

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Bachelorarbeit

**Kreuzmodulation in
mehrdimensionalen medizinischen
Daten**

Kilian Stumpf

29. Juli 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Grundlagen	7
2.1	Medizinische Grundlagen	7
2.1.1	Entstehung und Messung eines EEG-Signals	7
2.1.2	EEG-Muster und Frequenzeinteilung	8
2.1.3	Schlaf und Schlafeinteilung	9
2.1.4	Schlafstörungen	10
2.2	Methoden der Zeitreihenanalyse	11
2.2.1	Fourier-Transformation und FFT-Frequenzfilter	11
2.2.2	Berechnung der momentanen Phase und Amplitude mittels Hilbert-Transformation	13
2.2.3	Momentane Frequenz	16
2.3	Zeitreihenanalyse mehrerer Messsignale	16
2.3.1	Phasensynchronisation der momentanen Amplitude und Frequenz	17
2.4	Statistische Tests	18
2.4.1	t-Test für zwei unabhängige Stichproben	18
2.5	Die SIESTA- und DAPHNet-Studie	19
3	Ergebnisse	21
3.1	Phasensynchronisation	21
3.1.1	Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen	21
3.1.2	Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten	23
3.1.3	Signifikanz- und Korrelationsuntersuchung	25
3.2	Amplituden- und Frequenzsynchronisation	27
3.2.1	Amplitudensynchronisation	27
3.2.2	Frequenzsynchronisation	28
3.2.3	Synchronisationsmatrizen	28
3.2.4	Kreuzmodulation bei Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten	31
4	Diskussion	35
4.1	Synchronisationsunterschiede bei Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten	35
4.2	Synchronisationsmatrizen	36
5	Zusammenfassung und Ausblick	37
	Literaturverzeichnis	39

1 Einleitung

Betrachtet man komplexe Systeme, so ist es nicht möglich sie allein durch ihre Einzelteile zu beschreiben oder zu verstehen. Durch ihre komplexe Dynamik, die aus einer vielfältigen und meist stark nichtlinearen Kopplung resultiert, ist es zudem nicht möglich das System aufzuteilen, ohne die Dynamik zu verändern. Beispiele für solche komplexen Systeme sind Elektronen in einem Festkörper, das Klimasystem der Erde oder auch ein biologischer Organismus. In einem solchen Organismus laufen eine Vielzahl von biochemischen Reaktionen ab, die häufig miteinander wechselwirken und Voraussetzung für weitere Reaktionen sind. Ein weiteres komplexes System stellt die Physiologie der Organe dar. Die einzelnen Organe wie Herz, Lunge etc. können getrennt voneinander betrachtet werden, es gelingt aber nicht sämtliche Verhaltensmuster zu erklären, da dafür ein Einbeziehen der Wechselwirkungen unerlässlich ist. Das autonome Nervensystem dient dabei als Steuereinheit für diese Komponenten. Die Dynamik des Nervensystems wird zu einem Großteil vom Gehirn mitbestimmt. Es ist nicht nur ein Teil des Systems menschlicher Organismus, sondern ist für sich betrachtet, auch ein komplexes System, da es selbst aus einer Unmenge (10^{11}) von Nervenzellen besteht, die wiederum vielfach untereinander gekoppelt sind. Trotzdem ist es durch Messung der elektrischen Hirnpotentiale möglich, ein kollektives und geordnetes Verhalten der Bestandteile des Gehirns nachzuweisen.

Da Neuronen im Schlaf nicht nur in den verschiedenen Schlafstadien unterschiedliche Formen von Aktivität zeigen, sondern auch weitestgehend von äußeren Einflüssen frei sind, eignet sich der Schlaf besonders gut zur Untersuchung solcher Potentiale.

Im ersten Kapitel der Bachelorarbeit wird auf die Methoden und Grundlagen dieser Arbeit eingegangen. Es beginnt zunächst mit physiologischen Grundlagen, wie der Beschreibung des Schlafs und den dabei gemessenen Hirnpotenzialen. Es folgt eine Erklärung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten mathematischen und physikalischen Methoden. Anschließend werden die Studien beschrieben, von denen die hier verwendeten Daten stammen.

Ein Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Untersuchung der Wechselwirkung der einzelnen Bestandteile des komplexen Systems Gehirn. Darunter sind große Gruppen miteinander agierender Neurone zu verstehen, die sich einerseits durch ihre räumliche Trennung, andererseits durch die Frequenz der Rhythmen, die sie erzeugen, unterscheiden können. Dies wird im Ergebnisteils der Arbeit anhand von verschiedenen Arten der Synchronisationsanalyse durchgeführt, mit denen Wechselwirkungen zwischen räumlich getrennten Oszillatoren sowie zwischen Oszillatoren verschiedener Frequenzen nachgewiesen werden sollen.

Eine weitere Fragestellung, der im Rahmen der Bachelorarbeit nachgegangen wurde, ist, inwieweit sich verschiedene Krankheiten, die den menschlichen Schlaf beeinträchtigen,

auf die oben genannten Eigenschaften auswirken und ob eine der untersuchten Größen als diagnostisches Hilfsmittel für einen Mediziner in Frage kommen könnte.

Im dritten Kapitel werden die physiologischen Ergebnisse zusammengefasst und deren weitere Relevanz diskutiert. Abschließend werden eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit einem Ausblick sowie das Literaturverzeichnis gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Medizinische Grundlagen

2.1.1 Entstehung und Messung eines EEG-Signals

Als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet man die in Abhängigkeit von der Zeit aufgenommenen Spannungsschwankungen, die durch vom Gehirn erzeugte elektrische Potentiale entstehen und mit Oberflächen Elektroden gemessen werden können. Aktivierte kortikale Neurone, die einen Spannungsabfall und somit einen Stromfluss im Extrazellulärraum hervorrufen, erzeugen diese Potentiale. Aufgrund der sehr geringen transportierten Ladungsmenge und des geringen extrazellulären Widerstands, ist das Potential, das von einer einzigen neuronalen Zelle erzeugt wird, zu klein, um an der Schädeloberfläche gemessen zu werden. Erst bei synchroner Aktivität von vielen Neuronen entstehen sogenannte Summenpotentiale im μV -Bereich, die gemessen werden können [1]. Da für diese Summenpotentiale aber so viele einzelne aktive Neurone benötigt werden, ist die räumliche Auflösung nur sehr gering (im cm-Bereich). Aus Messungen der Summenpotentiale ergibt sich allerdings auch die Tatsache, dass die Amplitude des EEG direkt mit der Synchronisation der einzelnen Neurone verknüpft ist, da die Größe des gemessenen Summenpotentials proportional zu der Anzahl der synchron aktiven Neurone ist.

Im Gegensatz zur räumlichen Auflösung kann man beim EEG eine sehr große zeitliche Auflösung (ms) erreichen. Die einfache Handhabung und technische Realisierung haben das EEG zu einer wichtigen Standardmethode der nichtinvasiven Messung der Hirnaktivität gemacht. Die Elektroden werden typischerweise im sogenannten 10-20-System auf dem Kopf angebracht (siehe Abbildung 2.1). Da die Schädelform jedoch bei jedem Menschen unterschiedlich ist, erweist es sich als notwendig ein relatives System zu definieren, damit es möglich ist vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Dafür misst man die Länge des Schädelknochens vom Nasion (über der Nase zwischen den Augen) bis zum Inion (Hinterkopf). Man nimmt die Länge dieser Strecke als 100 Prozent an. Geht man nun vom Nasion 10 Prozent in Richtung des Inion, erhält man den Ort, an dem die erste Elektrode platziert wird. Die nächsten vier Elektroden werden in 20-Prozent-Schritten angelegt. Der Abstand zwischen Inion und der letzten Elektrode entspricht wieder 10 Prozent. Genauso verfährt man auf der Linie zwischen dem rechten und linken Ohr. Die Referenzelektroden werden entweder an den kleinen Höckern hinter dem Ohr (M1 und M2) oder direkt an den Ohrläppchen angebracht (A1 und A2). Bei den hier vorgestellten Untersuchungen wurden lediglich unipolare Ableitungen verwendet, bei welchen die Potentialdifferenz direkt gegen eine Referenzelektrode gemessen wird (z.B. O1-M2).

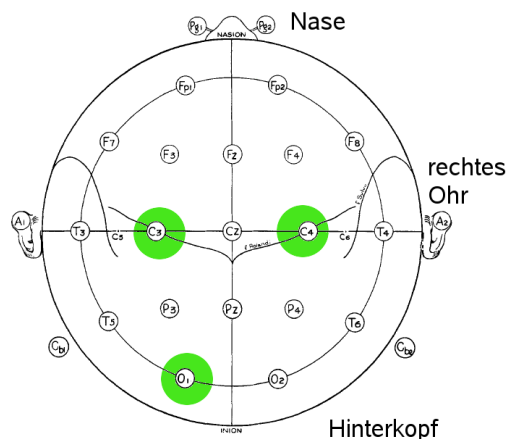


Abbildung 2.1: Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System, Bild aus [2]. Für diese Arbeit wurden die Ableitungen O1-M2, C3-M2, C4-M1 (grün markiert) verwendet.

2.1.2 EEG-Muster und Frequenzeinteilung

Als Alpha-Rhythmus in einem EEG wird ein wellenförmiges Signal mit einer Frequenz um 10 Hz bezeichnet, das man meistens erhält, wenn das EEG eines mit geschlossenen Augen ruhig sitzenden Menschen aufgezeichnet wird [3]. Ein Beta-Rhythmus mit 18 - 24 Hz ist zu verzeichnen, wenn die Augen geöffnet werden oder wenn Aufgaben zu lösen sind. Solche Alpha- und Beta-Wellen werden häufig mit kognitiven, motorischen und sensorischen Gehirnfunktionen, vor allem dem Sehen, in Verbindung gebracht. Im Schlaf finden sich dagegen auch andere Muster. Zum Beispiel die langsameren Theta- (4 - 7 Hz) und Delta-Wellen (0.5 - 4 Hz). Die in dieser Arbeit verwendete Frequenzeinteilung ist vollständig in Tabelle 2.1 aufgeführt.

FREQUENZBAND	FREQUENZBEREICH
δ_1	0.5 - 2 Hz
δ_2	2 - 4 Hz
θ	4 - 7 Hz
α	7 - 11.5 Hz
σ	11.5 - 16 Hz
β	16 - 22 Hz

Tabelle 2.1: EEG-Bänder und ihre zugehörigen Bandpassfiltergrenzen (vgl. [4])

Im Tiefschlaf sind grundsätzlich die Amplituden der niederfrequenten Wellen (Delta-Rhythmus) größer, wohingegen die höheren Frequenzen eine kleinere Amplitude aufweisen. Da, wie im vorhergehenden Abschnitt bereits erläutert, viele synchron aktivierte Neuronen zu einer größeren Amplitude führen, liegt bei tiefen EEG Frequenzen also eine lokal erhöhte Synchronisation der Neuronen vor. Bei größerer Konzentration und Aufmerksamkeit sind aufgrund der auftretenden Beta-Wellen die Amplituden kleiner, die Neuronen verhalten sich eher asynchron und unabhängig voneinander.

Es gibt aber auch nicht-periodische Ereignisse, die neben den normalen periodischen EEG-Mustern beobachtet werden können. Dazu gehören punktförmige K-Komplexe und quasiperiodische Schlafspindeln. Schlafspindeln fallen im EEG durch ihr „spindelförmiges“ An- und Abschwellen auf und haben typischerweise eine Frequenz von 11 - 15 Hz. K-Komplexe hingegen sind biphasische Wellen mit positivem und negativem Anteil sowie großer Amplitude [4].

2.1.3 Schlaf und Schlafeinteilung

Sämtliche Analysen im Rahmen dieser Bachelorarbeit beziehen sich auf Schlaf-EEGs. Es ist deshalb unumgänglich sich etwas näher mit dem Phänomen des Schlafes, der in mehrere Phasen eingeteilt werden kann, zu beschäftigen. Für diese Einteilung spielt das EEG, neben dem EOG und EMG, eine entscheidende Rolle. Die zwei Hauptphasen, in die der Schlaf eingeteilt werden kann, sind der REM-Schlaf (Rapid-Eye-Movements) und der non-REM-Schlaf. Langsame EEG-Wellen (δ und θ) sowie hohe EEG-Amplituden kennzeichnen den non-REM-Schlaf. Weitere Merkmale sind ein reduzierter Muskeltonus und eine dominierende parasympathische Aktivität, welche Blutdruck, Atem- und Herzschlagfrequenz gegenüber dem Wachzustand erniedrigt. Nach dem Vorschlag von Rechtschaffen und Kales [5], kann man den non-REM-Schlaf in 4 Phasen unterteilen, welche sich nach der Tiefe des Schlafes unterscheiden. Bei dieser Unterteilung gibt es zwei Leichtschlafphasen (I und II) und zwei Tiefschlafphasen (III und IV). In dieser Arbeit wurde darauf verzichtet eine Unterteilung des Leicht- und Tiefschlafes vorzunehmen. Der Tiefschlaf ist hauptsächlich durch langsame Delta- und Theta-Wellen geprägt, außerdem ist die Weckschwelle am größten und notwendig für die physische Erholung. Dagegen sind K-Komplexe und Schlafspindeln vor allem im Leichtschlaf vorzufinden.

