Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Diplomarbeit

Korrelations- und Synchronisationsanalyse polysomnographischer Messdaten mit Methoden der statistischen Physik

Fabian Gans

2. Oktober 2008

Inhaltsverzeichnis

1		5					
2	Grundlagen und Methoden						
	2.1	Medizi	inische Grundlagen	9			
		2.1.1	Das menschliche EEG - Entstehung und Messung	9			
		2.1.2	Typische EEG-Muster	10			
		2.1.3	Schlaf und Schlafstadien	11			
		2.1.4	Schlafstörungen, Schlafapnoe und Morbus Parkinson	12			
	2.2	Zeitrei	henanalyse eines Messsignals	13			
		2.2.1	FFT-Frequenzfilter zur Differenzierung von EEG-Mustern	14			
		2.2.2	Hilbert-Transformation, momentane Phase und Amplitude	15			
		2.2.3	Momentane Frequenz	19			
		2.2.4	Autokorrelationsfunktion, kurz- und langreichweitige Korrela-				
			tionen	21			
		2.2.5	Centered Moving Average und Detrended Fluctuation Analysis	23			
	2.3	Zeitrei	henanalyse mehrerer Messsignale	27			
		2.3.1	Kreuzkorrelationsanalyse	27			
		2.3.2	Phasensynchronisationsanalyse	27			
		2.3.3	ICA zur Entkopplung linear überlagerter Messsignale	29			
	2.4	Neue I	Methoden	30			
		2.4.1	Phasensynchronisation der momentanen Amplitude und Fre-				
			quenz	31			
	2.5	Statist	sische Tests	33			
		2.5.1	Der t-Test für zwei unabhängige Stichproben	33			
		2.5.2	Receiver-Operator-Kurven	34			
	2.6	Die SI	ESTA-Studie	34			
3	Froe	hnisse		37			
Ŭ	3.1	Kurz-	und Langzeitkorrelationen	37			
	0.1	3.1.1	CMA-Kurven und Definition der Fitbereiche	37			
		3.1.2	Gemittelte CMA-Koeffizienten für gesunde Probanden	39			
		3.1.3	Signifikanztests zu Schlafstadienunterschieden	42			
		3.1.4	Alters-, Geschlechts- und Krankheitsabhängigkeit	45			
		3.1.5	Frequenz-CMA Gesunde Probanden	46			
		0.2.0					

		3.1.6	Überprüfung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse	47
	3.2	Phase	nsynchronisation	54
		3.2.1	Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen	54
		3.2.2	Alters- und Geschlechtsunterschiede	56
		3.2.3	Parkinson- und Schlafapnoepatienten	57
		3.2.4	Laborunterschiede der Synchronisationswerte	59
		3.2.5	Alpha-Beta-Synchronisation	60
	3.3	Ampli	tuden- und Frequenzsynchronisation	62
		3.3.1	Amplitudensynchronisation	62
		3.3.2	Frequenzsynchronisation	63
		3.3.3	Synchronisationsmatrizen	63
	3.4	ICA z	ur Untersuchung der Einflüsse linearer Signalüberlagerungen	72
4	Disk	ussion		77
	4.1	CMA-	Ergebnisse	77
	4.2	2 Synchronisationsergebnisse		78
		4.2.1	Zusammenhang von Alpha- und Betawellen	78
		4.2.2	Synchronisationsunterschiede bei Parkinson- und Schlafapno-	
			epatienten	78
		4.2.3	Interpretation der Synchronisationsmatrizen	79
		4.2.4	ICA-Ergebnisse	81
5	Zus	ammer	fassung und Ausblick	85

1 Einleitung

Unter komplexen Systemen versteht man physikalische, chemische, biologische oder soziologische Systeme mit einer komplexen Dynamik, die nicht allein durch die Betrachtung der Einzelteile der Systeme beschrieben oder verstanden werden kann. Die Teile sind entweder zu stark nichtlinear oder zu vielfältig miteinander gekoppelt, so dass eine Aufteilung des Systems dessen Dynamik grundlegend verändern würde. Ein typisches Merkmal komplexer Systeme ist auch die große Anzahl an Freiheitsgraden, denen nur eine geringe Anzahl an Erhaltungsgrößen gegenübersteht. Als Beispiele für komplexe Systeme können Elektronen in einem Festkörper, das Klimasystem der Erde oder auch ein biologischer Organismus genannt werden. Selbst in einem häufig als recht einfach betrachteten Organismus wie einem Einzeller läuft ständig eine Vielzahl an biochemischen Reaktionen, die sich zum Teil gegenseitig voraussetzen und auslösen. Hier spielen viele nichtlinear gekoppelte Prozesse zusammen, die von verschiedenen Genen und den danach konstruierten Proteinen gesteuert werden. Jedoch kann allein aus der Kenntnis der genetischen Information eines Einzellers noch lange nicht das Gesamtsystem verstanden werden, da die verschiedenen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten starken Einfluss auf das System nehmen.

Biologische Systeme sind jedoch nicht nur auf der biochemischen Ebene komplex. Auch das Zusammenspiel der Organe, deren Funktion und Wechselwirkung von der Physiologie beschrieben wird, zeigt Komplexität. Betrachtet man die Komponenten wie Herz, Lunge, Adersystem unabhängig vom autonomen Nervensystem, das diese Komponenten steuert, so versteht man zwar teilweise die Wirkungsweise dieser Komponenten, bestimmte Fluktuationen in deren Verhalten können aber nur durch Betrachtung der komplexen Wechselwirkung zwischen den Organen verstanden werden.

Ein externer Faktor, der Einfluss auf das autonome Nervensystem nimmt und somit dessen Dynamik mitbestimmt, ist das Gehirn. Es bildet somit einen Teil des Systems menschlicher Organismus, ist jedoch für sich genommen auch ein komplexes System. Das Gehirn besteht aus schätzungsweise 10¹¹ Nervenzellen, von denen jede im Schnitt mit 1000 anderen Neuronen verbunden ist. Die einzelnen Neurone wechselwirken also miteinander auf eine unüberschaubar vielfältige und komplexe Weise. Trotzdem kann das System Gehirn kollektives, geordnetes Verhalten seiner Bestandteile hervorbringen, das mit einer Messung von elektrischen Hirnpotenzialen nachgewiesen werden kann.

Dabei erweist sich der Schlaf als sehr gute Kondition zur Untersuchung solcher Po-

tenziale, da die Neurone im Schlaf nicht etwa inaktiv sind, sondern in verschiedenen Schlafstadien verschiedene Formen von Aktivität zeigen. So sind selbst im tiefsten Schlaf von Neuronenaktivität hervorgerufene Potenziale von großer Amplitude zu messen. Außerdem ist das Gehirn im Schlaf weitgehend frei von äußeren Einflüssen, so dass die ungestörte Dynamik des Systems beobachtet werden kann.

Das erste Kapitel der Diplomarbeit, in dem Grundlagen und Methoden erläutert werden, beginnt mit physiologischen Grundlagen, wie der Beschreibung des Schlafs und den dabei gemessenen Hirnpotenzialen. Darauf folgt eine Erklärung der mathematischen und physikalischen Methoden, die im Rahmen der Arbeit verwendet wurden. Schließlich wird die medizinische Studie beschrieben, bei der die hier ausgewerteten Daten gemessen wurden.

Eine Eigenschaft der Dynamik eines komplexen Systems ist, dass dessen zeitliche Entwicklung nicht nur vom momentanen Zustand abhängt, sondern auch von den vorangegangenen Ereignissen. So kann häufig ein "Gedächtnis" in der Dynamik des Systems gefunden werden. Gerade dieses Gedächtnis unterscheidet häufig eine "einfache" Dynamik, wie sie zum Beispiel in einfachen Bewegungsgleichungen in der Physik gefunden wird, von einer komplexen Dynamik, deren Verhalten sehr schwer vorherzusagen ist. Die Charakterisierung dieses Gedächtnisses in verschiedenen physiologischen Zuständen (Schlafstadien) ist Thema der ersten Hälfte im zweiten Kapitel dieser Arbeit, welches die Ergebnisse darstellt und methodisch diskutiert. Es wird untersucht, ob so genannte langreichweitige Korrelationen, die bereits in anderen physiologischen Signalen gefunden wurden, auch im vom Gehirn erzeugten EEG nachgewiesen werden können und das Gehirn somit als Quelle dieser Korrelationen in Frage kommt.

Ein zweiter Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Untersuchung der Wechselwirkung der einzelnen Bestandteile des komplexen Systems Gehirn. Damit sind hier nicht die einzelnen Neurone gemeint, sondern große Gruppen miteinander agierender Neurone, die sich einerseits durch ihre räumliche Trennung, andererseits durch die Frequenz der Rhythmen, die sie erzeugen, unterscheiden können. Dies wird im zweiten Teil des 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. Die Kenntnis der Wechselwirkung der Komponenten eines Systems ist Voraussetzung, um daraus ein mathematisches Modell zu erstellen, das die Dynamik des Systems modellieren kann.

Eine weitere Fragestellung, der im Rahmen der Diplomarbeit 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. Das Auftreten von geschlechts- oder altersspezifischen Unterschieden im Korrelations- oder Synchronisationsverhalten wurde systematisch untersucht.

