem systematischen Fehler entgegenzuwirken, wurde in dieser Arbeit eine erweiterte Validierung der Ergebnisse mittels eines auf Surrogaten basierenden Verfahrens durchgeführt. In Bild 3.4 ist ein Flussdiagramm der gesamten Analyseprozedur dargestellt.

Von den verschiedenen möglichen Methoden, die Surrogatdaten zu erzeugen [39, 20, 3], ist im Verlauf dieser Untersuchungen die Methode der variierenden Anfallszeiten angewendet worden. Dabei kommen 2 leicht unterschiedliche Techniken zur eigentlichen Erzeugung der Surrogate zum Einsatz, die im Folgenden erläutert werden.

Intervallmischung

Bei dem Intervallmischungsverfahren werden die neuen Anfallszeiten erzeugt, indem die zeitlichen Intervalle, die zwischen den verschiedenen Anfallszeiten liegen, permutiert werden. Dies wird beispielhaft in Bild 3.5 (oberer Teil) gezeigt. Allerdings müssen dabei verschiedene Einschränkungen beachtet werden, um die Charakteristik des

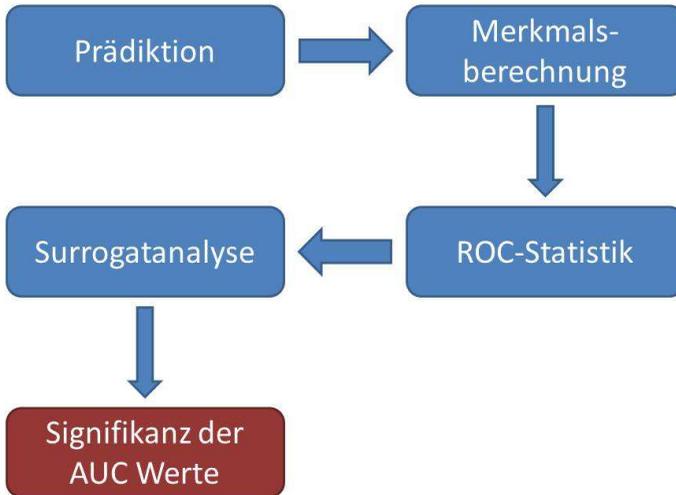


Bild 3.4: Flussdiagramm des Prädiktionsalgorithmus mit statistischer Validierung.

ursprünglichen Maßes nicht zu stark zu verändern. Im hier vorliegenden Fall wurden die folgenden Einschränkungen beachtet:

- Anfallszeitraum – Der Zeitraum, in dem die Anfälle auftreten, wird vor der Surrogaterzeugung bestimmt. Es wird darauf geachtet, dass im Surrogat kein Anfall weiter als 4 Stunden vor Beginn der realen Anfallsaktivitäten platziert wird. Dies liegt in der Annahme begründet, dass in Bereichen mit ausgedehnterem zeitlichen Vorlauf keine Voranfallsaktivitäten mehr zu erwarten sind.

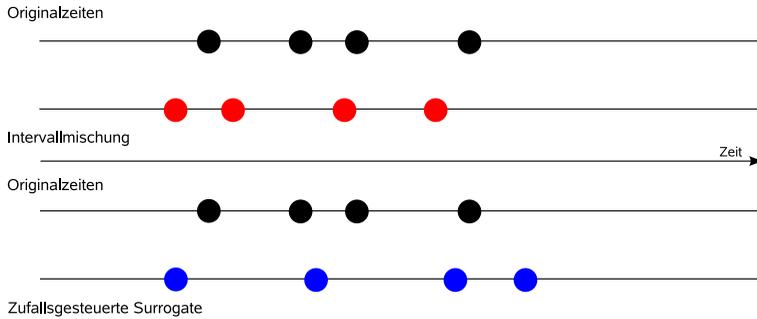


Bild 3.5: Schematisches Beispiel für die Surrogate-Erzeugung. Im oberen Bildteil ist ein Intervallmisch-Surrogat gezeigt. Die Intervalle zwischen den roten Anfällen entsprechen denen zwischen den Originalanfallszeiten, liegen aber in permutierter Reihenfolge vor. Im unteren Abschnitt dagegen sind die Originalanfallszeiten durch zufällig generierte Anfallszeiten (blaue Markierungen) ersetzt worden.

- Wiederholung – Tritt eine Permutation zum zweiten Mal auf wird sie verworfen, um eine möglichst große Signifikanz der Aussage zu erhalten.

Diese Erzeugungstechnik ist gut geeignet, um Surrogate von Zeitreihen zu erzeugen, in deren Verlauf viele Anfälle zu finden sind. Werden hingegen Prädiktionsergebnisse basierend auf EEG-Registrierungen mit nur wenigen Anfällen untersucht, sollte zur zweiten Technik der Surrogaterzeugung gewechselt werden, da bei wenigen Anfallszeitpunkten nur wenige Intervalle zum Permutieren zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund wäre die Signifikanz – wird im Anschluss an die Erzeugungstechniken erläutert – der Surrogat-analyse zweifelhaft.

Zufallsgesteuerte Anfallszeiten für das Surrogat

Standen in einer ausgedehnten Zeitreihe nur wenige Anfälle oder sogar nur ein Anfall zur Verfügung, ist die statistische Validierung mit Hilfe der zufallsgesteuerten Anfallszeiten durchgeführt worden. Hierbei werden die Anfallszeiten zufällig in einem zeitlichen Intervall um den ursprünglichen Anfallszeitpunkt positioniert. Dies ist in Bild 3.5 (unterer Teil) gezeigt. Bei diesem Verfahren können auch mehr Zeitpunkte, als ursprünglich in der Zeitreihe vorhanden, platziert werden. Es gelten dieselben Beschränkungen, die auch bei den Intervallmischungssurrogaten zur Anwendung kommen.

Die Bewertung der Surrogatanalyse wird mit

$$\alpha = \frac{1}{\gamma + 1} \quad (3.2)$$

der sogenannten Signifikanz durchgeführt. Dabei ist γ die Anzahl der verwendeten Surrogate. Der Wert α beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Null-Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft. In direkter Konsequenz beschreibt $1 - \alpha$ die Wahrscheinlichkeit mit der die Null-Hypothese korrekter Weise verworfen wird.

In den Untersuchungen, die den in dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen zu Grunde liegen, wurde eine Surrogatstatistik mit 19 Surrogaten durchgeführt. Damit liegt ihr Signifikanzwert bei $\alpha = 0.05$. Die Wahrscheinlichkeit, die Null-Hypothese fälschlicher Weise zu verwerfen, liegt somit bei 5%. Soweit nicht anders beschrieben, wurde bei den Patienten 1 und 3 die Intervallmischungstechnik und bei den Patienten 2 und 4 die zufallsgesteuerte Anfallszeitentechnik zur Erzeugung der Surrogate genutzt.

Kapitel 4

Ergebnisse und Diskussion

Im Kapitel 2.4 wurden verschiedene Prädiktortypen eingeführt, die sich in der Art der Repräsentation der Kopplungsgewichte wie auch in der Konstruktion des Netzwerktyps unterscheiden. Im Folgenden wird näher auf die Zielsetzung der Untersuchungen eingegangen. Dazu werden als erstes einige Begrifflichkeiten eingeführt, die später dazu verwendet werden sollen, einen möglicherweise vorhandenen Voranfallszustand zu beschreiben.

Nach [10] wird davon ausgegangen, dass ein epileptischer Anfall einen sogenannten Voranfallszustand aufweist. Dieser bestimmt sich durch das Auftreten von Anfallsvorboten, die sich hier entweder im zeitlichen Verlauf der Prädiktorparameter oder der erhaltenen Prädiktionsfehler, welche Merkmale hirnelektrischer Aktivität sind, beobachten lassen.

Merkmal, Merkmalsvektor und Anfallsvorbote

Da sich ein Anfallsvorbote möglicherweise in den observierten Merkmalen der EEG-Signale manifestiert, soll zunächst einmal der Begriff des Merkmals definiert werden.

Das Merkmal eines EEG-Signals wird durch eine oder mehrere seiner Eigenschaften oder Prädiktorparameter (Koeffizienten, Prädiktionsfehler) definiert. Beispiele für ein solches Merkmal sind der Prädiktionsfehler, die Template-Einträge des Feedback-Templates oder der Delay-Templates, sowie abgeleitete Eigenschaften, wie die später beschriebene "Strenge der Nichtlinearität".

Werden mehrere Merkmale in einer Untersuchung herangezogen, werden diese zu einem wie folgt definierten Merkmalsvektor zusammengefasst:

Eine Kombination von verschiedenen *Merkmalen* wird Merkmalsvektor genannt. Dabei ist die Art der untersuchten Merkmale beliebig wählbar.

Änderungen im Verhalten eines Merkmals oder eines Merkmalsvektors können als Anfallsvorboten gedeutet werden, wenn diese mit möglichst großer Verlässlichkeit in einem abgegrenzten Zeitraum vor dem Beginn eines epileptischen Anfalls auftreten. Ein zukünftig realisiertes Vorhersagesystem soll, basierend auf solchermaßen definierten Anfallsvorboten, die Möglichkeit bieten, einen Voranfallszustand eindeutig zu identifizieren und, wenn medizinisch sinnvoll, sogar eine mögliche Information für Patienten oder sogar direkte Gegenmaßnahmen initiieren. Eine nicht zwingende aber – im Hinblick auf eine mögliche schaltungstechnische Realisierung – wünschenswerte

Eigenschaft des zur Anfallsvorhersage verwendeten Netzwerks sollte eine möglichst niedrige Komplexität sein.

In früheren Arbeiten wurden bereits Merkmale auf der Grundlage von Kurzzeitdatensätzen untersucht [23, 30, 42], wobei die Überführung der betrachteten Verfahren auf Langzeitregistrierungen die Neubewertung der mit Kurzzeitdaten gewonnenen Erkenntnisse nötig machte. [13].

Im Verlauf dieser Arbeit wurde die Signalprädiktion an EEG-Aufzeichnungen von 4 verschiedenen Patienten durchgeführt. Bei dreien dieser Signalaufzeichnungen wurde eine detaillierte Analyse der verschiedenen Prädiktoren vorgenommen, die vierte wurde daran anschließend mit dem Prädiktor untersucht, der die besten Ergebnisse – in Bezug auf die Vorhersageleistung und auf die Signifikanz – aufzuweisen hatte.

4.1 Trainingsverfahren

Um das für die hier vorliegende Problematik optimale Trainingsverfahren zu wählen, wurde zuerst eine Fallstudie an einem Querschnitt verschiedener Datensegmente durchgeführt. Darin wurden 8 Standardverfahren [34] in ihrer Leistung und in ihrer Berechnungsgeschwindigkeit verglichen. Der Referenzrechner war eine IBM 43P Workstation mit einem Risc Prozessor (350 MHz Taktrate). Tabelle (4.1) gibt eine Übersicht der untersuchten Trainingsverfahren in Bezug auf die Rechenzeit, die sie benötigten, um die Optimierung eines Referenzprädiktors durchzuführen. Dazu wurden 50 Segmente eines Datensatzes von Patient 1 ausgesucht, die sowohl im anfallsfreien Zeitraum, als auch während eines Anfalls aufgenommen wurden. Für jedes dieser Segmente wurde eine Optimierung mit allen zur Verfügung stehenden Trainingsverfahren durchgeführt. Die angegebenen Zeiten stellen den Mittelwert der Zeit dar, die benötigt wurde, um für ein Typ-2-Netzwerk mit der Nachbarschaft $r = 1$, dem Polynomgrad $P = 3$ und einer Gedächtnistiefe $L = 1$ den Fehler entsprechend dem Fehlerkriterium $\epsilon \leq 8\%$ zu minimieren. Die durchgeführte Un-

Trainingsverfahren	Optimierungsdauer hh:mm:ss	Anzahl Iterationen
Evolutionäre Strategie	*	*
Simulated Annealing	*	10^6
Simplex	04 : 08 : 46	46210
Powell	02 : 50 : 17	73636
Annealing	07 : 47 : 46	554441
Konjugierte Gradienten	00 : 08 : 06	8466
BFGS	00 : 06 : 08	5130
Iterative Annealing	05 : 06 : 37	261211

Tabelle 4.1: Optimierungsleistung verschiedener Trainingsverfahren. Die zugehörigen Algorithmen sind in [34] niedergelegt. *: Das angestrebte Fehlerkriterium konnte nicht erfüllt werden.

tersuchung zeigt, dass für die Prädiktion von hirnelektrischer Aktivität Gradienten-basierte Verfahren wie z.B. das BFGS-Verfahren oder die konjugierten Gradienten besonders geeignet scheinen. Aus diesem Grund wird für alle folgenden Untersuchungen das BFGS-Verfahren verwendet. Die später gezeigten Ergebnisse wurden anhand eines Rechnernetzwerks berechnet, welches aus 27 Rechnern mit einer Rechenleistung von 2,2 GHz bis 3 GHz pro Prozessor ausgestattet waren. Dies hat allerdings bis auf eine gleichmäßige Skalierung der Rechengeschwindigkeit keine wesentlichen Auswirkungen auf die in Tabelle (4.1) gezeigten Ergebnisse.

4.2 Typ-1-Prädiktor

Für diesen Prädiktortyp vereinfacht sich die Zellzustandsgleichung zu

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(\tau)} a_j^{(\tau)} y_j(t_{n-\tau}) + z. \quad (4.1)$$

Zur Veranschaulichung wird das zugehörige Netzwerk in Bild 4.1 schematisch dargestellt. Die grün gefärbten Kreise repräsentieren

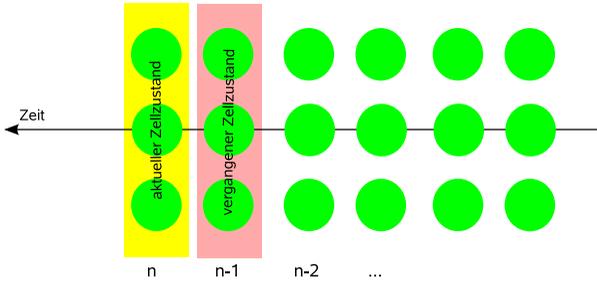


Bild 4.1: 3 Zellen eines 1-dimensionalen Netzwerks für unterschiedliche Zeitpunkte. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt. Es gelten $P = 1$ und $L = 1$.

hierbei die Zellen des Netzwerkes. Der gelb eingefärbte Bereich stellt den aktuellen Zellzustand dar, während der transparent-rote Bereich den Zellzustand zum Zeitpunkt $(n - 1)$ beschreibt. Die Kopplungsgewichte sind nach (4.1) einfache Fließkommazahlen, welche mit doppelter Genauigkeit berechnet wurden.

Um ein möglichst umfassendes Bild vom Verhalten der einzelnen Kontakte zu erhalten, wird als erstes auf die Prädiktorparameter und danach auf den resultierenden Prädiktionsfehler eingegangen. Erstere beschreiben das prädizierende System, während letzterer die Güte beschreibt, welche die durchgeführte Signalprädiktion in den einzelnen Segmenten erreicht hat.

Bevor jedoch auf die einzelnen Parameter genauer eingegangen wird, soll zunächst eine kurze Zwischenbetrachtung über das gewählte Trainingsverfahren gemacht werden.

4.2.1 Prädiktoroptimierung

Im diesem Abschnitt werden Ergebnisse gezeigt und diskutiert, welche auf den EEG-Aufzeichnungen eines 19-jährigen männlichen Patienten basieren, welcher im weiteren Verlauf dieser Arbeit Patient 1 genannt wird. In Bild 1.5 ist das Implantationsschema für die EEG-Aufzeichnung dargestellt, der fokale Bereich des Patienten wird dabei im Bereich der TL-Elektrode angenommen. In dieser EEG-Registrierung sind insgesamt 10 klinische Anfälle vorhanden. Die Langzeitregistrierung liegt in 16 aufeinander folgenden Datensätzen vor, die zwischen 45 Minuten und mehreren Stunden EEG-Aufzeichnung enthalten. Zwischen jedem der Datensätze liegt eine Aufnahmelücke, die zwischen 5 und 30 Minuten lang ist. Die Tätigkeiten die der Patient während der Anfallszeitpunkte ausführte (Gameboy spielen, Gespräch mit medizinischem Personal, Gesellschaftsspiele) wurden aufgezeichnet und ein grober Verlauf der Medikamentierung ist bekannt. Der Patient wurde im Verlauf der aufgezeichneten Zeitperiode mit verschiedenen Antiepileptica, unter anderem Gabamazepin, behandelt. Die Dosierungskurve war so angelegt, dass in der Mitte der Aufzeichnung (etwa um Tag 3-5) ein Zeitraum ohne Einfluss von antiepileptischen Medikamenten vorlag. Für ausgewählte Elektrodenpunkte dieses Datensatzes – mindestens einer aus jeder Elektrode (TBAL, TBPR, TR, ...) – wurden die Einflüsse von Nachbarschaft und Gedächtnislänge analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung von τ auf 2 oder mehr Werte in die Vergangenheit keinen nennenswerten Einfluss auf die Güte der Signalprädiktion hat. Der Verlauf des erhaltenen Prädiktionsfehlers ist bis auf einige punktuelle Abweichungen sowohl in Form als auch in Größe identisch. Selbst die Erhöhung des Gedächtnisses auf $L = 100$ brachte keine wesentliche Verbesserung der Prädiktionsgüte. Die Verbesserung des Fehlerwertes lag in einzelnen Segmenten bei maximal 0.5% – 1.0%. Dies wird exemplarisch in Bild 4.2 für einen einzelnen Elektrodenpunkt gezeigt. In den zusätzlich betrachteten Systemparametern – den Template-Einträgen in den Feedback- sowie den Delay-Templates – zeigten sich keine Auffäl-

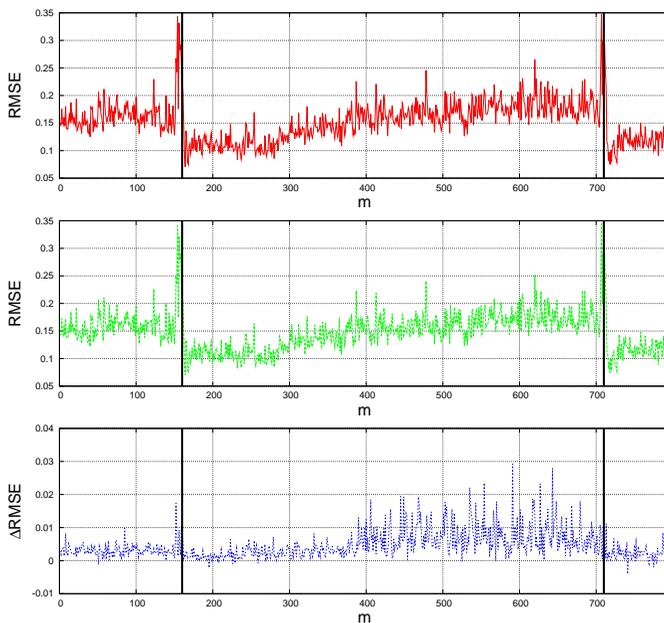


Bild 4.2: Verlauf des relative mean square error (RMSE) in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $L = 1$, $L = 3$ und $\Delta RMSE_{L_1-L_3}$.

lichkeiten vor den beiden vorhandenen Anfällen, was bedeutet, dass eine größere Gedächtnistiefe nicht zu einer verbesserten Vorbotendetektion führt. Dies wurde bis zu einer Gedächtnislänge von $L = 100$ verifiziert. In [14] wurde diese Untersuchung weiterführend untersucht. Ein ähnliches Ergebnis konnte für die Variation der Nachbarschaft gezeigt werden. Hierbei konnten nur die Tiefenelektroden TL und TR betrachtet werden. Da eine Optimierung auf das Signal des mittleren der betrachteten Elektrodenpunkte durchgeführt wurde, sollten keine Signale von räumlich zu weit entfernten Elek-

trodenpunkten betrachtet werden. Nur die beiden Elektroden TR und TL weisen genug Elektrodenpunkte für einen Nachbarschaftsradius $r \geq 2$ auf. Da ein Vergleich für mehr als 2 unterschiedliche Nachbarschaften durchgeführt werden soll, wird dieser anhand der beiden Tiefenelektroden durchgeführt. Für $1 \leq r \leq 4$ konnte gezeigt werden, dass auch hier der erreichte Prädiktionsfehler nur in sehr geringem Maße zu verbessern ist. Dies ist in Bild 4.3 gezeigt. In den erhaltenen Prädiktorkoeffizienten zeigten sich ebenfalls keine Auffälligkeiten, die zur Detektion von Anfallsvorboten beitragen können. Weitere Untersuchungen an Typ 1 Netzwerken, wie etwa die Variation der Segmentlänge, brachten keine weiteren Erkenntnisse, beziehungsweise führten nicht zu einer verbesserten Qualität der Signalprädiktion. Natürlich darf dabei nicht außer Acht gelassen werden, dass manche Parameter nur in gewissen Grenzen verändert werden können. Das beste Beispiel hierfür ist die Segmentlänge. Es ist zweifelhaft, ob eine Erhöhung der Anzahl Werte pro Segment zu einer Verbesserung führen würde, da nach [10] das EEG-Signal streng genommen instationär ist. Im Rahmen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen wurde eine Segmentlänge von 10 Sekunden als *schwach stationär* angenommen.

Zur Verifikation, dass die Nachbarschaftskopplungen positiv zum Ergebnis der Prädiktion beitragen, wurde verglichen, inwieweit die Prädiktion mittels eines CNN sich von der mittels linearen Prädiktion nach Kapitel 2.2 unterscheidet. Zum Vergleich herangezogen werden die erhaltenen Fehlerprofile der Patientendatensätze.

Dabei sei $\mathcal{F}_{LPC}(s, m)$ eine Matrix der Dimension $s \times m$, welche die Prädiktionsfehler der LPC-basierten Prädiktion enthält, und $\mathcal{F}_{CNN}(s, m)$ eine Matrix derselben Dimension, in die die Prädiktionsfehler des CNN-Prädiktors eingetragen sind. $\mathcal{F}_{Diff}(s, m)$ ist dann gemäß

$$\mathcal{F}_{Diff}(s, m) = \mathcal{F}_{LPC}(s, m) - \mathcal{F}_{CNN}(s, m) \quad (4.2)$$

eine Matrix, welche die Differenzfehler der beiden Verfahren für einen kompletten Patientendatensatz beinhaltet. In Bild 4.4 ist beispielhaft das Differenzprofil für Datensatz 14 von Patient 1 dargestellt. Es

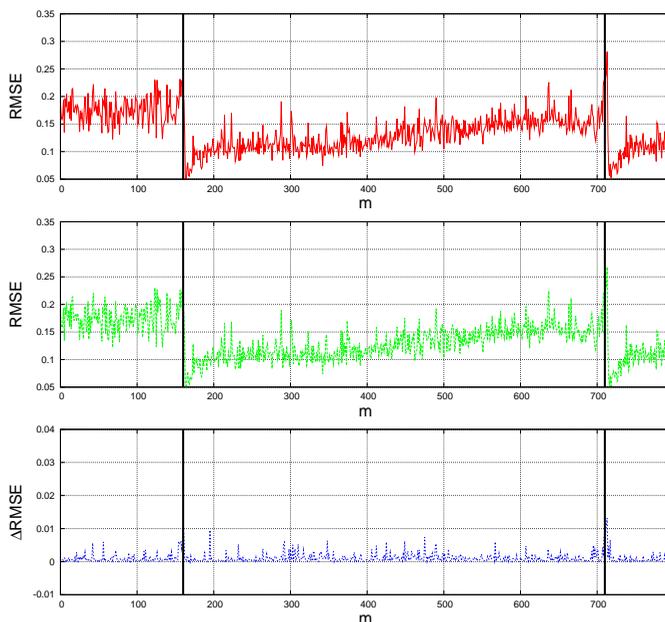


Bild 4.3: Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $r = 1$ (rot), $r = 2$ (grün) und $\Delta RMSE_{r_1-r_2}$ (blau).

ist deutlich zu erkennen, dass in der Matrix $\mathcal{F}_{Diff}(s, m)$ ausschließlich positive Einträge existieren. Dies zeigt an, dass die Leistung des CNN-Prädiktors besser ist, als die des LPC-Prädiktors. Auf Grund dieser Erkenntnis wird für alle folgenden Ergebnisse ein Prädiktor auf Basis von CNN eingesetzt.

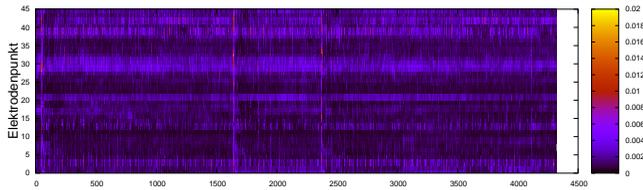


Bild 4.4: Darstellung eines typischen Differenzprofils für Patient 1 Datensatz 14. Einträge mit einem Wert kleiner 0 würden als weiße Pixel dargestellt.

4.2.2 Langzeitverhalten

Auf der Grundlage der Analyse der Einflüsse von Zellstruktur und Gedächtnistiefe stellt Tabelle (4.2) die Konfiguration des zur Vorbotenenerkennung gewählten Prädiktors dar. Wird der dadurch defi-

Nachbarschaftsradius	$r = 1$
Polynomgrad	$P = 1$
Gedächtnistiefe	$L = 1$
Segmentlänge	$n = 2000$
Trainingsverfahren	BFGS [34]
Ausgangsfunktion	$id(x)$

Tabelle 4.2: Konfiguration des Typ-1-Prädiktors

nierte Prädiktor auf aufeinanderfolgende Datensegmente der Länge $n = 2000$ angewendet, ergibt sich als Ergebnis eine Folge von Prädiktoren. Werden nun einzelne Beschreibungsgrößen der Prädiktoren betrachtet, ergeben sich auf diese Weise Zeitreihen. Diese wurden in ihrem Verhalten untersucht und erhaltene Ergebnisse auf Änderungen vor den epileptischen Anfällen geprüft, die als Anfallsvorboten

betrachtet werden können.