Eine grundlegende Unterscheidung ist zwischen non-REM-Schlaf und REM-Schlaf vorzunehmen, den man auch als paradoxen Schlaf bezeichnet. Gekennzeichnet ist er durch erhöhte EEG-Aktivität sowie schnellere Atmung, erhöhte Herzfrequenz und gesteigerten Blutdruck. Seine Namensgebung erhält der REM-Schlaf jedoch von den auffällig schnellen, periodischen Augenbewegungen. Mit Hilfe von Augenelektroden können die Muskelaktionspotentiale abgeleitet werden (Elektrookulogramm, EOG). Mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur ist der Muskeltonus im REM-Schlaf nahezu Null. Wird eine Person aus dem REM-Schlaf geweckt, so ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass sie davon berichten wird, gerade geträumt zu haben. Es wird davon ausgegangen, dass der REM-Schlaf hauptsächlich für mentale Erholung von entscheidender Bedeutung ist. Ein typischer Schlafverlauf mit seinen Zyklen ist in seiner idealisierten Form in Abbildung 2.2 dargestellt. Der Mensch geht nach dem Einschlafen normalerweise in Leichtschlaf

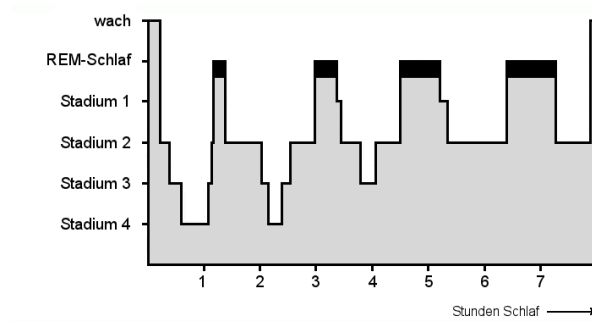


Abbildung 2.2: Ein idealisiertes Hypnogramm eines gesunden Menschen, es werden 5 Schlafzyklen durchlaufen, wobei der REM-Schlaf gegen Ende der Nacht länger, der Tiefschlaf immer kürzer wird. (Bild aus [6])

und Tiefschlaf über, danach kehrt er wieder in den Leichtschlaf zurück. Es folgt die erste REM-Schlafphase, an die sich Wiederholungen dieser Schlafphasenabfolge anschließen. Dieser Vorgang wiederholt sich pro Nacht drei- bis viermal, wobei mit jeder Wiederholung die REM-Phasen länger und die Tiefschlafphasen immer kürzer werden und gegen Morgen gar nicht mehr auftreten.

2.1.4 Schlafstörungen

Abgesehen von der Untersuchung des gesunden Schlags ist es auch von besonderem Interesse, auftretende Schlafstörungen und deren Therapie zu erforschen. Die Schlaf-Wach-Störungen lassen sich in drei Gruppen gliedern.

- Dyssomnien
- Parasomnien
- Schlafstörungen bei organischen und psychiatrischen Erkrankungen

Als Dyssomnie bezeichnet man eine Störung des eigentlichen Schlags. Störungen, die mit dem Schlaf einhergehen, wie zum Beispiel Schlafwandeln, Alpträume oder nächtliches Zähneknirschen, werden Parasomnien genannt. Schlafstörungen können allerdings auch durch andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen wie beispielsweise Depression oder Morbus Parkinson hervorgerufen werden. Eine weitere Unterteilung der Dyssomnien erfolgt in Insomnien, die Probleme beim Ein- und Durchschlafen bedeuten, und in Hypersomnien, eine vermehrte Einschlafneigung am Tage.

Weit verbreitete Erkrankungen, die zu Schlafstörungen führen, sind obstruktives Schnarchen und obstruktive Schlafapnoe. Eine Muskelfehlkoordination führt bei der obstruktiven Schlafapnoe zu einem Ausbleiben des Luftflusses. Eine starke Entspannung der ringförmigen Muskulatur der oberen Atemwege führt dazu, dass diese dem beim Einatmen entstehenden Unterdruck nicht genug Widerstand entgegenzusetzen haben. Dadurch fällt der obere Teil der Luftröhre zusammen und es kommt zu einer Behinderung (Obstruktion) der Atemwege. Die Dauer von solchen Apnoen liegt zwischen 10 Sekunden

und zwei Minuten. Aufgrund der durch die Apnoe hervorgerufenen Mangelversorgung des Gehirns mit Sauerstoff, kommt es zu einer Aufwachreaktion, die den Apnoezustand beendet. Diese als Arousal bezeichneten Aufwachreaktionen verhindern ein Eintreten in tiefere Schlafstadien und somit einen erholsamen Schlaf. Treten während des Schlafs mehr als zehn Apnoen pro Stunde auf, wird von einer Schlafapnoe gesprochen.

Eine neurologische Krankheit, die ebenfalls den Schlaf beeinträchtigen kann, ist Morbus Parkinson [4]. Vor allem Bewegungsarmut, verlangsamte Bewegung, erhöhter Muskeltonus und regelmäßiges Zittern in Ruhe kennzeichnen diese Erkrankung. Als Ursache dieser Symptome gilt das Absterben bestimmter dopaminerg (Dopamin produzierender) Neurone. Der daraus resultierende Mangel an endogenem Dopamin führt letztlich zu einer Hemmung der motorischen Aktivierung der Hirnrinde durch den Thalamus. Dies führt zu den Hauptsymptomen Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern) und Bradykinese (verlangsamte Bewegungen) sowie auch zur Verlangsamung der geistigen Prozesse (Bradyphrenie). Eine symptomatische Therapie stellt die Gabe von L-Dopa dar, einer Vorstufe des Transmitters Dopamin, wodurch sich die Symptome zum größten Teil abschwächen lassen. Das Absterben der dopaminergen Neurone ist aber nach wie vor nicht therapierbar. Eine neurochirurgische Behandlungsmethode ist die tiefe Hirnstimulation durch das Implantieren eines sogenannten Hirnschrittmachers. Dadurch können Parkinson-Symptome, die durch pathologische elektrische Impulse aus den betreffenden Hirnregionen verursacht werden, wirksam unterdrückt werden.

2.2 Methoden der Zeitreihenanalyse

Im folgenden Abschnitt sollen die in dieser Bachelor-Arbeit verwendeten Methoden zur Analyse von Zeitreihen [7] vorgestellt und erläutert werden.

2.2.1 Fourier-Transformation und FFT-Frequenzfilter

Um die einzelnen Frequenzkomponenten der EEG-Signale untersuchen zu können, wird ein als Frequenzfilter arbeitender Algorithmus benötigt, der ein diskretes Zeitsignal in seine entsprechenden Frequenzbänder unterteilen kann. Durchgesetzt hat sich hierbei die Fast Fourier Transformation (FFT), eine Optimierung der diskreten Fourier-Transformation (DFT).

Erfüllt eine Funktion die Dirichlet Bedingungen, am wichtigsten ist die Forderung, dass die Funktion periodisch sein muss mit der Periode N , so kann man sie in eine Fourier-Reihe mit folgender Form entwickeln:

$$f(x) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} \left[a_n \cos\left(\frac{2\pi nx}{N}\right) + b_n \sin\left(\frac{2\pi nx}{N}\right) \right]. \quad (2.1)$$

Die Fourier-Koeffizienten sind gegeben durch

$$a_n = \frac{2}{N} \int_0^N f(x) \cos\left(\frac{2\pi nx}{N}\right) dx, \quad (2.2)$$

$$b_n = \frac{2}{N} \int_0^N f(x) \sin\left(\frac{2\pi nx}{N}\right) dx. \quad (2.3)$$

Da im Allgemeinen die Fourier-Reihe Sinus und Kosinus Anteile enthält, kann man sie auch unter Verwendung der Eulerschen-Identität:

$$e^{inx} = \cos(nx) + i \sin(nx) \quad (2.4)$$

in eine kompaktere, komplexe Form umschreiben:

$$f(x) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} c_n e^{i\frac{2\pi nx}{N}}. \quad (2.5)$$

Die Fourier-Koeffizienten ergeben sich damit zu

$$c_n = \frac{1}{N} \int_0^N f(x) e^{-i\frac{2\pi nx}{N}} dx. \quad (2.6)$$

Für reelle $f(x)$ gilt $c_{-n} = c_n^*$, das Asterisk repräsentiert dabei die komplexe Konjugation. Dies bedeutet, dass es sich in diesem Fall um ein symmetrisches Spektrum handelt. Die entsprechenden Frequenzanteile erhält man aus den Beträgen der Fourierkoeffizienten, da diese gerade der Projektion von f auf eine harmonische Funktion mit Kreisfrequenz $\omega = \frac{2\pi n}{N}$ entsprechen.

Betrachtet man nun ein zeitdiskretes Signal x_j mit N Messwerten, kann man die Fourierkoeffizienten dadurch berechnen, dass man in Gleichung (2.6) das Integral durch eine Summe ersetzt und somit

$$c_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j e^{-i\frac{2\pi n}{N}j} \text{ erhält.} \quad (2.7)$$

Da das Spektrum für ein reelles Signal symmetrisch ist und aufgrund der Tatsache, dass die komplexe Exponentialfunktion N -periodisch ist, d.h. $c_{k+N} = c_k$, ist es ausreichend, wenn $\frac{N}{2}$ Fourier-Koeffizienten berechnet werden. Diese enthalten demnach, die komplette Information. Dementsprechend kann die Fourier-Reihe für ein zeitdiskretes Signal wie folgt dargestellt werden:

$$x_j = \sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} c_n e^{i\frac{2\pi n}{N}j} \quad (2.8)$$

Wie bereits erwähnt, soll die Fourier-Transformation als Frequenzfilter eingesetzt werden. Es erscheint daher logisch, dass die Fourierkoeffizienten, die Informationen über den jeweiligen Frequenzanteil enthalten, der Schlüssel zu diesem Vorgang sind. Um die ungewünschten Frequenzen aus dem Signal zu entfernen, müssen ihre Anteile eliminiert, also die zugehörigen Koeffizienten Null gesetzt werden. Die restlichen Koeffizienten bleiben unverändert. Als Beispiel soll ein EEG-Signal gefiltert werden. Dazu werden Ausschnitte mit 4096 Messpunkten betrachtet, die sich zur Reduzierung von Randstörungen um

512 Punkte überlappen. Angenommen, das Signal wurde mit 200Hz aufgenommen, dann entsprechen die 4096 Punkte einem ca. 20 Sekunden langen Ausschnitt. Die jeweiligen Fourierkoeffizienten c_n gehören demnach zu den Frequenzen $\frac{N}{200}$ [Hz]. Möchte man nur das δ_2 -Frequenz-Band (2Hz bis 4Hz, siehe Tabelle 2.1) untersuchen, werden die entsprechenden Koeffizienten folgendermaßen bestimmt: $2 \cdot \frac{4096}{200} \approx 41$ und $4 \cdot \frac{4096}{200} \approx 82$. Die Fourier-Koeffizienten c_{41} bis c_{82} und aufgrund der Symmetrie auch c_{-82} bis c_{-41} bleiben erhalten, alle restlichen Koeffizienten werden Null gesetzt. Aus der Gleichung (2.8) erhält man nun das gefilterte Signal.

Um Rechenzeit zu sparen, wird für die Berechnung einer diskreten Fourier-Transformation meistens der FFT-Algorithmus (*engl.* fast Fourier transform) verwendet. Wächst bei der normalen DFT die Rechenzeit noch mit der Ordnung $\mathcal{O}(N^2)$, geschieht dies bei der FFT nur noch mit $\mathcal{O}(N \log(N))$ [8]. Durch das Aufteilen der Messwerte in Einträge mit geraden (x_{2n}) und ungeraden Indizes (x_{2n+1}), kann die Transformation in zwei separaten DFTs berechnet werden. Das Kombinieren der beiden Ergebnisse ergibt die Fourier-Transformierte der gesamten Messwertesequenz. Eine rekursive Ausführung dieser Grundidee führt zu oben genannter Optimierung der Rechenzeit. Bei der hier verwendeten klassischen Variante der FFT wird eine Messreihe benötigt, deren Anzahl an Elementen einer Zweierpotenz entspricht. Damit ist die Aufteilung des Signals in Sequenzen mit 4096 Messpunkten zu erklären.

2.2.2 Berechnung der momentanen Phase und Amplitude mittels Hilbert-Transformation

Betrachtet man die Hilbert-Transformation [9] einer reellen Funktion f

$$\hat{f}(y) = \frac{1}{\pi} p.v. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(x)}{y-x} dx, \quad (2.9)$$

erkennt man, dass sie die Form eines Faltungsintegrals hat. Die Bezeichnung p.v. steht für den Cauchyschen Hauptwert (*engl.* principal value). Man kann ihn einem divergierenden Integral zuordnen, was bei Gleichung (2.9) bei $x = y$ vonnöten ist. Das Integral würde also der Faltung

$$\hat{f}(y) = f(y) * \frac{1}{\pi y} \quad (2.10)$$

entsprechen [10]. Die numerische Berechnung dieser Faltung ist allerdings aufwendig. Könnte man den in Abschnitt 2.2.1 vorgestellten Algorithmus für die FFT verwenden, würde dies eine große Zeitersparnis bedeuten. Das Faltungstheorem stellt die benötigte Verbindung zwischen Fourier-Transformation und Faltung her. Demzufolge ist es möglich die Fourier-Transformierte einer Faltung durch eine Multiplikation der einzelnen transformierten Elemente zu ersetzen:

$$\mathcal{F}(g * f) = \mathcal{F}(g) \cdot \mathcal{F}(f) \quad (2.11)$$

Die Hilbert-Transformierte einer Funktion f erhält man damit aus dem Produkt der Fourier-Transformierten von f und der Fourier-Transformierten von $\frac{1}{\pi x}$ und einer anschließenden Rücktransformation des Produktes.

$$\hat{f} = \mathcal{F}^{-1} \left(\mathcal{F}(f) \cdot \mathcal{F} \left(\frac{1}{\pi x} \right) \right) \quad (2.12)$$

Für die Fourier-Transformierte des Faltungskernes ergibt sich

$$\mathcal{F} \left(\frac{1}{\pi x} \right) = \begin{cases} -i & \text{für } \omega < 0 \\ i & \text{für } \omega > 0 \end{cases} \quad (2.13)$$

Das bedeutet, um eine Hilbert-Transformierte zu berechnen, müssen lediglich die positiven Frequenzen mit i und die negativen Frequenzen mit $-i$ multipliziert werden. Die Auswirkung einer solchen Hilbert-Transformation soll nun an einer diskreten Zeitreihe x_j in Fourier-Darstellung betrachtet werden.

$$x_j = \sum_{k=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} c_k e^{2\pi i \frac{jk}{N}} \quad j = 1, \dots, N \quad (2.14)$$

c_k bezeichnet die Fourier-Koeffizienten zum Frequenzindex k . Wird nun jeder Fourier-Koeffizient mit $i \cdot \text{sgn}(k)$ multipliziert und ersetzt man die imaginäre Zahl durch ihre Exponentialdarstellung $\pm i = e^{\pm i \frac{\pi}{2}}$, so erhält man

$$\hat{x}_j = \sum_{k=-\frac{N}{2}}^{-1} c_k e^{2\pi i \frac{jk}{N} - i \frac{\pi}{2}} + \sum_{k=1}^{\frac{N}{2}-1} c_k e^{2\pi i \frac{jk}{N} + i \frac{\pi}{2}} \quad (2.15)$$

Die Phasen der negativen Frequenzen werden um $-\frac{\pi}{2}$ und die positiven Frequenzen um $+\frac{\pi}{2}$ verschoben. Es kommt zu einer Phasenverschiebung des Signals um eine Viertel Periode in positiver Zeitrichtung. Durch eine Hilbert-Transformation berechnet man also den Imaginärteil einer Funktion, so dass diese analytisch wird.