Im dritten Kapitel werden die physiologischen Ergebnisse zusammengefasst und

deren weitere Relevanz diskutiert. Dies meint sowohl diagnostische Relevanz für Unterschiede zwischen gesunden und kranken Probandengruppen, als auch Relevanz für das Verständnis der Dynamik und die Modellierung des komplexen Systems. Abschließend werden eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit einem Ausblick sowie das Literaturverzeichnis gegeben.

2 Grundlagen und Methoden

2.1 Medizinische Grundlagen

2.1.1 Das menschliche EEG - Entstehung und Messung

Das lebende Gehirn erzeugt elektrische Potenziale, die mit Oberflächenelektroden gemessen werden können. Eine solche Messreihe der elektrischen Spannung in Abhängigkeit von der Zeit bezeichnet man als Elektroenzephalogramm (EEG). Die gemessenen Potenziale entstehen durch aktivierte kortikale Neurone, welche einen Spannungsabfall und somit einen Stromfluss im Extrazellulärraum hervorrufen. Das so erzeugte Potenzial einer einzigen neuronalen Zelle ist jedoch wegen der geringen transportierten Ladungsmenge und des geringen extrazellulären Widerstands viel zu klein, um an der Schädeloberfläche gemessen zu werden. Genügend starke Potenziale (im μV -Bereich) können nur bei synchroner Aktivität sehr vieler Neurone erzeugt und gemessen werden [11]. Dies ist einer der größten Nachteile des EEG, dass Summenpotenziale sehr vieler Neurone gemessen werden und dadurch nur eine geringe räumliche Auflösung (im cm-Bereich) erreicht werden kann. Da das EEG aus Summenaktionspotenzialen besteht, ist die Amplitude des EEG direkt mit der Synchronisation der einzelnen Neurone verknüpft. Je mehr Neurone synchron aktiv sind, desto größer wird das gemessene Summenpotential.

Die Vorteile des EEG liegen bei der sehr großen zeitlichen Auflösung (ms) sowie der einfachen technischen Realisierung und Handhabung. So ist das EEG zu einer wichtigen nichtinvasiven Standardmethode zur Messung der Hirnaktivität geworden. Die Platzierung der Elektroden auf dem Kopf erfolgt standardmäßig nach dem so genannten 10-20 System, das grob in Bild 2.1 dargestellt ist. Da die Schädelgröße bei jedem Menschen unterschiedlich ist, musste ein relatives System gefunden werden. Dabei denkt man sich eine Linie zwischen Nasion (über der Nase zwischen Augen) und Inion (am Hinterkopf) und nimmt die Länge dieser Linie als 100 Prozent an. Die erste Elektrode wird vom Nasion aus gesehen nach 10 Prozent der Linie platziert, die weiteren folgen dann in 20 Prozent Abständen. Zwischen der letzten Elektrode und dem Inion sind dann wieder 10 Prozent Abstand. In gleicher Weise erfolgt die Befestigung der Elektroden auf Linien zwischen dem linken und dem rechten Ohr.

Die Referenzelektroden werden für gewöhnlich an den kleinen Höckern hinter dem Ohr angebracht (M1 und M2). Früher war es noch üblich, die Masseelektroden an den Ohrläppchen anzubringen (alte Bezeichnung A1 und A2). Man unterscheidet



Abbildung 2.1: Elektrodenplatzierung nach dem 10-20 System, Bild aus [26]. Für diese Arbeit wurden die Ableitungen O1-M2, O2-M1, C4-M1, C3-M2, Fp1-M2 und Fp2-M1 (grün markiert) verwendet.

zwischen unipolaren Ableitungen (z.B. O1-M2), bei denen die Potenzialdifferenz direkt gegenüber einer Referenzelektrode gemessen wird, und bipolaren Ableitungen (z.B. O1-O2), bei denen die Potenzialdifferenz zwischen zwei Elektroden aufgezeichnet wird. Um diese Differenzen berechnen zu können, wurde zusätzlich noch die Ableitung M1-M2 zwischen den Masseelektroden aufgezeichnet.

2.1.2 Typische EEG-Muster

Zeichnet man das EEG eines ruhig sitzenden, entspannten Menschen und mit geschlossenen Augen auf, so sieht man meist ein wellenförmiges Signal mit einer Frequenz um 10 Hz, das als Alpha-Rhythmus bezeichnet wird [8,11]. Bei erhöhter Aufmerksamkeit, geöffneten Augen oder beim Lösen von Aufgaben stellt sich normalerweise ein so genannter Beta-Rhythmus mit 18-24Hz ein. Alpha- und Beta-Wellen werden häufig mit kognitiven, motorischen und sensorischen Gehirnfunktionen, vor allem dem Sehen, in Verbindung gebracht. Andere typische EEG-Muster finden sich im Schlaf mit langsameren Theta- (4-7 Hz) und Delta-Wellen (0.5-4 Hz). Dabei gilt grundsätzlich, dass bei EEG-Mustern mit niedrigen Frequenzen wie zum Beispiel der Delta-Rhythmus im Tiefschlaf, die Amplitude relativ groß ist, während die höheren Frequenzen eine kleinere Amplitude aufweisen. Eine hohe EEG-Amplitude bedeutet, dass sehr viele Neuronen parallel aktiviert sein müssen, das heißt bei den tiefen EEG-Frequenzen liegt auch eine hohe lokale Synchronisation der Neuronen vor. Je größer die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein eines Probanden sind, desto größer werden die sichtbaren Frequenzen und desto kleiner werden die Amplituden. Das heißt in diesen Zuständen verhalten sich die Neuronen eher asynchron und unabhängig voneinander.

Außer den periodischen EEG-Mustern, die über einen längeren Zeitraum beobachtet werden können, gibt es auch nicht periodische EEG-Ereignisse. Die wichtigsten sind dabei punktförmige K-Komplexe und quasiperiodische Schlafspindeln. Schlafspindeln haben typischerweise eine Frequenz von 12-16 Hz und sehen, wie der Name schon sagt, im EEG durch ihr An- und Abschwellen "spindelförmig" aus. Ein K-Komplex hingegen ist ein kurzer spitzenartiger Anstieg und Abfall des EEG-Potenzials.

2.1.3 Schlaf und Schlafstadien

Die Analysen im Rahmen dieser Diplomarbeit beziehen sich auf Schlaf-EEGs. Zwar verbringen wir ca. ¹/³ unseres Lebens schlafend, wie schwierig eine genaue Definition des Schlafs ist, sieht man jedoch am besten an Formulierungen wie: "Schlaf ist definiert als ein schnell reversibler Zustand reduzierter Antwortbereitschaft auf Umgebungsreize und allgemein verminderter Interaktionen mit der Umwelt" [8]. Ein Problem ist, dass noch keine Begründung für die physiologische Notwendigkeit von Schlaf gegeben werden kann, obwohl bekannt ist, dass Schlaf bei allen Säugetieren existiert. Außerdem ist, wie wir im Folgenden sehen werden, der Schlaf ein sehr vielfältiges Phänomen, das in mehrere Phasen eingeteilt werden kann, bei deren Definition das EEG eine entscheidende Rolle spielt.

Schlaf kann in zwei Hauptphasen eingeteilt werden, REM-Schlaf (Rapid Eye Movemets) und non-REM Schlaf. Der non-REM Schlaf ist durch langsame EEG-Wellen (θ und δ) sowie hohe EEG-Amplituden gekennzeichnet. Der Muskeltonus ist reduziert, die parasympathische Aktivität dominierend. Blutdruck, Atem- und Herzschlagfrequenz sind dadurch gegenüber dem Wachzustand erniedrigt. Der non-REM Schlaf kann, wie von Rechtschaffen und Kales [1] vorgeschlagen, in 4 Phasen unterteilt werden, die sich nach der Tiefe des Schlafs unterscheiden. Es gibt zwei Leichtschlafphasen (I und II) sowie zwei Tiefschlafphasen (III und IV). Im Rahmen dieser Arbeit wurde meistens nur eine Unterteilung in Leichtschlaf und Tiefschlaf vorgenommen, dabei ist der Leichtschlaf vor allem durch das Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln charakterisiert. Der Tiefschlaf ist vor allem durch langsame Deltasowie Theta-Wellen geprägt. Im Tiefschlaf ist auch die Weckschwelle am größten und er ist notwendig für die physische Erholung.

Vom non-REM Schlaf zu unterscheiden ist der REM-Schlaf, der auch als paradoxer Schlaf bezeichnet wird. Dieses Schlafstadium ist durch erhöhte EEG-Aktivität sowie schnellere Atmung, erhöhte Herzfrequenz und gesteigerten Blutdruck gekennzeichnet. Am auffälligsten sind jedoch die schnellen periodischen Augenbewegungen, deren Muskelaktionspotenziale mit Augenelektroden abgeleitet werden können (Elektrookulogramm, EOG). Durch diese Augenbewegungen erhält der REM-Schlaf auch seinen Namen. Der Muskeltonus ist im REM-Schlaf fast Null (mit Ausnahme der Augen- und Atemmuskulatur). Weckt man eine Person aus dem REM-Schlaf, so wird sie mit hoher Wahrscheinlichkeit berichten, gerade geträumt zu haben, obwohl



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 [23])

Träume wahrscheinlich nicht ausschließlich im REM-Schlaf vorkommen. Man geht davon aus, dass REM-Schlaf vor allem für psychische Erholung von entscheidender Bedeutung ist.