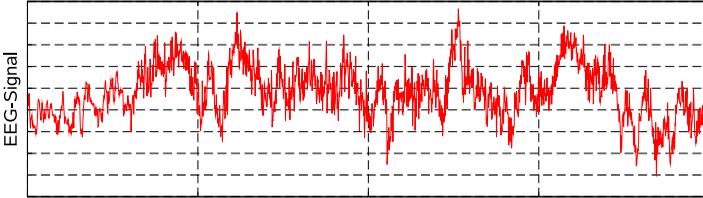


Bild 4.5: Beispielhafte Darstellung typischer EEG-Aktivität aus der Streifenelektrode TBAL in Abhängigkeit von der Segmentlänge n . Die Gesamtsegmentlänge beträgt $n = 2000$ Werte.

In Bild 4.5 ist ein Segment eines EEG-Signals gezeigt. Durch die Anwendung des für dieses Segment gefundenen Prädiktors ergibt sich das in Bild 4.6 dargestellte Ergebnis. Die Güte der Prädiktion

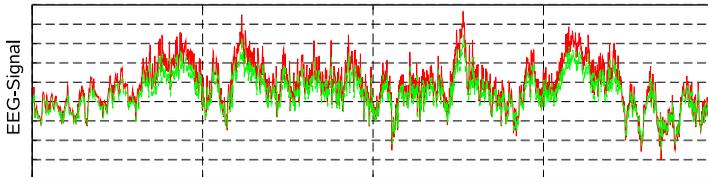


Bild 4.6: Beispielhafte Darstellung eines typischen Prädiktionsergebnisses (grün) im Vergleich zum Originalsignal (rot). Die Segmentlänge beträgt $n = 2000$ Werte.

ist abhängig von verschiedenen Faktoren.

Als erstes wird eine detaillierte Analyse der durch die Prädiktion gewonnenen Prädiktorkoeffizienten und daran anschließend eine Un-

tersuchung der erhaltenen Prädiktionsergebnisse, wie zum Beispiel des Prädiktionsfehlers

$$e_{rel}(m) = \sqrt{\frac{1}{3N} \sum_{n=1}^N \sum_{j=-1}^{+1} \frac{(x_j(t_n) - \hat{x}_j(t_n))^2}{x_j^2(t_n)}} \quad (4.3)$$

für die in Tabelle 4.2 angegebene Konfiguration des Netzwerkes durchgeführt. In Bild (4.7) werden beispielhaft für einen Datensatz

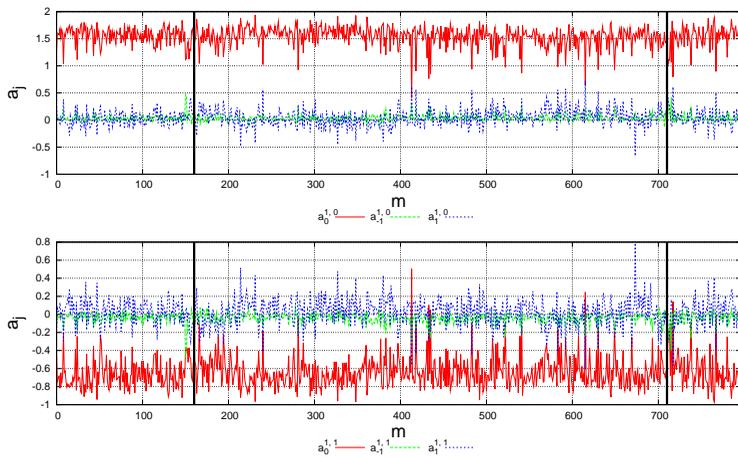


Bild 4.7: Verlauf der Größe $a_j^{(k)(\tau)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben** : Feedback-Template **Unten** : Delay-Feedback-Template.

mit 2 Anfällen die Ergebnisse anhand der resultierenden Prädiktor-koeffizienten $a_j^{(k)(\tau)}$ dargestellt. Die Anfälle beginnen in den Segmenten $m_9 = 147$ und $m_{10} = 700$, also 24 bzw. 116 Minuten nach Beginn der Aufnahme. Im Verlauf von $a_j^{(k)(\tau)}$ sind in keinem der untersuchten Fälle verlässliche Anfallsvorboten gefunden worden. So zeigt sich

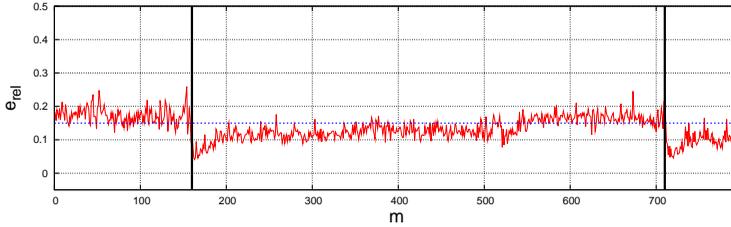


Bild 4.8: Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor den Anfallszeitpunkten (markiert durch senkrechte Linien) ist deutlich ein Anstieg von $e_{rel}(m)$ zu erkennen.

auch im hier dargestellten Ergebnis kein besonderes Verhalten der Kopplungsgewichte vor dem Einsetzen epileptischer Anfälle.

Bei der Analyse des Verlaufs des Prädiktionsfehlers $e_{rel}(m)$ in Bild 4.8 fällt auf, dass vor dem zweiten im Datensatz enthaltenen Anfallszeitpunkt ein stetiger Anstieg der Größe $e_{rel}(m)$ zu beobachten ist. Zum Vergleich ist in Bild (4.9) der Verlauf des Prädiktionsfehlers während einer anfallsfreien Phase des Patienten dargestellt.

Der erreichte Prädiktionsfehler in der anfallsfreien Phase im gezeigten Beispiel nimmt im Mittel etwa den Wert 0,12 ein. Zur Berechnung dieses Mittelwertes wurden 10000 Segmente anfallsfreier EEG-Signale herangezogen. Hierbei kamen die ersten 10000 Werte der gesamten EEG-Registrierung zur Anwendung. Es wurde darauf geachtet ein Minimum von 4 Stunden Abstand zur ersten wahrnehmbaren Änderung in der Aufzeichnung einzuhalten. Dies wurde visuell überprüft.

Wie in Bild (4.8) mit den 2 Anfällen beispielhaft gezeigt, steigt er für den betrachteten Elektrodenpunkt vor allen Anfällen der Registrierung hingegen deutlich über diesen Wert hinaus an und weist kurz nach Beginn eines Anfalls einen plötzlichen Abfall auf. Dieses Verhalten zeigt sich bei allen in der Langzeitaufnahme enthaltenen Anfällen dieses Patienten an 25 von 48 untersuchten Elektroden-

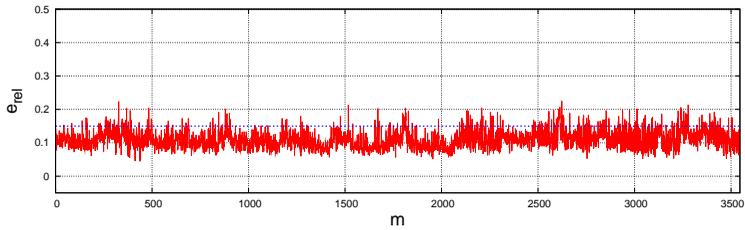


Bild 4.9: Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . In der anfallsfreien Phase ist der mittlere Prädiktionsfehler auf einem quasi-konstanten Wert.

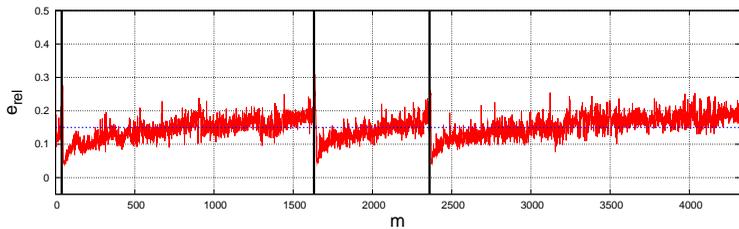


Bild 4.10: Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor den Anfallszeitpunkten (markiert durch senkrechte Linien) ist deutlich ein Anstieg von $e_{rel}(m)$ zu erkennen.

kontakten und ist exemplarisch für einen Datensatz mit 3 weiteren Anfällen in Bild 4.10 dargestellt.

Die Größe $e_{rel}(m)$ bietet also für diesen untersuchten Datensatz ein mögliches Merkmal zur Erkennung von Anfallsvorboten. Tabelle (4.3) bietet einen Überblick über die erhaltenen Ergebnisse für die komplette Registrierung bei Patient 1.

Wird die Prädiktion für die Signale an allen Kontakten aller Elektroden, die in einer Aufzeichnung enthalten sind, durchgeführt,

Datensatz	Anfallsnummer	$e_{rel}(m)$	$a_j^{(k)(\tau)}$
10	01	ja	nein
12	02	ja	nein
13	03	ja	nein
13	04	ja	nein
14	05	ja	nein
14	06	ja	nein
14	07	ja	nein
15	08	ja	nein
16	09	ja	nein
16	10	ja	nein

Tabelle 4.3: Übersicht der Ergebnisse bezogen auf das beschriebene Langzeitverhalten für Kopplungsgewichte und Prädiktionsfehler des Typ-1-Prädiktors (Patient 1, Elektrodenpunkt 25 [TLR04]). Die 3. und 4. Spalte beschreiben, ob vor dem entsprechende Anfall in dem betrachteten Merkmal ein Anfallsvorbote gefunden werden konnte. Hierbei ist noch keine statistische Validierung der Ergebnisse erfolgt. Es wird lediglich das Auftreten der Merkmalsänderung beschrieben.

so ergeben sich Zeitreihen für den Prädiktionsfehler, deren Anzahl der der aufgezeichneten EEG-Signale entspricht. Werden sie in einer zweidimensionalen Darstellung angeordnet, stellen sie das sogenannte Fehlerprofil eines Datensatzes dar. In diesem sind wie im Beispiel von Bild 4.11 gezeigt die Prädiktionsfehler der einzelnen Segmente farblich kodiert dargestellt. Je niedriger der Prädiktionsfehler eines Segments ist, desto dunkler (bläulicher) seine Farbe. Wenn für einige Segmente keine Farbe eingetragen ist, so war der erhaltene Prädiktionsfehler außerhalb des durch die Kodierung abgedeckten Wertebereichs.

Die im Fehlerprofil eines Patienten dargestellten Zeitreihen von Prädiktionsfehlern dienen als Auswahlkriterium, welche Elektrodenpunkte die optimalen Signale zur weiteren Analyse darstellen. Natürlich ist es hier auch möglich, wie in Tabelle (4.3) gezeigt, be-

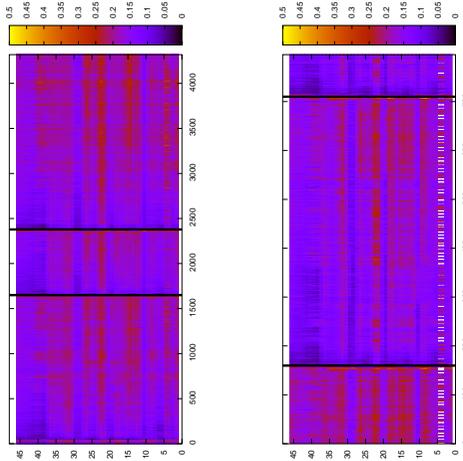


Bild 4.11: Darstellung von 2 Fehlerprofilen für Patient 1. **Links** : Datensatz 14, 3 Anfälle. **Rechts** : Datensatz 16, 2 Anfälle. Ein deutlicher Anstieg im Verlauf von $e_{rel}(m)$ vor den vorhandenen Anfällen ist in allen Fällen zu bemerken.

reits bei der Erstellung des Fehlerprofils ein Merkmal zu finden, welches deutlich auf einen möglichen Anfallsvorboten hinweist und sich in den später folgenden statistischen Validierungen als verlässlich erweist (hoher AUC-Wert und große statistische Signifikanz, siehe Kap. 4.2.5). In Bild (4.11) sind exemplarisch zwei Fehlerprofile des Patienten 1 dargestellt. Es ist zu entnehmen, dass vor jedem der 5 in den Aufzeichnungen enthaltenen Anfällen ein Anstieg von $e_{rel}(m)$ bei allen Elektrodenpunkten stattfindet. Die Ausprägung dieses Effektes ist unterschiedlich stark. So kann lediglich in 9 untersuchten Kontakten ein Anstieg im Prädiktionsfehler über das vorher bestimmte in-

teriktuale Mittel vor allen in der Registrierung enthaltenen Anfällen gefunden werden. Interessant ist, dass sich diese 9 Kontakte sowohl im Bereich der Oberflächenelektroden, als auch in den Tiefenelektroden auf der rechten Hirnseite befinden (TBPR, TLR, TR). Keines der Signale der Elektrodenkontakte auf oder in der linken Hirnhälfte zeigte Änderungen vor den epileptischen Anfällen in ausreichender Genauigkeit. Positiv ist für diesen Patienten das sehr spezifische Auftreten des gefundenen Voranfallsverhaltens. Es konnte kein Fall gefunden werden, in dem ein Anstieg im Prädiktionsfehler in der interiktualen Phase festgestellt worden ist. Die ungefähre Dauer des Voranfallszustandes liegt abhängig von der Wahl der betrachteten Elektrodenpunkte zwischen 30 Minuten bis hin zu mehreren Stunden. Dieses Verhalten wird im Folgenden *Langzeitverhalten* genannt. Da eine Diskussion der verschiedenen Merkmalstypen im Detail hier aus Gründen des Umfangs nur für einen Patienten angegeben wird, werden die Ergebnisse – bezogen auf das Langzeitverhalten – für weitere Patienten in Tabelle A.3.3 im Anhang dieser Arbeit dargestellt.

4.2.3 Verbundbetrachtungen

Nachdem mit Hilfe der Typ-1-Prädiktoren vielversprechende Ergebnisse für den Patienten 1 der vorhandenen Datenbasis erzielt werden konnten, wurde das Verfahren auf weitere Patienten angewendet, um das Ansteigen des Prädiktionsfehlers vor einem epileptischen Anfall zu verifizieren. Doch bereits nach der Analyse der Fehlerprofile von Patient 2 – 2 sind exemplarisch in Bild 4.12 dargestellt – hat sich herausgestellt, dass für diesen Patienten kein Anstieg im Prädiktionsfehler vor den Anfällen beobachtet werden kann.

Folglich muss bei diesem Patienten festgestellt werden, ob auf den Auftritt von Vorboten hinweisende Merkmalsänderungen in einer anderen Form zu finden sind. Durch genaue Analyse der einzelnen erhaltenen Prädiktionsfehler zeigt sich hier sogar, dass eine Absenkung von $e_{rel}(m)$ zeitlich vor dem Beginn eines epileptischen Anfalls gefunden werden kann. Allerdings tritt dieses Verhalten auch

in einigen Datensätzen auf, in denen kein Anfall zu finden ist.

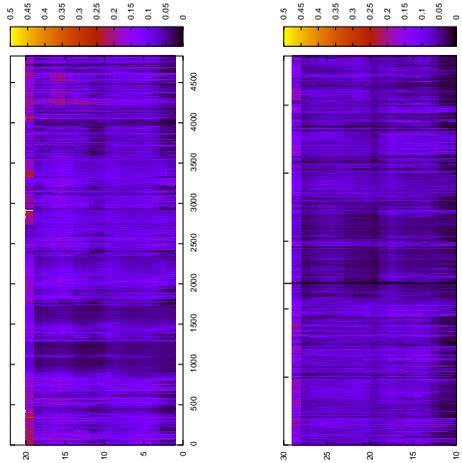


Bild 4.12: Darstellung von 2 Fehlerprofilen für Patient 2. **Links** : Datensatz 4, interiktual. **Rechts** : Datensatz 11, 1 Anfall. Im Fehlerprofil sind keine Auffälligkeiten vor dem Anfallsbeginn festzustellen.

In Bild (4.13) ist exemplarisch der Verlauf des Prädiktionsfehlers für 2 unterschiedliche Datensätze des Patienten 2 dargestellt. Deutlich kann die Absenkung von $e_{rel}(m)$ in beiden Fällen beobachtet werden, jedoch ist im oberen Teil der Darstellung ein Datensatz gewählt der keinen Anfall enthält. Auch der stark überhöhte Prädiktionsfehler in den Segmenten vor dem eingezeichneten Anfall kann nicht als charakteristische Änderung vor einem Anfall gewertet werden, da solche stark erhöhten Fehler auch immer wieder in der interiktualen Phase auftreten. Für diesen Patienten konnte im

Verlauf der Prädiktionsfehler keine charakteristische Änderung vor Anfällen gefunden werden.

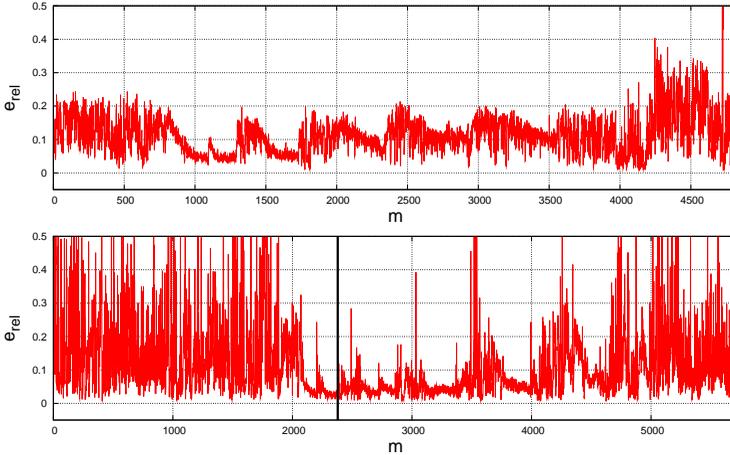


Bild 4.13: Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Oben** : Datensatz 04, Elektrode TR06, keine Anfälle **Unten** : Datensatz 11, Elektrode TR06, 1 Anfall.

Eine genauere Betrachtung zeigt größere Schwankungen des Prädiktionsfehlers, als dies bei Patient 1 der Fall war. Trotzdem scheint sich auch in diesem Fall ein mittlerer Wert für die verschiedenen Template-Gewichte im anfallsfreien Zustand einzustellen. Wird hingegen ein Datensatz betrachtet, welcher einen oder mehrere Anfälle enthält, so läßt sich zeigen, dass vor einem Anfallsbeginn ein Anstieg des Gewichts $a_j^{(0)(0)}$, sowie eine stärkere Gewichtung der Kopplungen der Nachbarn eintritt (siehe Bild 4.14). Da dieses Verhalten der Kopplungsgewichte auch in einigen Aufnahmen zu beobachten ist, in denen kein epileptischer Anfall vorliegt, eignet sich das Verhalten der Kopplungsgewichte folglich ebenfalls nicht allein, um einen Voranfallszustand zu bestimmen. Es würden zu viele *false positive*

Warnungen erzeugt werden.

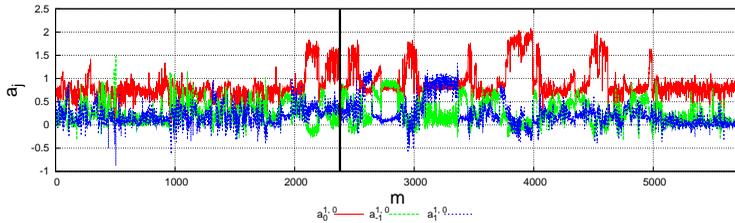


Bild 4.14: Verlauf der Größe $a_j^{(p)(\tau)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor dem Anfallsbeginn ist deutlich zu erkennen, dass eine Absenkung von $a_j^{(0)(0)}$ (rote Kurve) stattfindet, gefolgt von einem starken Anstieg direkt vor dem Anfallsbeginn.

Es kann also an dieser Stelle festgehalten werden, dass auf Basis einzelner Größen, also der Prädiktorkoeffizienten oder der Prädiktionsfehler, keine Vorboten für anstehende epileptische Anfälle gefunden werden können.

Fehler und Kopplungsgewicht

Da keines der bisher betrachteten Merkmale für diesen Patienten charakteristische Änderungen vor dem Beginn eines Anfalls gezeigt hat, wird nun das gemeinsame Auftretensverhalten unterschiedlicher Merkmale betrachtet; dazu wird die Funktion

$$\chi \{M_1(n), M_2(n)\} = \begin{cases} 1 & \text{für } M_1(n) = 1 \wedge M_2(n) = 1 \\ 0 & \text{für alle anderen Kombinationen} \end{cases} \quad (4.4)$$

herangezogen, wobei $n = 1 \dots m$. $\chi \{M_1(n), M_2(n)\}$ soll gemäß den Definitionen am Kapitelanfang ein Merkmalsvektor sein, hier basierend auf den Merkmalen $M_1(m) = e_{rel}(m)$ und $M_2(m) = a_j^{(p)(\tau)}$. Eine Anfallswarnung könnte generiert werden, wenn beide verwen-

deten Merkmale zugleich ein besonderes Verhalten in ihrem zeitlichen Verlauf aufweisen, das in der interiktalen Phase nicht zu beobachten ist. M_1 soll den Wert 1 annehmen, wenn im zeitlichen Verlauf eine signifikante Absenkung des Prädiktionsfehlers festgestellt werden kann. M_2 hingegen soll den Wert 1 annehmen, wenn sich im Verlauf des Kopplungsgewichts $a_j^{(0)(0)}$ ein spontaner Sprung auf hohe Werte zeigt, nachdem der Wert über einen längeren Zeitraum (≥ 1000 Segmente) in einem niedrigeren Wertebereich angesiedelt war. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, treten für beide Merkmale für den Patienten 2 mehrere Auffälligkeiten auf, die aber nicht alle zu einem beginnenden epileptischen Anfall gehören. Durch die Kombination beider Merkmale gemäß (4.4) wird eine eindeutige Anfallswarnung möglich, da aufgrund einer Verbundbetrachtung beider Merkmale keine fehlerhafte Anfallswarnung vorkommen würde. Im Verlauf der beiden Kurven ist deutlich die Absenkung

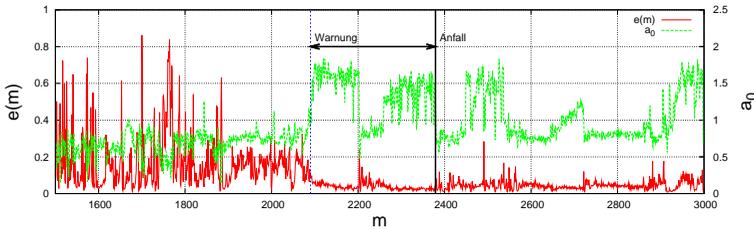


Bild 4.15: Verlauf der Größen $a_j^{(0)(0)}$ und $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor dem Anfallsbeginn ist deutlich eine Absenkung von $e_{rel}(m)$ zu sehen. Gleichzeitig erfolgt bei $m = 2090$ ein sprunghafter Anstieg des Koeffizienten $a_j^{(0)(0)}(m)$. Daraus ergibt sich eine ungefähre Vorwarnzeit von etwa 291 Segmenten, also 48 Minuten.

von $e_{rel}(m)$ ab Segment 2090 zu erkennen. Zur gleichen Zeit steigt der Wert für $a_j^{(0)(0)}$ sprunghaft an. Das bedeutet, dass die beiden Merkmale $M_1(m)$ und $M_2(m)$ im Zeitpunkt $m = 2090$ den Wert 1

annehmen und somit eine Anfallswarnung durch Bestimmung von $\chi \{M_1(n), M_2(n)\}$ erfolgen kann. Dies bedeutet im betrachteten Fall eine Vorwarnzeit von ca. 48 Minuten. Für diese Merkmalskombination wurden in den restlichen untersuchten EEG-Datensätzen dieses Patienten keine derartigen Verbundereignisse in interiktualen Phasen festgestellt. $\chi \{M_1(n), M_2(n)\}$ scheint sich für Patient 2 also zu einer möglichen Detektion des Voranfallszustandes zu eignen.

Eine weitere interessante Beobachtung, welche für Patient 2 gemacht werden kann, ist die Veränderung der Nachbarschaftskopplungen vor anstehenden epileptischen Anfällen. Wie bereits für Patient 1 gezeigt wurde, handelt es sich bei der Prädiktion von EEG-Signalen für die gewählte Kombination von Elektrodenkontakten um ein Problem mit nur schwachen räumlichen Abhängigkeiten. Dies drückt sich darin aus, dass die Gewichte der Nachbarschaftskopplungen meist um einen Faktor ≥ 10 kleiner sind als die des Zentralelements der Feedback-Template. Dieses Verhalten schien sich für Patient 2 zunächst ebenfalls einzustellen, doch kann gezeigt werden, dass bei Patient 2 eine mittlere Nachbarschaftskopplung mit einem Signalbeitrag von etwa 5% zum prädiagnostischen Signal vorhanden ist. Diese mittlere Kopplung ist bereits im interiktualen Zeitraum somit stärker ausgeprägt, als bei Patient 1. Desweiteren lässt sich anhand der Ergebnisse zeigen, dass vor dem Beginn der epileptischen Anfälle ein starker Anstieg der Nachbarschaftskopplungen während einer Absenkung von $a_j^{(0)(0)}$ stattfindet. Eine Betrachtung der EEG-Signale in diesem Zeitbereich hat keine weiteren besonderen Auffälligkeiten ergeben.