Der Grund warum man mit der Hilbert-Transformation den Imaginärteil berechnet und in Exponentialschreibweise notiert, ist, dass so unter anderem relativ bequem die momentane Amplitude zu jedem beliebigen Zeitpunkt bestimmt werden kann. Betrachtet man zum Beispiel die Kosinusfunktion $f(t) = A \cdot \cos(\varphi(t))$ und stellt sie in komplexer Schreibweise dar $f(t) = A \cdot e^{i\varphi(t)}$, erhält man für die momentane Amplitude:

$$A(t) = \sqrt{\Re(f(t))^2 + \Im(f(t))^2}. \quad (2.16)$$

Mit diesem Vorgehen, sprich durch Hilbert-Transformation ein Signal zu einer analytischen Funktion zu ergänzen, und deren Betrag zu berechnen, kann man die momentane Amplitude für ein beliebiges Signal bestimmen. Wendet man diese Methode auf die gefilterten EEG-Signale an, kann aufgrund der recht eng festgelegten Frequenzbänder sinnvoll ein phasenverschobenes Signal definiert werden.

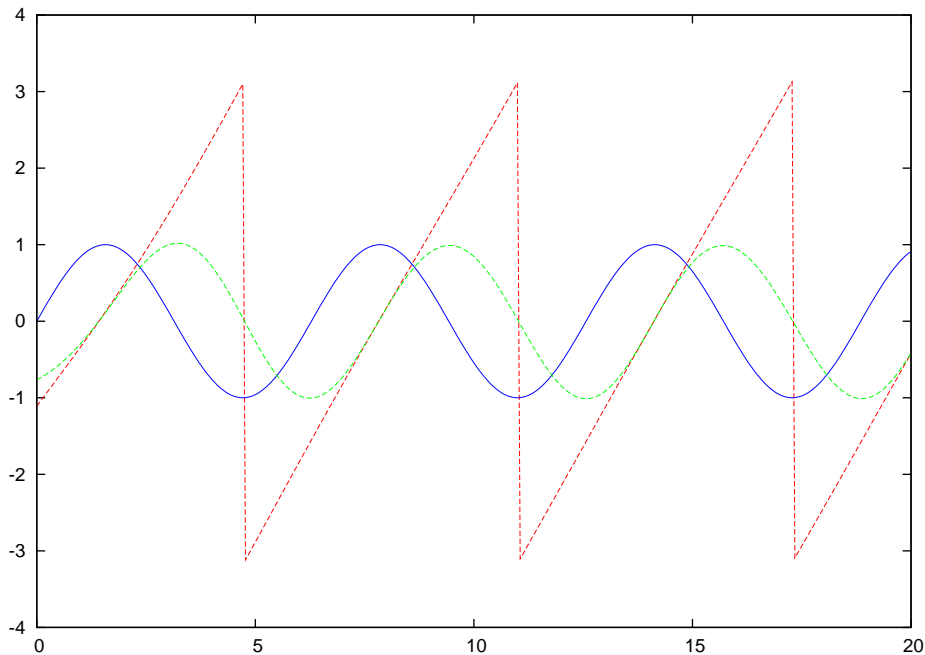


Abbildung 2.3: Sinusfunktion (**blau**) und die dazugehörige Hilbert-Transformierte (**grün**). Die grüne Kurve ist um $\frac{\pi}{2}$ phasenverschoben. In **rot** ist die momentane Phase (nach Gleichung (2.17)) dargestellt.

Mittels Hilbert-Transformation ist es also möglich in jedem der definierten Frequenzbänder die momentane Amplitude zu berechnen. Dazu wird als erstes die FFT angewendet um die Fourier-Koeffizienten zu berechnen und entsprechend des gewählten Frequenzbandes gleich Null gesetzt. Die Hilbert-Transformation erfolgt durch Multiplikation der restlichen Koeffizienten mit $i \cdot \text{sgn}(\omega)$ und einer Rücktransformation. So konnte mit Hilfe der FFT in einem Zug der Bandpassfilter und die Hilbert-Transformation angewendet werden. Die Daten wurden zudem auf 40 Hz resampelt, da sich die Amplitude des EEGs in kleineren Zeitskalen ändert als das Originalsignal.

Aus der Hilbert-Transformierten lässt sich aber nicht nur die momentane Amplitude, sondern auch die momentane Phase berechnen, in welcher sich der Oszillator gerade befindet. Betrachtet man wieder die Funktion $f(t) = A \cdot e^{i\varphi(t)}$, so kann die momentane Phase wie folgt ermittelt werden:

$$\varphi(t) = \arctan\left(\frac{\Im(f)}{\Re(f)}\right). \quad (2.17)$$

Diese Gleichung besitzt einen Wertebereich von $[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}]$. Das Erreichen eines Wertebereichs von 2π im Bereich von $[-\pi, \pi]$ wird mittels Vorzeichenlogik durch das Verwenden der *atan2*-Funktion realisiert.

2.2.3 Momentane Frequenz

Interessiert man sich nicht nur für die momentane Phase allein, sondern möchte auch wissen, wie schnell sie sich mit der Zeit ändert, benötigt man die momentane Frequenz. Es empfiehlt sich diese entsprechend zu definieren, und zwar als Ableitung der Phase nach der Zeit. Man erhält daraus folgende Formel für die momentane Frequenz:

$$\omega(t) = \frac{\varphi(t) - \varphi(t - \Delta t)}{\Delta t}. \quad (2.18)$$

$\varphi(t)$ bezeichnet dabei die nach Gleichung (2.17) berechnete momentane Phase und Δt das Abtastintervall. Ein bei dieser Methode der Frequenzrekonstruktion auftretendes Problem ist, dass durch im Signal auftretende Phasensprünge die Differenzen der Phasen sehr groß werden und so zum Teil das vordefinierte Frequenzband verlassen können. Um dies zu vermeiden, wurde das Frequenzsignal durch Bildung eines gleitenden Mittelwerts geglättet und bei der Mittelwertbildung nur solche Frequenzen mit einbezogen, die innerhalb des Frequenzbandes liegen.

2.3 Zeitreihenanalyse mehrerer Messsignale

Existieren in einem System Komponenten, die schwach miteinander gekoppelt sind, so kann es zu einer Phasensynchronisation kommen. Zwischen den verschiedenen Oszillatoren stellt sich dabei eine feste Phasenbeziehung ein, ohne dass es zwangsweise zu einer Korrelation in den Amplituden kommt. Betrachtet man als Beispiel für einen punktarartigen Prozess einen gehenden Menschen, bei welchem die Auftrittszeitpunkte des linken und rechten Fußes gemessen werden, wird man erkennen, dass die Signale der beiden Füße in einer festen Phasenbeziehung mit der Phasendifferenz π zueinander stehen. Eine solch feste Phasenbeziehung bei realen Daten zu finden, ist sehr unwahrscheinlich, weshalb ein statistisches Maß für die Phasensynchronisation benötigt wird.

Möchte man nun zwei diskrete Zeitreihen x_k und y_k auf Phasensynchronisation untersuchen, müssen zunächst für beide Signale, wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, die momentanen Phasen φ_k^x und φ_k^y bestimmt werden. Anschließend wird für jeden Zeitpunkt die Phasendifferenz zwischen den Signalen berechnet [11]:

$$\Delta\varphi_k = \varphi_k^x - \varphi_k^y. \quad (2.19)$$

Die komplexen Vektoren $e^{i\Delta\varphi}$ der Länge 1 repräsentieren die Differenzwinkel und zeigen vom Ursprung zum Rand des Einheitskreises. Um nun ein Maß für die Phasensynchronisation zu erhalten, wird über alle Vektoren das zeitliche Mittel und anschließend der Betrag gebildet.

$$\gamma = \left| \left\langle e^{i\Delta\varphi} \right\rangle \right| \quad (2.20)$$

Sind beispielsweise die Phasendifferenzen stets ungefähr gleich, so hat der resultierende

Vektor auch ungefähr die Länge 1. Sind jedoch die Phasendifferenzen zufällig auf alle Winkel verteilt, so wird der resultierende Vektor vom Betrag her nahezu Null sein.

Dieses Maß für Phasensynchronisation wird im weiteren als γ bezeichnet. Diese Methode ist unabhängig von den Amplituden der Schwingungen, solange diese nicht klein gegen das Rauschen werden. Das heißt, Variationen der Amplituden in einem der beiden Signale führen zu keiner Veränderung der Phasensynchronisation. Sind die Zeitreihen jedoch zu kurz, kann γ auch signifikant von Null abweichen, obwohl die Zeitreihen unabhängig sind, da sich bei ähnlichen Oszillationsfrequenzen zufällig eine feste Phasenbeziehung einstellen kann. Sogenannte Surrogate-Tests sind deshalb unerlässlich. Es handelt sich dabei um einen Test mit unsynchronisierten Daten. Zwei völlig unabhängige Zeitreihen (z.B. die EEGs aus zwei verschiedenen Nachtabschnitten) werden auf Synchronisation untersucht. Erst wenn sich die gemessenen Synchronisationswerte signifikant von denen der Surrogate-Daten unterscheiden, kann auf Phasensynchronisation und somit auf eine Kopplung der Signale geschlossen werden.

2.3.1 Phasensynchronisation der momentanen Amplitude und Frequenz

Um die gegenseitige Modulation von Amplituden und Frequenzen zu untersuchen, wird auf diese die Phasensynchronisationsanalyse angewendet [12]. So ist es beispielsweise möglich, die Wechselwirkung zwischen der Amplitude der Delta-Welle und der Frequenz der Alpha-Welle zu analysieren. Das prinzipielle Vorgehen (siehe auch Abbildung 2.4) sieht wie folgt aus: zunächst wird das Roh-EEG-Signal mittels des Bandpassfilters in einem bestimmten Frequenzband gefiltert und anschließend durch die Hilbert-Transformation die momentane Frequenz beziehungsweise Amplitude bestimmt. Die erhaltenen Daten werden nun als Grundlage für eine zweite Hilbert-Transformation genutzt, so dass daraus die Phasen der Frequenzen/Amplituden berechnet werden können. Aus den erhaltenen Phasen kann man die Phasendifferenz zwischen den beiden Signalen im Wertebereich von $-\pi$ bis π bestimmen. Bildet man den Betrag wie in Gleichung (2.20), ergibt sich ein Maß dafür, wie stark beispielsweise das Ansteigen und Abfallen beider Amplituden zusammenhängt, oder ob sie sich völlig unabhängig voneinander bewegen. Es ist natürlich sinnvoll die Modulation in eine positive und negative Modulation zu unterteilen. Man unterscheidet demnach, ob zum Beispiel eine niedrige Alpha-Frequenz mit einer niedrigen Delta-Amplitude und eine hohe Alpha-Frequenz mit einer hohen Delta-Amplitude einhergeht, oder ob es ein entgegengesetztes Verhältnis (hohe Alpha-Frequenz entspricht niedriger Delta-Amplitude) gibt. Zu diesem Zweck wird während der Synchronisationsanalyse unterschieden, ob zwischen den Signalen die Phasendifferenz eher bei Null oder eher bei $\pm\pi$ liegt. Befindet sich diese Differenz bei Null, herrscht Phasensynchronisation, bei einer Differenz von $\pm\pi$ liegt Antiphasensynchronisation vor und es wird dadurch entschieden, ob eine positive oder negative Modulation vorliegt.

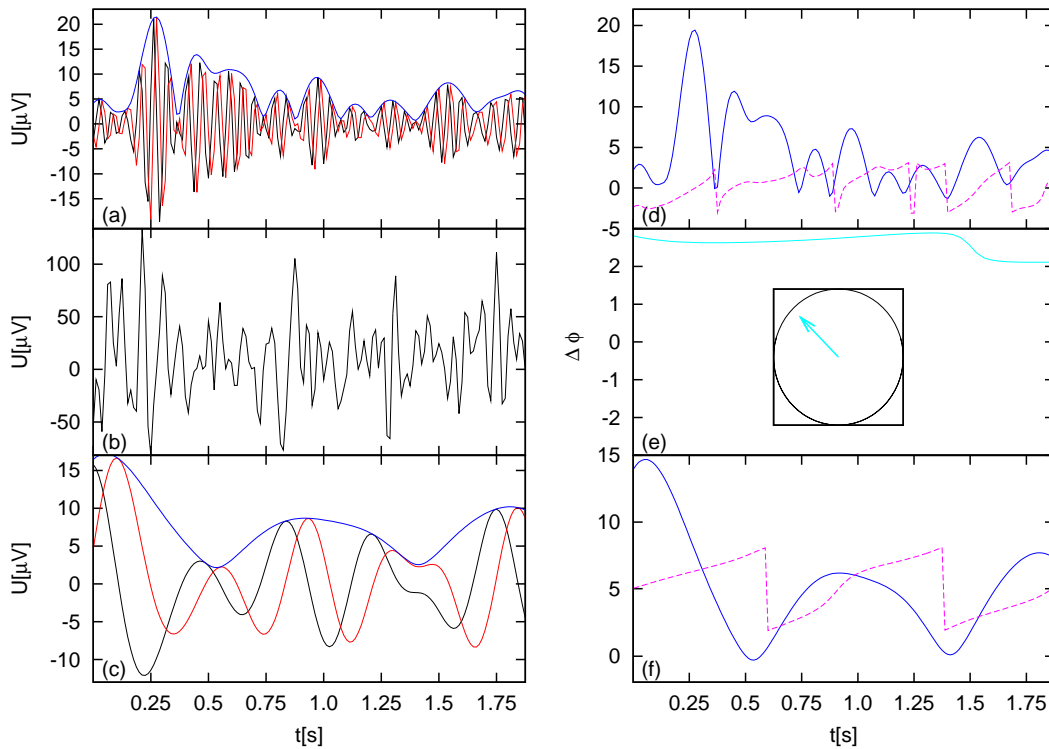


Abbildung 2.4: Bild (b) zeigt einen kurzen Abschnitt eines ungefilterten EEG, (a) und (c) demonstrieren das Extrahieren der Amplitude im Alpha-, bzw. im Delta-Frequenzband. Für diese Amplitude wird eine weitere Hilbert-Transformation durchgeführt, um die Phase der Amplitude zu ermitteln (Bild (d) und (f)). Im letzten Schritt (Bild (e)) wird die Phasendifferenz berechnet und über diese komplex gemittelt. Man sieht, dass sich die Phasendifferenzen in diesem Beispiel in einem Intervall zwischen $\frac{\pi}{2}$ und π bewegt.