Ein typischer Schlaf verläuft in Zyklen und ist in Abbildung 2.2 dargestellt. Nach dem Einschlafen erreicht der Schlafende Leichtschlaf und Tiefschlaf, danach kehrt er wieder in den Leichtschlaf zurück. Dann folgt die erste REM-Schlafphase. Diese Abfolge wiederholt sich in einer Nacht drei- bis viermal, wobei gegen Ende der Nacht die REM-Phasen länger und die Tiefschlafphasen immer kürzer werden. Ein idealisiertes Hypnogramm, das die Schlafstruktur eines gesunden Menschen zeigt, ist in Abbildung 2.2 dargestellt. Weitere Informationen zu Schlaf und zur Schlafdatenerfassung im Schlaflabor findet man zum Beispiel in [14, 40]

2.1.4 Schlafstörungen, Schlafapnoe und Morbus Parkinson

Neben der physiologischen Erforschung des gesunden Schlafs gibt es seit etwa 25 Jahren eine Schlafmedizin, die sich mit Störungen des Schlafs sowie deren Therapie beschäftigt. Schlafstörungen sind kein seltenes Phänomen. Mindestens jeder Zehnte leidet gelegentlich oder immer unter Schlaf-Wach-Störungen. Die Schlaf-Wach-Störungen gliedern sich in drei Gruppen.

- Dyssomnien
- Parasomnien
- Schlafstörungen bei organischen und psychiatrischen Erkrankungen

Eine Dyssomnie ist eine Störung des eigentlichen Schlafs. Parasomnien sind Störungen, die mit dem Schlaf einhergehen, wie zum Beispiel Schlafwandeln, Alpträume oder nächtliches Zähneknirschen. Auch andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel Asthma bronchiale, Depression oder Morbus Parkinson können Schlafstörungen hervorrufen. Die Dyssomnien können wiederum in Insomnien, die Probleme beim Ein- und Durchschlafen bedeuten, und in Hypersomnien, eine vermehrte Einschlafneigung am Tage, oft verbunden mit ungewolltem Einschlafen zum Beispiel am Arbeitsplatz, eingeteilt werden.

Weit verbreitete Erkrankungen, die zu Schlafstörungen führen, sind obstruktives Schnarchen und obstruktive Schlafapnoe. Bei der obstruktiven Schlafapnoe führt eine Muskelfehlkoordination zu einem Ausbleiben des Luftflusses. Das Zwerchfell senkt sich, gleichzeitig, hält der Muskeltonus im oberen Hals die Atemwege nicht offen. Es entsteht ein Unterdruck im Thorax und die Luftzufuhr unterbleibt. Solche Apnoen dauern zwischen 10 Sekunden und bis zu zwei Minuten, meist werden sie durch eine Aufwachreaktion beendet, die auf Grund der gesunkenen Sauerstoffsättigung des Blutes wegen unzureichender Atmung hervorgerufen wird. Diese Aufwachreaktionen, auch Arousal genannt, verhindern ein Eintreten in tiefere Schlafstadien und somit einen erholsamen Schlaf. Apnoen können bis zu 600 mal pro Nacht auftreten. Hat ein Mensch im Schlaf mehr als zehn Apnoen pro Stunde wird von einer Schlafapnoe gesprochen.

Eine weitere Krankheit, die den Schlaf beeintrachtigen kann, ist Morbus Parkinson [4,7]. Diese neurologische Erkrankung, die von dem britischen Arzt James Parkinson das erste Mal beschrieben wurde, ist durch Bewegungsarmut, verlangsamte Bewegung, erhöhten Muskeltonus und durch regelmäßiges Zittern in Ruhe gekennzeichnet. Grund für diese Symptome ist das Absterben bestimmter dopaminerger (also Dopamin produzierender) Neurone. Dies führt unter anderem zu einem Mangel am endogenen Transmitter Dopamin. Dieser kann durch Zufuhr von L-Dopa, einer Vorstufe dieses Transmitters ausgeglichen und somit die Symptome zum größten Teil abgeschwächt werden. Dies beseitigt jedoch nicht die Ursache der Erkrankung, nämlich das Absterben der dopaminergen Neurone. Eine neurochirurgische Behandlungsmethode ist die tiefe Hirnstimulation durch das Implantieren eines so genannten Hirnschrittmachers. Dadurch können Parkinson-Symptome, die durch pathologische elektrische Impulse aus den betreffenden Hirnregionen verursacht werden, wirksam unterdrückt werden.

2.2 Zeitreihenanalyse eines Messsignals

In den folgenden Kapiteln sollen die im Rahmen der Diplomarbeit verwendeten Methoden der Zeitreihenanalyse [6] erläutert werden. Zunächst werden bekannte Methoden betrachtet, die sich auf nur ein Messsignal beziehen.

2.2.1 FFT-Frequenzfilter zur Differenzierung von EEG-Mustern

Wie im Abschnitt 2.1.2 beschrieben, werden unterschiedliche EEG-Muster nach ihren Frequenzen unterteilt. In der digitalen Signalverarbeitung sind die diskrete Fourier-Transformation (DFT) und die FFT (Fast Fourier Transformation) als schneller Algorithmus zu deren Implementierung zu Standardmethoden der Frequenzanalyse geworden. Beide sollen kurz beschrieben werden.

Hat man eine periodische Funktion f(x) im Intervall [0, a] gegeben, so kann die Funktion als Fourier-Reihe entwickelt werden:

$$f(x) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} c_n e^{i\frac{2\pi n}{a}x}.$$
(2.1)

Die Fourier-Koeffizienten c_n charakterisieren die Fourier-Reihe und werden durch die Projektion von f(x) auf das vollständige orthogonale Funktionensystem $e^{-i\frac{2\pi n}{a}x}$ berechnet:

$$c_n = \frac{1}{a} \int_0^a f(x) e^{-i\frac{2\pi n}{a}x} dx.$$
 (2.2)

Wenn f(x) reell ist, so gilt $c_n = c_{-n}$, das heißt das Spektrum ist symmetrisch, jedoch nicht reell. Der Betrag der einzelnen Koeffizienten $|c_n|$ entspricht dem Betrag der Projektion von f auf eine harmonische Funktion mit der Kreisfrequenz $\omega = \frac{2\pi n}{a}$. Das heißt, je größer der Betrag des Koeffizienten c_n ist, desto größer ist der Anteil der entsprechenden Frequenz in der Funktion.

Hat man ein zeitdiskretes Signal $x_k, k = 1 \dots N$ gegeben, das zum Beispiel Messwerten einer physikalischen Größe in zeitlich konstanten Abständen entspricht, so wird eine diskrete Variante der Fourier-Reihe benötigt. Ersetzen wir also zunächst das Integral zur Berechnung von c_n durch eine Summe, so erhält man:

$$c_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j e^{-i\frac{2\pi n}{N}j}.$$
(2.3)

Bleibt nur noch die Frage zu klären, wie viele Koeffizienten c_n für ein diskretes Signal berechnet werden müssen. Das gegebene Signal ist ein Vektor der Länge N. Nach der bisherigen Definition könnte man dazu jedoch unendlich viele Fourier-Koeffizienten ausrechnen, das heißt Hin- und Rücktransformation wären nicht eindeutig definiert. Betrachten wir also den Koeffizienten c_{N+k} , so sieht man durch die Periodizität der komplexen Exponentialfunktion, dass $c_{N+k} = c_k$. Hat man einen reellen Vektor gegeben, so nutzt man die Symmetrie des Spektrums aus, und es genügt, N/2 Koeffizienten zu berechnen, um die vollständige Information zu erhalten. Dies bestätigt auch das Nyqvistsche Abtasttheorem, das besagt, dass man zur Identifizierung einer Frequenz in einem Signal die Daten mindestens mit der doppelten Frequenz abtasten muss. Die Fourier-Reihe für ein diskretes Signal sieht also wie folgt aus:

$$x_j = \sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{1}{2}} c_n e^{i\frac{2\pi n}{N}j} \qquad j = 1...N,$$
(2.4)

Frequenzband	Frequenzbereich
δ_1	0, 5-2 Hz
δ_2	2-4 Hz
θ	$4-7~\mathrm{Hz}$
α	$7-11.5~\mathrm{Hz}$
σ	11.5 - 16 Hz
β	16-22 Hz

Tabelle 2.1: EEG-Bänder und zugehörige Bandpassfiltergrenzen (vgl. [8])

mit den in Gleichung (2.3) definierten c_n .

Doch wie kann man die Fourier-Transformation als Frequenzfilter benutzen? Betrachten wir dazu als Beispiel ein Signal, das mit einer Frequenz von 100Hz abgetastet wurde und aus 100 Messwerten besteht, also 1s lang ist. Aus diesem will man das Frequenzband von 7Hz bis 11Hz herausfiltern. Man berechnet die Fourier-Koeffizienten nach Gleichung (2.3) von $-\frac{N}{2}...\frac{N}{2}$, die symmetrisch sind. Der Fourier-Koeffizient c_n entspricht der Frequenz $\frac{n}{100}[Hz]$. Man belässt also nur die Koeffizienten c_7 bis c_{11} , sowie c_{-11} bis c_{-7} , alle anderen Koeffizienten werden gleich Null gesetzt. Nun berechnet man die neue Zeitreihe nach (2.4) und erhält das gefilterte Signal. Zur Filterung der EEG-Signale wurden jeweils Datensätze von 4096 Punkten verwendet (ca. 20s-Segmente), die sich um 512 Punkte überlappen, um störende Randeffekte zu vermeiden. Die zur Bandpassfilterung verwendeten Frequenzbereiche und somit die Definition der EEG-Frequenzbänder sind in Tabelle 2.2.1 dargestellt.