In Bild (4.16) ist der Verlauf der verschiedenen Template-Koeffizienten einmal für einen anfallsfreien Zeitraum (oben) und für eine Aufnahme mit einem Anfall zum Zeitpunkt $m = 2379$ (unten) dargestellt. Es ist zu erkennen, dass während der anfallsfreien Phase ein deutlicher Unterschied zwischen den Werten $a_j^{(0)(0)}$ des Zentralelements der Feedback-Template und den Nachbarelementen besteht. Diese sind dort deutlich kleiner als das zentrale Element der Feedback-Template. Im Gegensatz dazu ist im unteren Teil die

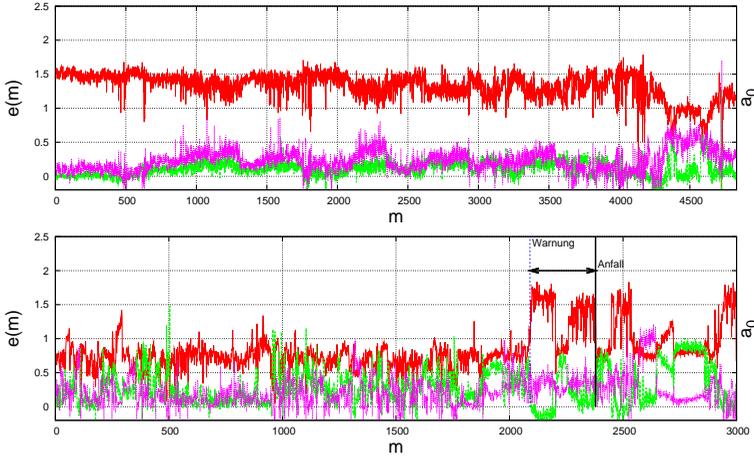


Bild 4.16: Verlauf der Größe $a_j^{(k)(\tau)}$ mit $j \in \{-1, 0, 1\}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben** : Datensatz 04, Elektrode TR06, keine Anfälle, kleine Fluktuationen, stark ausgeprägte Kopplung des Zentralelements. **Unten** : Datensatz 11, Elektrode TR06, 1 Anfall, bei $m = 2379$. Im Vorfeld des Anfalls sind die 3 betrachteten Prädiktorparameter in etwa gleich groß. Große Schwankungen treten im Verlauf von $a_{-1}^{(0)(0)}(m)$ und $a_1^{(0)(0)}(m)$ vor dem Anfallsbeginn auf. 48 Minuten vor dem Beginn des epileptischen Anfalls ist ein sprunghafter Anstieg von $a_0^{(0)(0)}(m)$ zu beobachten.

ses Bildes zu erkennen, dass alle 3 Kopplungen einen ähnlich großen Wert annehmen. Eine Betrachtung der Verläufe führt zu der Erkenntnis, dass im Zeitraum vor dem epileptischen Anfall alle betrachteten Kopplungsgewichte mit gleicher Stärke zum prädictierten Signal beitragen. Dies ist in der Aufzeichnung ohne Anfall nicht in dieser Ausprägung zu beobachten. Lediglich zum Ende des Datensatzes 04 tritt ein ähnliches Verhalten, aber in schwächerer Form,

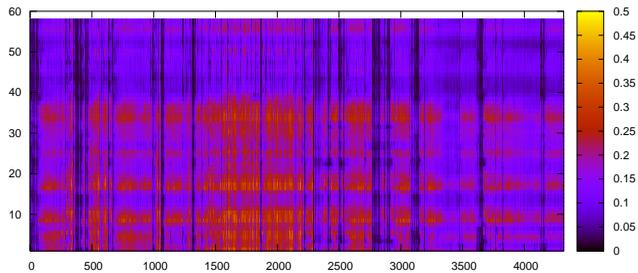


Bild 4.17: Darstellung eines Fehlerprofils für Patient 3, Datensatz 01, kein Anfall.

auf. In Hinsicht auf eine mögliche Anfallsvorhersage, könnte dieses Verhalten der Kopplungsgewichte als Verbundmerkmal Verwendung finden.

4.2.4 Schwellwertverhalten

Zeigten sich bei Patient 1 langsame Anstiege im Wert des Prädiktionsfehlers jeweils zum Anfallszeitpunkt hin, bzw. bei Patient 2 einzigartige sprunghafte Änderungen in dem zentralen Feedback-Koeffizienten und dem dazugehörigen Fehlerwert, so war bei Patient 3 ein vollkommen anderes Verhalten festzustellen.

Die Betrachtung der Fehlerprofile (Bilder 4.17 und 4.18) zeigte eindeutig, dass die Prädiktion von EEG-Signalen in verschiedenen Bereichen des Gehirns unterschiedlich gute Ergebnisse zur Folge hatte. Generell kann festgehalten werden, dass bei diesen Patienten für die Signale der Elektrodenkontakte 40 – 60 eine ähnliche Prädiktionsgüte erreicht werden konnte, wie für Patient 1. Der mittlere Prädiktionsfehler in der interiktualen Phase beträgt dabei etwa 8%

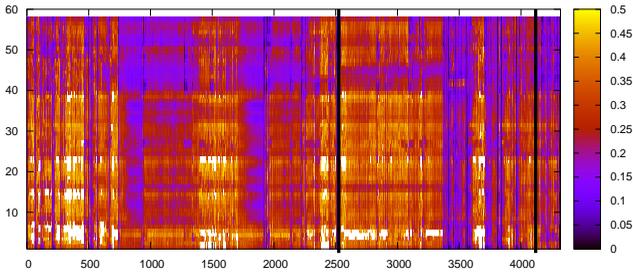


Bild 4.18: Darstellung eines Fehlerprofils für Patient 3, Datensatz 11, 2 Anfälle.

In den Bereichen, in denen die Prädiktion mit Typ-1-Prädiktoren zu erhöhten Prädiktionsfehlern geführt hat – erkennbar an den helleren Rottönen in den Profilgrafiken – konnten außer sehr großen Schwankungen im erhaltenen Prädiktionsfehler keine charakteristischen Änderungen gefunden werden, welche auf einen eventuellen Voranfallszustand hinweisen würden. Eine Betrachtung der Signale der Elektrodenpunkte, für die der Prädiktionsfehler ein vergleichbares Niveau erreichte, wie dies bei den Patienten 1 und 2 der Fall war, zeigt ein auffälliges Verhalten in einem Zeitraum, der die auftretenden Anfälle enthält. Bild (4.19) bis (4.21) zeigen den Verlauf von $e_{rel}(m)$ in den aufeinander folgenden Datensätzen 09 – 15 des Patienten 3. Datensatz 09 ist eine Aufnahme mit interiktualer Aktivität. Das Niveau des Prädiktionsfehlers schwankt in etwa um den Wert $e_{rel}(m) \approx 0,1$. Etwa in der Mitte $m \approx 1000$ können Schwankungen mit erhöhter Amplitude festgestellt werden. Das Fehlersignal ändert aber ansonsten sein Verhalten nicht, abgesehen von 2 Spitzen, denen aber keine weitere Bedeutung zugemessen wird, da es sich hierbei nachweislich um beschädigte Datensegmente handelte.

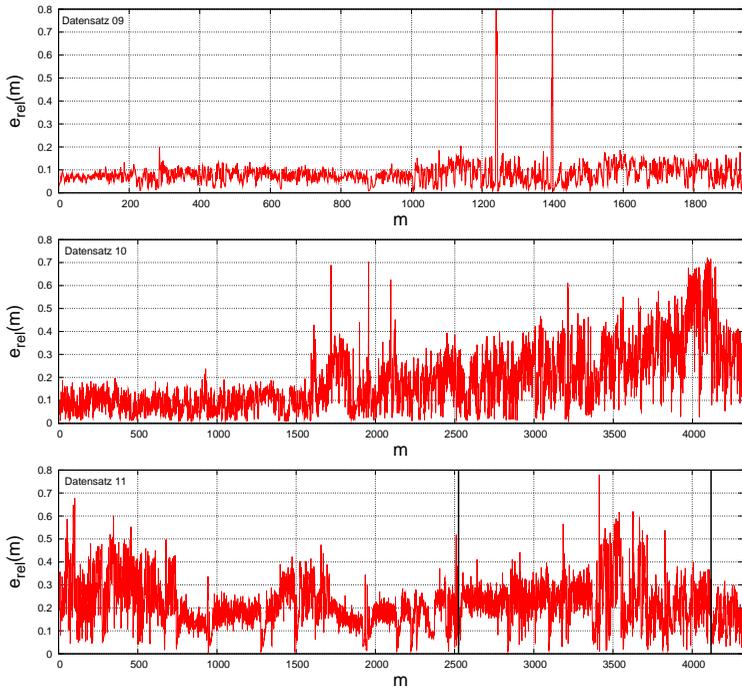


Bild 4.19: $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 9, 10 und 11 von Patient 3, Elektrode 42.

Im Datensatz 10 ändert sich bis zum Zeitpunkt $m \approx 1500$ nichts am generellen Verhalten des betrachteten Merkmals. Für Segmentnummern $m \geq 1500$ ist ein Anstieg sowohl im mittleren Niveau des Fehlers, als auch in der Stärke der Schwankungen um dieses Niveau festzustellen. Dieses Verhalten setzt sich durch die Datensätze 11, 12 und 13 fort. In den Datensätzen 11 und 12 sind jeweils 2 Anfälle enthalten. Auch im Bereich dieser Anfälle bleibt das hohe Niveau von Fehler und Schwankungsamplituden erhalten. Dies

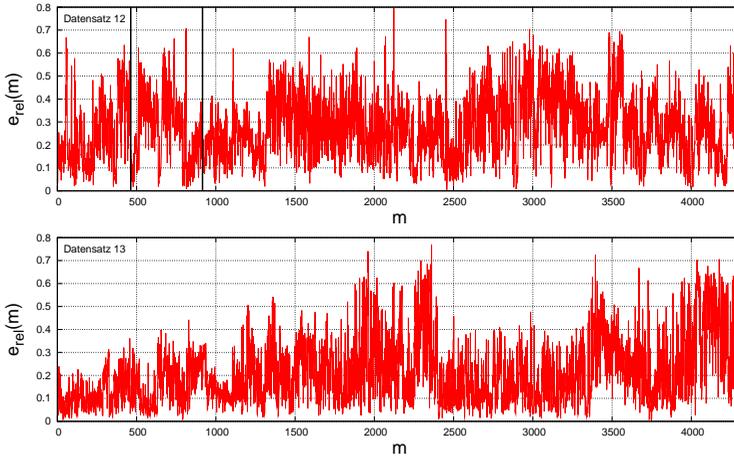


Bild 4.20: $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 12, 13 von Patient 3, Elektrode 42.

stellt gegenüber den Ergebnissen für die Patienten 1 und 2 ein anderes Verhalten dar, da an diesen gezeigt werden konnte, dass kurz vor, beziehungsweise mit Anfallsbeginn ein Absinken des Fehlerniveaus in der beobachteten Sonde auftrat. Bei Patient 3 hingegen ist ein beginnendes Absinken des Fehlerniveaus erst am Ende des “Anfallszeitraums” – in diesem Zusammenhang ist die Phase gemeint in der ein Patient sogenannte *geclusterte*¹ Anfälle erleidet – festzustellen. Das Verhalten des Prädiktionsfehlers lässt sich also am besten als Schwellwertverhalten beschreiben. Hierbei könnte eine möglich Warnung ausgelöst werden, solange sich $e_{rel}(m)$ über einem Schwellenwert $e_{rel}(m) \geq 0.2$ bewegt.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob sich Änderungen des Prädiktionsfehlers ebenfalls in einer simultanen Änderung der Kopplungsgewichte des Netzwerks widerspiegeln. Dies würde einer Analogie zu

¹Damit sind Anfälle gemeint, die zeitlich nah beieinander auftreten.

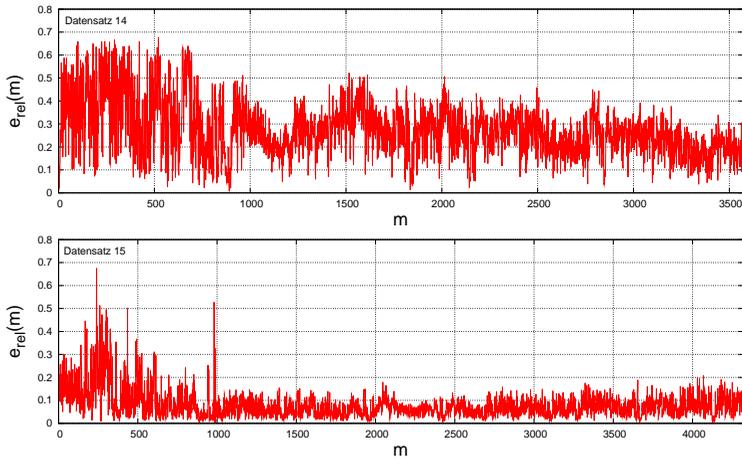


Bild 4.21: $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 14, 15 von Patient 3, Elektrode 42.

den Ergebnissen des 2. Patienten entsprechen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Änderungen in der zentralen Feedback-Kopplung in direktem Zusammenhang mit den starken Änderungen der Prädiktionsfehler vor einem anstehenden epileptischen Anfall stehen. Diese Fluktuationen setzen synchron beim Absinken des Wertes $a_0^{(0)(0)}(m)$ ein und enden, sobald $a_0^{(0)(0)}(m)$ wieder zu seinem interiktualen Mittelwert zurück gekehrt ist. Ein ähnliches Verhalten lässt sich auch für Patient 3 zeigen. Wie den Bildern (4.22) und (4.23) deutlich zu entnehmen ist, nimmt $a_0^{(0)(0)}(m)$ während der interiktualen Phase einen Wert von $\approx 1,4$ an. In Datensatz 10 weicht $a_0^{(0)(0)}(m)$ ab Segment $m \approx 1500$ das erste Mal von diesem Wert ab. Wie weiter oben beschrieben wächst ab diesem Zeitpunkt ebenfalls der Prädiktionsfehler an. $a_0^{(0)(0)}(m)$ weist ab diesem Zeitpunkt starke Veränderungen im zeitlichen Verlauf auf, wobei sogar an einigen Stellen ein Vorzei-

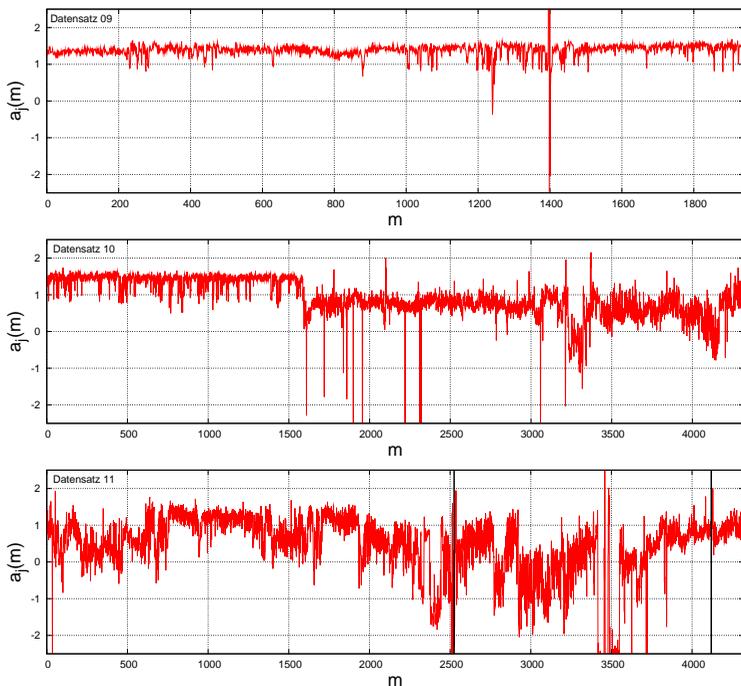


Bild 4.22: $a_j^{(0)(0)}$ für die Datensätze 9, 10 und 11.

chenwechsel des Kopplungsgewichts festzustellen ist. Zeitweise kehrt das Kopplungsgewicht kurzzeitig in die Nähe seines interiktualen Mittelwerts zurück, allerdings zeigt es vor den in den Datensätzen 11 und 12 enthaltenen Anfällen in allen Fällen ein Absinken des Wertes unter den vorher gemessenen interiktualen “Normwert” von 1,4. In Datensatz 15 ist zu beobachten, dass $a_0^{(0)(0)}(m)$ nach dem Abklingen des letzten Anfalls wieder auf den interiktualen Wert zurückkehrt. Das gleiche Verhalten kann im Verlauf des Zentralelements

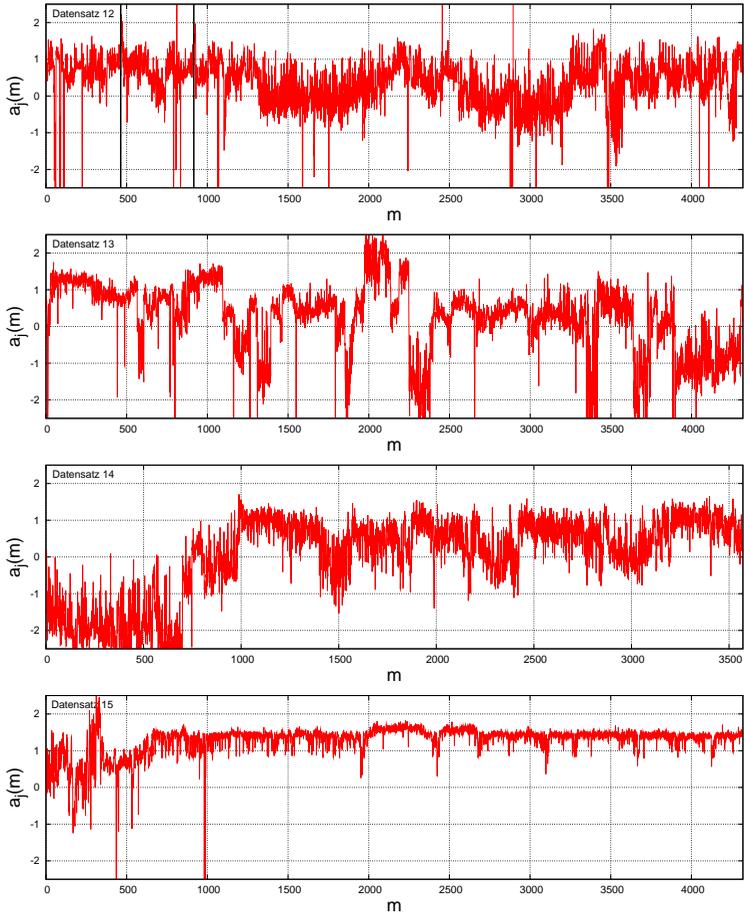


Bild 4.23: $a_j^{(0)(0)}(m)$ für die Datensätze 12, 13, 14 und 15.

des Delay-Feedback-Templates $a_0^{(0)(1)}(m)$ beobachtet werden.

Bei Patient 2 konnte gezeigt werden, dass ein möglicher Voranfallszustand sich ebenfalls in der Art der Nachbarkopplungen zeigen kann. Analog zu diesen Erkenntnissen liegt die Vermutung nahe, auch in diesem Fall Effekte in den Template-Koeffizienten der Nachbarschaftskopplung während der Phase, in der die Anfälle auftreten, zu finden. Um dies zu verifizieren, wurde der Verlauf der Koeffizienten $a_{-1}^{(0)(0)}(m)$ und $a_1^{(0)(0)}(m)$ analysiert und es zeigt sich in Bild (4.24) deutlich, dass signifikante Änderungen im Verlauf der Koeffizienten auftreten. Im Datensatz 10 in Bild (4.24) ist bis zu Segment $m \approx 1500$ der typische Verlauf der Nachbarkoeffizienten dargestellt. Beide Werte sind mit leichten Fluktuationen nahe 0. Für Segmente $m > 1500$ jedoch ändert sich dieses Verhalten grundlegend. Synchron zum Absinken von $a_0^{(0)(0)}(m)$ zeigt sich eine deutliche Zunahme des Einflusses der Werte der Nachbarelektroden auf das Ergebnis der Prädiktion – wobei die Absolutwerte gemeint sind. Dieses Verhalten ist analog zu dem bei Patient 2 gefundenen. Es ist während des gesamten “Anfallszeitraums” beobachtbar und kehrt erst wieder zum interiktualen Verlauf zurück, nachdem alle in der Aufnahme enthaltenen Anfälle vorbei sind (siehe Bild (4.24) – Datensatz 15).

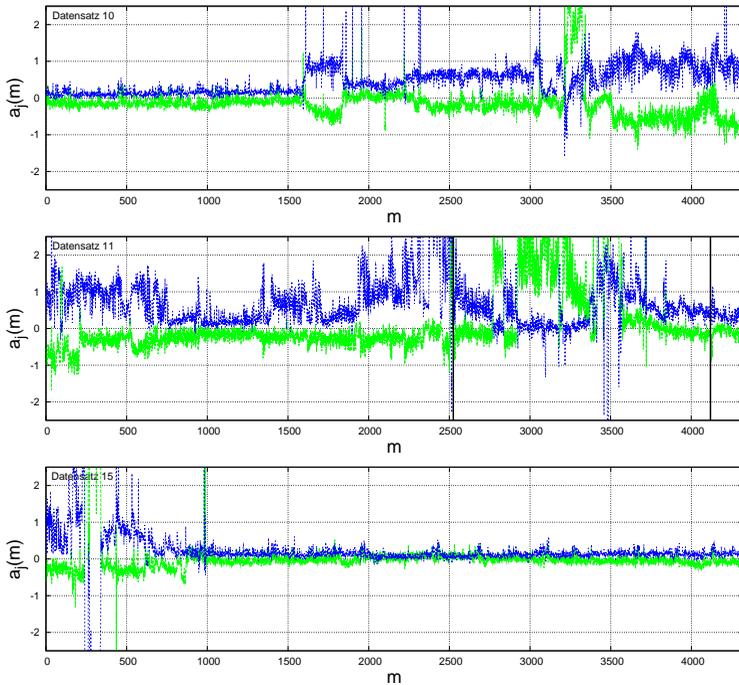


Bild 4.24: $a_j^{(0)(0)}(m), j \neq 0$ für die Datensätze 10, 11 und 15.

4.2.5 Statistische Validierung und Diskussion

Nach der Diskussion der Resultate für 3 Patienten, die zur möglichen Beschreibung eines Voranfallszustandes herangezogen werden sollen, ist zu klären, wie aussagekräftig die durch die Prädiktionsalgorithmen erhaltenen Ergebnisse sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die in Kapitel 3 vorgestellte Validierungstechnik der ROC-Analyse mit Surrogaterzeugung verwendet.

Die erhaltenen Resultate wurden dabei auf ihre Signifikanz ge-

testet. Um eine nachvollziehbare Analyse zu erhalten, werden alle Resultate mit $\gamma_m, m \in \{0, 6, 12, 30, 60, 90\}$ gemäß

$$x_{\gamma_m}^-(n) = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m x(n-k) \quad (4.5)$$

geglättet und für die ROC-Untersuchung Voranfallszustände aus $\delta_m, m \in \{180, 186, 192, \dots, 360\}$ Segmenten angenommen. Als Ergebnis der ROC-Analyse resultiert eine Matrix mit 6×31 Einträgen, in welcher die AUC-Werte für jede mögliche Kombination aus Glättung und angenommener Länge des Voranfallszustands eingetragen sind. Auf diese Weise lässt sich möglicherweise für den jeweiligen Patienten eine geeignete Kombination aus Prädiktorparameter und Dauer des Voranfallszustandes bestimmen. Da diese Analyse für die Signale an jedem untersuchten Elektrodenpunkt durchzuführen ist, ergeben sich für Patient 1 48 Matrizen, für Patient 2 und 4 je 22 Matrizen und für Patient 3 60 Matrizen. Da die Darstellung all dieser Resultate für die Diskussion nicht zwingend notwendig ist, werden in den folgenden Abschnitten exemplarisch die besten Ergebnisse basierend auf den Prädiktionsfehlern und den Prädiktorkoeffizienten für die untersuchten Patienten dargestellt und diskutiert.

Als Anmerkung sei erwähnt, dass die ROC-Analyse nicht die Art und Weise verifiziert, in der ein Maß einen Voranfallszustand detektiert, sondern dieses Maß in einem bestimmten Zeitintervall eine veränderte AVD aufweist. Ein hoher AUC-Wert besagt demzufolge, dass eine deutliche Trennung der Verteilungen zwischen interiktalem und präiktalem Zeitraum vorliegt.

In Bild 4.25 sind die einzelnen AUC Werte der resultierenden ROC-Matrix für den Elektrodenpunkt 12 von Patient 1 farblich kodiert dargestellt. Blaue Areale verweisen dabei auf niedrigere AUC Werte als rote. Es ist deutlich zu erkennen, dass nicht für alle Parameterkonfigurationen gleichmäßig gute AUC-Werte gemessen werden können. In diesem Fall bewegen sich die Ergebnisse der ROC-Analyse in einem Wertebereich von 0,701 (tiefblau) bis 0,775 (hochrot). Die ROC-Kurve, die das Verhältnis zwischen Spezifität (SPC)

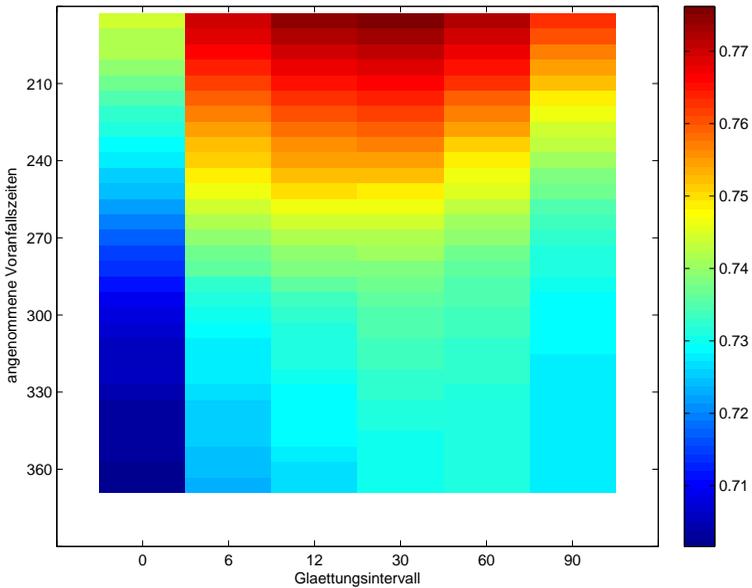


Bild 4.25: Grafische Darstellung der ROC-Matrix für Patient 1, Elektrodenpunkt 12. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.

und True Positive Rate (TPR), also der Rate der korrekten Anfallswarnungen wiedergibt, ist in Bild 4.26 für den besten AUC-Wert dargestellt.