2.4 Statistische Tests

2.4.1 t-Test für zwei unabhängige Stichproben

Der Begriff t-Test bezeichnet eine Gruppe von Hypothesentests mit t-verteilter Prüfgröße. Der in dieser Arbeit verwendete Zweistichproben t-Test prüft, ob die Grundgesamtheit zweier Stichproben einen signifikant unterschiedlichen Mittelwert haben. Man betrachte zwei unabhängige Stichproben X und Y aus normalverteilten Grundgesamtheiten mit der Größe N_x beziehungsweise N_y . Mit den Stichprobenmittelwerten μ_x , μ_y und den Stichprobenvarianzen s_x^2 , s_y^2 wird über die sogenannte gewichtete Varianz s die Prüfgröße t berechnet:

$$t = \sqrt{\frac{N_x N_y}{N_x + N_y}} \frac{\mu_x - \mu_y}{s} \quad \text{mit} \quad s^2 = \frac{(N_x - 1)s_x^2 + (N_y - 1)s_y^2}{N_x + N_y - 2} \quad (2.21)$$

Diese Prüfgröße ist t-verteilt und ihre Anzahl an Freiheitsgraden beträgt $f = N_x + N_y - 2$. Das bedeutet, dass die Nullhypothese mit einem Signifikanzniveau α widerlegt wird, falls $|t| > T(1 - \frac{\alpha}{2}, f)$. $T(x, f)$ bezeichnet dabei die integrierte T-Dichteverteilung zum Freiheitsgrad f . Das heißt, wenn $|t| > T$, dann wird die Annahme gleicher Mittelwerte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α widerlegt. Der t-Test kann demnach als erster schneller Test durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob gemessene Differenzen in den Mittelwerten zweier Gruppen signifikant sind oder nicht.

2.5 Die SIESTA- und DAPHNet-Studie

Das Projekt SIESTA (development of a **S**ystem for **I**ntegrating polygraphic recordings for **d**Escribing **S**leep archi**T**ecture and its **v**Alidation on sleep disturbances) vereinigte insgesamt 17 Partner aus 7 EU-Ländern während einer Laufzeit von 1998 bis 2000. Zum Ziel hatte die Studie die intensive Forschung zur Schlafarchitektur sowie die Entwicklung neuer Verfahren zur Schlafanalyse.

Insgesamt 295 Probanden, die sich aus Gesunden und Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen zusammensetzten, verbrachten jeweils zwei Nächte in einem Schlaflabor. Aus den Aufzeichnungen wurde für jeden Probanden ein Schlafprofil nach dem Standard von Rechtschaffen und Kales manuell erstellt. Ein Ziel des Projektes war es, die 1968 eingeführten Regeln der Schlafstadieneinteilung zu überprüfen und gegebenenfalls neue Vorschläge eines Regelwerks zur Schlafstadieneinteilung zu finden. Durch diese sollte dann auch eine automatische Schlafstadienkategorisierung ermöglicht werden. Beschrieben wird solch ein Vorschlag für eine neue Schlafstadieneinteilung in [13]. Auch nach Abschluss des Projektes kann die während der Laufzeit erstellte Datenbank an physiologischen Aufzeichnungen für Forschungszwecke zur Physiologie des Schlafes genutzt werden. So wurden beispielsweise Langzeitkorrelationen von Herzschlagintervallen [14] oder Atmungsdaten sowie Phasensynchronisation zwischen Herzschlag und Atmung untersucht und nachgewiesen.

Weitere Daten stammen aus dem EU-Projekt DAPHNet (**D**ynamical **A**nalysis of **P**hy-siological **N**etworks), an dem 9 Partner in einer Zeit von 2006 bis 2009 teilgenommen haben. Dieses Forschungsprojekt befasst sich mit der Analyse physiologischer Signale komplexer menschlicher Systeme mit Methoden der statistischen Physik. Ziel ist unter anderem das Erkennen verborgener Zusammenhänge bei Langzeitaufzeichnungen des EKG, des Blutdrucks und der Schlafregistrierungen. Dabei sollen aus der Analyse von ausgewählten Patientengruppen und Probanden neuartige quantitative Status-Indizes für spezifische Krankheitsbilder gefunden werden. Auch bei diesem Projekt soll eine Referenzdatenbank von Signalen und Algorithmen geschaffen werden, die der Forschungs-gemeinschaft zur Verfügung steht.

3 Ergebnisse

3.1 Phasensynchronisation

3.1.1 Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen

Für die Untersuchung der Phasensynchronisation wurde der Synchronisationskoeffizient γ zwischen den bandpassgefilterten EEG-Signalen verschiedener Ableitungen berechnet. Mit den drei verwendeten Ableitungen (siehe Abbildung 2.1) ergeben sich drei Kombinationsmöglichkeiten, um solche Koeffizienten zu berechnen. In den folgenden Betrachtungen wird die Synchronisation zwischen der linken und der rechten Hemisphäre (C4-M1 mit C3-M2) und die Synchronisation zwischen zentralem und hinterem Teil des Kopfes innerhalb der linken Hemisphäre (C3-M2 mit O1-M2) untersucht. Das EEG wird dazu in 30-Sekunden-Abschnitte aufgeteilt und in jedem dieser Abschnitte der Synchronisationskoeffizient γ nach Gleichung (2.20) berechnet. Die mittlere Synchronisation in einem Schlafstadium wird durch das Bilden des arithmetischen Mittels über die einzelnen Werte von Gamma berechnet. In Abbildung 3.1 sind die über alle gesunden Probanden gemittelten Synchronisationsindizes der verschiedenen Schlafstadien und Frequenzbänder zu sehen. Im oberen Teil der Abbildung ist die Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre dargestellt. Dabei ist eine Frequenzabhängigkeit zu beobachten: die niedrigen Frequenzen sind stark synchronisiert, Bänder höherer Frequenzen zeigen eine schwächere Synchronisation. Bei dieser Links-Rechts-Synchronisation sind keine Schlafstadienunterschiede zu erkennen, wohl aber ein Unterschied zwischen Wachzustand und Schlaf. Hierbei ist die Synchronisation im Wachzustand in allen Frequenzbändern schwächer als im Schlaf. Insbesondere das Delta2-Band ist nur in den Schlafphasen als stärkste Synchronisationskomponente zu erkennen.

Der untere Teil der Abbildung zeigt die Synchronisation zwischen zentralem und hinterem Teil des Kopfes. Die beiden verwendeten Ableitungen (C3-M2 und O1-M2) sind räumlich nahe beieinander, weshalb die Werte generell größer sind. Es ist kaum eine Schlafstadienabhängigkeit zu erkennen, lediglich im Wachzustand ist die Synchronisation größer als im Schlaf. Auch eine signifikante Frequenzabhängigkeit ist nicht zu erkennen. Wie bereits in Abschnitt 2.3 erwähnt, ist es erforderlich bei der Synchronisationsanalyse einen Signifikanztest durchzuführen. Durch ein zu kurz betrachtetes Zeitfenster ist es beispielsweise möglich, dass zufällig von Null abweichende Synchronisationswerte gemessen werden. Deshalb werden als Surrogate-Daten jeweils die EEGs der ersten und der zweiten Nacht eines Probanden zur Synchronisationsanalyse verwendet. Da die beiden Signale völlig unabhängig voneinander sind, sollte idealerweise $\gamma = 0$ gelten. In Abbildung 3.2 sind die mittleren Synchronisationswerte der Surrogate-Daten aus der DAPHNet-Studie zu

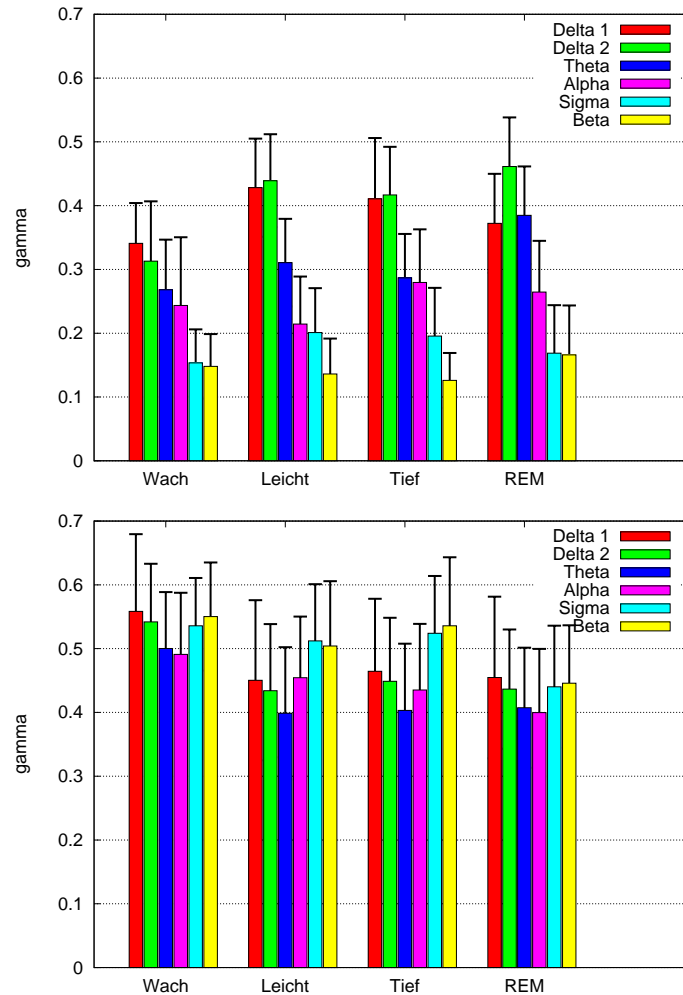


Abbildung 3.1: Phasensynchronisationskoeffizienten der bandpassgefilterten EEG-Signale in verschiedenen Schlafstadien.

OBEN: Das Bild zeigt die Synchronisation zweier zentraler Ableitungen aus der linken und der rechten Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1). Zwischen linker und rechter Hemisphäre besteht eine Frequenzabhängigkeit von γ ; je größer die Frequenz, desto kleiner ist γ .

UNTEN: Die Abbildung zeigt die Synchronisation zweier Ableitungen aus der gleichen Hemisphäre am zentralen und hinteren Teil des Kopfes (C3-M2 und O1-M2). Beide Synchronisationskoeffizienten zeigen kaum eine Schlafstadienabhängigkeit.

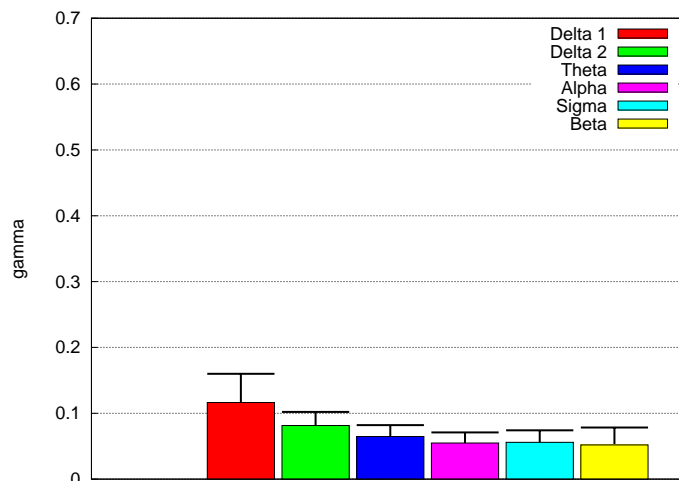


Abbildung 3.2: Surrogate-Daten für die Synchronisation der EEG-Signale der DAPHNet-Studie. Der Synchronisationskoeffizient wird in jedem Frequenzband für unabhängige Signale berechnet und über alle Probanden gemittelt.

sehen. Die γ Werte liegen zwischen 0.05 und 0.12. Bei den Surrogate-Daten der SIESTA-Studie liegen die Werte der Synchronisationskoeffizienten zwischen 0.08 und 0.14 [12]. Für die zufällige Synchronisation ist bei beiden Studien wieder eine Frequenzabhängigkeit zu erkennen, mit der stärksten Komponente im Delta-Band und der schwächsten im Beta-Frequenzband.