Zur numerischen Berechnung der diskreten Fourier-Transformation ist die Gleichung (2.3) jedoch nicht geeignet, da die Zahl der durchzuführenden komplexen Multiplikationen proportional zum Quadrat der Reihenlänge ist. Einen effektiveren Algorithmus zur Berechnung der DFT bietet der FFT-Algorithmus (schnelle Fourier Transformation), bei dem die Rechenzeit mit der Reihenlänge nur mit $N \log(N)$ anwächst. Eine Einschränkung ist hierbei, dass die Reihenlänge für den Algorithmus nur in Zweierpotenzen möglich ist, also zum Beispiel für Reihenlängen von 64, 128, 256... Punkten. Der FFT-Algorithmus ist jedoch nur eine andere Berechnungsmethode der Fourier-Transformation und ist für fast alle Programmiersprachen in Standardbibliotheken enthalten, deshalb wird auf eine genauere Erläuterung verzichtet. Der Algorithmus ist zum Beispiel ausführlich in [2,3] beschrieben.

2.2.2 Hilbert-Transformation, momentane Phase und Amplitude

Die Hilbert-Transformierte einer reellen Funktion ist definiert als

$$\hat{f}(y) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{f(x)}{x - y} dx,$$
(2.5)

wobei P. V. für die Berechnung des Cauchyschen Hauptwertintegrals steht, da der Integrand unter Umständen für x = y divergiert. Das bedeutet, sie ist die Faltung des ursprünglichen Signals mit der Funktion $\frac{1}{\pi y}$. Diese Faltung ist numerisch nur recht ineffektiv zu berechnen und benötigt vergleichsweise viel Rechenzeit. Daher lohnt es sich, den Faltungssatz

$$F(g * f) = F(g) \cdot F(f) \tag{2.6}$$

anzuwenden, wobei f und g streng genommen Funktionen mit kompaktem Träger sein müssen. F steht hier als Operator für die kontinuierliche Fourier-Transformation und * für die Faltungsoperation. Dies bedeutet also, dass man die Hilbert-Transformierte einer Funktion f auch berechnen kann, indem man zunächst die Fourier-Transformierte der Funktion bildet, diese mit der Fourier-Transformierten von $\frac{1}{\pi x}$ multipliziert und danach die inverse Fourier-Transformation anwendet, also

$$\hat{f} = F^{-1}\left(F(f) \cdot F\left(\frac{1}{\pi x}\right)\right).$$
(2.7)

Zusätzlich gilt, dass die Fourier-Transformation des Faltungskernes

$$F\left(\frac{1}{\pi x}\right)(\omega) = \begin{cases} -i & \text{für } \omega < 0\\ i & \text{für } \omega > 0 \end{cases}$$
(2.8)

Also müssen, um die Hilbert-Transformierte zu berechnen, lediglich die positiven Frequenzen mit i und die negativen Frequenzen mit -i multipliziert werden. Um zu verstehen, was die Hilbert-Transformation mit einer Funktion macht, betrachten wir eine beliebige diskrete Zeitreihe x_i in Fourier-Darstellung,

$$x_j = \sum_{k=-N/2}^{N/2-1} c_k e^{-2\pi i \frac{jk}{N}} \qquad j = 1...N$$
(2.9)

wobei c_k die Fourier-Koeffizienten zum Frequenzindex k sind. Multipliziert man nun jeden Fourier-Koeffizienten mit dem Faktor $i \cdot \text{sgn}(\mathbf{k})$ und beachtet dabei, dass $\pm i = e^{\pm i\frac{\pi}{2}}$, so erhält man

$$\hat{x}_j = \sum_{k=-N/2}^{-1} c_k e^{-2\pi i \frac{jk}{N} - \frac{i\pi}{2}} + \sum_{k=1}^{N/2-1} c_k e^{-2\pi i \frac{jk}{N} + \frac{i\pi}{2}}$$
(2.10)

Die Phasen der positiven Frequenzen verschieben sich also um $+\frac{\pi}{2}$, die der negativen Frequenzen um $-\frac{\pi}{2}$, also wird das Signal um eine Viertel Periode in positiver Zeitrichtung phasenverschoben. Betrachtet man zum Beispiel die Hilbert-Transformierte einer Cosinusfunktion, so erhält man eine Sinusfunktion. Mit der Hilbert-Transformierten berechnet man also den zugehörigen Imaginärteil zu einer reellen Funktion, damit diese analytisch wird. In der Physik wird dies ohnehin häufig getan, wenn zum Beispiel in der Mechanik oder Elektrotechnik sinusförmige Schwingungen reeller physikalischer Größen als komplexe Exponentialfunktionen dargestellt



Abbildung 2.3: Sinusfunktion (blau) und die dazugehörige Hilbert-Transformierte (grün). Die grüne Kurve ist um $\pi/2$ phasenverschoben. In rot ist die momentane Phase (nach Gleichung (2.12)) dargestellt. Die x-Achse ist eine Zeitachse, in y-Richtung sind Auslenkung und die Phase dargestellt.

werden. Der hier hinzugefügte Imaginärteil entspricht genau dem um $\frac{\pi}{2}$ phasenverschobenen Signal.

Welche Vorteile bietet nun die exponentielle Schreibweise durch das Hinzufügen eines Imaginärteils? Man kann zum Einen zu jedem Zeitpunkt die momentane Amplitude des Signals berechnen. Stellt man die Funktion $f(t) = a \cdot \sin(t)$ in komplexer Schreibweise dar $f(t) = a \cdot e^{it}$, so beträgt die Amplitude zu jedem Zeitpunkt

$$A(t) = \sqrt{\Re(f(t))^2 + \Im(f(t))^2}.$$
(2.11)

Somit ergibt sich für die Sinusfunktion $A(t) = \sqrt{a^2 \cdot \sin^2(x) + a^2 \cdot \cos^2(x)} = a$; die Amplitude ist, wie zu erwarten, konstant *a*. Genauso kann man für jedes andere Signal die momentane Amplitude mit Gleichung (2.11) berechnen, indem man mit der Hilbert-Transformation das Signal zu einer analytischen Funktion ergänzt und deren Betrag berechnet. Am besten funktioniert diese Methode für die bandpassgefilterten Daten, da der Oszillator eine recht eng definierte Frequenz hat und somit auch sinnvoll ein phasenverschobenes Signal definiert werden kann. Dies ist, neben den oben diskutierten physiologischen Aspekten, ein Grund, warum ein Bandpassfilter auf die Signale angewandt wurde.

Somit kann also mit Hilfe der Hilbert-Transformation die momentane Amplitude in jedem der oben definierten Frequenzbänder berechnet werden. Dazu wurde zunächst die FFT angewendet, um die Fourier-Koeffizienten zu berechnen. Die unerwünschten Frequenzen wurden Null gesetzt und zur Berechnung der Hilbert-Transformierten die restlichen Koeffizienten mit $isgn(\omega)$ multipliziert. Darauf folgte die Rücktransformation. So konnte in einem Zug der Bandpassfilter angewendet und die Hilbert-Transformierte nach 2.10 berechnet werden. Die überlappenden FFT-Fenster wurden gewählt, um Randeffekte wie Unstetigkeiten der Hilbert-Transformierten an den Fenstergrenzen zu vermeiden. Da sich die Amplituden des EEG auf sehr viel kleineren Zeitskalen ändern als das Originalsignal, wurden die Daten auf 40 Hz resampelt, das heißt bei einer ursprünglichen Abtastrate von 200 Hz wurde nur zu jedem fünften Messwert die momentane Amplitude berechnet. Dadurch wird Speicherplatz sowie Rechenzeit für die weitere Verarbeitung des Signals gespart. Bild 2.4 zeigt einen EEG-Abschnitt und die zugehörige rekonstruierte Alpha-Amplitude.

Eine weitere Information, die man aus der Hilbert-Transformierten berechnen kann, ist die momentane Phase, in der sich der Oszillator gerade befindet. Betrachten wir wieder den Oszillator $f(x) = a \cdot e^{ix}$, so lässt sich seine Phase leicht mit

$$\phi(t) = \arctan\left(\frac{\Im(f)}{\Re(f)}\right) \tag{2.12}$$

berechnen. So erhält man die momentane Phase des Oszillators zu jedem Zeitpunkt t wie im Bild 2.2.2 am Beispiel der Sinusfunktion dargestellt.