Die rot gezeichnete ROC-Kurve der Messung mit der Parameterkonfiguration δ_{180} und γ_{12} liegt in allen Fällen deutlich oberhalb der 50% Linie (hier blau eingezeichnet) was für eine gute Trennung der AVD von anfallsfreier Periode und Voranfallsaktivität spricht, also in direkter Konsequenz auch die Möglichkeit aufzeigt, Voranfallszu-

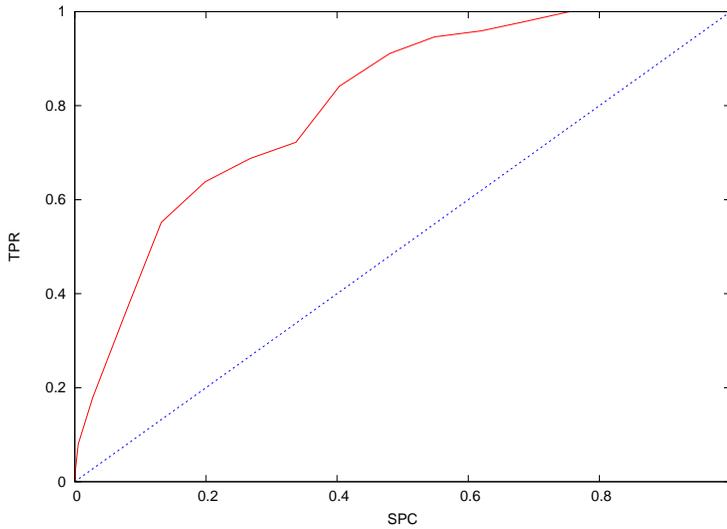


Bild 4.26: ROC-Kurve für Elektrodenpunkt 12 von Patient 1 für die Parameterkonfiguration δ_{180} und γ_{12} . Der zugehörige AUC-Wert ist 0,777. Blau ist der Prädiktor *by Chance* dargestellt, rot die gemessene ROC-Kurve.

stände in dieser Konfiguration zu detektieren.

Trotz der positiven Ergebnisse in der ROC-Analyse besteht aber weiterhin die Möglichkeit, einen systematischen Fehler zu begehen, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben. Um dies festzustellen, wurde eine Surrogatanalyse durchgeführt, der in dieser Arbeit in allen untersuchten Fällen die Nullhypothese

“Das untersuchte Maß ist nicht geeignet Voranfallszustände zu detektieren.”

zu Grunde gelegt wird. Trifft diese Nullhypothese zu, lässt sich

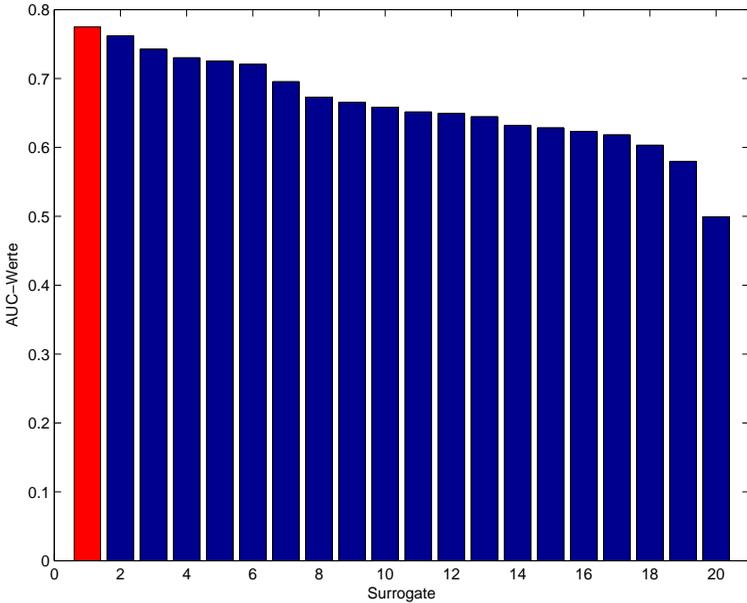


Bild 4.27: AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.25 und Bild 4.26 dargestellten Ergebnisse. In Rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in Blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.

ein Surrogat finden, das einen besseren AUC Wert hat als das Original und damit belegt, dass das untersuchte Maß nicht geeignet ist, Voranfallszustände zu detektieren. Für Patient 1 wurde in allen Untersuchungen wegen der großen Anzahl an vorhandenen Anfällen das Intervallmischungsverfahren zur Surrogaterzeugung angewendet. Die Signifikanzschwelle für die Analyse wurde auf 95% gelegt, d.h. es wurden zu jeder ROC-Analyse 19 Surrogate erzeugt und untersucht. Bild 4.27 bietet das Ergebnis der Surrogatanalyse für den Verlauf

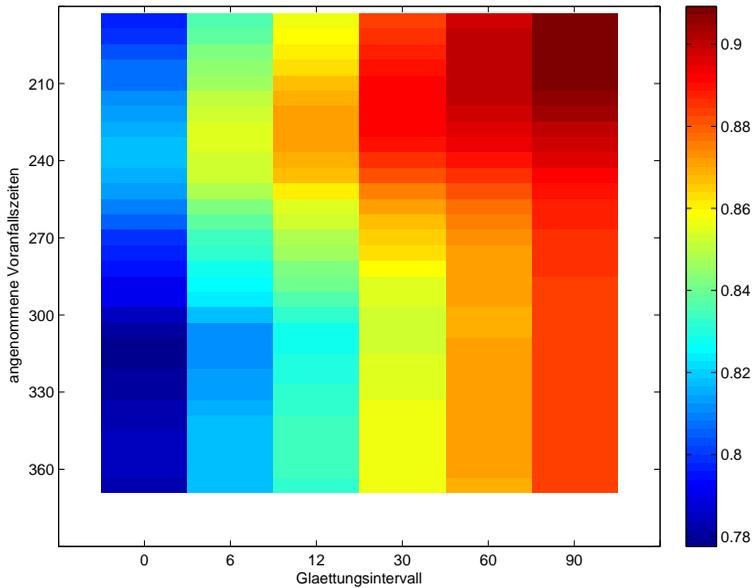


Bild 4.28: Darstellung der ROC-Matrix für Patient 3, Elektrodenpunkt 57. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.

des Prädiktionsfehlers am Elektrodenpunkt 12 von Patient 1. Der rote Balken zeigt den AUC-Wert der Originalmessung, während die blauen Balken die Ergebnisse der 19 Anfallszeitsurrogate darstellen. Für das hier gezeigte Beispiel kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% die Nullhypothese verworfen werden und daher der angewandte Prädiktor als Detektor für Voranfallszustände bei diesem Patienten akzeptiert werden.

Als weiteres Beispiel für die ROC-Validierung der Untersu-

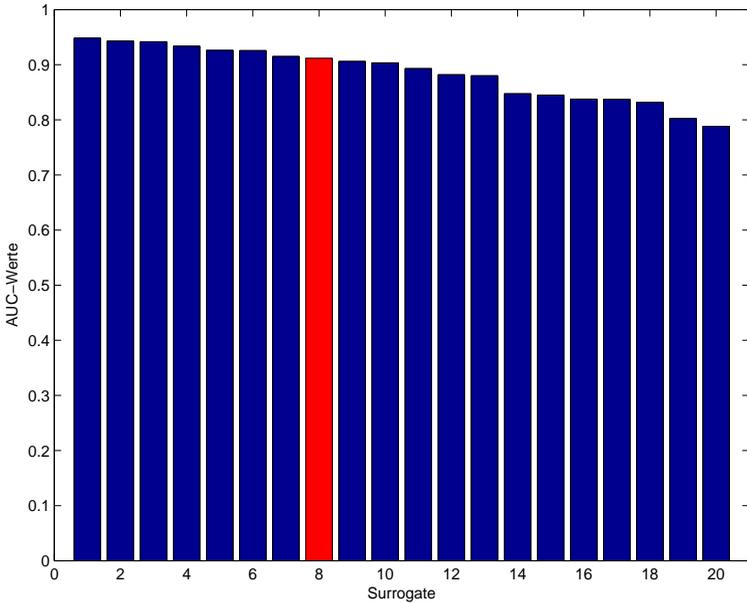


Bild 4.29: AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.28 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.

chungsergebnisse werden die Resultate für Patient 3 besprochen. In Bild 4.28 ist die ROC-Matrix für den Elektrodenpunkt mit dem besten erreichten AUC-Wert dargestellt. Dabei ist für alle möglichen Parameterkonfigurationen γ_t und δ_m der Wertebereich $0,7782 \leq AUC(\gamma_t, \delta_m) \leq 0,9120$. Analog zur Validierung für das Ergebnis von Patient 1 wurde auch in diesem Fall für die verschiedenen Einträge der Matrizen eine Surrogatanalyse durchgeführt, um die Signifikanz der Ergebnisse zu belegen. Wiederum wurde die Signifikanzgrenze

auf 95% festgesetzt, also 19 Surrogate generiert. In Bild 4.29 sind die AUC-Werte für die Originalmessung (Rot) und für die generierten Surrogate (Blau) dargestellt.

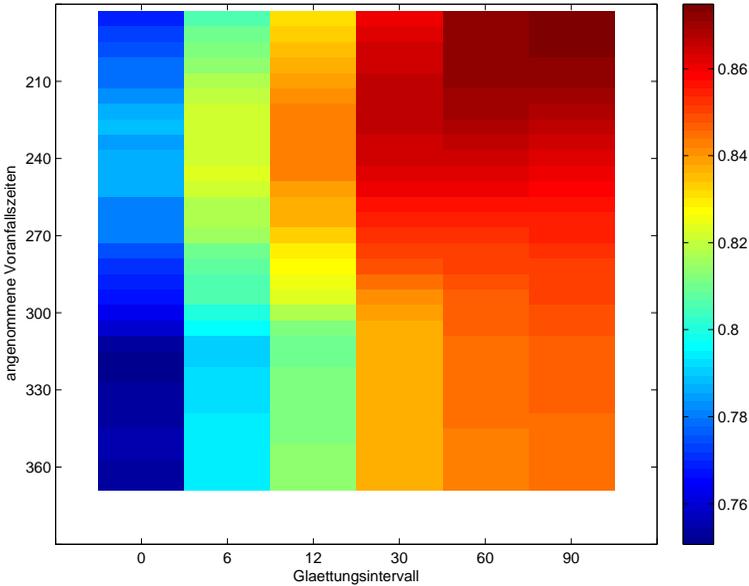


Bild 4.30: Darstellung der ROC-Matrix für Patient 3, Elektrodenpunkt 52. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.

Im dargestellten Fall zeigt sich, dass, verifiziert durch einen sehr hohen AUC-Wert, eine Trennung zwischen präiktaler und interiktaler Phase deutlich beobachtbar ist. Die Surrogatanalyse belegt hingegen, dass für verschiedene gefundene Anfallszeitsurrogate ein noch besseres Trennungsverhalten erreicht werden kann. Dies belegt

direkt die Richtigkeit der angenommenen Nullhypothese und führt damit zum Verwerfen dieses Ergebnisses.

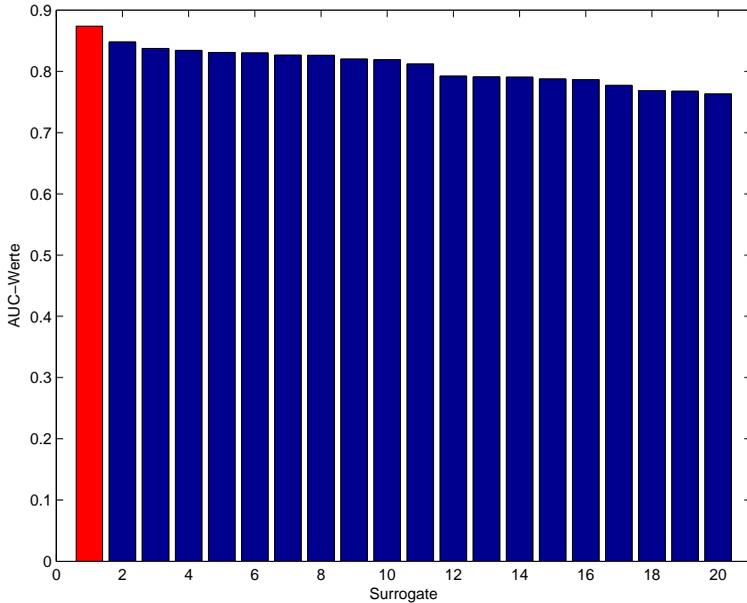


Bild 4.31: AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.30 dargestellten Ergebnisse. In Rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in Blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.

Für den Fall, dass das beste erreichte Ergebnis verworfen wird, wurde im Laufe der Untersuchungen zunächst eine Rangliste eingeführt, in die ausschließlich die ROC-Statistik der Elektrodenpunkte einfließt. Dieser Rangliste folgend wurde als nächstes die Surrogatanalyse für dem Elektrodenpunkt mit dem zweitbesten Ergebnis durchgeführt. Bild 4.30 zeigt die ROC-Matrix für Patient 3 am Elek-

trodenpunkt 52. Der Wertebereich in dem sich die AUC-Werte finden lassen, liegt zwischen 0,7504 und 0,8628. Für die Parameterkonfiguration mit der besten AUC-Bewertung wird die Surrogatanalyse durchgeführt. Das Resultat ist in Bild 4.31 dargestellt. Für diesen Elektrodenpunkt kann die Nullhypothese verworfen werden, da kein Surrogat einen besseren AUC-Wert erreicht hat, als die Originalmessung. Es kann also davon ausgegangen werden, dass das für diesen Patienten gefundene spezifische Signal in der angenommenen Voranfallszeit charakteristisch für diese ist.

Diesem Validierungstest wurden alle für die 4 Patienten erhaltenen Resultate unterzogen. Lediglich bei Patient 3 war es nötig, in wenigen Fällen die Elektrodenpunkte mit den zweitbesten AUC-Werten heranzuziehen. Ebenfalls untersucht wurde bei allen Patienten, ob als eventuelles Signifikanzkriterium der Abstand des AUC Wertes der Originalmessung zum nächstbesten Surrogat verwendet werden könnte.

4.2.6 Bestimmung geeigneter Merkmale durch ROC-Analyse

Nachdem in den vorigen Abschnitten 3 verschiedene durch Beobachtung des Prädiktionsfehlers beziehungsweise der Prädiktorkoeffizienten feststellbare Auffälligkeiten in der Voranfallsphase besprochen wurden, sollen hier die durch Anwendung des Typ-1-Prädiktors erhaltenen Resultate von Patient 4 diskutiert werden. Anhand einer direkten Betrachtung der Prädiktionsfehler wie auch der Prädiktorkoeffizienten, konnte keinerlei Aussage über mögliche vorhandene Voranfallszustände getroffen werden. Allerdings gelang durch die Anwendung der statistischen Analyse mittels ROC- und Surrogatverfahren die Festlegung bestimmter Fälle, die auf Voranfallszustände hinweisen. Bild 4.32 zeigt die ROC-Matrix für Patient 4, Elektrodenpunkt 19. Die hohen AUC-Werte weisen auf eine gute Trennung zwischen Voranfallszustand und interiktualer Phase hin. Auffällig ist, dass dieses Verhalten am besten für Analysen mit großen Glättungsintervallen γ_{90} auftritt. Mit diesem Glättungsfaktor kann für alle

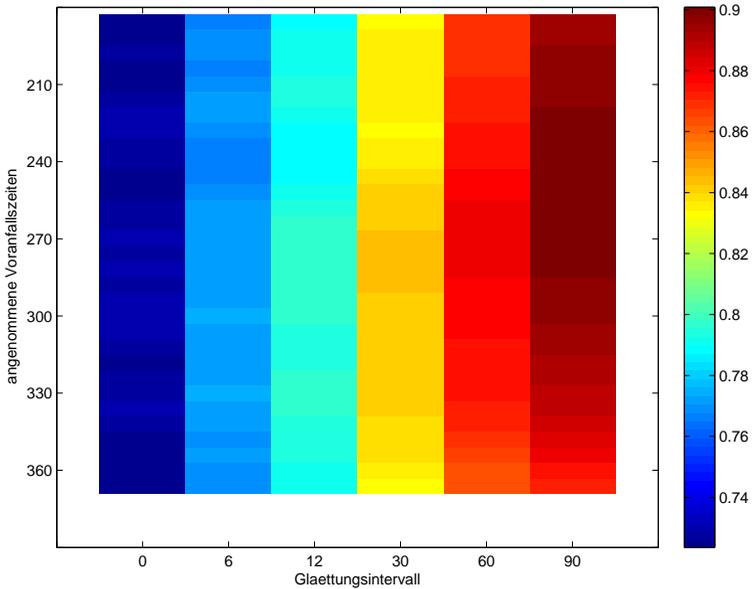


Bild 4.32: Darstellung der ROC-Matrix für Patient 4, Elektrodenpunkt 19. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.

angenommenen präaktualen Zeiträume eine gute Trennung der AVD beobachtet werden. Den besten AUC-Wert lieferte die Kombination $\gamma_{90}, \delta_{264}$. Um auch hier Fehler erster oder zweiter Art auszuschließen, wurde, analog zu den anderen 3 Patienten, eine Surrogatanalyse mit einem Signifikanzlevel von 95% – also 19 Anfallszeitsurrogaten – durchgeführt. Bild 4.33 zeigt die AUC-Werte der Originalmessung (rot) und der 19 erzeugten Surrogate (blau). Da kein Surrogat den AUC-Wert der Originalmessung erreicht, kann davon ausgegangen

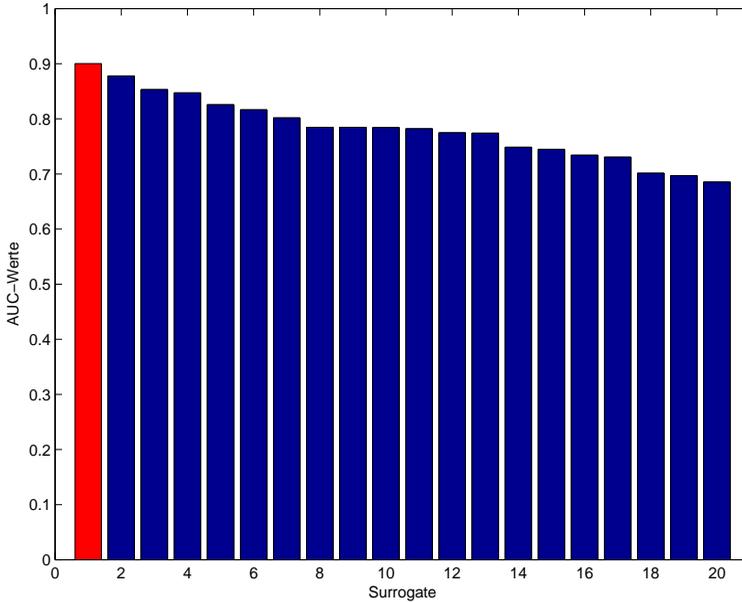


Bild 4.33: AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.32 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des Originalresultats ($\gamma_{90}, \delta_{280}$) dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.

werden, dass – entgegen der ersten Einschätzung – ein präaktualer Zustand detektiert werden kann. Das Verhalten des Prädiktionsfehlers für diesen Patienten lässt sich also analog dem von Patient 3 als Schwellwertverhalten klassifizieren. In Bild 4.34 wird der zeitliche Verlauf des RMSE segmentweise für die gesamte EEG-Registrierung des Patienten 4 dargestellt. Trotz starker Fluktuationen während des zeitlichen Verlaufs kann – nach der durchgeführten Glättung – eine Absenkung beobachtet werden, die ihre stärkste Ausprägung in der

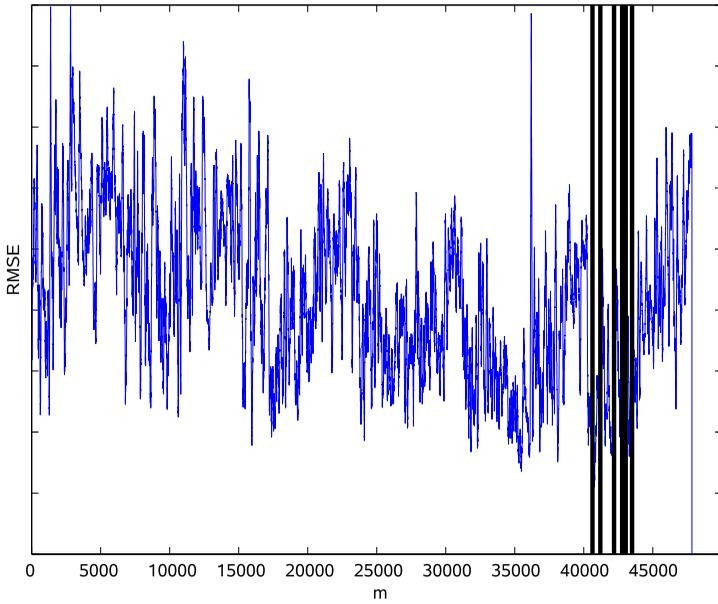


Bild 4.34: Verlauf des RMSE für die EEG-Registrierung von Patient 4, Elektrodenpunkt 19. Die Anfälle liegen zwischen den Segmenten 40000 und 45000.

Phase hat, die die 6 Anfälle enthält. Diese findet sich in der Darstellung zwischen den Segmenten $m = 40000$ und $m = 45000$. Nach dieser Anfallsphase steigt der Fehler wieder auf seinen vorherigen Wert an.

4.3 Nichtlineare multivariate Prädiktion Typ-2-Netzwerke

Trotz der recht vielversprechenden Ergebnisse, die mit den Typ-1-Netzwerken erzielt wurden, besteht weiterhin die Frage, ob durch die Anwendung eines nichtlinearen Prädiktors eine verbesserte Detektion von Anfallsvorboten mittels der Analyse der Prädiktorkoeffizienten höherer Ordnung möglich ist. Auf diese Fragestellung soll im Folgenden näher eingegangen werden. Der Aufbau des verwendeten Prädiktors unterscheidet sich durch die Gewichtsfunktionen, welche nun nichtlinear sind, von der Struktur des Typ-1-Prädiktors. Die schematische Darstellung gleicht der in Bild (4.1). Abweichend hiervon sind die Zellkopplungen, welche nicht mehr als Zahlen, sondern gemäß (2.18) als Polynom dargestellt werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden polynomiale Kopplungsgewichte bis zur Ordnung $P = 12$ untersucht. Zum Zweck der Übersichtlichkeit soll hier lediglich eine detaillierte Darstellung bis zur Ordnung $P = 3$ erfolgen; die darüber hinaus erzielten Ergebnisse werden tabellarisch zusammengefasst. Tabelle (4.4) beschreibt die Initialkonfiguration des

Topologie	3×1 Zellen
Nachbarschaftsradius	$r = 1$
Polynomgrad	$1 < P \leq 12$
Delay	$L = 1$
Segmentlänge	$v = 2000$
Trainingsverfahren	BFGS [34]
Ausgangsfunktion	$id(x)$

Tabelle 4.4: Initialkonfiguration des Typ-2-Prädiktors

nichtlinearen Typ-2-Prädiktors. Als Zellzustandsgleichung kommt

$$x_i(t_{n+1}) = -x_i(t_n) + \sum_{p=1}^P \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in \mathcal{S}_i(\tau)} a_j^{(p)(\tau)} y_j^p(t_{n-\tau}) + z \quad (4.6)$$

zur Anwendung, wobei jetzt $P \geq 1$ gilt.

Zum Vergleich des nichtlinearen Prädiktors mit dem linearen wird eine mögliche Änderung des Prädiktionsfehlers betrachtet. Desweiteren wird untersucht, ob in den neu hinzugekommenen Prädiktorkoeffizienten Änderungen vor Beginn eines Anfalls detektierbar werden, welche zu einer Vorbotenerkennung herangezogen werden können.

Der Prädiktor vom Typ 2 besitzt gemäß obiger Zustandsgleichung $P \cdot \lambda$ Parameter. Also P mal mehr als ein Typ-1-Netzwerk, welche bei Minimierung des Prädiktionsfehlers anhand des verwendeten Trainingsverfahrens bestimmt werden können. Für die Untersuchungen mit dem Typ-2-Prädiktor wurden an jeder Elektrode ein oder mehrere Elektrodenpunkte ausgewählt und einer detaillierten Analyse unterzogen. Die Anzahl der ausgewählten Elektrodenpunkte wurde dabei in direkter Abhängigkeit von der Gesamtanzahl aller vorhandenen Elektrodenpunkte der Elektrode bestimmt. Für kleine Elektrodenstreifen mit bis zu 6 Elektrodenpunkten wurde ein Punkt gewählt, für große Elektroden mit mehr als 6 Elektrodenpunkten wurden 2 bis 3 Punkte gewählt. Als Auswahlkriterium wurden die Ergebnisse für den Typ-1-Prädiktor herangezogen. Damit wurde gleichzeitig eine Vergleichbarkeit der Resultate des Typ-1- und des Typ-2-Prädiktors ermöglicht, die für die spätere Diskussion notwendig ist.

In den Ergebnissen, basierend auf Typ-1-Netzwerken, war im Verlauf einzelner Kopplungsgewichte keine charakteristische Änderung vor epileptischen Anfällen zu beobachten. Im Folgenden werden die zeitlichen Verläufe der nichtlinearen Prädiktorkoeffizienten diskutiert. Analog der Vorgehensweise beim Typ-1-Prädiktor werden zuerst einzelne Folgen von Prädiktorkoeffizienten analysiert und in einem zweiten Schritt dann eine Verbundbetrachtung vorgenommen.