3.1.2 Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten

Ein Schwerpunkt in dieser Bachelorarbeit ist die Untersuchung eventueller Auswirkungen von Krankheiten auf die Synchronisationskoeffizienten. Die Daten der Parkinson-Patienten sowie einer Kontrollgruppe gesunder Probanden (age-matched) stammen aus der SIESTA-Studie. Es wurden dabei die EEG-Signale aus zwei Nächten von jeweils 10 gesunden Probanden (Alter: 61.3 ± 6.05 a) und 10 Parkinson-Patienten (Alter: 62.4 ± 5.71 a) analysiert. Die Ergebnisse für die Phasensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1) sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Die Frequenzabhängigkeit der Synchronisationskoeffizienten ist schon wie bei der oberen Grafik von Abbildung 3.1 zu erkennen. Allgemein unterscheiden sich die Werte für γ bezüglich ihrer Frequenz- und Schlafstadienabhängigkeit zwischen den beiden Gruppen kaum voneinander. Die auffälligste Diskrepanz ist, dass bei den Parkinson-Patienten die Synchronisationskoeffizienten in allen Schlafstadien und Frequenzbändern kleiner sind als bei den gesunden Probanden. Betrachtet man die Synchronisation zwischen zentraler und hinterer Elektrode der linken Hemisphäre (Abbildung 3.4), stellt man fest, dass hier die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Parkinson-Patienten nur sehr gering sind. Bei den Parkinson-Patienten findet man in der Wach-Phase eine schwächere Syn-

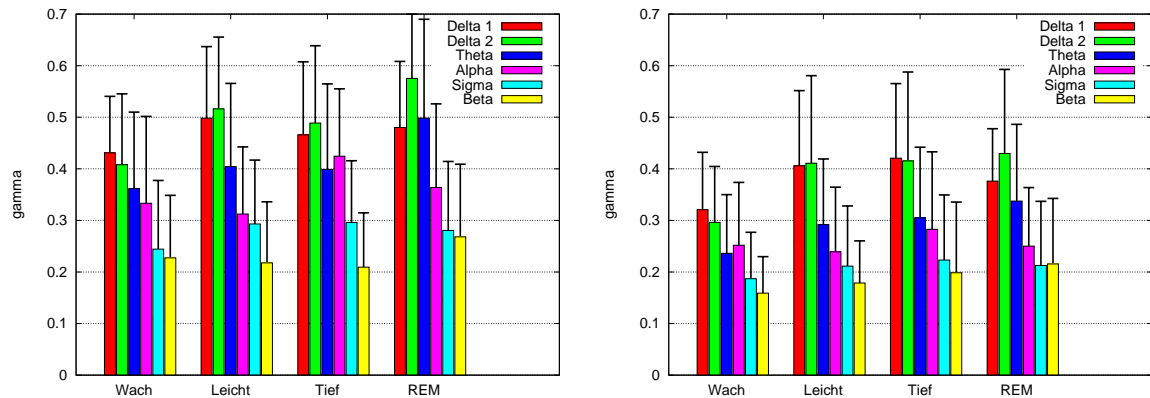


Abbildung 3.3: Phasensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1)

LINKS: Synchronisationskoeffizienten für die 10 ausgewählten gesunden Probanden der SIESTA-Studie.

RECHTS: γ Werte für die Parkinson-Patienten. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Synchronisation in allen Schlafstadien und Frequenzbändern schwächer gegenüber der Kontrollgruppe ist.

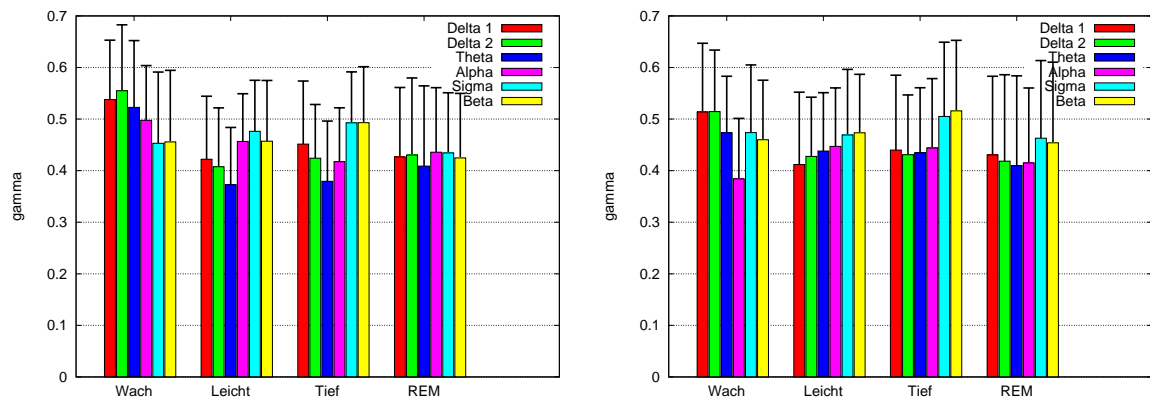


Abbildung 3.4: Phasensynchronisation zwischen zentraler und hinterer Elektrode an der linken Hemisphäre (O1-M2 und C3-M2)

LINKS: Synchronisationskoeffizienten für die 10 ausgewählten gesunden Probanden der SIESTA-Studie.

RECHTS: Synchronisationswerte für die Parkinson-Patienten. Im Tief- und REM-Schlaf fallen leicht erhöhte Synchronisationswerte im Sigma- und Beta-Band auf, im Vergleich zu den gesunden Probanden.

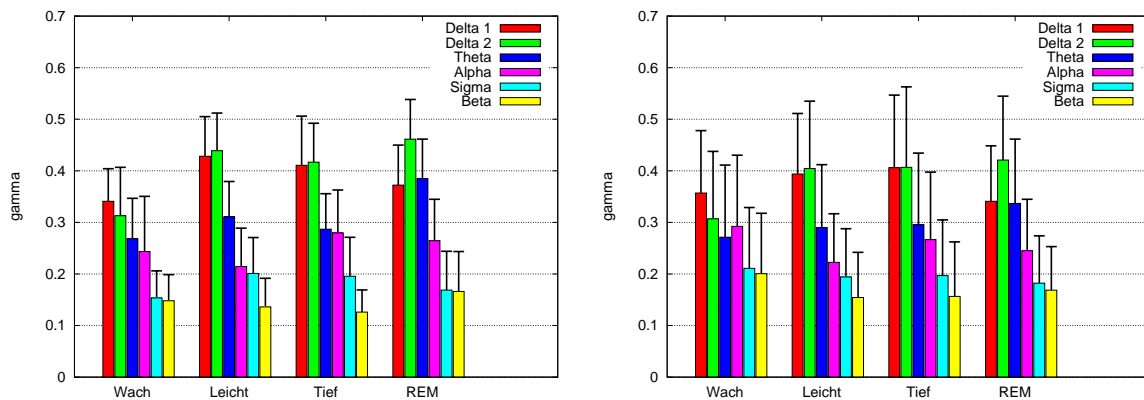


Abbildung 3.5: Phasensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1)

LINKS: Synchronisationskoeffizienten für die gesunden Probanden der DAPHNet-Studie.

RECHTS: Werte für γ bei den Apnoe-Patienten. Die Synchronisation im δ - und θ -Band im REM-Schlaf ist etwas niedriger als bei den gesunden Probanden.

chronisation im Alpha-Band, im Tief- und REM-Schlaf hingegen leicht größere Werte für γ im Sigma- und Beta-Band im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ebenfalls untersucht wurde die mögliche Auswirkung von Schlafapnoe auf die Phasensynchronisation. Dazu wurden die EEG-Signale von 24 Personen mit Schlafapnoe und/oder Insomnia (Alter: 54.6 ± 10.7 a) und 24 gesunden Probanden (Alter: 50.9 ± 6.9 a) aus der DAPHNet-Studie analysiert. Auch bei diesen Daten ist bei der links-rechts Synchronisation wieder eine Frequenzabhängigkeit bei beiden Gruppen zu erkennen (Abbildung 3.5). Sowohl bei der Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre als auch bei der Synchronisation zwischen zentralem und hinterem Teil der linken Hemisphäre sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Apnoe-Patienten und der Kontrollgruppe zu beobachten (siehe dazu auch den folgenden Abschnitt 3.1.3). Bei der Synchronisation zwischen den beiden Hemisphären in Abbildung 3.5, erkennt man, dass im Wachzustand die Synchronisation im σ - und β -Band bei den Apnoe-Patienten im Gegensatz zu den gesunden Probanden leicht erhöht ist, im REM-Schlaf dagegen die Synchronisationskoeffizienten des δ - und θ -Bandes etwas kleiner sind.

3.1.3 Signifikanz- und Korrelationsuntersuchung

Um zu überprüfen, ob die gemessenen Unterschiede der Synchronisationskoeffizienten für verschiedene Schlafstadien und Frequenzbänder signifikant sind, wurde ein t-Test durchgeführt. Im oberen Teil von Tabelle 3.1 sind die jeweiligen p-Werte für die SIESTA-Studie (Gesund und Parkinson) dargestellt. p-Werte, die kleiner als das Signifikanzniveau von 0.05 sind, werden hier dick gedruckt dargestellt. Auffällig ist vor allem, dass es hauptsächlich in den langsameren Frequenzen (δ_1 bis θ) signifikante Unterschiede gibt, hingegen

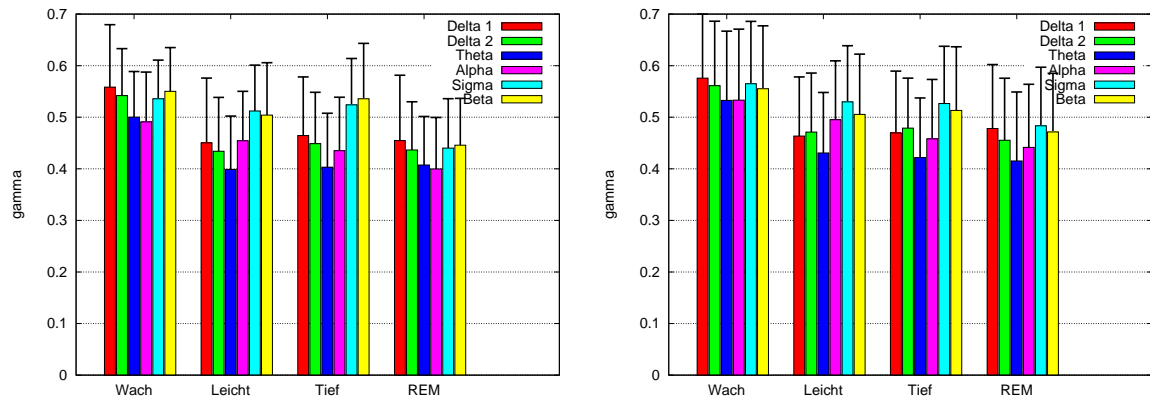


Abbildung 3.6: Phasensynchronisation zwischen zentraler und hinterer Elektrode an der linken Hemisphäre (O1-M2 und C3-M2)

LINKS: Synchronisationskoeffizienten für die gesunden Probanden der DAPHNet-Studie.

RECHTS: γ Werte für die Apnoe-Patienten. Es sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

kaum bei den schnellen Frequenzen (σ und β). Insbesondere im Theta-Band sind die niedrigsten p-Werte zu finden. Betrachtet man die Schlafstadien, so befinden sich die kleinsten p-Werte im REM-Schlaf. Beim Tiefschlaf dagegen scheint es die wenigsten signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Synchronisationskoeffizienten zu geben.

Im unteren Teil von Tabelle 3.1 sind die p-Werte für die zwei Gruppen aus der DAPHNet-Studie (Gesund und Apnoe/Insomnia) zu sehen. Sie bestätigen die Beobachtungen bezüglich der Abbildung 3.5, es sind kaum signifikante Unterschiede bei der Phasensynchronisation zwischen Apnoe-Patienten und gesunder Kontrollgruppe vorzufinden. Lediglich im σ - und β -Band der Wach-Phase und im δ_2 - und θ -Band im REM-Schlaf ergeben sich p-Werte, die kleiner sind als das gewählte Signifikanzniveau von 0.05.

Aufgrund der signifikanten Unterschiede, die im REM-Schlaf und θ -Band bei den Parkinson-Patienten gefunden wurden, ist dieses Schlafstadium beziehungsweise Frequenzband Ausgang für Korrelationsuntersuchungen. Zum einen wurde bei 180 gesunden Probanden aus der SIESTA-Studie die Korrelation zwischen dem Alter und γ im θ -Band im REM-Schlaf analysiert, und zum anderen bei 50 Apnoe-Patienten aus der SIESTA-Studie die Korrelation zwischen Alter und γ sowie AHI und γ , ebenfalls im θ -Band des REM-Schlafes. AHI steht dabei für Apnoe-Hypopnoe-Index und ist ein Marker mit dem sich die Schwere eines Schlafapnoe-Syndroms charakterisieren lässt. Bei den Untersuchungen wurde weder eine signifikante Korrelation zwischen Alter und γ noch zwischen AHI und γ gefunden. Eine Korrelation gilt für medizinische Daten als signifikant, falls der Wert des Korrelationskoeffizienten größer als 0.25 ist. Die Ergebnisse für die Korrelationsuntersuchungen sind noch einmal in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

p-Werte	δ_1	δ_2	θ	α	σ	β
Wach	0.003	0.007	0.005	0.089	0.119	0.037
Leicht	0.047	0.038	0.019	0.078	0.038	0.233
Tief	0.323	0.159	0.058	0.003	0.068	0.781
REM	0.007	0.009	0.005	0.015	0.105	0.223
p-Werte	δ_1	δ_2	θ	α	σ	β
Wach	0.564	0.798	0.930	0.054	0.009	0.019
Leicht	0.072	0.091	0.299	0.488	0.766	0.119
Tief	0.560	0.552	0.850	0.432	0.973	0.029
REM	0.111	0.045	0.018	0.270	0.348	0.835

Tabelle 3.1: p-Werte für die Phasensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre. **OBEN:** Ergebnisse für den t-Test zwischen gesunden Probanden und Parkinson-Patienten. **UNTEN:** Ergebnisse für den t-Test zwischen gesunden Probanden und Apnoe/Insomnia-Patienten

Korrelationskoeffizient	Alter - γ	AHI - γ
Gesund	0.15	-
Apnoe	0.04	0.18

Tabelle 3.2: Korrelationskoeffizienten für die Korrelationsuntersuchungen zwischen Alter und γ bzw. AHI und γ . Die Korrelation gilt als signifikant, falls der Koeffizient größer als 0.25 ist.