Abbildung 2.4: Links: 2 Sekunden-Ausschnitt aus einem Original-EEG, Ableitung O1-M2, Proband B000101, die Zeit ist in Sekunden angegeben, die Spannung in μV . Es ist ein deutlicher Alpha-Rhythmus zu erkennen. Rechts: Die rote Kurve zeigt das Alpha-bandpassgefilterte Signal, die grüne Kurve die zugehörige Hilbert-Transformierte und die blaue Kurve die momentane Amplitude

2.2.3 Momentane Frequenz

Ein weiteres Signal, das sich aus einem EEG ableiten lässt, ist die momentane Frequenz. Die Frequenz eines Oszillators gibt an, wie schnell sich seine momentane Phase mit der Zeit ändert, deshalb ist es sinnvoll, die momentane Frequenz als Ableitung der Phase nach der Zeit zu definieren. Im diskreten Fall eines digital aufgezeichneten EEG wäre das:

$$\omega_k = \frac{\varphi_k - \varphi_{k-1}}{\Delta t}.$$
(2.13)

Dabei ist φ_k die momentane Phase zur Zeit k, die nach Gleichung (2.12) berechnet wurde und Δt das Abtastintervall. Abbildung 2.5 zeigt die Rekonstruktion der momentanen Frequenz anhand eines Alpha-bandpassgefilterten EEG-Signals. Das Problem bei dieser Methode der Frequenzrekonstruktion ist, dass immer, wenn im Signal ein Phasensprung auftritt, die Differenzen der Phasen sehr groß werden und zum Teil das vordefinierte Frequenzband verlassen. 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. Abbildung 2.6 zeigt eine solche geglättete Kurve.



Abbildung 2.5: Die rote Kurve zeigt 2s eines bandpassgefilterten EEG-Signals, die grüne Kurve die dazugehörigen Phasen. Die blaue Kurve zeigt die daraus ermittelten momentanen Frequenzen, die bei Phasensprüngen zum Teil das Frequenzband (7-11.5Hz) verlassen. (Frequenz in Hz)



Abbildung 2.6: Die blaue Kurve zeigt das Frequenzsignal für einen 20s EEG-Ausschnitt für das Alpha-Frequenzband, die rote Kurve die durch den gleitenden Mittelwert geglättete Kurve. (Frequenz in Hz)

2.2.4 Autokorrelationsfunktion, kurz- und langreichweitige Korrelationen

In den vorigen Abschnitten wurden vor allem Methoden zur harmonischen Analyse eines Signals beschrieben, also solche, die sich auf bestimmte Schwingungen und Frequenzen in einem Signal beziehen. Ein anderer Ansatz ist die Korrelationsanalyse, die sich aus der statistischen Physik entwickelt hat und sich mit der Kohärenz von Zeitreihen beschäftigt [13].

Sei \hat{x}_k , k = 1...N, eine diskrete Zeitreihe, wobei die x_k Messwerte physikalischer Größen darstellen, die in äquidistanten Zeitintervallen gemessen wurden. Zunächst wird die Zeitreihe so umskaliert, dass der Mittelwert Null und die Standardwabeichung 1 beträgt.

$$x_k = \frac{\hat{x}_k - \mu_x}{\sigma_x} \quad \left(\text{mit} \quad \mu_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i, \quad \sigma_x^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu_x)^2 \right).$$
(2.14)

Dann ist die Autokorrelationsfunktion definiert als:

$$C(s) = \frac{1}{(N-s)} \sum_{i=1}^{N-s} (x_i)(x_{i+s}).$$
(2.15)

Es wird also der Erwartungswert zwischen dem Produkt aus dem Messwert zum Zeitpunkt k und dem um s Zeitschritte verschobenen Messwert berechnet. Das heißt, die Autokorrelationsfunktion gibt an, wie wahrscheinlich auf einen großen Messwert nach der Zeit s auch ein großer Messwert folgt.

Wie sieht eine "typische" Autokorrelationsfunktion aus? Betrachtet wird als Beispiel ein autoregressiver (AR-) Prozess. Solche Prozesse werden zum Teil zur Modellierung von EEGs auf kleinen Zeitskalen verwendet [35,36]. Die Definition für einen AR-Prozess erster Ordnung lautet:

$$x_{k+1} = ax_k + \xi_k, (2.16)$$

wobei ξ_k unkorrelierte Zufallszahlen darstellen und 0 < a < 1 gelten muss. Für die Autokorrelationsfunktion gilt nun:

$$C(s) \propto \langle x_k x_{k+s} \rangle = \left\langle x_k \left(a^s x_k + \sum_{i=1}^s a^{i-1} \xi_i \right) \right\rangle = a^s \left\langle x_k x_k \right\rangle \propto a^s = e^{-\tau s} \quad (2.17)$$

mit $\tau = -\ln a$. Das heißt, die Autokorrelationsfunktion fällt exponentiell mit der Zeitkonstante τ ab (siehe Abbildung 2.7). Die Korrelationszeit lässt sich dann als Integral über die Korrelationsfunktion definieren:

$$t_{corr} = \int_0^\infty C(s)ds \tag{2.18}$$



Abbildung 2.7: Autokorrelationsfunktionen C(s) in doppelt logarithmischer Darstellung eines kurzzeitkorrelierten AR-Prozesses (blaue Kurve) und eines langreichweitig korrelierten Signals. Für sehr große s werden die statistischen Schwankungen zu stark und zum Teil kommen negative Werte vor, welche in der Darstellung ausgelassen wurden, so dass die Detektion von Langzeitkorrelationen nicht möglich ist.

was für die AR-Zeitreihe aus Gleichung (2.16) gerade die Zeitkonstante τ ergibt. Diese Zeitkonstante ist ein Maß dafür, wie lang das "Gedächtnis" des Systems ist, auf welchen Zeitskalen es also persistent ist.

Es gibt jedoch auch Prozesse, bei denen die Autokorrelationsfunktion nicht exponentiell abfällt, sondern zum Beispiel nach einem Potenzgesetz $C(s) \propto s^{-\gamma}$ mit $0 < \gamma < 1$. In diesem Fall divergiert das Integral zur Berechnung der Korrelationszeit aus Gleichung (2.18), das heißt, für die Autokorrelation kann keine typische Zeitskala definiert werden. Solche Zeitreihen, bezeichnet man als langzeitkorreliert. Langzeitkorrelationen wurden in vielen physiologischen [5,41], meteorologischen [30] und geologischen [9] Zeitreihen gefunden und tauchen zum Beispiel auch in den Basensequenzen nichtkodierender DNA-Abschnitte auf [39].

Die Detektion von Langzeitkorrelationen anhand der Autokorrelationsfunktion ist jedoch schwierig. Ein Grund dafür ist, dass für sehr große Zeitskalen s die Autokorre-

lationsfunktion sehr klein wird und um Null schwankt, so dass die numerischen und statistischen Fehler groß werden, wie in der Abbildung 2.7 zu sehen ist. Das zweite sehr wichtige Problem ist, dass die meisten realen Zeitreihen Nichtstationaritäten enthalten. Untersucht man zum Beispiel die Tageshöchsttemperaturen an einem Ort über mehrere Jahre, so ändert sich der Mittelwert der Zeitreihe jahreszeitenbedingt. Außerdem steigen die Temperaturen durch die Klimaerwärmung, das Signal wird also auch von linearen Trends überlagert. Dies macht die Definition der Autokorrelationsfunktion in Gleichung (2.15) problematisch, weil der Mittelwert μ nicht für alle Zeiten gleich definiert ist. So kann allein das Vorhandensein von Trends in den Daten dazu führen, dass das Integral über die Autokorrelationsfunktion divergiert und man so fälschlicherweise von einem Potenzgesetz für C(s) ausgeht.

Aus diesem Grund ist es notwendig, eine Methode zu finden, die trotz Trends und Nichtstationaritäten das richtige Verhalten der Autokorrelationsfunktion vorhersagt.

2.2.5 Centered Moving Average und Detrended Fluctuation Analysis

Gegeben sei wieder eine Zeitreihe x_k , die auf die Existenz von langreichweitigen Korrelationen untersucht werden soll. Dazu wird zunächst das Profil der Zeitreihe gebildet:

$$X_k = \sum_{i=1}^k x_i.$$
 (2.19)

Sind die Zahlen der Zeitreihe völlig unkorreliert, so erhält man mit dieser Gleichung einen sogenannten Random-Walk. Es wird betrachtet, wie weit sich der Random-Walker im Mittel nach s Zeitschritten von seinem Startpunkt entfernt hat. Dies wird für gewöhnlich in der folgenden Fluktuationsfunktion ausgedrückt:

$$F^{2}(s) = \left\langle (X(k+s) - X(k))^{2} \right\rangle.$$
(2.20)

Ersetzt man jetzt X(k) durch Gleichung (2.19), so erhält man:

$$F^{2}(s) = \left\langle \left(\sum_{k=1}^{s} x_{k}\right)^{2} \right\rangle = \left\langle \sum_{k,l=1}^{s} x_{k} x_{l} \right\rangle = \left\langle \sum_{k=1}^{s} x_{k}^{2} + \sum_{k\neq l}^{k,l\leq s} x_{k} x_{l} \right\rangle.$$
(2.21)

Die erste Summe entspricht genau dem s-fachen der Varianz der Zeitreihe, während sich die zweite Summe mit der Gleichung (2.15) durch die Autokorrelationsfunktion ausdrücken lässt:

$$F^{2}(s) = s\sigma_{x}^{2} + \sigma_{x}^{2} \sum_{k \neq l}^{k,l \leq s} C(|k-l|) = \sigma_{x}^{2} \left(s + 2\sum_{k=1}^{s-1} (s-k)C(k) \right).$$
(2.22)