4.3.1 Fehlerverläufe

Als erstes soll auf die resultierenden Prädiktionsfehler der nichtlinearen Prädiktoren eingegangen werden. Im Speziellen soll untersucht

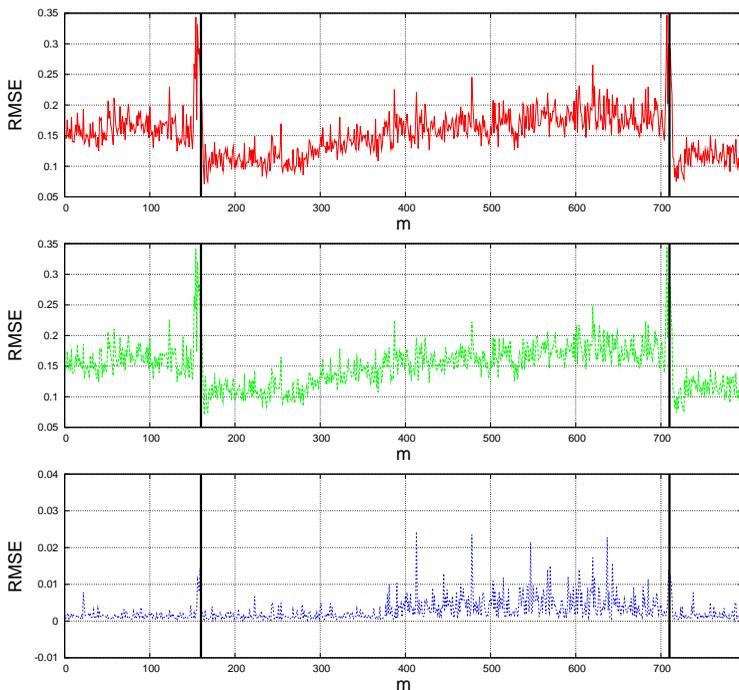


Bild 4.35: Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $P = 1$ (rot), $P = 3$ (grün) und $\epsilon_{P_1-P_3}$.

werden, ob sich eine signifikante Verbesserung des Prädiktionsfehlers einstellt, oder sich eine deutlichere Veränderung im Verlauf des Merkmals vor einem bevorstehenden Anfall einstellt. In Bild (4.35) sind die Prädiktionsfehler für den Typ-1-Prädiktor (Rot) und für den Typ-2-Prädiktor (Grün) dargestellt.

Im unteren Teil des Bildes (Blau) ist die Differenz der Fehler dargestellt. Wie deutlich zu sehen ist, liegt die Verbesserung des ge-

mittelten Prädiktionsfehlers, also die Verbesserung in der Minimierung von (4.3) im Bereich von $\Delta\epsilon \leq 0,01$. Also konnte die Erhöhung des Polynomgrades nicht wesentlich zur Verbesserung des Prädiktionsverhaltens beitragen. Desweiteren bleibt festzuhalten, dass der

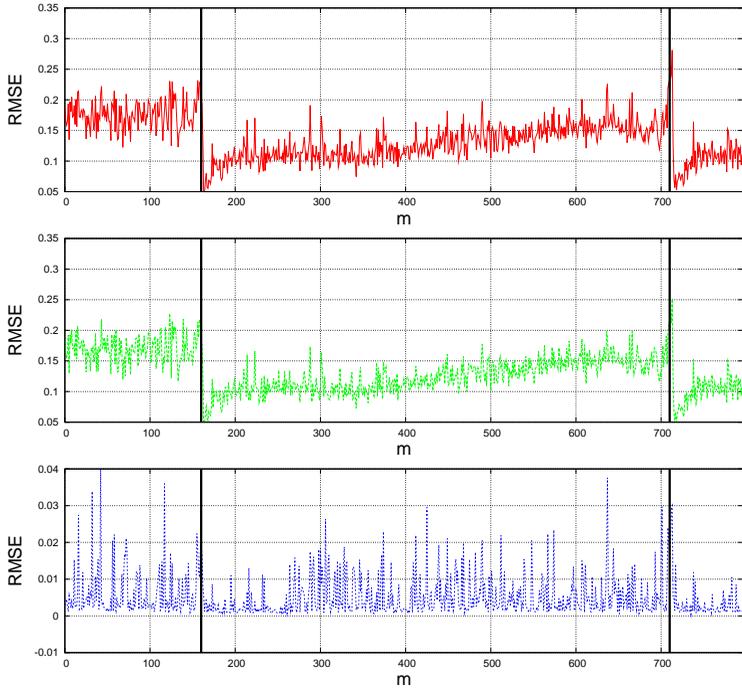


Bild 4.36: Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $P = 1, r = 1$ (rot), $P = 3, r = 2$ (grün) und $\Delta RMSE_{P_1 r_1 - P_3 r_2}$.

Verlauf von ϵ für $P = 3$ ähnliche Auffälligkeiten vor dem Beginn der im Datensatz enthaltenen Anfälle aufweist. Dies konnte für alle Da-

tensätze aller Patienten gezeigt werden. Auch mit dem nichtlinearen Prädiktor könnte demzufolge ein Merkmal definiert werden, dessen Verhalten gleich dem der Typ-1-Netzwerke auf mögliche Vorkauszustände hinweist.

Patient	Eigenschaft	Änderung	$\Delta RMSE$
1	Polynomordnung	$1 \leq P \leq 12$	$\leq 1\%$
1	Nachbarschaft	$1 \leq r \leq 3$	$\leq 1\%$
1	Gedächtnis	$1 \leq L \leq 10$	$\leq 1\%$
2	Polynomordnung	$1 \leq P \leq 12$	$\leq 1\%$
2	Nachbarschaft	$1 \leq r \leq 3$	$\leq 1\%$
2	Gedächtnis	$1 \leq L \leq 10$	$\leq 1\%$
3	Polynomordnung	$1 \leq P \leq 12$	$\leq 1\%$
3	Nachbarschaft	$1 \leq r \leq 3$	$\leq 1\%$
3	Gedächtnis	$1 \leq L \leq 10$	$\leq 1\%$
4	Polynomordnung	$1 \leq P \leq 12$	$\leq 1\%$
4	Nachbarschaft	$1 \leq r \leq 3$	$\leq 1\%$
4	Gedächtnis	$1 \leq L \leq 10$	$\leq 1\%$

Tabelle 4.5: Verbesserung des Prädiktionsfehlers in Bezug auf die jeweils untersuchten Eigenschaft. In der Spalte Eigenschaft wird angegeben, welcher Parameter des Prädiktors verändert wurde, um eine verbesserte Prädiktionsleistung zu erreichen. In der Spalte Änderung wird der Wertebereich der jeweiligen Änderung beschrieben. $1 \leq P \leq 12$ bedeutet, dass der Polynomgrad des Prädiktors von 1 bis 12 untersucht wurde. Die Spalte $\Delta RMSE$ beziffert die erreichte Verbesserung bezogen auf den gemittelten Prädiktionsfehler.

Um die Analyse der Eigenschaften des Prädiktionsfehlers der Typ-2-Prädiktoren abzuschließen, wurde auch hier eine Untersuchung durchgeführt, wie sich die Prädiktionsleistung durch Veränderungen der Prädiktoreigenschaften beeinflussen lässt. Es wurden sowohl die Länge des Gedächtnisses als auch der Nachbarschaftsradius des Netzwerkes variiert. Es konnte, ebenso wie bei den Netzwerken des Typs 1, gezeigt werden, dass der Einfluss dieser Größen

auf das Verhalten des Prädiktors nur sehr klein ist, und eine Verringerung des Prädiktionsfehlers im Vergleich zum Typ-1-Prädiktor nur gering ist. Dies ist als Beispiel für Datensatz 16 von Patient 1 in Bild 4.36 dargestellt. Darin sind oben der Verlauf von $\epsilon_{P_1}(m)$, in der Mitte der Verlauf von $\epsilon_{P_3}(m)$ und unten die absolute Differenz zwischen beiden erhaltenen Fehlern dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Differenz $\Delta RMSE_{P_1 r_1 - P_3 r_2}$ nur in einzelnen Spitzen den Wert von 0,01 überschreitet, ihr mittlerer Wert mit $\Delta RMSE_{P_1 r_1 - P_3 r_2} = 0,007$ aber deutlich unter diesem Wert liegt. Die Resultate für alle untersuchten Fälle ist in Tabelle 4.5 zusammengefasst. Der Prädiktionsfehler konnte trotz Steigerung der Polynomordnung bis auf $P = 12$ nicht nennenswert verbessert werden. Eine ebenfalls für diese Ergebnisse durchgeführte ROC-Analyse zeigte keine Verbesserung gegenüber dem einfacheren Prädiktor des Typs 1.

4.3.2 Prädiktorkoeffizienten höherer Ordnung

Der zeitliche Verlauf der einzelnen Prädiktorkoeffizienten der Typ-1-Netzwerke hat bis jetzt nur bei einem von 4 betrachteten Patienten Hinweise auf einen Voranfallszustand liefern können. Im Folgenden wird ein typisches Beispiel für Typ-2-Netzwerke diskutiert. Dazu, und um Vergleiche ziehen zu können, werden die Ergebnisse von Patient 1 herangezogen. Die Resultate für die Patienten 2-4 werden tabellarisch dargestellt und in die Diskussion mit eingebunden. In Bild 4.37 sind die Verläufe der Koeffizienten erster Ordnung für Patient 1, Datensatz 16 für Elektrodenpunkt 10 wiedergegeben. Sowohl in den Kurven für das Zentralelement (rot), als auch in den Kurven für die beiden Nachbarelemente (grün und blau) sind die Anfälle deutlich zu sehen. Allerdings sind keine Hinweise auf einen Voranfallszustand zu finden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, welche für die Verläufe der Kopplungsgewichte der Typ-1-Netzwerke gefunden wurden. In Bild 4.38 ist das zeitliche Verhalten der Polynomkoeffizienten 2. Ordnung für Patient 1, Datensatz 16 für Elektrodenpunkt 10 dargestellt. Im zeitlichen Verlauf des Prädiktorko-

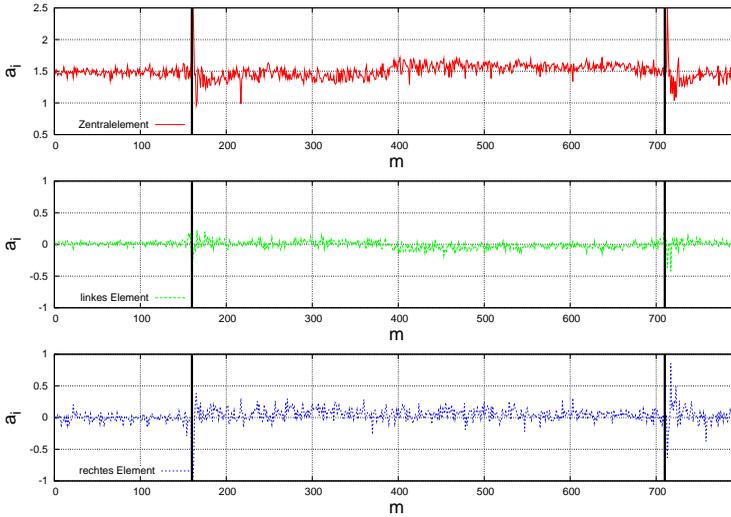


Bild 4.37: Verlauf von $a^{(1)(0)}(\cdot)_i$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(1)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(0)}$ (grün) und $a_1^{(1)(0)}$ (blau).

effizienten $a_0^{(2)(0)}$ kann deutlich eine Erhöhung des Wertes vor den im Datensatz enthaltenen Anfällen festgestellt werden. Dieses Verhalten ähnelt dem für den Prädiktionsfehler gefundenen Verhalten, tritt jedoch nicht vor allen Anfällen in den Aufzeichnungen dieser Patienten auf. Nachfolgende Messungen an weiteren Datensätzen von Patient 1 haben gezeigt, dass dieses Verhalten des Koeffizienten $a_0^{(2)(0)}$ nicht als charakteristisch eingestuft werden kann, da im Verlauf der Gesamtaufzeichnungsdauer mehrere Fälle gefunden wurden, in denen das beschriebene Verhalten nicht vor einem Anfall auftrat oder es im umgekehrten Fall zu einer Steigerung des Wertes von $a_0^{(2)(0)}$ kam, ohne dass ein epileptischer Anfall bevorstand. Eine

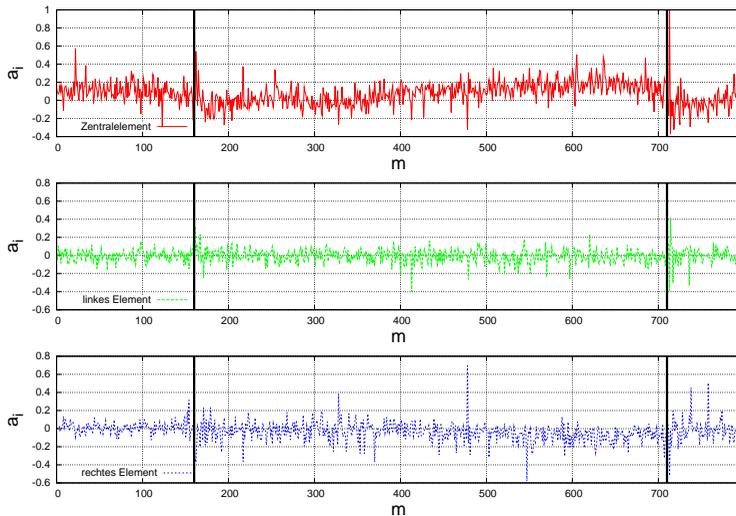


Bild 4.38: Verlauf von $a^{(2)(0)}(\cdot)_i$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(2)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(2)(0)}$ (grün) und $a_1^{(2)(0)}$ (blau).

Betrachtung der Nachbarelemente zeigt, dass die Anfallszeitpunkte zwar noch auffindbar, aber keine charakteristischen Änderungen im Verlauf des Parameters vor den Anfällen beobachtbar sind. Ein ähnliches Verhalten kann auch in den Verläufen aller untersuchten Koeffizienten höherer Polynomordnungen gefunden werden. Jedoch sinkt der Beitrag der einzelnen Prädiktorordnungen im gleichen Maß ab, wie der Polynomgrad der Gewichtsfunktionen zunimmt. Bereits die Koeffizienten dritter Ordnung tragen nur noch weniger als 1% zum gesamten Signal bei. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde für Resultate der Prädiktorkoeffizienten auf eine statistische Validierung der Ergebnisse verzichtet. Bei der Diskussion der Prädiktionsfehler für die Typ-2-Prädiktoren wurde in Tabelle 4.5 eine Übersicht aller

Patient	Verhaltensänderung vor einem Anfall
1	für einzelne Anfälle im Verlauf von $a_0^{(p)(0)}$
2	keine charakteristische Änderung
3	keine charakteristische Änderung
4	für einzelne Anfälle im Verlauf von $a_0^{(p)(0)}$

Tabelle 4.6: Resultate für Prädiktorkoeffizienten höherer Ordnung für die untersuchten Patienten.

untersuchten Prädiktorkonfigurationen gegeben. Tabelle 4.6 zeigt als Zusammenfassung, bei welchen Patienten die Analyse der nichtlinearen Prädiktorkoeffizienten auf einen vorhandenen Voranfallszustand hingewiesen hat.

4.3.3 Strenge der Nichtlinearität

Nach einer Untersuchung der Verläufe der einzelnen Prädiktorkoeffizienten, wurden auch für die Typ-2-Prädiktoren Verbundbetrachtungen angestellt. Im Vordergrund dieser Untersuchungen stand der Ansatz, dass sich in einem bestimmten Bereich vor Anfallsbeginn die Strenge der Nichtlinearität ändern könnte. Um dieses Verhalten zu studieren wurde als neues Merkmal der Quotient

$$\psi(m) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(3)}| + \sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(2)}|}{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(1)}|}. \quad (4.7)$$

herangezogen. Dieser definiert die *Strenge der Nichtlinearität*. Durch die Summierung der Absolutwerte repräsentiert der Quotient das Verhältnis der verschiedenen Prädiktorkoeffizienten zueinander. Zum Zweck des Vergleichs und der Validierung wird neben der Größe

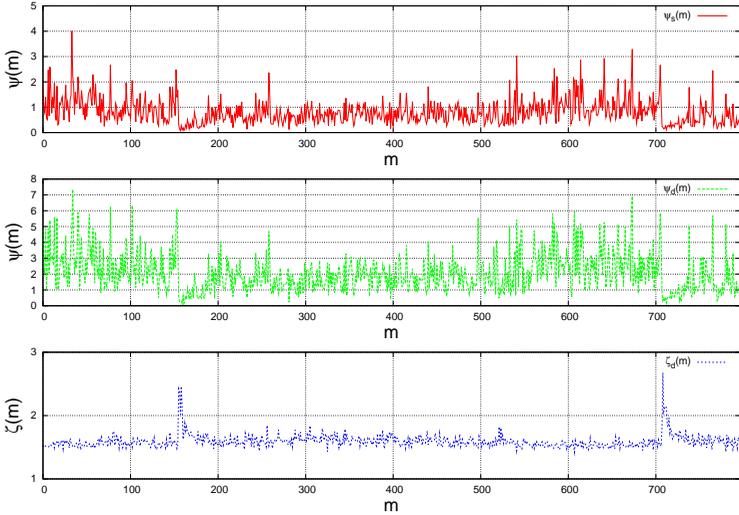


Bild 4.39: Verlauf von $\psi(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Rot:** $\tau = 0$, **Grün:** $\tau = 1$, **Blau:** Verlauf von $\zeta(m)$ als Vergleich.

$\psi(m)$ auch die Größe

$$\zeta(m) = \sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(1)}| \quad (4.8)$$

betrachtet. Diese stellt den rein linearen Anteil der Prädiktorkoeffizienten dar. In Bild (4.39) ist der Verlauf von $\psi(m)$ und $\zeta(m)$ für Patient 1, Datensatz 16 dargestellt. Es ist deutlich zu bemerken, dass $\psi(m)$ bereits im Vorfeld vor den beiden Anfällen bei $m = 150$ und bei $m = 710$ eine Steigerung erfährt. Also wird für diesen Patienten die Strenge der Nichtlinearität vor einem epileptischen Anfall größer. Es ist deutlich zu erkennen, dass $\zeta(m)$ nur zum Zeitpunkt des Anfallsbeginns eine Änderung in Form einer Signalspitze erfährt.

Dieses Verhalten kann ebenfalls, allerdings in unterschiedlich starker Ausprägung, vor allen anderen Anfällen in den weiteren Datensätzen gefunden werden.

Um die Aussagekraft dieses Merkmals zu verifizieren, wurde, wie schon bei dem Prädiktor Typ 1, eine statistische Validierung mit Hilfe der ROC-Analyse durchgeführt. Die in Bild 4.39 gezeigten Ergebnisse beziehen sich auf den Elektrodenpunkt 24 der Registrierung von Patient 1. In Bild 4.40 sind die AUC-Werte für dieselben Glättungs- und Voranfallszeiträume angegeben, auf die sich auch die statistische Validierung des Typ-1-Prädiktors bezogen hat. Der höchste erreichte AUC Wert liegt bei 0,774. Um systematische Fehler auszuschließen, wurde auch für dieses Maß eine Surrogatanalyse mit 19 Anfallszeitsurrogaten durchgeführt. Bild 4.41 zeigt die AUC-Werte der Originalmessung (rot) und die der Surrogate (blau). Es ist gut zu erkennen, dass die Werte der Originalmessung erhöht sind gegenüber denen der Surrogate. Im Vergleich zu den Ergebnissen der ROC-Analyse für die Typ-1-Prädiktoren fällt auf, dass der Abstand zwischen dem AUC-Wert der Originalmessung und dem des zweitbesten Surrogats für die Typ-2-Prädiktoren größer ist. Dies könnte auf eine bessere Detektierbarkeit von Anfallsvorboten mittels des Maßes der Strenge der Nichtlinearität hinweisen. Dieses Verhalten konnte allerdings nur in zwei Ergebnissen bei Patient 4 beobachtet werden. In der statistischen Validierung der Ergebnisse für die anderen Patienten bzw. der anderen Kontakte von Patient 4 lagen die AUC-Werte von Originalmessung und Surrogat meist sehr nah beieinander.

Außer den Größen $\psi(m)$ und $\zeta(m)$ wurden noch weitere Parameterkombinationen untersucht. Da diese Untersuchungen zu keiner verlässlicheren Vorbotendetektion geführt haben, sollen sie hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

- 3. – 2. – 1. Ordnung

$$\psi(m) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(3)}|}{3} - \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(2)}|}{3} - \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(1)}|}{3}$$

- 3. + 2. – 1. Ordnung

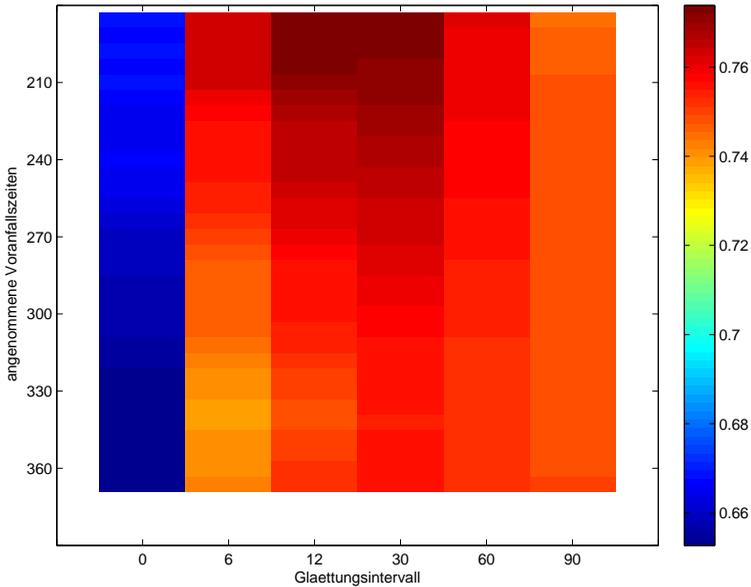


Bild 4.40: Grafische Darstellung der ROC-Matrix für Patient 1, Elektrodenpunkt 24. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der x-Achse ist das Glättungsintervall angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.

$$\psi(m) = \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(3)}|}{3} + \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(2)}|}{3} - \frac{\sum_{j \in \mathcal{S}_i(r)} |a_j^{(1)}|}{3}.$$

Im Rahmen dieser Analyse wurden Kopplungsgewichte bis zur Polynomordnung 12 [31] betrachtet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch die Betrachtung der Strenge der Nichtlinearität ein Merkmal gefunden werden konnte, dass in wenigen Fällen zu einer verbesserten Vorbotendeckung im Vergleich zum Typ-1-Prädiktor führen kann. Dieses Vor-

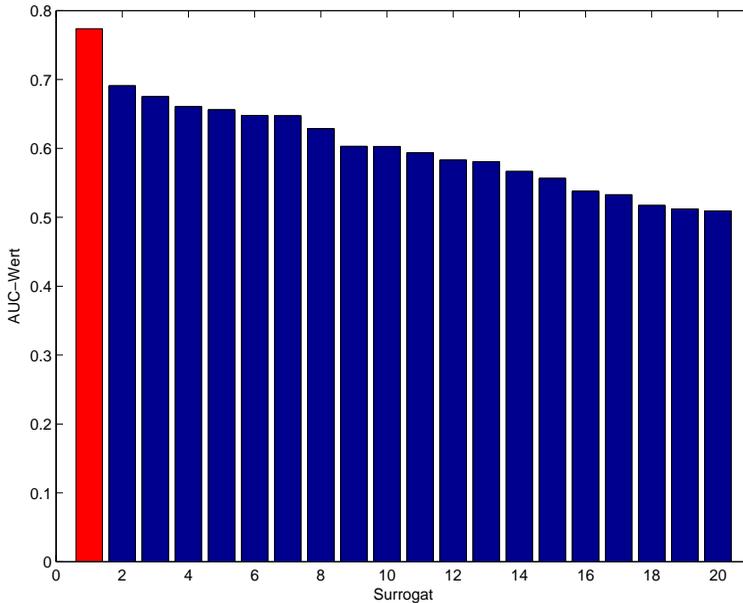


Bild 4.41: AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Abb. 4.40 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des besten Originalresultats dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.

gehen führt zu einem Merkmal basierend auf dem Typ-2-Prädiktor, das durch die ROC-Analyse abgesichert mit einer Signifikanz von 95% zur Detektion des Voranfallszustandes verwendet werden könnte.

Es konnte für den Patienten 4 gezeigt werden, dass zur Definition von Anfallsvorboten schwach nichtlineare Systeme ausreichend sind.

4.3.4 Typ 2 Prädiktor ohne Selbstrückkopplung

Eine gesonderte Fragestellung, die sich durch den Vergleich der Ergebnisse der Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren mit denen der klassischen linearen Prädiktionsalgorithmen ergibt, soll im Folgenden geklärt werden. Es hat sich gezeigt, dass bei einer multivariaten Prädiktion die Informationen der benachbarten Elektrodenpunkte das Prädiktionsergebnis bei allen untersuchten Patienten zwar nur leicht verbessern, aber in den zugehörigen Prädiktorkoeffizienten durchaus Änderungen vor einem Anfall zu beobachten sind. Dies wurde im Speziellen für die Patienten 2 und 3 gezeigt. Es stellt sich also die Frage, ob eine Signalprädiktion nur mit den EEG-Signalen der benachbarten Elektrodenpunkte zu einer verbesserten Detektion möglicher Synchronisationseffekte führt. Dazu wird im Folgenden die Prädiktion des Signalwerts einer Elektrode anhand der Signalwerte der Nachbarzellen durchgeführt.