3.2 Amplituden- und Frequenzsynchronisation

Neben der Phasensynchronisation wurde in dieser Arbeit auch die Synchronisation der momentanen Amplituden und Frequenzen berechnet, wie es bereits in Abschnitt 2.3.1 erläutert wurde. Auch bei dieser Methode wurde der Synchronisationskoeffizient γ in 30-Sekunden Abschnitten berechnet und anschließend diese Werte über die entsprechenden Schlafstadien gemittelt.

3.2.1 Amplitudensynchronisation

Abbildung 3.7 zeigt die Ergebnisse für die Amplitudensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre. Wie schon bei der Phasensynchronisation ist eine Frequenzabhängigkeit in allen Schlafstadien zu erkennen, mit der stärksten Synchronisation in den δ -Bändern und der Schwächsten im β -Band. Bei den gesunden Probanden ist der Synchronisationsindex des δ_1 -Frequenzbandes in allen Schlafstadien, bis auf den REM-Schlaf, der stärkste Koeffizient. Bei den Parkinson-Patienten hingegen ist auch in der REM-Phase die Synchronisation für das δ_1 -Band am größten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist der δ_1 -Koeffizient aber nicht merklich größer geworden, sondern die Synchronisation im δ_2 -Band ist bei den Parkinson-Patienten im REM-Schlaf schwächer. Ein Merkmal, das bei beiden Gruppen auszumachen ist, sind die größeren Synchronisationsindizes für das σ -Band im Leicht- und Tiefschlaf.

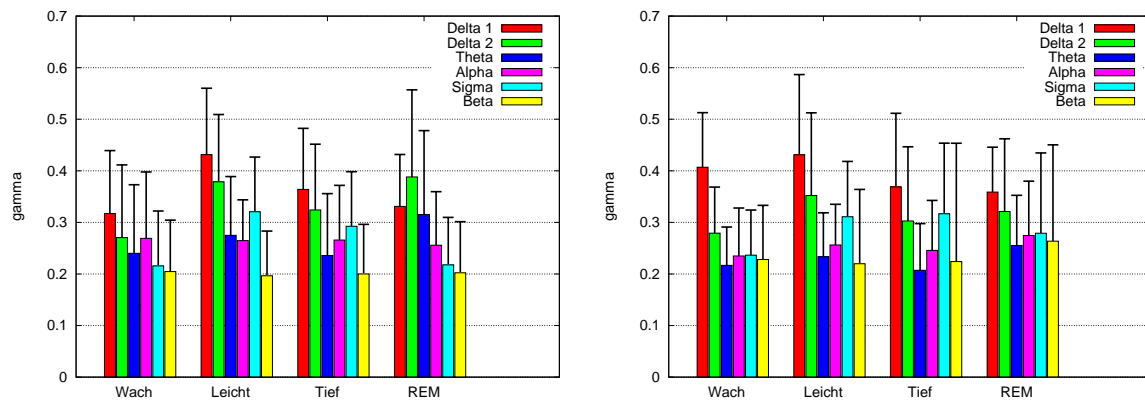


Abbildung 3.7: Amplitudensynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1)

LINKS: Synchronisation für gesunde Probanden der SIESTA-Studie

RECHTS: Synchronisationswerte für die Parkinson-Patienten

3.2.2 Frequenzsynchronisation

Bei der Frequenzsynchronisation gibt es sowohl bei der links-rechts Synchronisation, als auch bei der Synchronisation zwischen zentralem und hinterem Teil der linken Hemisphäre eine Frequenzabhängigkeit, wie sie schon bei der Phasen- und Amplitudensynchronisation zu beobachten war (Abbildung 3.8). Es treten aber weder Schlafstadienunterschiede noch Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen und den Parkinson- bzw. Apnoe-Patienten auf.

3.2.3 Synchronisationsmatrizen

In Abschnitt 2.3.1 wurde bereits die Möglichkeit diskutiert, die Synchronisation zwischen Frequenzen und Amplituden verschiedener Frequenzbänder zu berechnen. Dies wurde hier durchgeführt, es stellte sich jedoch das Problem der übersichtlichen Darstellung der Synchronisationsergebnisse. Von den drei EEG-Kanälen lassen sich jeweils sechs Signale für die momentanen Amplituden bzw. momentanen Frequenzen unterschiedlicher Frequenzbänder extrahieren. Insgesamt ergeben sich so 36 Signale. Daraus resultieren 630 möglichen Kombinationen um einen Synchronisationsindex zu berechnen. Um eine übersichtliche Darstellung zu erhalten, wurde eine Visualisierung in Form von farbigen Matrizen gewählt, bei denen jede Zeile und jede Spalte eines der 36 erhaltenen Signale repräsentiert. Die Farbcodierung geht von blau ($\gamma = 0.0$) über grün, gelb, orange bis rot ($\gamma \geq 0.50$). Abbildungen 3.9 bis 3.14 zeigen solche Synchronisationsmatrizen. Die sechs nebeneinanderliegenden Spalten und Zeilen stehen für jeweils ein Frequenzband und sind entsprechend mit Bezeichnungen von δ_1 bis β beschriftet. Die unterschiedlichen EEG-Ableitungen sind durch die „Feinstruktur“ gegeben. Sie sind in den 3×3 Blöcken eines Frequenzbandes sowohl von links nach rechts als auch von oben nach unten in folgender Reihenfolge angeordnet:

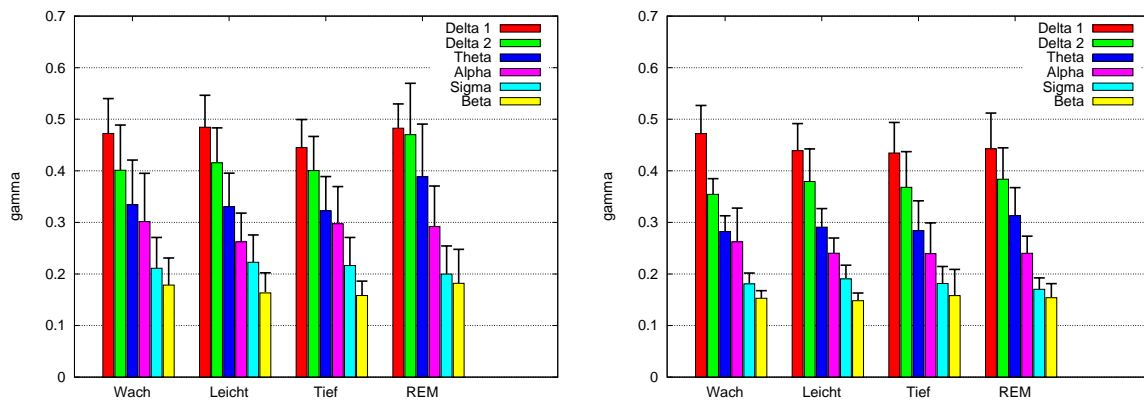


Abbildung 3.8: Frequenzsynchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1)

LINKS: Synchronisation für gesunde Probanden der SIESTA-Studie

RECHTS: Synchronisationswerte für die Parkinson-Patienten

- O1-M2 (Hinten links)
- C3-M2 (Zentral links)
- C4-M1 (Zentral rechts)

Die Matrizen sind zudem asymmetrisch dargestellt. Dies erscheint zunächst unlogisch, da der Synchronisationskoeffizient invariant unter Vertauschung der beiden Signale ist, allerdings enthält diese Asymmetrie der Matrix die Information über die Phasendifferenz der beiden untersuchten Signale. Bei der Analyse wird in jedem 30-Sekunden-Abschnitt entschieden, ob die berechnete Phasendifferenz eher bei Null ($-\frac{\pi}{2} < \Delta\varphi \leq \frac{\pi}{2}$) oder eher bei $\pm\pi$ ($\Delta\varphi \leq -\frac{\pi}{2}$ und $\frac{\pi}{2} < \Delta\varphi$) liegt. Die Abschnitte mit Phasendifferenz Null werden als Synchronisation, solche Abschnitte mit Phasendifferenz $\pm\pi$ als Antisynchronisation bezeichnet. In der Matrix in Abbildung 3.9 ist die Synchronisation in der rechten oberen Hälfte der gesamten Matrix dargestellt (in den Abbildungen die rechte obere Hälfte von (a) und (d) sowie Teilbild (c)). Die Abschnitte mit Antisynchronisation sind in der linken unteren Hälfte der Matrix dargestellt. Tritt beispielsweise rechts der Hauptdiagonalen eine hervortretende Struktur auf, so bedeutet dies eine positive Modulation, sprich ein Anstieg des ersten Signals geht mit einem Anstieg des zweiten Signals einher und ein Abfall des ersten Signals geschieht gleichzeitig mit einem Abfall des zweiten Signals. Ein großer Wert auf der Antisynchronisationsseite bedeutet hingegen, dass ein Anstieg im ersten Signal gleichzeitig mit einem Abfall des zweiten Signals auftritt und umgekehrt, die Signale modulieren sich negativ.

Untersucht man die grundsätzliche Struktur und Schlafstadienabhängigkeit der Matrizen, so können folgende Beobachtungen gemacht werden: Die Synchronisation der EEG-Amplituden der einzelnen Bänder untereinander ist in den Abbildungen (a) dargestellt. Aus Darstellungsgründen wurden in diesem Quadranten die Werte rechts der Diagonalen (Synchronisation) mit $\frac{1}{2}$, die Werte links davon (Antisynchronisation) mit 4 multipli-

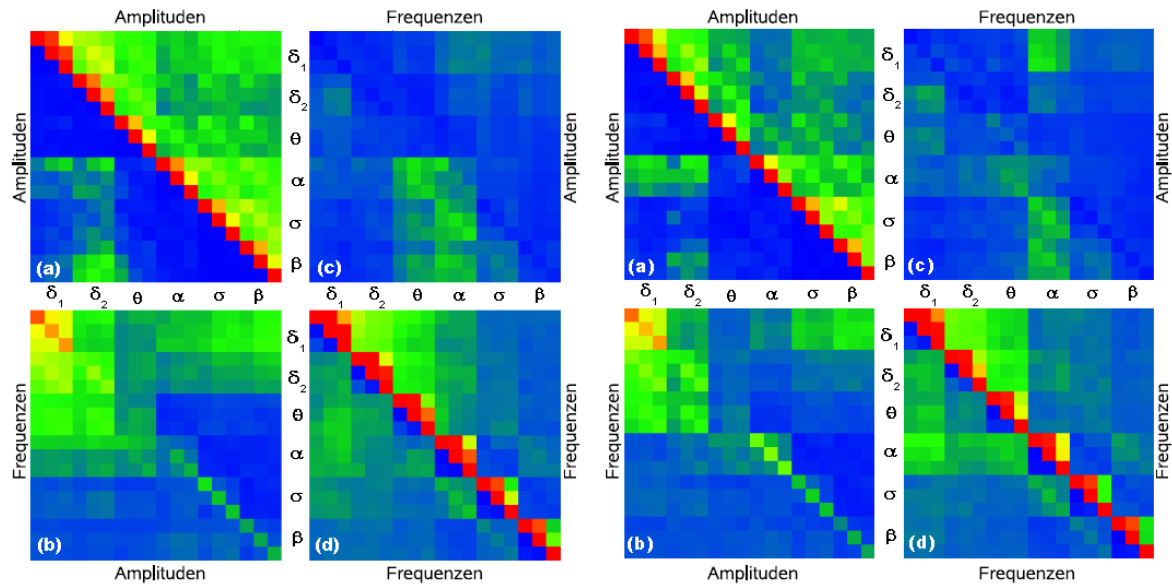


Abbildung 3.9: Synchronisationsmatrizen im Wachzustand aus der SIESTA-Studie.

LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.

RECHTS: Gemittelt über die Parkinson-Patienten.

ziert. Auf der Synchronisationsseite erkennt man sowohl bei den Amplituden der niederfrequenten Bänder (δ_1 und δ_2) als auch im hochfrequenten Bereich (σ - und β -Band) erhöhte Synchronisationswerte. Dies bedeutet, dass die Amplituden der tiefen Frequenzen häufig synchron zunehmen ebenso wie die Amplituden der hohen Frequenzen. Am stärksten ausgeprägt ist die positive Modulation zwischen den unterschiedlichen Amplituden im Wachzustand (Abbildung 3.9) und verschwindet fast im Tiefschlaf (Abbildung 3.11). Auffällig auf der Antisynchronisationsseite der Amplituden ist eine Kopplung zwischen dem δ -Band und der hinteren Ableitung des θ - bzw. α -Bandes. Diese Kopplung ist im Leichtschlaf vorhanden und im Tiefschlaf am stärksten.

In den Teilabbildungen (d) ist zu sehen, inwieweit sich die Frequenzen verschiedener Ableitungen und Bänder synchron oder antisynchron verhalten. Besonders im Wachzustand fällt eine positive Modulation des α - und β -Bandes auf. Das heißt, eine ansteigende α -Frequenz bewirkt auch einen Anstieg der β -Frequenz. Ansonsten gibt es hier keine schlafstadientypischen Unterschiede.

Die Teile (b) der Abbildungen zeigen die Antisynchronisation zwischen Frequenzen und Amplituden aller Frequenzbänder. Das einzige hervortretende Muster ist die Hauptdiagonale, die ein $1/f$ -Verhalten (niedrigere Amplitude mit höherer Frequenz) andeutet. Das heißt in der selben Ableitung tritt meist gleichzeitig eine Abnahme der Amplitude auf, wenn sich die Frequenz erhöht.

Die Abbildungen (c) zeigen schließlich die positive Kopplung von Amplitude und Frequenz. Herausragende Strukturen sind hier die Kopplungen zwischen der α -Frequenz und δ - bzw. σ -Amplitude.