Betrachtet man die Fluktuationsfunktion für sehr große Zeiten s, so gibt es zwei Möglichkeiten. Wenn die Autokorrelationsfunktion für große s verschwindet, so dominiert der erste Term $F^2(s) \propto s$, oder $F(s) \propto s^{0,5}$ für kurzreichweitig korrelierte Daten. Fällt C(s) jedoch nur nach einem Potenzgesetz ab mit $C(s) \propto s^{-\gamma}$, dann wird für große Werte von s der zweite Summand dominierend

$$\sum_{k=1}^{s-1} (s-k)C(k) = s \sum_{k=1}^{s-1} C(k) - \sum_{k=1}^{s-1} (k)C(k) \propto s^{2-\gamma} F(s) \propto s^{1-\frac{\gamma}{2}}$$
(2.23)

Man berechnet also die Fluktuationsfunktion und bestimmt deren asymptotisches Verhalten für sehr große s. Wenn $F(s) \propto s^{0,5}$ so sind die Daten nur kurzreichweitig korreliert. Wenn sich jedoch ein von 0,5 signifikant verschiedener Wert für α ergibt, so lässt dies auf langreichweitige Korrelationen schließen. Der Zusammenhang zwischen den Exponenten aus der Korrelations- und der Fluktuationsfunktion ist dann

$$\alpha = 1 - \frac{\gamma}{2}.\tag{2.24}$$

Der große Vorteil ist hier, dass die Fluktuationsfunktion für große *s* immer weiter anwächst und nicht, wie die Autokorrelationsfunktion mit sehr kleinen Werten um 0 schwankt. So bleiben statistische Fehler auch in der doppelt-logarithmischen Darstellung recht klein. Das einzige Problem, das nun noch bleibt, ist die Fluktuationsfunktion so zu berechnen, dass auch Nichtstationaritäten und Trends keinen Einfluss auf die Fluktuationsfunktion mehr haben. Dazu werden hier zwei Möglichkeiten vorgestellt.

Die trendbereinigte Fluktuationsanalyse (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) wurde erstmals von Peng eingeführt und auf DNA-Sequenzen angewendet [27–30,39, 41]. Zunächst wird wie in Gleichung (2.19) das Profil X_k der Zeitreihe berechnet und dieses in nicht überlappende Segmente der Länge *s* eingeteilt. Um lineare Trends zu entfernen wird in jedem dieser Segmente ein linearer Fit $X_k^{DFA,s}$ berechnet. Die stückweisen linearen Fits sind in Abbildung 2.8 (rechts) skizzenhaft dargestellt.

Danach wird die mittlere quadratische Abweichung des Profils von diesen angepassten Kurven bestimmt, die proportional zur Fluktuationsfunktion ist:

$$F^{2}(s) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{N} \left(X_{k} - X_{k}^{DFA,s} \right)^{2}.$$
(2.25)

Diese Methode lässt sich noch erweitern, indem man Polynome höherer Ordnung an das Profil der Zeitreihe anpasst. Die Bezeichnung dafür ist DFAn, wobei n die Ordnung des Polynomfits angibt. Hierbei ist zu beachten, dass ein Trend n-ter Ordnung im Originalsignal einen Trend (n + 1)-ter Ordnung im Profil hervorruft. Das heißt zur Eliminierung linearer Trends ist mindestens die DFA2 anzuwenden.

Da das Anpassen von linearen Kurven besonders für lange Datenreihen sehr rechenzeitintensiv ist, bietet sich, wenn die Daten nur mit konstanten Trends behaftet



Abbildung 2.8: Links: Das Profil einer Zeitreihe aus weißem Rauschen (blaue Kurve) sowie stückweise lineare Fits der Segmentlänge s = 20 (grüne Kurve) Rechts: Das Profil einer Zeitreihe aus weißem Rauschen (blaue Kurve) mit gleitendem Mittelwert für s = 9 (grün) und s = 51 (rot) zur Berechnung der CMA.

sind, die zentrierte gleitende Mittelwert (Centered Moving Average ,CMA) Methode an [15, 16]. Bei dieser wird zur Profilfunktion der gleitende Mittelwert der Länge s berechnet (siehe auch Abbildung 2.8)

$$X_k^{CMA,s} = \frac{1}{s} \sum_{i=k-\frac{s-1}{2}}^{k+\frac{s-1}{2}} X_i.$$
(2.26)

Auch durch das Bilden des gleitenden Mittelwerts werden lineare Trends im Profil und somit konstante Trends im Originalsignal entfernt. Die Fluktuationsfunktion berechnet sich jetzt aus der mittleren quadratischen Abweichung von diesem gleitenden Mittelwert.

$$F^{2}(s) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{N} \left(X_{k} - X_{k}^{CMA,s} \right)^{2}.$$
(2.27)

Die Berechnung eines gleitenden Mittelwerts ist numerisch gut zu realisieren und benötigt nicht so viel Rechenzeit wie ein Polynomfit, bei dem unter anderem eine Matrix zu invertieren ist. Aus diesem Grund ist die CMA eine gute Alternative, da sie ähnliche Eigenschaften wie die DFA1 hat, jedoch weniger Rechenzeit benötigt. Ein technisches Problem stellt sich noch, wenn man keine durchgehende Zeitreihe gegeben hat, sondern mehrere Abschnitte, die durch Lücken getrennt sind. Dies kommt zu Stande, wenn man zum Beispiel nur das Korrelationsverhalten im Tiefschlaf untersuchen möchte. Da der Schlaf aus mehreren Zyklen besteht, gibt es also auch 3-4 Tiefschlafphasen, die unterschiedlich lang sind. Der gleitende Mittelwert wird dann stets nur innerhalb eines Tiefschlafabschnitts gebildet, das Zeitfenster läuft also nicht aus dem Schlafstadium heraus. Wenn die Segmentlänge s mehr als 1/4der Gesamtlänge des längsten zusammenhängenden Schlafstadienabschnitts erreicht hat, so wird dieses s nicht mehr in die Fluktuationsfunktion mit einbezogen. Hat man auf diese Weise gleitende Mittelwerte in jedem Schlafstadienabschnitt gebildet, wird die quadratische Abweichung über alle Abschnitte gemittelt und erst zum Schluss die Wurzel gezogen. So bekommen längere zusammenhängende Abschnitte auch ein entsprechend größeres Gewicht als kürzere.

CMA der momentanen Amplitude

Es gab bereits sehr viele Versuche mit Methoden wie der DFA ein Skalenverhalten nachzuweisen, z. B. [24,31,38,43,45]. Das EEG-Rohsignal ist jedoch zu komplex und enthält zu viele verschiedene Komponenten, so dass aus dem gesamten Signal bisher kein Skalenverhalten nachgewiesen werden konnte. Das heißt, ein EEG besteht eben nicht aus so genanntem "farbigen Rauschen", sondern aus mehreren überlagerten Oszillatoren, die auf unterschiedlichen Zeitskalen agieren. Dies führt in der Fluktuationsfunktion zu Übergängen, das heißt es gibt keinen eindeutig definierbaren Skalenexponenten α , in der doppelt logarithmischen Darstellung ist keine Gerade zu sehen.

Es bietet sich also an, das EEG zunächst in unabhängige Oszillatoren zu trennen, und danach das Skalenverhalten von Eigenschaften dieser Oszillatoren zu untersuchen. Man berechnet die momentane Amplitude oder die momentane Frequenz, und diese werden auf Langzeitkorrelationen untersucht. Damit ist es möglich, das Langzeitverhalten dieser Oszillatoren getrennt zu betrachten, wobei keine Übergänge im Skalenverhalten der Fluktuationsfunktion mehr auftreten. Von Nikulin und Brismar [18, 33] wurde erstmals eine DFA zur momentanen Amplitude vorgestellt. Es wurden momentane Amplituden der Alpha- und Beta-EEG Wellen auf Langzeitkorrelationen im Wachzustand untersucht. Dabei zeigte sich ein Skalenverhalten, das von der Aufmerksamkeitsstufe der Person (offene oder geschlossene Augen) abhängt.

In dieser Diplomarbeit wurden die momentanen Frequenzen als weitere Eigenschaft der Oszillatoren hinzugenommen und auf Langzeitkorrelationen untersucht, außerdem wurden die Untersuchungen auf Amplituden und Frequenzen von insgesamt sechs Frequenzbändern und auf Schlaf-EEGs erweitert.

2.3 Zeitreihenanalyse mehrerer Messsignale

In den folgenden Abschnitten sollen bekannte Methoden zur Untersuchung der Beziehungen zwischen mehreren Zeitreihen beschrieben werden.

2.3.1 Kreuzkorrelationsanalyse

Die wohl bekannteste Methode zur Untersuchung der Beziehung zwischen zwei Zeitreihen ist die Kreuzkorrelationsanalyse. Sind die Zeitreihen \hat{x}_k und \hat{y}_k mit k = 1...N gegeben, so wird zunächst von beiden der Mittelwert abgezogen und sie werden auf Standardabweichung 1 normiert.

$$x_k = \frac{\hat{x}_k - \mu_x}{\sigma_x}$$
 und $y_k = \frac{\hat{y}_k - \mu_y}{\sigma_y}$. (2.28)

Danach kann die Kreuzkorrelationsfunktion analog zur Autokorrelationsfunktion wie folgt definiert werden:

$$C_{x,y}(s) = \langle x_k y_{k+s} \rangle = \frac{1}{N-s} \sum_{k=1}^{N-s} x_k y_{k+s}.$$
(2.29)

Jedoch können wie bei der Autokorrelationsfunktion Probleme auftreten. Auch hier kann die Kreuzkorrelation durch Nichtstationaritäten und Trends stark beeinflusst werden, da eine Normierung nach Gleichung (2.28) dann streng genommen nicht mehr definiert ist. Zur Behebung dieses Problems wird die Kreuzkorrelation häufig in kürzeren Zeitfenstern mit annähernd stabilem Mittelwert berechnet und die Funktion dann über alle Zeitfenster gemittelt.