Um diesen Spezialfall zu realisieren, wurde ein Typ-2-Prädiktor mit einem Polynomgrad von $P = 3$ ausgewählt und in dessen Feedback-Templates und den Delay-Feedback-Templates das Zentralelement auf den Wert Null gesetzt und fixiert. Dies hat zur Folge, dass dem überwachten Trainingsverfahren, dessen Anwendung zur Bestimmung der Prädiktorkoeffizienten führen soll, die Eigenrückkopplung nicht zur Verfügung steht und das Signal nur aus den Signalwerten der Nachbarzellen geschätzt wird. In Bild 4.42 ist der Aufbau dieses Prädiktors verdeutlicht. Die rot markierten Zellen des Systems werden zur Schätzung des Wertes $t(n + 1)$ nicht herangezogen. Diese Analysen wurden in einer ersten Untersuchung für alle der im Verlauf der Untersuchungen betrachteten Datensätze des Patienten 1 an ausgewählten Elektrodenpunkten durchgeführt und die erhaltenen Ergebnisse mit denen der Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren verglichen.

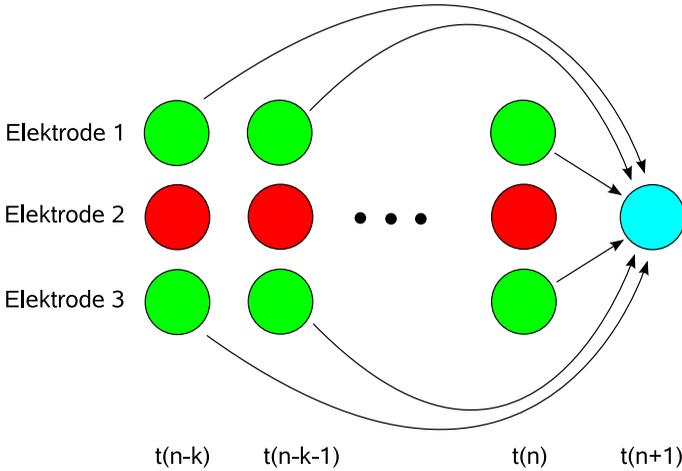


Bild 4.42: Schematische Darstellung des speziellen Typ-2-Prädiktors. Rote Zellen werden nicht für die Signalschätzung verwendet.

4.3.5 Fehlerverläufe

Bei Patient 1 bewegte sich der Wert des resultierenden Prädiktionsfehlers für Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren ungefähr zwischen 10% und 30%, abhängig von der Wahl des betrachteten Elektrodenpunktes. Im Vergleich dazu ist bei den Typ-2-Prädiktoren ohne Selbstrückkopplung eine deutlich größere Schwankung im resultierenden Prädiktionsfehler festzustellen. Dieser liegt hier typischer Weise, ebenfalls in Abhängigkeit von der Wahl des Elektrodenpunktes, zwischen 15% und 40%. Bild 4.43 zeigt im oberen Teil beispielhaft den Verlauf des RMSE für 2 Elektrodenpunkte des Datensatzes 16 von Patient 1. Dabei ist deutlich zu erkennen, dass der Prädiktionsfehler für den Elektrodenpunkt 30 der auf einer in der rechten Hirnhälfte liegenden Tiefenelektrode liegt, im Bereich um circa 15% verläuft, während der Verlauf der Fehlerkurve für Elektrodenpunkt 18, welcher auf einer

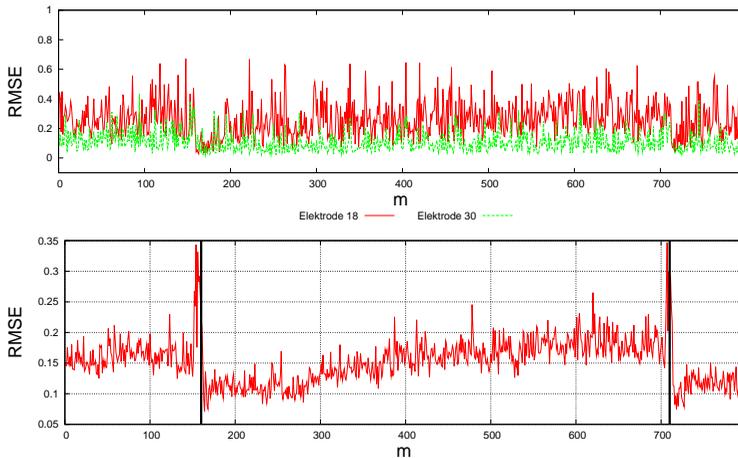


Bild 4.43: Verlauf der RMSE für 2 ausgewählte Repräsentanten (beste und schlechteste Prädiktionsgüte) von Patient 1, Datensatz 16.

Oberflächenelektrode auf der linken Hirnhälfte liegt, bis auf 40% vor den Anfällen ansteigt. Dieses Ergebnis lässt sich direkt auf die Korrelation zwischen den Elektrodenpunkten übertragen. Je niedriger der Prädiktionsfehler ist, desto größer ist die Ähnlichkeit der Verläufe an den untersuchten Elektrodenpunkte.

Der Vergleich mit den Fehlerverläufen der Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren zeigt, dass eine hochgradige Ähnlichkeit zwischen dem Verhalten der Prädiktoren mit Selbstrückkopplung und denjenigen ohne Selbstrückkopplung besteht. Dies ist in Bild 4.43 gut zu sehen, in dessen unterem Teil zum Vergleich noch einmal der Verlauf des Prädiktionsfehlers desselben Elektrodenpunktes für den Typ-1-Prädiktor dargestellt ist. Die charakteristischen Verhaltensweisen im Verlauf des Prädiktionsfehlers, welche für Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren gefunden wurden, konnten ebenfalls im hier behandelten Spezialfall des Typ-2-Prädiktors – allerdings in schwächerer

Form – gefunden werden. Die Bilder 4.44 und 4.45 zeigen den Verlauf des erreichten Prädiktionsfehlers für den Elektrodenpunkt mit dem niedrigsten Prädiktionsfehler. Zur besseren Ansicht ist zusätzlich als grüne Kurve der Prädiktionsfehler mit einem Glättungsfaktor von 5 Segmenten angegeben. Im Segmentbereich zwischen $m = 1$ und $m = 12000$ kann deutlich ein Verlauf mit Fluktuationen gleichbleibender Stärke um einen interiktualen Mittelwert beobachtet werden. Das mittlere Fehlerniveau entspricht ungefähr dem der in den vorherigen Kapiteln betrachteten Prädiktoren, was auf eine starke Korrelation von mindestens einer Nachbarelektrode zur Referenzelektrode hinweist.

Im Bereich zwischen $m = 30001$ und $m = 38400$ liegen 5 Anfälle. Vor diesen kann ein leichter Anstieg im Verlauf des Prädiktionsfehlers beobachtet werden, sowie direkt nach dem Anfall ein Abfall in der postiktualen Phase.

Die hier exemplarisch ausgewerteten Datensätze können als Muster für die gesamte EEG-Registrierung von Patient 1 gewertet werden. Die übrigen Ergebnisse werden im Anhang gezeigt (siehe Bilder A.4.1 bis A.4.4). Für die anderen Patienten wurde diese Untersuchung nicht durchgeführt, da ein fast identisches Verhalten der extrahierten Merkmale zu den Ergebnissen der Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren gefunden wurde.

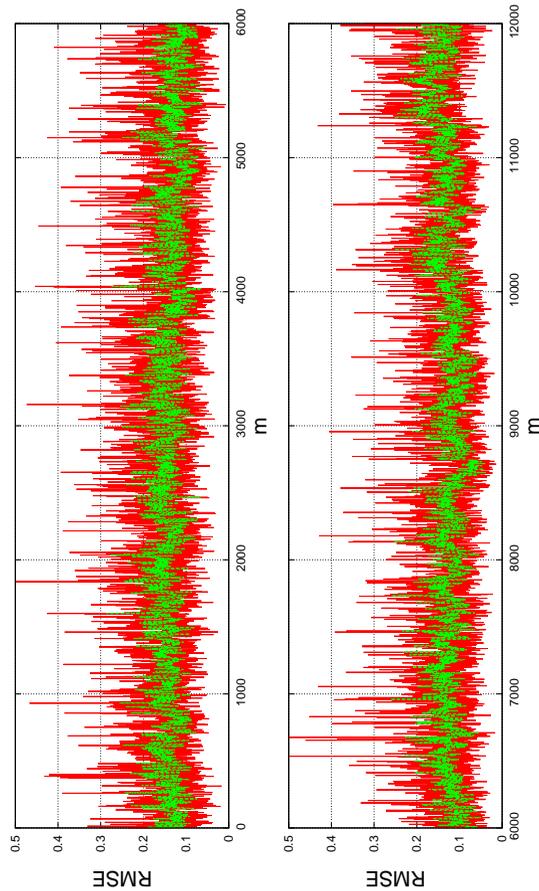


Bild 4.44: Darstellung des Prädiktionsfehlers von 2 Datensätzen für Patient 1. **Links** : Segment 1 – 6000, 0 Anfälle. **Rechts** : Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. Eine Schwankung von $e_{rel}(m)$ um einen mittleren Wert ist in beiden Fällen zu sehen.

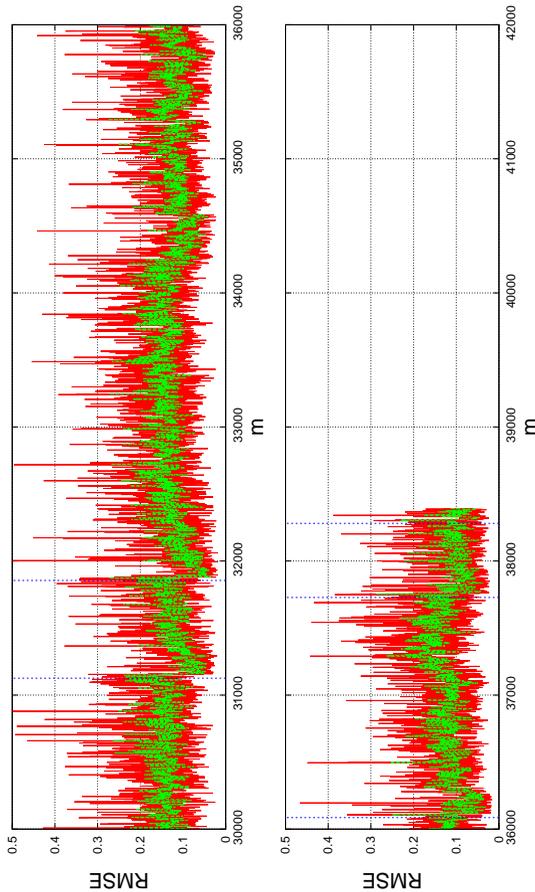


Bild 4.45: Darstellung des Prädiktionsfehlers von 2 Datensätzen für Patient 1. **Links** : Segment 30000 – 36000, 2 Anfälle. **Rechts** : Segment 36000 – 38400, 3 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist in einigen Fällen zu sehen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktalen Phase kann in allen Fällen beobachtet werden.

4.4 Mehrschichtige lineare und nichtlineare Netzwerke – Typ 3 und Typ 4

Nachdem die Untersuchungen an Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren gezeigt haben, dass anhand von EEG-Signalen der Nachbar Elektrodenkontakte ebenfalls Auffälligkeiten in den erhaltenen Prädiktionsfehlerverläufen vor einem epileptischen Anfall beobachtet werden können, liegt der Ansatz nahe, die Korrelationen unterschiedlicher Hirnareale vor und während eines epileptischen Anfalls zu untersuchen. Dazu wurden im Rahmen dieser Arbeit erste Untersuchungen durchgeführt, über die im Folgenden berichtet wird. Hierbei soll nicht unerwähnt bleiben, dass die Auswahl der Elektroden nicht anhand vergleichbarer Untersuchungen der Klinik für Epileptologie in Bonn vorgenommen wurde, und auch nur ein kleiner Teil aller möglichen Elektrodenpunktkombinationen für die erste und zweite Schicht des verwendeten ML-DTCNN untersucht worden ist.

Bild 4.46 zeigt schematisch die Art der EEG-Signalaufnahme, wobei die EEG-Signale aus der grün markierten Elektrode auf die erste Netzwerkschicht und die der rot markierten Elektrode auf die zweite Netzwerkschicht abgebildet werden. Auf diese Art und Weise sollen in den Kopplungsgewichten zwischen den Netzwerkschichten mögliche Effekte, die zwischen unterschiedlichen Hirnarealen zum Zeitpunkt des Anfalls beziehungsweise davor entstehen, beobachtet und ausgewertet werden.

Zur Signalprädiktion wurde dabei ein der Zustandsgleichung

$$\begin{aligned}
 x_{i,l}(t_{n+1}) = & \\
 -x_{i,l}(t_n) + \sum_{l'}^G \sum_{p=1}^P \sum_{\tau=0}^L \sum_{j \in S_i(\tau)} a_j^{(p)(\tau)(l'l)} y_{j,l'}^p(t_{n-\tau}) + z & \quad (4.9)
 \end{aligned}$$

genügendes Netzwerk herangezogen. Zur Schätzung des Signalwertes $x_{\mathbf{i}}(n+1)$ tragen hierbei die

- Feedback-Templates

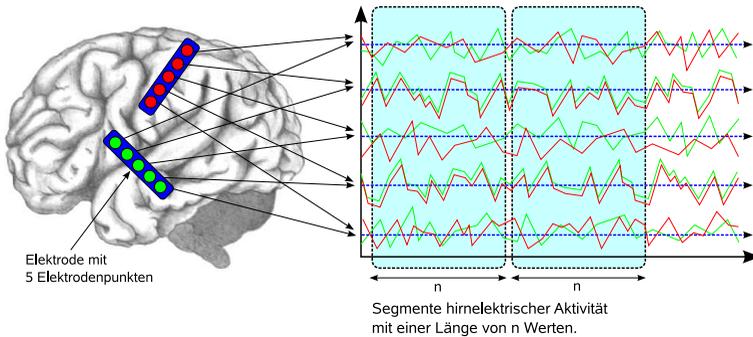


Bild 4.46: Aufnahme der EEG-Signale in verschiedenen Hirnarealen. Die Signale der verschiedenen Elektroden werden auf die vorhandenen CNN-Schichten abgebildet.

- Delay-Feedback-Templates

und, abhängig von der Schicht, die betrachtet wird die

- Backward-Grid-Templates und ihre Delay-Templates

oder die

- Forward-Grid-Templates und ihre Delay-Templates

bei.

Als Besonderheit ist zu beachten, dass sowohl für Typ-3- als auch für Typ-4-Netzwerke, die (2.20) genügen, in der Optimierung die EEG-Signalwerte des jeweils mittleren Elektrodenpunkts aus **beiden** Schichten herangezogen werden. Da die Ergebnisse des Typ-4-Prädiktors die des Typ-3-Prädiktors zu großen Teilen enthalten – sowohl in Bezug auf den erreichten Prädiktionsfehler als auch in Bezug auf die Prädiktorkoeffizienten – werden hier nun exemplarisch die Ergebnisse für die Typ-4-Netzwerke – also die Netzwerke mit der größten Komplexität – dargestellt und diskutiert.

Aufgrund der höheren Anzahl der Kopplungen ist eine Signalprädiktion aufwendiger als in den bisherigen Fällen. In ersten Analysen wurde dieser Prädiktor nur auf die Signale einiger, ausgewählter Elektroden angewendet. Grundlegend für die Auswahl der Kontakte war in diesem Fall Vorwissen [10] über die Lage des Fokus. Es wurde also darauf geachtet, Elektroden in Fokusnähe auszuwählen.

Zur Detektion der Anfallsvorboten wurden auch in diesem Fall wieder die Verläufe der Prädiktionsfehler und der Prädiktorkoeffizienten herangezogen. Der Prädiktionsfehler

$$\hat{\epsilon}_{rel}(m) = \sum_l \sum_n \sum_i \frac{(x_i^l(t_n) - \hat{x}_i^l(t_n))^2}{x_i^{l^2}(t_n)} \quad (4.10)$$

wurde als Optimierungskriterium für die Typ-3- und Typ-4-Prädiktoren verwendet. Es wird exemplarisch der ebenfalls für Typ-1- und Typ-2-Netzwerke untersuchte Datensatz 16 von Patient 1 betrachtet.

4.4.1 Prädiktorkoeffizienten

Zur Analyse der Prädiktorkoeffizienten wurden verschiedene Verfahren angewendet. Sowohl die Verläufe der einzelnen Koeffizienten als auch die Verknüpfung der Koeffizienten verschiedener Ordnung entsprechend Gleichung 4.7 innerhalb der einzelnen Netzwerkschichten wurden analysiert. In Bild (4.47) wird der Verlauf der Rückkopplungsgewichte (A-Template) für das Zentralelement der ersten Netzwerkschicht l und seine beiden Nachbarn dargestellt. Die beiden in der Aufnahme enthaltenen Anfälle sind zwar deutlich im Verlauf der Kopplungsgewichte zu erkennen, jedoch lässt sich sowohl in den Netzwerkparametern der Rückkopplungsgewichte der ersten als auch der zweiten Netzwerkschicht kein Verhalten erkennen, welches auf die Existenz eines Voranfallszustandes schließen ließe. Auffällig ist, dass die Kopplungsgewichte der rechten Nachbarzelle (blaue Kurve) sehr klein sind. Auch die Betrachtung der Kopplungsgewichte in der Zellrückkopplung für $\tau = 1$ der Schicht l bietet keine zusätzlichen Erkenntnisse über das Vorhandensein eines Anfallsvorboten.

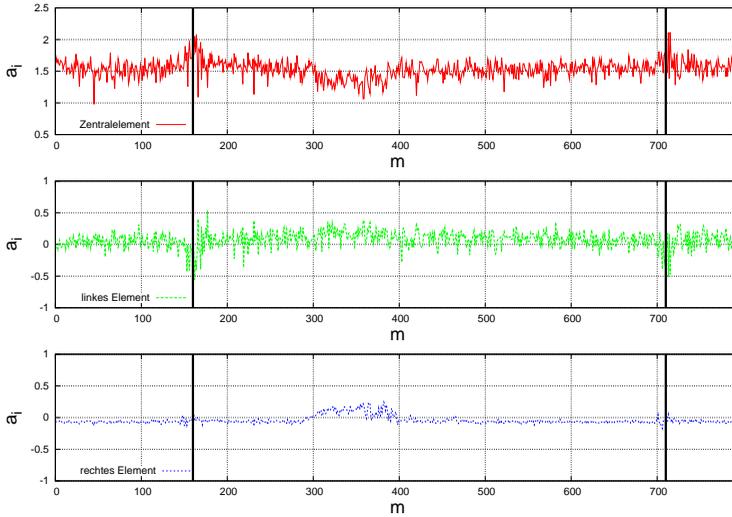


Bild 4.47: Verlauf von $a_i^{(1)(0)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(1)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(0)}$ (grün) und $a_1^{(1)(0)}$ (blau).

Wie in Bild (4.48) zu sehen ist, zeigt sich in keiner dargestellten Folge von Prädiktorkoeffizienten eine deutlich Änderung vor dem Beginn epileptischer Anfälle. Andererseits ist es möglich die Anfälle – anhand der kurzen, deutlichen Erhöhungen des Koeffizienten $a_0^{(1)(1)}$ (rot) und $a_{-1}^{(1)(1)}$ (grün) während des einsetzenden Anfalls – zu detektieren. Es ist auffällig, dass die Kopplungsgewichte $a_1^{(1)(1)}$ (blau) geringere Werte annehmen als die übrigen, was aber unter Verweis auf die Betrachtungen für $\tau = 0$ ebenfalls nicht ins Gewicht fällt. Dieses Verhalten konnte in weiteren Analysen ebenfalls für die Kopplungsgewichte der 2. Netzwerkschicht l^\dagger gezeigt werden. Auch im Verlauf der Prädiktorkoeffizienten der Polynomordnungen 2 und

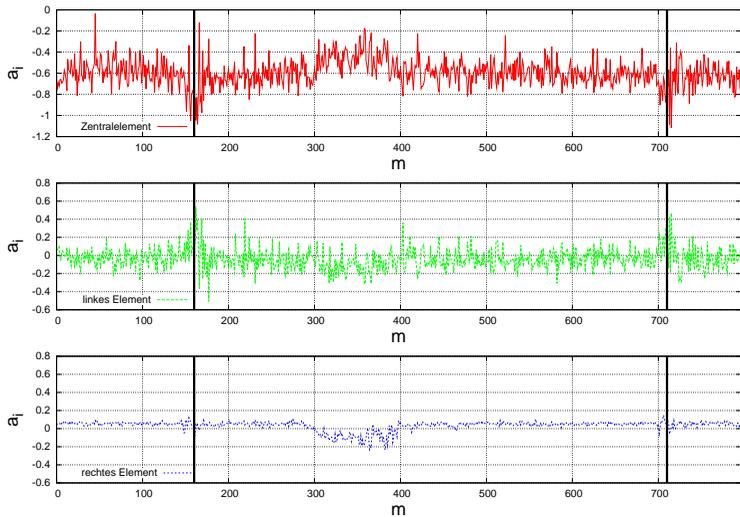


Bild 4.48: Verlauf von $a_i^{(1)(1)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(1)(1)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(1)}$ (grün) und $a_1^{(1)(1)}$ (blau).

3 konnten keine Auffälligkeiten vor einem epileptischen Anfall festgestellt werden. Dies ist für die Koeffizienten $a_i^{(3)(0)}$ beispielhaft in Bild 4.49 dargestellt. Vor den beiden in dem Datensatz enthaltenen Anfällen zeigt sich weder im Verlauf des zentralen Koeffizienten noch im Verlauf der Koeffizienten der Nachbarschaft eine Änderung.

4.4.2 Strenge der Nichtlinearität

Da es sich bei Typ-4-Prädiktoren um Netzwerke mit nichtlinearen Gewichtsfunktionen handelt, wurde analog zu der durchgeführten Analyse der Typ-2-Netzwerke die gemäß (4.7) definierte Größe $\psi(m)$ für die verschiedenen berechneten Prädiktorkoeffizienten bestimmt

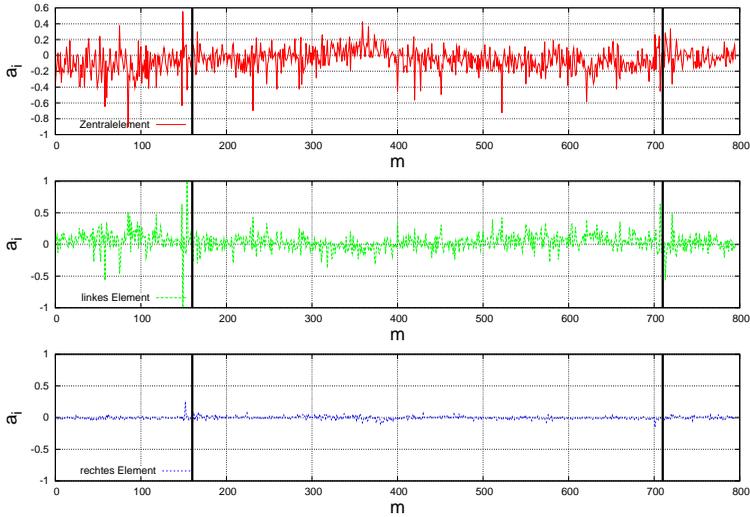


Bild 4.49: Verlauf von $a_i^{(3)(0)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(3)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(3)(0)}$ (grün) und $a_1^{(3)(0)}$ (blau).

und ihr zeitlicher Verlauf analysiert. Diese Analyse wurde für alle Arten der vorkommenden Kopplungen – Feedback-Template, Delay-Feedback-Template je Schicht – durchgeführt.

Als Beispiel wird in Bild (4.50) der zeitliche Verlauf von $\psi(m)$ für die Rückkopplungsgewichte der ersten Netzwerkschicht dargestellt ($\tau = 0$ und $\tau = 1$). In beiden Kurvenverläufen ist eine erhöhte Anzahl von Spitzenwerten im Zeitraum vor den epileptischen Anfällen festzustellen. Wie auch schon in den vorigen Kapiteln gezeigt werden konnte, deuten sich in den Verläufen von $\psi(m)$ – basierend auf den Koeffizienten der Feedback-Template – mögliche auf einen Voranfallszustand zurückzuführende Änderungen an. Jedoch erweist es

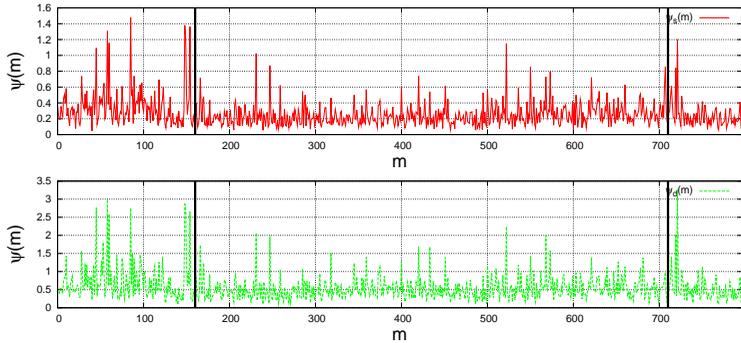


Bild 4.50: Verlauf von $\psi(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $\psi(m)$ für die Rückkopplung bei $\tau = 0$ (rot) und für die Rückkopplung bei $\tau = 1$.

sich, dass ein solches Verhalten auch in den interiktalen Zeiträumen auftritt und somit für diesen betrachteten Fall das Merkmal $\psi(m)$ nicht zur Detektion von Anfallsvorboten geeignet ist. Tabelle 4.7 bietet eine Übersicht der untersuchten Kopplungsgewichte und der damit erhaltenen Ergebnisse dargestellt. In der Spalte "Anfallsdetektion" bedeutet ein "Ja", dass zum Zeitpunkt des Anfallsbeginns eine Änderung im Verlauf von $\psi(m)$ beobachtet werden kann. In der Spalte "Vorbotendetektion" bedeutet ein "Ja", dass Änderungen zeitlich vor dem bevorstehenden Anfall beobachtet werden können. Leider konnten für die hier betrachtete Elektrodenkonfiguration – basierend auf der Strenge der Nichtlinearität – keine Anfallsvorboten detektiert werden. Dies schließt allerdings nicht aus, dass durch eine vollständige Untersuchung aller möglichen Elektrodenkombinationen noch eine Elektrodenkombination gefunden wird, für die $\psi(m)$ als mögliches Merkmal zur Vorbotenerkennung eingesetzt werden kann.