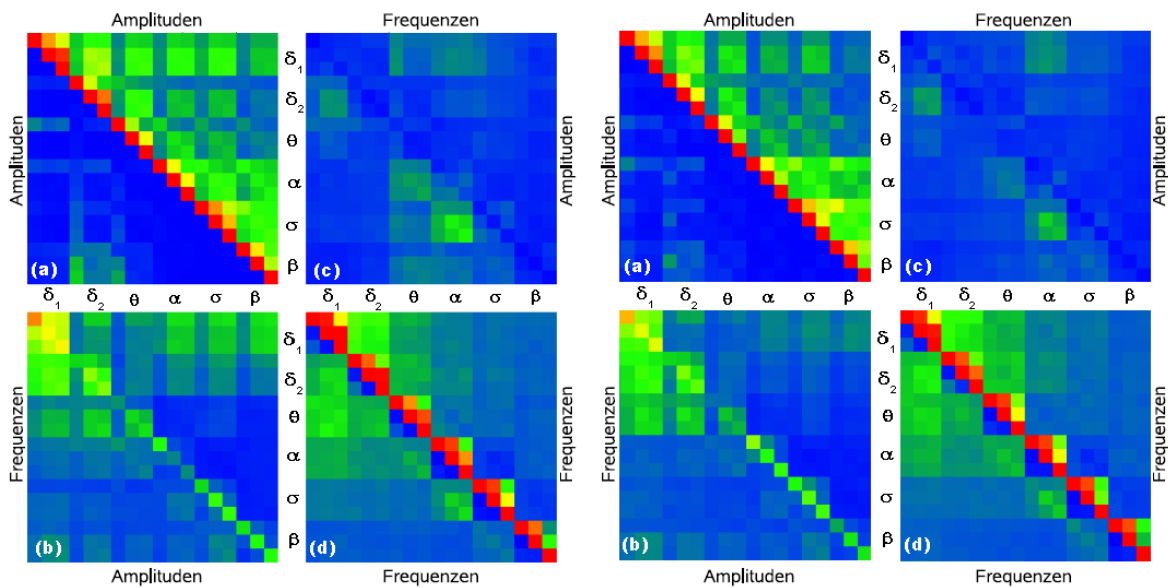


Abbildung 3.10: Synchronisationsmatrizen im Leichtschlaf aus der SIESTA-Studie.

LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.

RECHTS: Gemittelt über die Parkinson-Patienten.

3.2.4 Kreuzmodulation bei Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten

So wie schon in Abschnitt 3.1.2 die Phasensynchronisation bei Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten untersucht wurde, sollen nun hier die Unterschiede zwischen den Patienten und ihren jeweiligen Kontrollgruppen bezüglich der Amplituden- und Frequenzkreuzmodulation analysiert werden. Vergleicht man zunächst die Parkinson-Patienten mit den gesunden Probanden aus der SIESTA-Studie (Abbildungen 3.9 bis 3.12), so erkennt man allgemein eine große Ähnlichkeit zwischen der Matrizen der beiden Gruppen. In der Wachphase (Abbildung 3.9) zeigt sich, dass die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene positive Modulation zwischen δ_1 -Amplituden und α -Frequenzen bei den Parkinson-Patienten stärker ausgeprägt ist. Dagegen ist sie zwischen σ -/ β -Amplituden und θ -Frequenz bei den Parkinson-Patienten schwächer. Ebenso ist bei den Parkinson-Patienten die δ - α -Antisynchronisation der Amplituden größer. Im Quadranten (b) der Matrix der gesunden Probanden kann man eine negative Modulation zwischen θ -Amplitude und niedrigen Frequenzen (δ_1 bis α), sowie zwischen α -Frequenz und Amplituden aus niederfrequenten Bändern (δ_1 bis θ) beobachten. Bei Parkinson-Patienten sind diese Strukturen nicht vorzufinden.

Beim Leichtschlaf (Abbildung 3.10) findet man bei den Parkinson-Patienten nach wie vor eine Synchronisation der δ_1 -Amplituden und α -Frequenzen, die allerdings im Vergleich zur Wachphase schwächer ausgeprägt ist. Zusätzlich ist sowohl die positive Modulation der δ_1 - und α -/ σ -/ β -Amplituden als auch die negative Modulation zwischen δ_1 -Frequenz und α -/ σ -/ β -Amplituden schwächer als bei den gesunden Probanden. Dieser Unterschied trifft besonders für die zentralen Ableitungen (C3-M2 und C4-M1) zu.

Im Tiefschlaf (Abbildung 3.11) sind die Differenzen besonders im Quadranten (a) aufzufinden. Dort ist zum einen die Synchronisation der Amplituden in den höherfrequenten

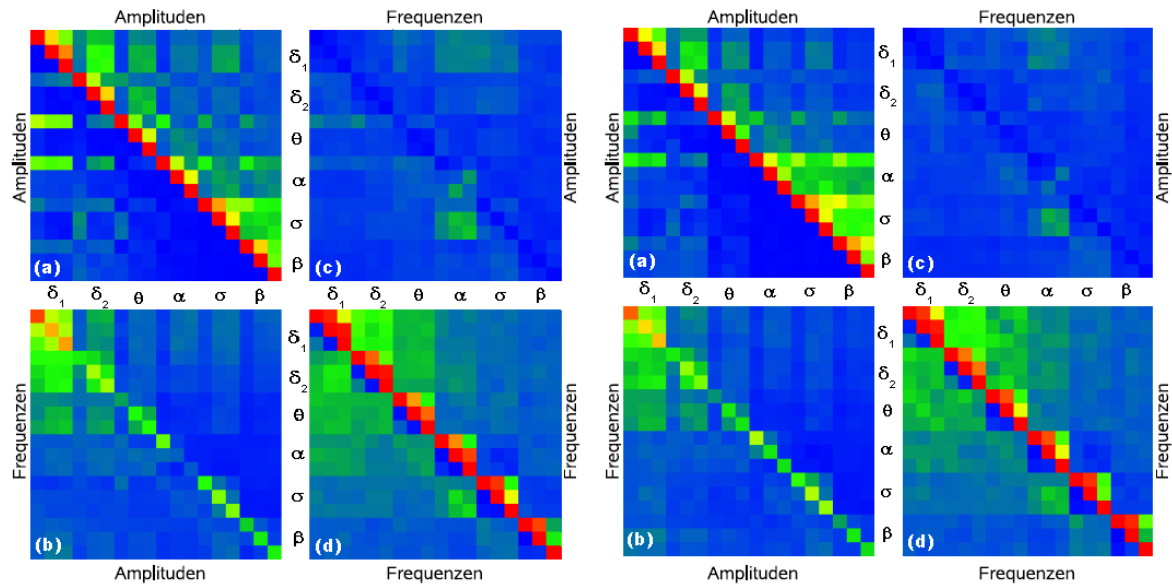


Abbildung 3.11: Synchronisationsmatrizen im Tiefschlaf aus der SIESTA-Studie.

LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.

RECHTS: Gemittelt über die Parkinson-Patienten.

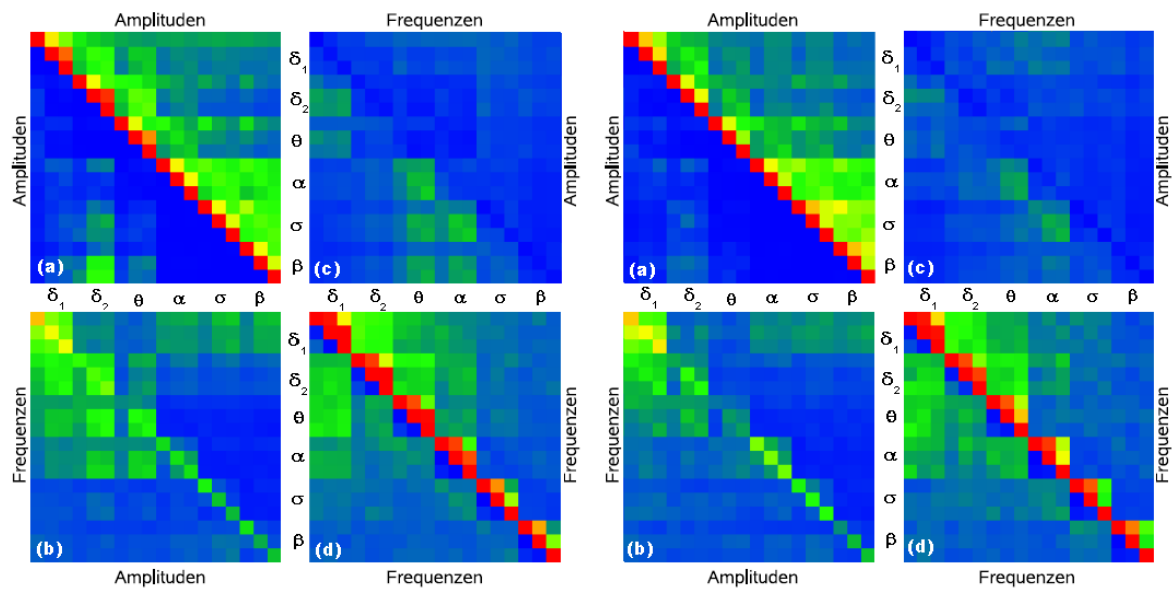


Abbildung 3.12: Synchronisationsmatrizen in der REM-Phase aus der SIESTA-Studie.

LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.

RECHTS: Gemittelt über die Parkinson-Patienten.

Bändern (α und σ) bei den Parkinson-Patienten stärker. Zum anderen ist die Antisynchronisation bei den Parkinson-Patienten zwischen δ_1 - und θ -/ α -Amplituden in der okzipital Ableitung (O1-M2) schwächer, im θ -Band ist sie in den zentralen Ableitungen stärker.

Beim REM-Schlaf (Abbildung 3.12) finden sich die Unterschiede auch überwiegend im Quadranten (a). Erneut ist die Synchronisation der Amplituden in den Bändern hoher Frequenzen (σ und β) bei den Parkinson-Patienten stärker. Ebenso wie in der Wachphase ist die positive Modulation von σ -/ β -Amplituden und θ -Frequenz bei den Parkinson-Patienten schwächer. Auch vergleichbar mit dem Wachzustand ist eine negative Modulation zwischen θ -Amplitude und niedrigen Frequenzen (δ_1 bis α) sowie zwischen α -Frequenz und Amplituden aus den niederfrequenten Bändern (δ_1 bis θ) bei den gesunden Probanden, die aber bei den Parkinson-Patienten nicht auftritt. Die in der Wachphase beobachtete positive Modulation zwischen δ_1 -Amplituden und α -Frequenzen ist nach einem schwächeren Vorkommen in Leicht- und Tiefschlaf im REM-Schlaf nun kaum noch vorhanden.

Bei den Apnoe-Patienten können nahezu die gleichen Strukturen, wie sie oben beschrieben wurden, beobachtet werden. Allerdings sind, wie bei der Betrachtung der Phasensynchronisation in Abschnitt 3.1.2, die Unterschiede zwischen Apnoe-Patienten und der Kontrollgruppe eher gering. Für die Amplituden ist im Leicht- und Tiefschlaf (Abbildung 3.13) wieder eine δ_1 - θ -/ α -Antisynchronisation in den okzipitalen Ableitungen zu erkennen, die bei den Apnoe-Patienten geringfügig stärker ist (Abbildung 3.13). Im REM-Schlaf (Abbildung 3.14) ist eine positive Kopplung für die σ - und β -Amplituden zu erkennen, die bei den Apnoe-Patienten etwas stärker ausgeprägt ist.

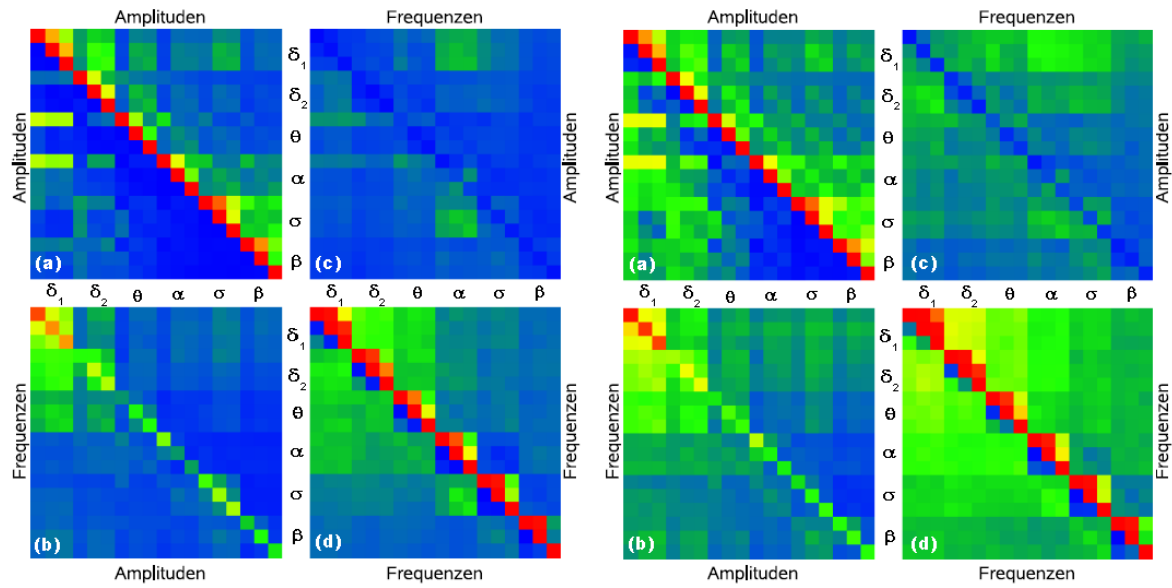


Abbildung 3.13: Synchronisationsmatrizen im Tiefschlaf aus der DAPHNet-Studie.
LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.
RECHTS: Gemittelt über die Apnoe-Patienten.