Ein weiterer Nachteil der Kreuzkorrelationsanalyse ist, dass C(s) symmetrisch ist, das heißt, es kann zwar ein Zusammenhang zwischen zwei Größen aufgezeigt und die zeitliche Verschiebung bestimmt werden, jedoch ist es nicht möglich, herauszufinden, ob ein hoher Wert im Signal x einen großen Wert im Signal y verursacht oder umgekehrt.

2.3.2 Phasensynchronisationsanalyse

Phasensynchronisation ist ein Effekt, der in Systemen auftreten kann, deren einzelne Komponenten schwach miteinander gekoppelt sind. Dabei stellt sich zwischen den verschiedenen Oszillatoren eine feste Phasenbeziehung ein. Die Amplituden der Oszillatoren können dabei völlig unkorreliert sein, was zu einer verschwindenden Kreuzkorrelationsfunktion führen würde. Außerdem kann Phasensynchronisation auch zwischen punktartigen Prozessen auftreten. Misst man beispielsweise bei einem gehenden Menschen mit Drucksensoren die Auftrittszeitpunkte des linken und des rechten Fußes, so stehen beide Signale (das des linken und das des rechten Fußes) in einer festen Phasenbeziehung mit der Phasendifferenz π zueinander. Natürlich



Abbildung 2.9: Links: Zwei gefilterte EEG-Signale sowie deren momentane Phasen (rote und blaue Kurven). Dazwischen sind die Phasendifferenzen im Wertebereich $[-\pi, \pi]$ dargestellt. Das rechte Bild zeigt die Phasendifferenzen auf dem Einheitskreis. Der Pfeil steht für den komplex gemittelten Vektor, die Länge des Vektors ist das Synchronisationsmaß γ .

wird sich bei reellen gekoppelten Daten nicht immer eine exakte feste Phasendifferenz einstellen. Es wird also ein statistisches Maß für die Phasensynchronisation benötigt.

Seien zwei diskrete Zeitreihen x_k und y_k gegeben, die auf Phasensynchronisation untersucht werden sollen. Dazu werden zunächst für beide Signale wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben die momentanen Phasen φ_k^x und φ_k^y bestimmt. Nun berechnet man zu jedem Zeitpunkt die Phasendifferenz beider Signale [10]:

$$\Delta \varphi_k = \varphi_k^x - \varphi_k^y. \tag{2.30}$$

Als Beispiel ist das Berechnen der Phasendifferenzen in Abbildung 2.9 dargestellt. Jeder dieser Differenzwinkel kann durch einen komplexen Vektor $e^{i\Delta\varphi}$ der Länge 1 repräsentiert werden, der vom Ursprung zum Rand des Einheitskreises zeigt. Über diese Vektoren wird das arithmetische Mittel gebildet [10]:

$$\gamma = \left| \left\langle e^{i\Delta\varphi} \right\rangle \right|. \tag{2.31}$$

Der Betrag dieses resultierenden Vektors ist ein Maß für die Phasensynchronisation. Sind zum Beispiel die Phasendifferenzen stets ungefähr gleich, so hat der resultierende Vektor auch ungefähr die Länge 1. Sind die Phasendifferenzen jedoch zufällig auf alle Winkel verteilt, so wird der resultierende Vektor vom Betrag her nahezu Null sein. Bild 2.9 zeigt eine solche Mittelung. Dieses Maß für Phasensynchronisation wird im Weiteren als γ bezeichnet [10]. Man beachte, dass diese Methode unabhängig von den Amplituden der Schwingungen ist, solange diese nicht zu klein werden und im Rauschen untergehen. Das heißt, Variationen der Amplituden in einem der beiden Signale führen zu keiner Veränderung von γ . Außerdem ist γ nicht abhängig von der Sampling-Frequenz. Jedoch kann der Wert von γ bei zu kurzen Zeitreihen auch signifikant von Null abweichen, obwohl die Zeitreihen unabhängig sind, da sich bei ähnlichen Oszillationsfrequenzen zufällig eine feste Phasenbeziehung einstellen kann. Deshalb ist es unerlässlich, bei einer Synchronisationsanalyse auch einen Test mit unsynchronisierten Daten (Surrogate-Test) durchzuführen. Hierbei werden zwei völlig unabhängige Zeitreihen (z.B. die EEGs aus zwei verschiedenen Nachtabschnitten) 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.

2.3.3 ICA zur Entkopplung linear überlagerter Messsignale

Betrachtet man die verschiedenen Ableitungen eines EEGs, so sind die einzelnen Signale nicht unabhängig von einander. Dies liegt an der Leitfähigkeit der Schädeloberfläche, so dass es vorkommen kann, dass man zwar eine Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen misst, diese jedoch nur auf Grund der linearen Überlagerung der beiden Messsignale zu Stande kommt. Aus diesem Grund wurde vorgeschlagen, vor der Synchronisationsanalyse eine Trennung in linear unabhängige Komponenten (Independent Component Analysis, ICA) [20, 25, 32] durchzuführen, die lineare Korrelationen aus den Signalen entfernt.

Man hat also M Messsignale x_k^i (mit $k = 1 \dots N$, $i = 1 \dots M$), der Länge N gegeben, die sich aus linearen Überlagerungen von unabhängigen Signalen \hat{x}_k zusammensetzen. Abbildung 2.10 zeigt als Beispiel zwei Sinusfunktionen unterschiedlicher Frequenzen die schwach gekoppelt sind:

$$x_k^i = \sum_{j=1}^M a_{ij} \hat{x}_k^j \quad . \tag{2.32}$$

Die Matrix $A = a_{ij}$ (i, j = 1...M) ist dabei die Kopplungsmatrix der Originalsignale. Berechnet man die Kreuzkovarianzmatrix ohne Zeitverschiebung zwischen zwei Signalen x_k^i und x_k^j so erhält man:

$$V = \left\langle x_k x_k^T \right\rangle = \left\langle \left(A \hat{x}_k\right) \left(A \hat{x}_k\right)^T \right\rangle = A \left\langle \hat{x}_k \hat{x}_k^T \right\rangle A^T.$$
(2.33)

Hierbei ist der Ausdruck in der Mitte $\langle \hat{x}_k \hat{x}_k^T \rangle$ eine Diagonalmatrix, da die Kreuzkorrelationen der Ursprungssignale per Definition verschwinden. Gesucht ist also die Matrix, die die Kreuzkovarianzmatrix orthogonalisiert. Normalerweise würde dies auf ein ganz normales Eigenwertproblem hinauslaufen, jedoch müssen die linearen



Abbildung 2.10: links: Zwei Sinusfunktionen mit unterschiedlichen Frequenzen sind mit der Kopplungsmatrix ((0.8 0.2),(0.1 0.9)) überlagert, Rechts: Die beiden linear überlagerten Signale wurden entkoppelt und sämtliche Kreuzkorrelationen entfernt.

Kopplungen nicht immer instantan sein, das heißt, es kann auch eine zeitverzögerte Kopplung auftreten. Dies bedeutet, man müsste nicht nur V(t = 0) diagonalisieren, sondern auch alle zeitverzögerten Kreuzkovarianzmatrizen V(t = 1, 2, ...). Dies ist nur näherungsweise möglich. Dazu wurde ein Joint Diagonalization Algorithm [49] verwendet.

Der rechte Teil der Abbildung 2.10 zeigt das Ergebnis des Algorithmus auf das Beispiel angewandt. Die beiden Originalsignale sind wieder hergestellt.

In der Theorie und an Testdaten funktioniert der Algorithmus also recht gut. Das Problem ist, dass man nach der Entkopplung mehrerer Signale wie zum Beispiel von sechs EEG-Kanälen die neu erhaltenen Signale noch ihren Quellen zuordnen muss. Will man die Synchronisation zwischen einer Ableitung aus der linken und einer aus der rechten Hemisphäre (z.B. C4-M1 und C3-M2) untersuchen, so verliert man durch die Trennung der Signale die räumliche Information. Das heißt, man weiß nicht mehr genau, ob man noch die Synchronisation zwischen rechter und linker Hemisphäre untersucht, weil man nicht weiß, wo die Quellen der getrennten Signale liegen.

2.4 Neue Methoden

In den folgenden Abschnitten werden neue Erweiterungen der oben genannten Methoden beschrieben.