Art der Kopplung	Anfallsdetektion	Vorbotendetektion
Feedback (L1)	Ja	Nein
Delay-Feedback (L1)	Ja	Nein
Feedback (L2)	Ja	Nein
Delay-Feedback (L2)	Ja	Nein
Forwardgrid	Ja	Nein
Delay-Forwardgrid	Ja	Nein
Backwardgrid	Ja	Nein
Delay-Backwardgrid	Ja	Nein

Tabelle 4.7: Art der Kopplungen und Ergebnisse für die Elektrodenkombination TBPL02 und TL02

4.4.3 Räumliche Interaktion - Pathologisches Neuronenverhalten

Um eine mögliche Korrelation zwischen EEG-Signalen verschiedener Hirnareale vor oder während eines Anfalls zu bestimmen, wurde der Verlauf des Signalbeitrags zum geschätzten Signalwert der Inter-Schicht-Kopplungen der zweischichtigen Netzwerke näher betrachtet.

hierbei wurde die Prädiktion mit dem in Tabelle 4.8 spezifizierten Prädiktor durchgeführt. Als EEG-Signal wurde die komplette Regis-

Topologie	3×1 Zellen
Nachbarschaftsradius	$r = 1$
Polynomgrad	$P = 3$
Gedächtnistiefe	$L = 1$
Segmentlänge	$v = 2000$
Schichten	$G = 2$
Trainingsverfahren	BFGS [34]
Ausgangsfunktion	$id(x)$

Tabelle 4.8: Konfiguration des Typ-4-Prädiktors

trierung der Elektrodenkontakte TBPL02 und TL02 von Patient 1 herangezogen. In Bild 4.51 sind exemplarisch die berechneten Signalbeiträge der Backwardgrid-Templates zum Prädiktionsergebnis in Schicht 1 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass zum Zeitpunkt einiger Anfälle durchaus eine kurze Überhöhung im zeitlichen Verlauf auftritt (Anfälle 1, 3, 4 und 6) und dies sowohl in den Kopplungen für $\tau = 0$ als auch in denen für $\tau = 1$. Allerdings tritt dieses Verhalten nicht bei allen in der Aufnahme vorhandenen Anfällen auf.

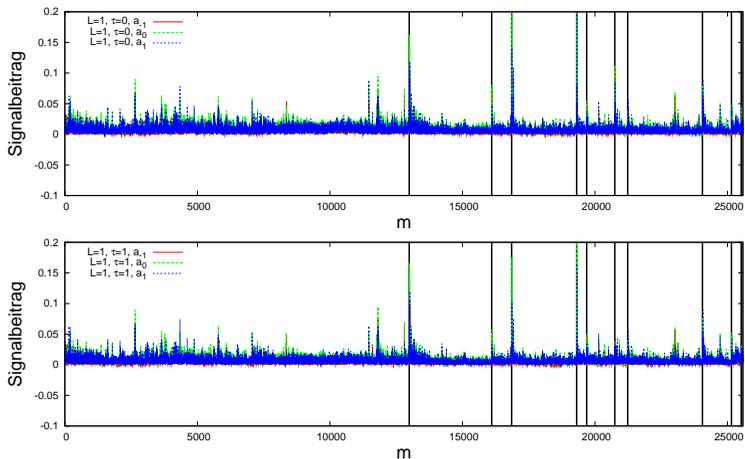


Bild 4.51: Prädiktionsbeitrag der Interschichtkopplungen in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben:** $\tau = 0$ **Unten:** $\tau = 1$.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann festgehalten werden, dass für den betrachteten Fall nur schwache Kopplungen ausgeprägt sind; ein Signalbeitrag zur Prädiktion von weniger als 1% kann stets festgestellt werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass für diesen Fall der gewählten Elektrodenkombination keine Synchronisation, bzw. Korrelation der Signale verschiedener Hirnareale über die Interschichtkopplungen des Netzwerks erfolgt. Bei den hier gezeigten Ergebnis-

sen ist zu beachten, dass es sich nur um erste Untersuchungen einer einzelnen Stichprobe handelt. Eine weiterführende Untersuchung könnte durchaus zu Konfigurationen zu einer erfolgreichen Detektion von Synchronisationsphänomenen führen.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Zunächst sollte festgestellt werden, welche CNN-Netzwerke zu einer Prädiktion von EEG-Signalen geeignet sind. Im Vordergrund standen dabei auch autonome CNN mit nichtlinearen Gewichtsfunktionen, die anhand von Polynomen approximiert wurden. Es wurde, beginnend bei linearen CNN, mit einer Nachbarschaft $r = 1$ und einer Gedächtnislänge $L = 1$ systematisch untersucht, wie sich Änderungen verschiedener Parameter auf die Ergebnisse der Prädiktion auswirken. Eine Betrachtung bis zu einem Nachbarschaftsradius $r = 3$ sowie einer maximalen Gedächtnislänge von $L = 100$ hat gezeigt, dass Änderungen an Nachbarschaftsradius und Gedächtnislänge nur eine geringe Verkleinerung des Prädiktionsfehlers $\leq 1\%$ bewirkten. Eine Erhöhung des Polynomgrades bei nichtlinearen Prädiktoren bis auf $P = 12$ führte insgesamt zu einer Verbesserung des Prädiktionsfehlers von etwa 1% . Davon ausgehend erfolgte die weitere Analyse anhand von 4 verschiedenen Prädiktortypen. Diese waren der lineare Typ-1-Prädiktor, der nichtlineare Typ-2-Prädiktor, sowie die beiden auf mehrschichtigen CNN basierenden Typ-3- und Typ-4-Prädiktoren.

Im Laufe der Untersuchungen wurde insbesondere auch festgestellt, ob eine Detektion von Anfallsvorboten mit Netzwerken der

unterschiedlichen Typen möglich ist. Ausgehend von einer Prädiktion der EEG-Signale wurden für die segmentierten EEG-Signale Prädiktorkoeffizienten und Prädiktionsfehler gewonnen, die im Hinblick auf charakteristische Änderungen jeweils vor dem Beginn eines Anfalls untersucht wurden. Die Resultate weisen deutlich auf eine Eignung von CNN zur Anfallsvorhersage im Rahmen einer Signalprädiktion hin, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass eine Vorbotenerkennung an patientenspezifische Einstellungen gebunden ist.

Die in Kapitel 4 beschriebenen Ergebnisse zeigten in fast allen untersuchten Fällen charakteristische Änderungen im Verlauf der beobachteten Prädiktionskoeffizienten und Prädiktionsfehler. In den ersten Untersuchungen mit Typ-1-Prädiktoren konnte für Patient 1 bereits im Verlauf des Prädiktionsfehlers an vielen der analysierten Elektrodenkontakten ein Anstieg vor den in der Registrierung vorhandenen epileptischen Anfällen gefunden werden. Im Rahmen der weiteren Betrachtungen konnte mittels der in Kapitel 4.2.3 beschriebenen Analyse bei Patient 2 ein charakteristisches Verhalten in den Verbundbetrachtungen für Prädiktionsfehler und Prädiktionskoeffizienten der mittleren Zelle beobachtet werden. Hierbei war ein zeitgleiches Absinken des Prädiktionsfehlers in Kombination mit einem Anstieg des Prädiktorkoeffizienten zu beobachten, das nur vor dem enthaltenen Anfall auftritt. Für die Patienten 3 und 4 hingegen konnte ein Schwellwertverhalten festgestellt werden. Dabei nimmt der Prädiktionsfehler in derjenigen Phase der Registrierungen, in der die Anfälle auftraten, einen größeren Wert an, als den in der anfallsfreien Zeit bestimmten mittleren Prädiktionsfehler.

Es bleibt festzuhalten, dass mit den Typ-1-Prädiktoren bereits Ergebnisse erzielt wurden, die darauf hinweisen, dass die Detektion eines Voranfallszustandes möglich ist. Auf Grund der Annahme, dass in den Prädiktionsergebnissen der Systeme höherer Ordnung noch ausgeprägtere Änderungen in den Kenngrößen eines Prädiktors beobachtet werden könnten, wurden die Typ-2-Prädiktoren auf die gleiche Weise untersucht. Dabei konnten zunächst Ergebnisse für den Typ-1-Prädiktor bestätigt werden; allerdings wurden auch keine

Ergebnisse mit größerer Aussagekraft erzielt.

Für alle präsentierten Ergebnisse, die anhand von Typ-1- und Typ-2-Prädiktoren erhalten wurden, wurde eine statistische Validierung mittels einer ROC-Analyse durchgeführt. Die Signifikanz der berechneten AUC-Werte wurde mit einer Surrogatanalyse nachgewiesen. Dabei wurde eine Signifikanzschwelle von 95% gewählt.

Abschließend wurde in einer ersten stichprobenartigen Analyse untersucht, ob durch eine Berücksichtigung verschiedener Hirnareale charakteristische Änderungen im Verlauf der koppelnden Prädiktorkoeffizienten vor einem Anfall zu beobachten sind. Dazu wurden zweischichtige Prädiktornetzwerke des Typs 3 und 4 herangezogen. Leider konnten in der untersuchten Stichprobe keine verwertbaren Änderungen beobachtet werden. Dies schließt jedoch nicht aus, dass in späteren umfassenderen Untersuchungen durch Anwendung dieser Prädiktoren doch Vorboten für epileptische Anfälle zu feststellbaren Änderungen in den Kopplungen verschiedener Hirnareale führen.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Analysen und Ergebnisse, die auf den EEG-Registrierungen von 4 verschiedenen Patienten beruhen, untermauern die vorangestellte Annahme, dass auf CNN basierende Prädiktoren zur Detektion von Anfallsvorboten geeignet erscheinen. Für mehrschichtige Netzwerke muss dies noch in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Herrn Prof. Dr. R. Tetzlaff danke ich für die Ermöglichung und Anregung dieser Arbeit, ebenso für die intensive Betreuung sowie für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. E. C. Elger und Herrn Prof. Dr. K. Lehnertz mit seiner Arbeitsgruppe an der Klinik für Epileptologie der Medizinischen Einrichtung der Universität Bonn für die gute Zusammenarbeit und die zur Verfügung gestellten Aufzeichnungen hirnelektrischer Aktivität.

Herrn Dipl. Phys. F. Gollas möchte ich für die intensive Zusammenarbeit während der Erstellung der für die Messungen nötigen Programme, sowie für die vielen fachlichen Diskussionen bei offenen Fragen bezüglich der untersuchten Netzwerke danken.

Weiterer Dank gilt Herrn Dipl. Phys. G. Geis, Frau Cand. Phys. V. Senger und Frau Dipl. Inf. H. Reichau für die geführten hilfreichen Diskussionen.

Besonderer Dank gilt meiner Frau Anja Niederhöfer für ihre Unterstützung und ihre Ermutigungen sowie das in mich gesetzte Vertrauen während der Zeit meiner Promotionsforschungen. Ebenfalls besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre große und unermüdliche Unterstützung während meines gesamten Bildungsweges, was diese Promotion erst möglich gemacht hat.

Anhang A

Ergänzende Informationen

A.1 Klassifizierung epileptischer Anfälle nach [9]

- generelle Anfälle
 1. geistige Abwesenheit
 - (a) typische Abwesenheiten
 - (b) untypische Abwesenheiten
 2. myoklonische Anfälle
 3. klonische Anfälle
 4. tonische Anfälle
 5. tonisch-klonische Anfälle
 6. atonische Anfälle

- Partielle Anfälle
 1. einfach partielle Anfälle
 - (a) mit motorischen Symptomen
 - (b) mit sensorischen Symptomen
 - (c) mit autonomen Symptomen
 - (d) mit psychischen Symptomen
 2. komplex partielle Anfälle
 - (a) einfach partieller Anfallsbeginn, gefolgt von Beeinträchtigungen der Wahrnehmung
 - (b) mit Beeinträchtigungen der Wahrnehmung von Beginn an
 3. partielle Anfälle die sich zu generellen Anfällen entwickeln
 - (a) einfach partielle Anfälle, die sich zu generellen Anfällen entwickeln
 - (b) komplex partielle Anfälle, die sich zu generellen Anfällen entwickeln
 - (c) einfach partielle Anfälle, die sich über komplex partielle Anfälle zu generellen Anfällen entwickeln
- nicht klassifizierbare Anfälle

Tabelle A.1.1: Anfallsklassifizierung nach [8] und [9]

A.2 Datenbasis – Patient 1 - 4

Patient	Aufzeichnungs- länge	Abtastrate	Anzahl Kontakte
1	ca. 6 Tage	200 Hz	48
2	ca. 7 Tage	200 Hz	22
3	ca. 9 Tage	200 Hz	60
4	ca. 6 Tage	200 Hz	22

Patient	Anzahl Datensätze	Anzahl Anfälle
1	16	10
2	12	2
3	21	4
4	18	6

Tabelle A.2.2: Kenngrößen der in dieser Arbeit verwendeten Datenbasis. Die Abtastrate der Signale betrug stets 200 Hz.

Anfall- nummer	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
1	19489	41461	31630	40627
2	24158	(*)	33224	41193
3	25288		33888	42193
4	28965		34341	42775
5	29534			43036
6	31126			43472
7	31855			
8	33901			
9	37728			
10	38281			

Tabelle A.2.3: Anfallszeitpunkte der in Tab. A.2.2 angegebenen Daten unterschiedlicher Patienten. Der Anfallszeitpunkt ist als fortlaufende Segmentnummer angegeben. Der 2. Anfall von Patient 2 (*) wird nicht berücksichtigt, da er genau in einer Aufnahmelücke zwischen 2 Datensätzen dieses Patienten liegt.

A.3 Ergebnisse nach Patienten in Tabellarischer Form

Tabelle A.3.3: Ergebnisse in tabellarischer Form nach Patienten geordnet

Patienten- datensatz	Anfall vorhanden	Vorfallzustand			
		Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
1 – 01	nein	x	x	-	-
1 – 02	nein	x	x	-	-
1 – 03	nein	x	x	-	-
1 – 04	nein	x	x	-	-
1 – 05	nein	x	x	-	-
1 – 06	nein	x	x	-	-
1 – 07	nein	x	x	-	-
1 – 08	nein	x	x	-	-
1 – 09	nein	x	x	-	-
1 – 10	1	1	1	-	-
1 – 11	nein	x	x	-	-
1 – 12	1	1	1	-	-
1 – 13	2	2	2	-	-
1 – 14	3	3	3	-	-
1 – 15	1	1	1	-	-
1 – 16	2	2	2	-/2	-/2
2 – 01	nein	x	x	-	-
2 – 02	nein	x	x	-	-
2 – 03	nein	x	x	-	-
2 – 04	nein	x	x	-	-
2 – 05	nein	x	x	-	-
2 – 06	nein	x	x	-	-
2 – 07	nein	x	x	-	-
2 – 08	nein	x	x	-	-
2 – 09	nein	x	x	-	-

Patienten- datensatz	Anfall vorhanden	Vorfallzustand			
		Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
2 – 10	nein	x	x	-	-
2 – 11	1	1	1	-	-
2 – 12	nein	x	x	-	-
3 – 01	nein	x	x	-	-
3 – 02	nein	x	x	-	-
3 – 03	nein	x	x	-	-
3 – 04	nein	x	x	-	-
3 – 05	nein	x	x	-	-
3 – 06	nein	x	x	-	-
3 – 07	nein	x	x	-	-
3 – 08	nein	x	x	-	-
3 – 09	nein	x	x	-	-
3 – 10	nein	x	x	-	-
3 – 11	2	2	2	-	-
3 – 12	2	2	2	-	-
3 – 13	nein	x	x	-	-
3 – 14	nein	x	x	-	-
3 – 15	nein	x	x	-	-
3 – 16	nein	x	x	-	-
3 – 17	nein	x	x	-	-
3 – 18	nein	x	x	-	-
3 – 19	nein	x	x	-	-
3 – 20	nein	x	x	-	-
3 – 21	nein	x	x	-	-
4 – 01	nein	x	x	-	-
4 – 02	nein	x	x	-	-
4 – 03	nein	x	x	-	-
4 – 04	nein	x	x	-	-
4 – 05	nein	x	x	-	-
4 – 06	nein	x	x	-	-
4 – 07	nein	x	x	-	-
4 – 08	nein	x	x	-	-

Patienten- datensatz	Anfall vorhanden	Voranfallszustand			
		Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
4 – 09	nein	x	x	-	-
4 – 10	nein	x	x	-	-
4 – 11	nein	x	x	-	-
4 – 12	nein	x	x	-	-
4 – 13	nein	x	x	-	-
4 – 14	nein	x	x	-	-
4 – 15	nein	x	x	-	-
4 – 16	nein	x	x	-	-
4 – 17	nein	x	x	-	-
4 – 18	nein	x	x	-	-

In Tabelle A.3.3 sind die Resultate, die mit den verschiedenen Prädiktortypen erhalten wurden, tabellarisch dargestellt. Genannt werden die Patientendatensätze mit der Anzahl der darin enthaltenen Anfälle und der Anzahl der durch die Verfahren mit einer Vorwarnzeit vorhersagbaren Anfälle. Ein x bedeutet, dass keine Anfallswarnung generiert wurde. Ein Tabelleneintrag in der Form $-/2$ bedeutet, dass zwar beide Anfälle detektiert werden konnten, aber keine Auffälligkeiten die Definition eines Voranfallszustandes ermöglichten.

A.4 Patient 1 - Typ-2-Prädiktor ohne Selbstrückkopplung

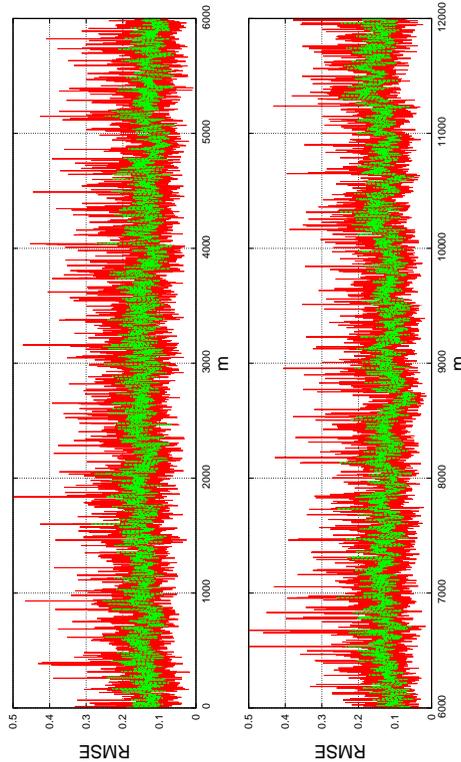


Bild A.4.1: Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1. **Links:** Segment 1 – 6000, 0 Anfälle. **Rechts:** Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. Ein quasistationärer Verlauf von $e_{rel}(m)$ ist in allen Fällen zu sehen.

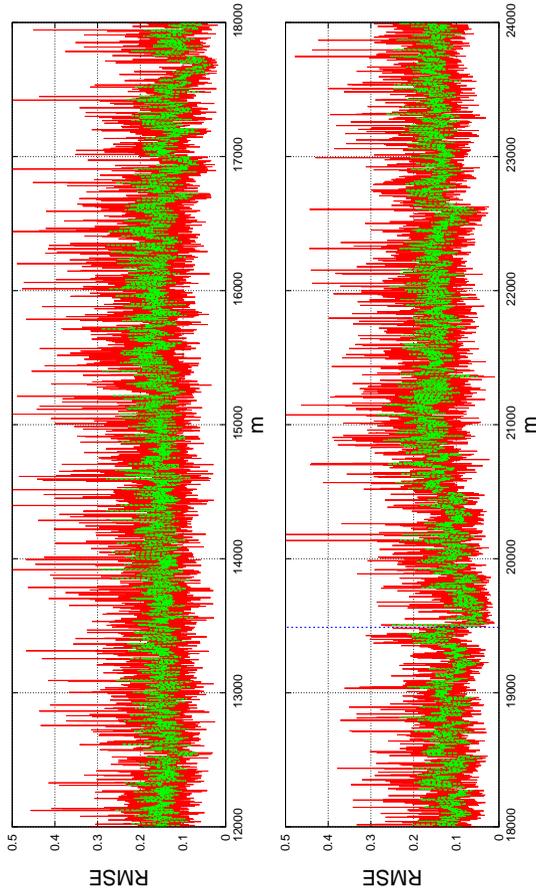


Bild A.4.2: Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1. **Links:** Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. **Rechts:** Segment 12001 – 18000, 1 Anfall. Ein quasistationärer Verlauf von $e_{rel}(m)$ ist in allen interiktualen Fällen zu sehen. Nach dem Anfall erfolgt ein zeitweiliger deutlicher Abfall des Fehlers.

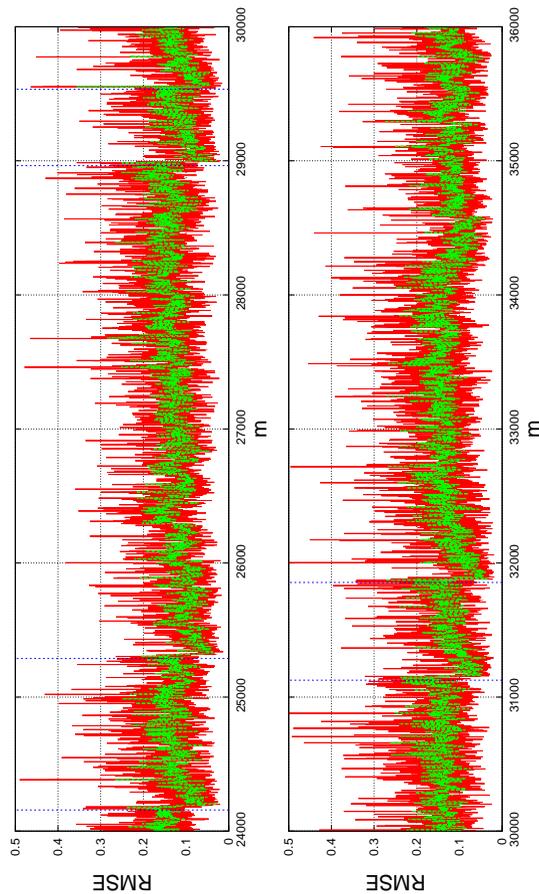


Bild A.4.3: Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1. **Links:** Segment 18001 – 24000, 4 Anfälle. **Rechts:** Segment 24001 – 36000, 2 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist in einigen Fällen zu sehen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktalen Phase tritt in allen Fällen auf.

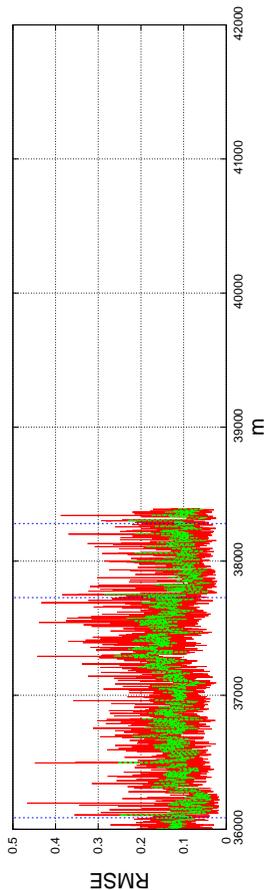


Bild A.4.4: Darstellung von 1 Fehlerzeitreihe für Patient 1. Segment 36001 – 38400, 3 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist beim zweiten und dritten Anfall zu erkennen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktalen Phase tritt auch hier in allen Fällen auf.