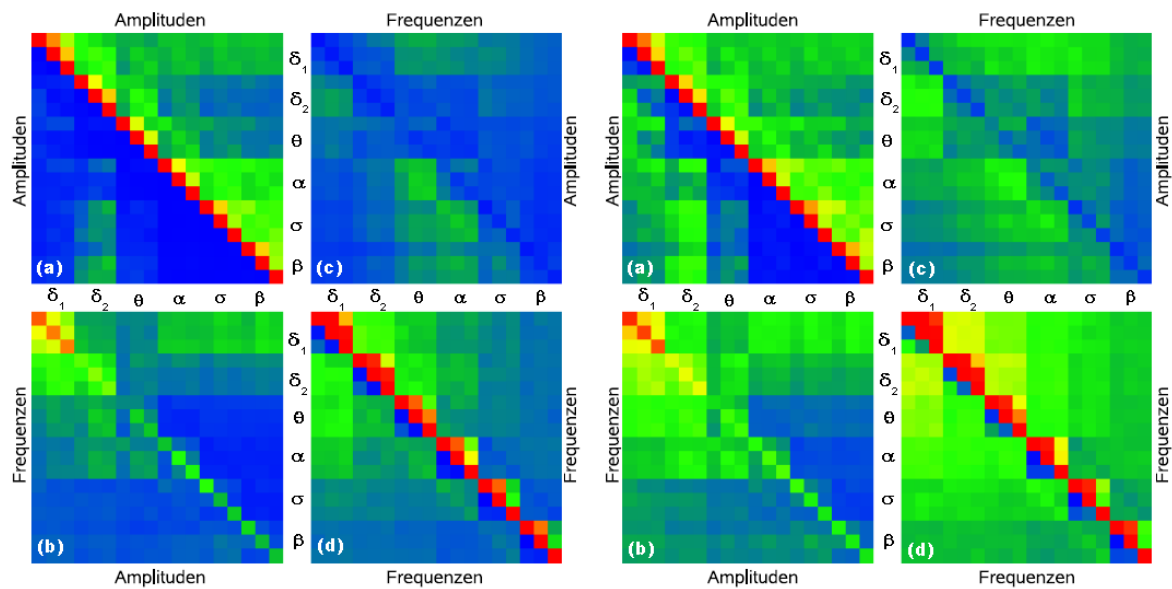


Abbildung 3.14: Synchronisationsmatrizen im REM-Schlaf aus der DAPHNet-Studie.
LINKS: Gemittelt über die gesunden Probanden.
RECHTS: Gemittelt über die Apnoe-Patienten.

4 Diskussion

4.1 Synchronisationsunterschiede bei Parkinson- und Schlafapnoe-Patienten

Für die Synchronisation zwischen rechter und linker Hemisphäre ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Morbus Parkinson. Allgemein ist die Phasensynchronisation bei den Parkinson-Patienten geringer. Mittels der t-Test-Untersuchung konnten die signifikantesten Differenzen im θ -Frequenzband und im REM-Schlaf ausgemacht werden. Bei der Betrachtung der zentralen und okzipitalen Ableitung wurden zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede über alle Schlafstadien und Frequenzbänder hinweg festgestellt. Lediglich im Tief- und REM-Schlaf ist die Synchronisation bei den Parkinson-Patienten im σ - und β -Band stärker. Frühere Untersuchungen [15] ergaben, dass es zwischen den verschiedenen Schlaflabors der SIESTA-Studie zum Teil erhebliche Unterschiede gibt, was den Synchronisationskoeffizienten betrifft (siehe dazu auch Tabelle 4.1). Die Synchronisation ist für Gesunde in Barcelona erheblich stärker als in Wien. Allerdings zeigt sich, dass innerhalb der Labore die γ -Werte für die Parkinson-Patienten immer signifikant geringer sind als für die gesunden Probanden. Eine wahrscheinliche Ursache dafür dürften die verschiedenen Messsysteme sein, welche in den Labors benutzt werden. Da sich allerdings in den beiden Gruppen (Parkinson-Patienten und Kontrollgruppe, age-matched) aus den beiden Labors jeweils 5 Probanden befinden, heben sich die Laborunterschiede heraus.

Bei den Apnoe-Patienten wurden kaum signifikante Unterschiede zu den gesunden Probanden gefunden. Dies gilt sowohl für die Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre, als auch für die Analyse zwischen zentraler und okzipitaler Elektrode. Da die Daten der Apnoe-Patienten und ihrer Kontrollgruppe aus der DAPHNet-Studie und damit nur aus dem Schlaflabor der Charité Berlin stammen, ergibt sich keine Notwendigkeit die Daten bezüglich der verwendeten Messsysteme zu untersuchen.

Labor	Gesunde	Parkinson
Wien N	0.26	0.18
Barcelona	0.43	0.25

Tabelle 4.1: Mittelwerte der Synchronisationsindizes für Links-Rechts-Synchronisation im Alpha-Band für verschiedene Schlaflabore. Aus [15]

4.2 Synchronisationsmatrizen

Auf allgemein beobachtete Strukturen in den Synchronisationsmatrizen, wie z.B. die schachbrettähnlichen Muster oder methodisch bedingte (Anti-)Synchronisation auf Grund der willkürlich gewählten Bandgrenzen der EEG-Bänder, soll hier nicht eingegangen werden, da dies sehr ausführlich in [12] und [15] behandelt wird. Stattdessen wird der Schwerpunkt der Betrachtung auf den Einfluss von Parkinson und Schlafapnoe auf die Frequenz- und Amplituden-Kreuzmodulation gelegt. Zusätzlich wurden analog zu Abschnitt 3.1.3 t-Tests für die Matrizen durchgeführt.

Einige Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden konnten bei der Amplituden-Amplituden (Anti-) Synchronisation (Quadranten (a)) festgestellt werden. Eine auffallende Struktur ist die δ_1 - und θ -/ α -Antisynchronisation in der okzipitalen Ableitung (O1-M2) im Tiefschlaf. Schlafphysiologisch ist diese negative Kopplung gut zu erklären, da zum Beispiel eine steigende Delta-Amplitude einen tiefer werdenden Schlaf bedeutet, und damit geht auch die Abnahme der Alpha-Amplitude einher. Bei den Parkinson-Patienten ist dieser Effekt nicht mehr so stark gegeben. Gleichzeitig geht dies mit einer positiven Modulation der Amplituden den höherfrequenten Bändern (α und σ) einher, die bei den Parkinson-Patienten stärker ausgeprägt ist (Abbildung 3.11). Letzteres ist auch noch im REM-Schlaf vorzufinden, allerdings konnte bei den t-Tests keine Signifikanz beobachtet werden.

Eine weitere interessante Beobachtung, die gemacht werden konnte, tritt nur im Wachzustand und im REM-Schlaf auf. Bei den gesunden Probanden gibt es in diesen beiden Stadien sowohl eine positive Kopplung zwischen σ -/ β -Amplituden und θ -Frequenz, als auch eine negative Kopplung für die θ -Amplitude und niedrige Frequenzen (δ_1 bis α) sowie für die α -Frequenz und Amplituden aus den niederfrequenten Bändern (δ_1 bis θ). Bei den Parkinson-Patienten treten diesen Modulationen nur sehr schwach oder gar nicht auf. Interessant ist dies, da der REM-Schlaf, im Gegensatz zu den non-REM-Schlafphasen, einige Gemeinsamkeiten zur Wachphase hat, wie beispielsweise einen gesteigerten Puls und Blutdruck (siehe dazu Abschnitt 2.1.3). Das bedeutet, dass die beiden Schlafstadien nicht nur in der Frequenz- und Amplituden-Kreuzmodulation eine zusätzliche Gemeinsamkeit aufweisen, sondern die Parkinson-Krankheit in den beiden Stadien dieselben Effekte verursacht, deren Signifikanz durch t-Tests bestätigt werden konnte. Diese Betrachtung könnte als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen, um z.B. diese Ergebnisse als Diagnosemöglichkeit für Morbus Parkinson zu bestätigen oder zu verwerfen.

Bei der Analyse der Daten aus der DAPHNet-Studie (Apnoe-Patienten und Gesunde) sind nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden worden. Für die Apnoe-Patienten ergab sich sowohl eine etwas stärkere δ_1 - θ -/ α -Antisynchronisation als auch eine positive σ und β Kopplung bei den Amplituden. Signifikante Veränderungen in den Synchronisationsmatrizen, die die Apnoe-Patienten eindeutig sowohl von der Kontrollgruppe als auch von den Parkinson-Patienten unterschieden hätten, wurden nicht gefunden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Zu Beginn der Arbeit ist die Synchronisation der verschiedenen EEG-Komponenten betrachtet worden. Dazu wurde zunächst die Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen des jeweils gleichen Frequenzbandes untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre frequenzabhängig, die Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Gehirns dahingegen frequenzbandunabhängig ist. Bei der Untersuchung von verschiedenen Patientengruppen ergab sich für Parkinson-Patienten ein signifikant schwächerer Wert für die Synchronisationskoeffizienten über alle Schlafstadien und Frequenzbänder hinweg. Für die Schlafapnoe-Patienten wurden derartig signifikante Ergebnisse nicht gefunden. Diese Resultate sind durch Signifikanztests bestätigt worden. Das Problem, dass die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten aus der SIESTA-Studie (Parkinson) zwischen den einzelnen Labors sehr verschieden sind, konnte durch die Tatsache gelöst werden, dass die Gruppe der Parkinson-Patienten und die Kontrollgruppe nicht nur age-matched sondern auch Labor-matched ist und sich die Laborunterschiede herausheben.

Eine Erweiterung dieser Methode ermöglichte die Berechnung der Synchronisation von momentaner Frequenz und momentaner Amplitude. Für die Synchronisationsanalysen zwischen verschiedenen Frequenzbändern wurde zur besseren Übersichtlichkeit eine Matrixdarstellung der Synchronisationskoeffizienten eingeführt, die gleichzeitig eine Unterscheidung zwischen positiver und negativer Modulation, eine räumliche Information über die verschiedenen Ableitungen und alle sechs Frequenzbänder enthält. Die gefundenen Strukturen in den Synchronisationsmatrizen bestätigen die Ergebnisse, die bei älteren Untersuchungen anderer EEG-Daten gefunden wurden [12]. Beim Vergleich von Apnoe-Patienten mit einer Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in den Strukturen der Matrizen entdeckt werden.

In den sich vom physiologischen Standpunkt aus eher ähnelnden Stadien Wach und REM-Schlaf konnten einige charakteristische Merkmale ausgemacht werden, die sie von den anderen Stadien des non-REM-Schlafes unterscheiden. Die Analyse von EEG-Daten von Parkinson-Patienten ergab, dass bei ihnen gerade diese Merkmale nicht mehr vorzufinden sind. Außerdem wurden auch in Leicht- und Tiefschlaf signifikante Abweichungen zwischen den gesunden Probanden und Parkinson-Patienten gefunden. Dieses Thema ist sicherlich ein interessanter Ausgangspunkt für weiterführende Untersuchungen. So könnte beispielsweise durch die Betrachtung von anderen Patientengruppen aus der SIESTA-Studie (Depression, Angstzustände) analysiert werden, ob die gefundenen Merkmale bei den Parkinson-Patienten ausreichen, um sie für diagnostische Aussagen in Betracht zu ziehen.

Natürlich beschränken sich die Einsatzmöglichkeiten dieser Methoden nicht auf EEG-Signale. Es könnte zum Beispiel die Modulation in Atem-, EKG- oder Blutdrucksigna-

len, die in der SIESTA- und DAPHNet-Studie vorhanden sind, untersucht werden und wieder zwischen verschiedenen Krankheiten unterschieden werden. Als weiteres Einsatzgebiet würden sich Beschleunigungssensordaten von Parkinson-Patienten anbieten, die auf mögliche Zusammenhänge zwischen Tremor- und Rigor-Phasen hin untersucht werden können.

Literaturverzeichnis

- [1] R. Klinke, H.-C. Pape, S. Silbernagl: *Lehrbuch der Physiologie, Kapitel 5*. Thieme, 2005.
- [2] H. Jasper. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1957.
- [3] K. Meyer-Waarden: *Bioelektrische Signale und ihre Ableitverfahren*. Schattauer, 1985.
- [4] R. Klinke, H.-C. Pape, S. Silbernagl: *Lehrbuch der Physiologie, Kapitel 29*. Thieme, 2005.
- [5] A. Rechtschaffen, A. Kales: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. National Institute of Health Publications 204, US Government Printing Office, 1968.
- [6] D. Erlacher. Das Training im luziden Traum. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge*, 2005.
- [7] R. H. Shumway, D. S. Stoffer: *Time Series Analysis and its application*. Springer, 2000.
- [8] S. Wong: *Computational Methods in Physics and Engineering*. World Scientific, 2003.
- [9] D. Hilbert: *Grundzüge einer allgemeinen Theorie der linearen Integralgleichungen*. Teubner, 1912.
- [10] M. Johansson: *The Hilbert transform*. Master-Thesis, Universität Växjö, 1999.
- [11] J. Kurths, A. Pikovsky, M. Rosenblum: *Synchronisation. A universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge University Press, 2001.
- [12] F. Gans, A. Y. Schumann, J. W. Kantelhardt, T. Penzel und I. Fietze. Cross-modulated amplitudes and frequencies characterize interacting components in complex systems. *Physical Review Letters*, 102, 098701 (2009).
- [13] *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications*. American Academy for sleep medicine, 2007.
- [14] A. Bunde, S. Havlin, J. Kantelhardt, T. Penzel, J. Peter, und K. Voigt. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Physical Review Letters*, 85:3736-3739, 2000.

- [15] F. Gans: *Korrelations- und Synchronisationsanalyse polysomnographischer Messdaten mit Methoden der statistischen Physik*. Diplomarbeit, Universität Halle-Wittenberg, 2008.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Kantelhardt für die Möglichkeit an diesem interessanten Thema zu arbeiten, wie auch für seine engagierte Betreuung und stete Verfügbarkeit für Nachfragen oder Diskussionen. Außerdem danke ich Aicko Schumann für seine Unterstützung und Tips bei Linux- und C-Problemen, sowie seine Bereitschaft, die Arbeit als Zweitgutachter zu betreuen. Prof. Penzel möchte ich danken für seine nützlichen Hinweise zu den EEG-Daten und zur physiologischen Interpretation der Ergebnisse.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Kommilitonen Matthias Geilhufe, Christian Herschbach und Alexander Schindler für die vielen interessanten und anregenden Gespräche und Diskussionen.

Erklärung der Selbstständigkeit

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die Zitate deutlich kenntlich gemacht zu haben.

Halle(Saale), den 29. Juli 2009

Kilian Stumpf