Tabellenverzeichnis

1.1	Kenngrößen der in dieser Arbeit verwendeten Datenbasis. Die Abtastrate der Signale betrug stets 200 Hz.	11
1.2	Anfallszeitpunkte der in Tab. 1.1 angegebenen Daten unterschiedlicher Patienten. Der Anfallszeitpunkt ist als fortlaufende Segmentnummer angegeben. Der 2. Anfall von Patient 2 (*) wird nicht berücksichtigt, da er genau in einer Aufnahmelücke zwischen 2 Datensätzen dieses Patienten liegt.	12
4.1	Optimierungsleistung verschiedener Trainingsverfahren. Die zugehörigen Algorithmen sind in [34] niedergelegt. *: Das angestrebte Fehlerkriterium konnte nicht erfüllt werden.	46
4.2	Konfiguration des Typ-1-Prädiktors.	52
4.3	Übersicht der Ergebnisse bezogen auf das beschriebene Langzeitverhalten für Kopplungsgewichte und Prädiktionsfehler des Typ-1-Prädiktors (Patient 1, Elektrodenpunkt 25 [TLR04]). Die 3. und 4. Spalte beschreiben, ob vor dem entsprechenden Anfall in dem betrachteten Merkmal ein Anfallsvorbote gefunden werden konnte. Hierbei ist noch keine statistische Validierung der Ergebnisse erfolgt. Es wird lediglich das Auftreten der Merkmalsänderung beschrieben. . . .	57

4.4	Initialkonfiguration des Typ-2-Prädiktors	87
4.5	Verbesserung des Prädiktionsfehlers in Bezug auf die jeweils untersuchten Eigenschaft. In der Spalte Eigenschaft wird angegeben, welcher Parameter des Prädiktors verändert wurde, um eine verbesserte Prädiktionsleistung zu erreichen. In der Spalte Änderung wird der Wertebereich der jeweiligen Änderung beschrieben. $1 \leq P \leq 12$ bedeutet, dass der Polynomgrad des Prädiktors von 1 bis 12 untersucht wurde. Die Spalte $\Delta RMSE$ beziffert die erreichte Verbesserung bezogen auf den gemittelten Prädiktionsfehler.	91
4.6	Resultate für Prädiktorkoeffizienten höherer Ordnung für die untersuchten Patienten.	95
4.7	Art der Kopplungen und Ergebnisse für die Elektrodenkombination TBPL02 und TL02	113
4.8	Konfiguration des Typ-4-Prädiktors	113
A.1.1	Anfallsklassifizierung nach [8] und [9]	122
A.2.2	Kenngößen der in dieser Arbeit verwendeten Datenbasis. Die Abtastrate der Signale betrug stets 200 Hz.	123
A.2.3	Anfallszeitpunkte der in Tab. A.2.2 angegebenen Daten unterschiedlicher Patienten. Der Anfallszeitpunkt ist als fortlaufende Segmentnummer angegeben. Der 2. Anfall von Patient 2 (*) wird nicht berücksichtigt, da er genau in einer Aufnahmelücke zwischen 2 Datensätzen dieses Patienten liegt.	124
A.3.3	Ergebnisse in tabellarischer Form nach Patienten geordnet	125

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schema einer Nervenzelle nach [45] . Diese ist aus folgenden Komponenten aufgebaut: a) Dendrid, b) Soma, c) Zellkern, d) Axon, e) Myelinschedie, f) Schwansche Zelle, g) Ranvierscher Schnürring und h) Axonterminale	4
1.2	Gehirnbereiche und ihre Aufgabengebiete	6
1.3	Schematische Darstellung eines Gehirns in der anfallsfreien Phase (a) und der Anfallsphase (b). In der anfallsfreien Phase zeigt sich lediglich innerhalb des fokalen Bereichs epileptogene Aktivität (roter Punkt). In der Anfallsphase hat sich das epileptogene Verhalten des fokalen Areals auf große Teile des Hirns ausbreitet (rot eingefärbt).	7
1.4	Schematische Darstellung einer invasiven EEG Aufnahme	9
1.5	Implantationsschema des Patienten 1.	14
2.1	Schematische Darstellung einer Signalprädiktion mit einer Prädiktorsordnung von $P = 6$. Aus jeweils 6 zurückliegenden Werten (grün unterlegt) wird der nächste Signalwert prädiziert (rot unterlegt).	17
2.2	2-dimensionales Netzwerk mit 5×5 Zellen. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt.	24

2.3	1-dimensionales Netzwerk mit 3×1 Zellen. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt. Es gelten $P = 1$, $L = 1$ und $G = 1$	29
2.4	Schematische Darstellung der Typ-3- und Typ-4-Netzwerke. Blaue Kugeln repräsentieren Zellen der Schicht 2 und grüne Kugeln Zellen der Schicht 1. Dabei können die zugehörigen Kopplungsgewichte linear oder polynomiell sein. Eingetragen sind alle Beiträge, die zur Schätzung des nächsten Wertes in der mittleren Zelle von Schicht 1 betrachtet werden.	32
3.1	Darstellung einer beispielhaften ROC-Kurve mit zugehörigem Area-under-the-curve-Wert (AUC).	35
3.2	Darstellung der Datenbereiche für die ROC-Analyse anhand einer beispielhaften Zeitreihe des Prädiktionsfehlers für Patient 4, Kontakt 52.	36
3.3	Darstellung der AVD für ein beispielhaftes Signal mit Markierungen der Bereiche, die als True Positive (TP), True Negative (TN), False Positive (FP) und False Negative (FN) bezeichnet werden.	37
3.4	Flussdiagramm des Prädiktionsalgorithmus mit statistischer Validierung.	39
3.5	Schematisches Beispiel für die Surrogate-Erzeugung. Im oberen Bildteil ist ein Intervallmisch-Surrogat gezeigt. Die Intervalle zwischen den roten Anfällen entsprechen denen zwischen den Originalanfallszeiten, liegen aber in permutierter Reihenfolge vor. Im unteren Abschnitt dagegen sind die Originalanfallszeiten durch zufällig generierte Anfallszeiten (blaue Markierungen) ersetzt worden.	40
4.1	3 Zellen eines 1-dimensionalen Netzwerks für unterschiedliche Zeitpunkte. Als Nachbarschaftsradius wurde $r = 1$ gewählt. Es gelten $P = 1$ und $L = 1$. . .	47

-
- 4.2 Verlauf des relative mean square error (RMSE) in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $L = 1, L = 3$ und $\Delta RMSE_{L_1-L_3}$ 49
- 4.3 Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $r = 1$ (rot), $r = 2$ (grün) und $\Delta RMSE_{r_1-r_2}$ (blau). 51
- 4.4 Darstellung eines typischen Differenzprofils für Patient 1 Datensatz 14. Einträge mit einem Wert kleiner 0 würden als weiße Pixel dargestellt. 52
- 4.5 Beispielhafte Darstellung typischer EEG-Aktivität aus der Streifenelektrode TBAL in Abhängigkeit von der Segmentlänge n . Die Gesamtsegmentlänge beträgt $n = 2000$ Werte. 53
- 4.6 Beispielhafte Darstellung eines typischen Prädiktionsergebnisses (grün) im Vergleich zum Originalsignal (rot). Die Segmentlänge beträgt $n = 2000$ Werte. . . 53
- 4.7 Verlauf der Größe $a_j^{(k)(\tau)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben :** Feedback-Template **Unten :** Delay-Feedback-Template. 54
- 4.8 Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor den Anfallszeitpunkten (markiert durch senkrechte Linien) ist deutlich ein Anstieg von $e_{rel}(m)$ zu erkennen. 55
- 4.9 Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . In der anfallsfreien Phase ist der mittlere Prädiktionsfehler auf einem quasi-konstanten Wert. 56
- 4.10 Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor den Anfallszeitpunkten (markiert durch senkrechte Linien) ist deutlich ein Anstieg von $e_{rel}(m)$ zu erkennen. 56

- 4.11 Darstellung von 2 Fehlerprofilen für Patient 1. **Links** : Datensatz 14, 3 Anfälle. **Rechts** : Datensatz 16, 2 Anfälle. Ein deutlicher Anstieg im Verlauf von $e_{rel}(m)$ vor den vorhandenen Anfällen ist in allen Fällen zu bemerken. 58
- 4.12 Darstellung von 2 Fehlerprofilen für Patient 2. **Links** : Datensatz 4, interiktual. **Rechts** : Datensatz 11, 1 Anfall. Im Fehlerprofil sind keine Auffälligkeiten vor dem Anfallsbeginn festzustellen. 60
- 4.13 Verlauf der Größe $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von der Segmentnummer m . **Oben** : Datensatz 04, Elektrode TR06, keine Anfälle **Unten** : Datensatz 11, Elektrode TR06, 1 Anfall. 61
- 4.14 Verlauf der Größe $a_j^{(p)(\tau)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor dem Anfallsbeginn ist deutlich zu erkennen, dass eine Absenkung von $a_j^{(0)(0)}$ (rote Kurve) stattfindet, gefolgt von einem starken Anstieg direkt vor dem Anfallsbeginn. 62
- 4.15 Verlauf der Größen $a_j^{(0)(0)}$ und $e_{rel}(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . Vor dem Anfallsbeginn ist deutlich eine Absenkung von $e_{rel}(m)$ zu sehen. Gleichzeitig erfolgt bei $m = 2090$ ein sprunghafter Anstieg des Koeffizienten $a_j^{(0)(0)}(m)$. Daraus ergibt sich eine ungefähre Vorwarnzeit von etwa 291 Segmenten, also 48 Minuten. 63

- 4.16 Verlauf der Größe $a_j^{(k)(\tau)}$ mit $j \in \{-1, 0, 1\}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben** : Datensatz 04, Elektrode TR06, keine Anfälle, kleine Fluktuationen, stark ausgeprägte Kopplung des Zentralelements. **Unten** : Datensatz 11, Elektrode TR06, 1 Anfall, bei $m = 2379$. Im Vorfeld des Anfalls sind die 3 betrachteten Prädiktorparameter in etwa gleich groß. Große Schwankungen treten im Verlauf von $a_{-1}^{(0)(0)}(m)$ und $a_1^{(0)(0)}(m)$ vor dem Anfallsbeginn auf. 48 Minuten vor dem Beginn des epileptischen Anfalls ist ein sprunghafter Anstieg von $a_0^{(0)(0)}(m)$ zu beobachten. 65
- 4.17 Darstellung eines Fehlerprofils für Patient 3, Datensatz 01, kein Anfall. 66
- 4.18 Darstellung eines Fehlerprofils für Patient 3, Datensatz 11, 2 Anfälle. 67
- 4.19 $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 9, 10 und 11 von Patient 3, Elektrode 42. 68
- 4.20 $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 12, 13 von Patient 3, Elektrode 42. 69
- 4.21 $e_{rel}(m)$ für die Datensätze 14, 15 von Patient 3, Elektrode 42. 70
- 4.22 $a_j^{(0)(0)}$ für die Datensätze 9, 10 und 11. 71
- 4.23 $a_j^{(0)(0)}(m)$ für die Datensätze 12, 13, 14 und 15. 72
- 4.24 $a_j^{(0)(0)}(m), j \neq 0$ für die Datensätze 10, 11 und 15. 74
- 4.25 Grafische Darstellung der ROC-Matrix für Patient 1, Elektrodenpunkt 12. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit. 76
- 4.26 ROC-Kurve für Elektrodenpunkt 12 von Patient 1 für die Parameterkonfiguration δ_{180} und γ_{12} . Der zugehörige AUC-Wert ist 0,777. Blau ist der Prädiktor *by Chance* dargestellt, rot die gemessene ROC-Kurve. 77

4.27	AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.25 und Bild 4.26 dargestellten Ergebnisse. In Rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in Blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.	78
4.28	Darstellung der ROC-Matrix für Patient 3, Elektrodenpunkt 57. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.	79
4.29	AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.28 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.	80
4.30	Darstellung der ROC-Matrix für Patient 3, Elektrodenpunkt 52. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.	81
4.31	AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.30 dargestellten Ergebnisse. In Rot ist der AUC-Wert des Originalresultats dargestellt, in Blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.	82
4.32	Darstellung der ROC-Matrix für Patient 4, Elektrodenpunkt 19. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der X-Achse ist die Glättung angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit.	84
4.33	AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Bild 4.32 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des Originalresultats ($\gamma_{90}, \delta_{280}$) dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge.	85

- 4.34 Verlauf des RMSE für die EEG-Registrierung von Patient 4, Elektrodenpunkt 19. Die Anfälle liegen zwischen den Segmenten 40000 und 45000. 86
- 4.35 Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $P = 1$ (rot), $P = 3$ (grün) und $\epsilon_{P_1-P_3}$ 89
- 4.36 Verlauf des RMSE in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $P = 1, r = 1$ (rot), $P = 3, r = 2$ (grün) und $\Delta RMSE_{P_1 r_1 - P_3 r_2}$ 90
- 4.37 Verlauf von $a^{(1)(0)}(\cdot)_i$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(1)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(0)}$ (grün) und $a_1^{(1)(0)}$ (blau). 93
- 4.38 Verlauf von $a^{(2)(0)}(\cdot)_i$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Von oben nach unten:** Verlauf für $a_0^{(2)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(2)(0)}$ (grün) und $a_1^{(2)(0)}$ (blau). 94
- 4.39 Verlauf von $\psi(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m für Patient 1 Elektrodenpunkt 10. **Rot:** $\tau = 0$, **Grün:** $\tau = 1$, **Blau:** Verlauf von $\zeta(m)$ als Vergleich. 96
- 4.40 Grafische Darstellung der ROC-Matrix für Patient 1, Elektrodenpunkt 24. Die Farbskala gibt die zugehörigen AUC-Werte an. Auf der x-Achse ist das Glättungsintervall angegeben, auf der Y-Achse die angenommene Voranfallszeit. 98
- 4.41 AUC-Werte der erzeugten Surrogate für die in Abb. 4.40 dargestellten Ergebnisse. In rot ist der AUC-Wert des besten Originalresultats dargestellt, in blau die AUC-Werte der 19 Surrogate in absteigender Reihenfolge. 99

- 4.42 Schematische Darstellung des speziellen Typ-2-Prädiktors. Rote Zellen werden nicht für die Signal-schätzung verwendet. 101
- 4.43 Verlauf der RMSE für 2 ausgewählte Repräsentanten (beste und schlechteste Prädiktionsgüte) von Patient 1, Datensatz 16. 102
- 4.44 Darstellung des Prädiktionsfehlers von 2 Datensätzen für Patient 1. **Links** : Segment 1 – 6000, 0 Anfälle. **Rechts** : Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. Eine Schwankung von $e_{rel}(m)$ um einen mittleren Wert ist in beiden Fällen zu sehen. 104
- 4.45 Darstellung des Prädiktionsfehlers von 2 Datensätzen für Patient 1. **Links** : Segment 30000 – 36000, 2 Anfälle. **Rechts** : Segment 36000 – 38400, 3 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist in einigen Fällen zu sehen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktualen Phase kann in allen Fällen beobachtet werden. 105
- 4.46 Aufnahme der EEG-Signale in verschiedenen Hirnrealen. Die Signale der verschiedenen Elektroden werden auf die vorhandenen CNN-Schichten abgebildet. 107
- 4.47 Verlauf von $a_i^{(1)(0)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten**: Verlauf für $a_0^{(1)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(0)}$ (grün) und $a_1^{(1)(0)}$ (blau). 109
- 4.48 Verlauf von $a_i^{(1)(1)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten**: Verlauf für $a_0^{(1)(1)}$ (rot), $a_{-1}^{(1)(1)}$ (grün) und $a_1^{(1)(1)}$ (blau). 110
- 4.49 Verlauf von $a_i^{(3)(0)}$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten**: Verlauf für $a_0^{(3)(0)}$ (rot), $a_{-1}^{(3)(0)}$ (grün) und $a_1^{(3)(0)}$ (blau). 111

- 4.50 Verlauf von $\psi(m)$ in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Von oben nach unten:** Verlauf für $\psi(m)$ für die Rückkopplung bei $\tau = 0$ (rot) und für die Rückkopplung bei $\tau = 1$ 112
- 4.51 Prädiktionsbeitrag der Interschichtkopplungen in Abhängigkeit von Segmentnummer m . **Oben:** $\tau = 0$
Unten: $\tau = 1$ 114
- A.4.1 Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1.
Links: Segment 1 – 6000, 0 Anfälle. **Rechts:** Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. Ein quasistationärer Verlauf von $e_{rel}(m)$ ist in allen Fällen zu sehen. 128
- A.4.2 Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1.
Links: Segment 6001 – 12000, 0 Anfälle. **Rechts:** Segment 12001 – 18000, 1 Anfall. Ein quasistationärer Verlauf von $e_{rel}(m)$ ist in allen interiktualen Fällen zu sehen. Nach dem Anfall erfolgt ein zeitweiliger deutlicher Abfall des Fehlers. 129
- A.4.3 Darstellung von 2 Fehlerzeitreihen für Patient 1.
Links: Segment 18001 – 24000, 4 Anfälle. **Rechts:** Segment 24001 – 36000, 2 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist in einigen Fällen zu sehen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktalen Phase tritt in allen Fällen auf. 130
- A.4.4 Darstellung von 1 Fehlerzeitreihe für Patient 1. Segment 36001 – 38400, 3 Anfälle. Ein leichter Anstieg von $e_{rel}(m)$ vor den Anfallszeitpunkten ist beim zweiten und dritten Anfall zu erkennen. Der charakteristische Abfall der Fehlerwerte nach einem Anfallsbeginn in der postiktalen Phase tritt auch hier in allen Fällen auf. 131

Literaturverzeichnis

- [1] *Aufbau des Gehirns*. Technischer Bericht, Institut für Pädagogik und Psychologie, Johannes Kepler Universität Linz, A - 4040 Linz-Auhof, 2010.
- [2] AHLHEIM, K.: *Die Biologie*. Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich, Dudenverlag, ISBN 3-411-02207-8, 1986.
- [3] ANDRZEJAK, R., F. MORMANN, T. KREUZ, C. RIEKE, A. KRASKOV, C. ELGER und K. LEHNERTZ: *Testing the null hypothesis of the nonexistence of a preseizure state*. In: *Physical Review E*, Nummer 67, 2003.
- [4] BERLEKAMP, E. R., J. H. CONWAY und H. K. GUY: *Winning Ways for your Mathematical Plays*. Academic Press, New York, 1982.
- [5] CASDAGLI, M.: *Nonlinear Prediction of Chaotic Time Series*. *Physica D*, 35:335–356, 1989.
- [6] CHUA, L. O.: *A Paradigm of Complexity*, Band 31 der Reihe A. World scientific series on nonlinear science, University of California, Berkeley, 1998.
- [7] CHUA, L. O. und L. YANG: *Cellular Neural Networks: Theory and Applications*. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 35:1257–1272, 1988.

- [8] CLASSIFICATION, COMMISSION ON und TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY: *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia*, 30:389–399, 1989.
- [9] ENGEL, J.: *Seizures and Epilepsy*. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1989.
- [10] EPILEPTOLOGIE, BONN, DEUTSCHLAND KLINIK FÜR: *Interne Mitteilungen*.
- [11] FISCHER, P.: *Verfahren zur Analyse Neuronaler Muster bei Epilepsie*. Diplomarbeit, Institut für Angewandte Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Deutschland, 2003.
- [12] FLORIN, S.: *Zustandsklassifikation von nichtlinearen dynamischen Systemen mit Zellularen Neuronalen Netzen und mit Untersuchungen des Phasenskalierungsverhaltens*. Doktorarbeit, Klinik für Epileptologie und Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik, Universität Bonn, 2004.
- [13] GOLLAS, F.: *Neuronale Verfahren zur Prädiktion hirnelektrischer Aktivität bei Epilepsie*. Diplomarbeit, Institut für Angewandte Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Deutschland, 2003.
- [14] GOLLAS, FRANK und RONALD TETZLAFF: *Spatio-temporal analysis of brain electrical activity in epilepsy based on cellular nonlinear networks*. Band 7365, Seite 73650E. SPIE, 2009.
- [15] GUPTA, D., C. J. JAMES und W. P. GRAY: *Phase synchronization with ICA for epileptic seizure onset prediction in the long term EEG*. Medical, Signal and Information Processing, 2008. MEDSIP 2008. 4th IET International Conference on, (1):1–4, 2008.

- [16] HAENSLER, E.: *Statistische Signal - Grundlagen und Anwendung*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, ISBN 3-540-41644-7, 2001.
- [17] HAMADENE, W., L. PEYRODIE und H. SEIDIRI: *Interpretation of RQA variables: Application to the prediction of epileptic seizures*. Signal Processing, 2006 8th International Conference on, 4(1):1-4, 2006.
- [18] HARRER, H und J. A. NOSSEK: *Discrete-time cellular neural networks*. Internat. J. Circuit Theory Appl., 20(1):453-467, 1992.
- [19] HARTMANN, E. J. und J. D. KEELER: *Predicting the Future: Advantages of Semilocal Units*. Neural Computation, 3:566-578, 1991.
- [20] KREUTZ, T., RALPH G. ANDRZEJAK, F. MORMAN, A. KRASKOV, H. STÖGBAUER, C. E. ELGER, K. LEHNERTZ und P. GRASSBERGER: *Measure profile surrogates: A method to validate the performance of epileptic seizure prediction algorithms*. Phys Rev E, 69, 2004.
- [21] KRUG, D., C.E. ELGER und K. LEHNERTZ: *A CNN-based synchronization analysis for epileptic seizure prediction: Inter- and intraindividual generalization properties*. In: *Cellular Neural Networks and Their Applications, 2008. CNNA 2008. 11th International Workshop on*, Seiten 92 -95, 2008.
- [22] KUNZ, R.: *Analyse hirnelektrischer Aktivität bei Epilepsie mit Zellularen Nichtlinearen Netzwerken*. Doktorarbeit, Institut für Angewandte Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Deutschland, 2002.
- [23] KUNZ, R., C. NIEDERHÖFER und R. TETZLAFF: *Prediction of epileptic seizures by CNN with linear weight functions*. In: *Proceedings of the International Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications*, Frankfurt, Deutschland, 2002.

-
- [24] LAPEDES, A. und R. FARBER: *Nonlinear Signal Processing Using Neural Networks: Prediction and System Modelling*. Tech. Report Los Alamos National Laboratory, LA-UR-87-2662, 1987.
- [25] LEHNERTZ, K. und C. E. ELGER: *Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analyses of brain electrical activity*. Phys. Rev. Lett, 80:5019–5022, 1998.
- [26] MARTINEZ, T. M., G. BERKOVICH und K. J. SCHULTEN: *Neural Gas Network for Vector Quantization and its Application to Time Series*. In: *IEEE Transaction on Neural Networks*, Band 4, Seiten 558–569, 1993.
- [27] MORMANN, F., T. KREUZ, C. RIEKE, R. ANDRZEJAK, A. KRASKOV, DAVID P., C. ELGER und K. LEHNERTZ: *On the predictability of epileptic seizures*. In: *Clinical Neurophysiology*, Nummer 110, Seiten 569–587, 2005.
- [28] MORMANN, FLORIAN, THOMAS KREUTZ, CHRISTOPH RIEKE, RALPH G. ANDRZEJAK, ALEXANDER KRASNOV, PETER DAVID, CHRISTIAN E. ELGER und KLAUS LEHNERTZ: *On the predictability of epileptic seizures*. Journal of Clinical Neurophysiology, 116(10):569–587, 2005.
- [29] NIEDERHÖFER, C.: *Verfahren zur Prädiktion hirnelektrischer Aktivität mit Volterra-Systemen bei Epilepsie*. Diplomarbeit, Institut für Angewandte Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Deutschland, 2001.
- [30] NIEDERHÖFER, C., S. SUNA und R. TETZLAFF: *Nonlinear Prediction of Brain Electrical Activity in Epilepsy with a Volterra RLS Algorithm*. In: *Proceedings of the International Symposium on Circuits and Systems*, Phoenix, Arizona, USA, 2002.
- [31] NIEDERHÖFER, C. und R. TETZLAFF: *Detection of a pre-seizure state in epilepsy: Signal prediction by maximally weakly nonlinear networks ?* In: *Proceedings of the International Symposium on Circuits and Systems*, Kos, Greece, 2006.

-
- [32] PADMASAI, Y., K. SUBBORAO, V. MALINI und C. RAGHAVENDRA RAO: *Linear Prediction Modelling for the Analysis of the Epileptic EEG*. 2010 International Conference on Advances in Computer Engineering, (1):4–9, 2010.
- [33] PEREDA, ERNESTO, RODRIGO QUIAN QUIROGA und JOYDEEP BHATTACHARYA: *Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals*. Progress in Neurobiology, 77(1):1–37, 2005.
- [34] PRESS, WILLIAM H., BRIAN P. FLANNERY, SAUL A. TEUKOLSKY und WILLIAM T. VETTERLING: *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York, NY, USA, 1992. ISBN 0-521-35465-X.
- [35] QUIROGA, R. QUIAN, O. ROSSO, E. BASAR und M. SCHURMANN: *Wavelet entropy in event related potentials: a new method shows ordering of EEG oscillations*. Biologicyl Cybernetics, 84(1):291–299, 2001.
- [36] R., KÖHLING: *Entstehungsmechanismen der Epilepsie - unkonventionelle Hypothesen*. Zeitschrift für Epileptologie, 21:171–179, 2008.
- [37] REININGER, H.: *Stochastische und neuronale Konzepte zur automatischen Spracherkennung*. Doktorarbeit, Institut für Angewandte Physik, Universität Frankfurt, 1994.
- [38] ROSKA, T., L. KEK, L. NEMES, A. ZARANDY und P. SZOLGAY: *CSL, CNN Software Library*. Analogical and Neural Computing Laboratory, Computer and Automation Institute, Budapest, Hungary, 1999.
- [39] SCHREIBER, T. und A. SCHMITZ: *Improved surrogate data for nonlinearity tests*. Phys Rev Lett, 77:635–8, 1996.
- [40] SOWA, R.: *Untersuchung von Synchronisationsphänomenen in dynamischen Systemen mit Zellularen Neuronalen Netzen*. Doktorarbeit, Klinik für Epileptologie und Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik, Universität Bonn, 2004.

- [41] SOWA, ROBERT, ANTON CHERNIHOVSKYI, FLORIAN MORMANN und KLAUS LEHNERTZ: *Estimating phase synchronization in dynamical systems using cellular nonlinear networks*. Phys. Rev. E, 71(6):061926, Jun 2005.
- [42] TETZLAFF, R. und D. WEISS: *Cellular Neural Networks for the Anticipation of Epileptic Seizures*. In: *Proceedings of the International Symposium on Circuits and Systems*, 2002.
- [43] W., HESSE, MOLLER E., ARNOLD M. und SCHACK B.: *The use of time-variant EEG Granger Causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies*. Journal of Neuroscientific Methods, 124(1):27–44, 2003.
- [44] WEISS, D.: *Nichtlineare Prädiktion hirnelektrischer Aktivität mit Zellularen Nichtlinearen Netzwerken bei Epilepsie*. Diplomarbeit, Institut für Angewandte Physik, Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Deutschland, 2001.
- [45] WIKIPEDIA: *Neuron - Nervenzelle*. Technischer Bericht, Wikimedia Foundation Inc., October 2005.
- [46] WOLF, D.: *Signaltheorie, Modelle und Strukturen*. Springer Verlagshaus, 1999.

Persönliche Daten

Christian Niederhöfer
Mattiaker Weg 36
65929 Frankfurt am Main

Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	20.06.1976

Ausbildung

1982 bis 1986	Grundschule Hostatoschule Frankfurt / M. - Höchst
1986 bis 1992	Gymnasium Leibnizschule Frankfurt / M. - Höchst
1992 bis 06.1995	Oberstufengymnasium Friedrich-Dessauer-Gymnasium Frankfurt / Main
07.1995 bis 04.1996	Abschluss : Allgemeine Hochschulreife (Abitur) Bundeswehr Feuerleit und Funkausbildung beim 5. BeobArtLehrBtl. 51 / Idar-Oberstein
08.1996 bis 08.1998	Grundstudium der Physik J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main
08.1998 bis 08.2001	Abschluss : Vordiplom im Fach Physik Hauptstudium der Physik Institut für Angewandte Physik, J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main
seit 08.2001	Abschluss : Diplom im Fach Physik Note : sehr gut Promotion im Fach Physik Institut für Angewandte Physik, J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main