2.4.1 Phasensynchronisation der momentanen Amplitude und Frequenz

Wie bereits im Abschnitt 2.2.5 beschrieben, erweist es sich als vorteilhaft, zur Untersuchung der Dynamik des EEG nicht die gemessenen Potenziale selbst zu betrachten, sondern die Amplituden und Frequenzen von Oszillationen in verschiedenen Frequenzbändern. Dies könnte auch für die multivariate Zeitreihenanalyse seine Gültigkeit behalten. Es gab bereits viele Versuche, die in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Synchronisationsanalysen auf ungefilterte oder bandpassgefilterte EEG-Signale anzuwenden und Synchronisation zwischen unterschiedlichen Ableitungen nachzuweisen [17,22,37,46–48]. Dabei besteht jedoch das Problem, dass sich die Potenziale durch die Leitfähigkeit der Schädeldecke auch linear überlagern und somit nur lineare Kopplungseffekte gemessen werden. Ein weiterer Nachteil ist, dass mit wenigen Ausnahmen nur Kopplungen zwischen Oszillationen gleicher Frequenz gemessen werden können. Ausnahmen gibt es, wenn das Frequenzverhältnis der Oszillationen genau bekannt ist, wie bei Alpha- und Beta-Wellen (1:2-Verhältnis).

In dieser Diplomarbeit wurde deshalb erstmals die Phasensynchronisation zwischen Amplituden und Frequenzen verschiedener Frequenzbänder berechnet. Das Modell, mit dem sich dieses Vorgehen rechtfertigen lässt ist, dass das EEG aus verschiedenen Oszillatoren besteht, die einerseits an verschiedenen Orten lokalisiert sein können (durch unterschiedliche Elektroden aufgezeichnet werden), und andererseits auf unterschiedlichen Zeitskalen arbeiten, was durch die verschiedenen Frequenzbänder beschrieben wird. Jeder dieser Oszillatoren kann durch eine Amplitude und eine Frequenz beschrieben werden. Um zu untersuchen, wie Amplituden und Frequenzen der verschiedenen Oszillatoren einander modulieren, wird die Phasensynchronisationsmethode auf die Amplituden und Frequenzen angewendet.

Es kann also zum Beispiel untersucht werden, ob die Amplitude der Delta-Wellen in irgendeiner Art mit der Frequenz der Alpha-Wellen in Wechselwirkung tritt. Bild 2.11 zeigt das prinzipielle Vorgehen bei dieser Methode. Das Roh-EEG-Signal (Bild (b)) wird zunächst in einem bestimmten Frequenzband mit einem Bandpassfilter gefiltert und danach mit Hilfe der Hilbert-Transformierten die momentane Amplitude oder die momentane Frequenz extrahiert. Die Bilder (a) und (d) in Abbildung 2.11 zeigen die gefilterten EEGs im Alpha- und Delta-Band sowie deren Hilbert-Transformierte und momentane Amplitude. Im nächsten Schritt werden die momentanen Amplituden als neue Zeitreihe verwendet und eine zweite Hilbert-Transformation durchgeführt, um die Phasen der Amplituden zu bestimmen (Bilder (d) und (f)). Bei diesem Schritt wurde im Demonstrationsbild für die zweite Hilbert-Transformation ein Bandpassfilter angewandt. Dieser beschränkt die Analysen auf Amplituden- und Frequenzschwankungen bestimmter Zeitskalen und erhöht somit im Allgemeinen die Zahlenwerte von γ . Jedoch ist der zweite Bandpassfilter nicht unbedingt notwendig, da man nicht im Vornherein weiß, auf welchen Zeitskalen sich eine Wechselwirkung zwischen verschiedenen Amplituden und Frequenzen abspielen



Abbildung 2.11: 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 auf einer größeren Zeitskala eine weitere Hilbert-Transformation durchgeführt, um die Phase der Amplitude zu ermitteln (Bild (d) und (f)). Im letzten Schritt wird komplex über die Phasendifferenzen gemittelt. Man sieht, dass die Phasendifferenzen sich in diesem Beispiel nur in einem kleinen Intervall zwischen 1,5 und 3 bewegen.

wird. Aus den so berechneten Phasen werden die Phasendifferenzen zwischen beiden Signalen im Wertebereich von $-\pi$ bis π berechnet. Über diese Differenzen wird, wie in Bild (e) demonstriert der komplexe Mittelwert gebildet. Der Betrag des resultierenden komplexen Vektors ist ein Maß dafür, wie sehr Ansteigen und Abfallen beider Amplituden miteinander zusammenhängen, oder, bei sehr kleinen Werten von γ , ob sich die Amplituden völlig unabhängig voneinander bewegen.

Wenn man von Amplituden- oder Frequenzmodulation spricht, so ist es natürlich entscheidend, ob eine positive oder eine negative Modulation vorliegt. Das heißt, es ist zu unterscheiden, ob zum Beispiel eine hohe Alpha-Frequenz mit einer hohen Delta-Amplitude und eine niedrige Alpha-Frequenz mit einer niedrigen Delta-Amplitude einhergeht, oder ob es ein reziprokes Verhältnis (also hohe Alpha-Frequenz entspricht niedriger Delta-Amplitude) gibt. Es wurde somit bei der Synchronisationsanalyse entschieden, ob die Phasendifferenz zwischen den beiden Signalen eher bei Null oder eher bei $\pm \pi$ lag. Eine Phasendifferenz von Null wird im weiteren als Synchronisation, eine Phasendifferenz $\pm \pi$ als Antisynchronisation bezeichnet. Somit kann unterschieden werden, ob zwei Amplituden oder Frequenzen sich positiv oder negativ modulieren.

2.5 Statistische Tests

2.5.1 Der t-Test für zwei unabhängige Stichproben

Der t-Test ist ein Oberbegriff für eine Anzahl von statistischen Tests, deren Prüfgröße einer t-Verteilung folgt. Einer dieser Tests ist der t-Test zur Überprüfung, ob die Grundgesamtheit zweier Stichproben einen signifikant unterschiedlichen Mittelwert haben. Gegeben sind zwei normalverteilte Stichproben X und Y der Größe N_x bzw. N_y . Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Stichproben werden berechnet und als $\mu_{x/y}$ und $\sigma_{x/y}$ bezeichnet. Es soll die Hypothese H_0 : $\mu_x = \mu_y$ gegen die Alternative $H_1: \mu_x \neq \mu_y$ getestet werden. Dazu bestimmt man die Prüfgröße t mit Hilfe der Gleichung:

$$t = \sqrt{\frac{mn}{m+n}} \frac{\mu_x - \mu_y}{s} \quad \text{mit} \quad s = \frac{(N_x - 1)\sigma_x^2 + (N_y - 1)\sigma_y^2}{N_x + N_y - 2}.$$
 (2.34)

Diese Größe ist t-verteilt, die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt f = n + m - 2. Das heißt die Nullhypothese wird mit einem Signifikanzniveau α widerlegt, wenn $|t| > T(1-\frac{\alpha}{2}, f)$, wobei T(x, f), die integrierte T-Dichteverteilung zum Freiheitsgrad f ist, die in Tabellenwerken nachgeschlagen werden kann. Das heißt, wenn |t| > T, dann wird die Annahme gleicher Mittelwerte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α widerlegt. Diese Analyse ist inzwischen in sehr vielen Computerprogrammen implementiert, im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die im Programm octave enthaltene Routine verwendet. Diese Routine berechnet den sogenannten p-Wert, der die Irrtumswahrscheinlichkeit angibt, mit der die Nullhypothese gerade noch widerlegt werden kann, das heißt man muss kein Signifikanzniveau α vorgeben, sondern erhält ein Maß für die Signifikanz des Unterschieds zwischen den Mittelwerten. Beträgt der p-Wert also zum Beispiel 0,05, so kann mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent die Hypothese $\mu_x = \mu_y$ widerlegt werden. 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.

2.5.2 Receiver-Operator-Kurven

Eine weitere Methode, Unterschiede der Mittelwerte einer Größe zwischen zwei Gruppen festzustellen ist das Erstellen von Receiver-Operator-Kurven. Ein t-Test kann zwar bei sehr großen Stichproben Unterschiede in den Mittelwerten zweier Gruppen bestätigen, eine diagnostische Relevanz dieser Unterschiede ist damit jedoch noch nicht gegeben. Wenn nämlich die Standardabweichung der Messgröße sehr viel größer ist als die Differenz der Mittelwerte, so kann die Größe nicht zur Unterscheidung der beiden Gruppen beitragen. Das Erstellen einer Receiver-Operator-Kurve wird nun kurz erklärt. Man beginnt mit einer Hypothese, zum Beispiel der Messwert a ist bei Parkinson-Patienten kleiner als bei Gesunden. Nun legt man für x eine bestimmte Schwelle a_s fest, nach der man unterscheiden möchte, ob ein Proband an Parkinson erkrankt ist oder nicht. Ist $a < a_s$, wird der Proband als krank eingestuft, für $a < a_s$ gilt er als gesund. Man berechnet für viele verschiedene Werte von a_s den Anteil der richtig identifizierten Gesunden (H_{qesund}), sowie den Anteil der richtig identifizierten Kranken (H_{krank}) . Diese beiden Werte zwischen 0 und 1 trägt man als Koordinatenpaar in ein Diagramm ein, mit H_{krank} als x-Koordinate und H_{qesund} als y-Koordinate. Wenn man a_s von einem Minimum zu einem Maximum durchfährt, so entsteht eine Kurve, beginnend bei (0; 1), endend bei (1; 0). Je mehr die Kurve eine konvexe Form annimmt, desto besser unterscheidet die Größe abeide Gruppen voneinander, denn dann werden gleichzeitig ein viele Gesunde als gesund und viele Parkinsonpatienten als solche identifiziert. Ein Maß für die Güte der Größe ist somit die Fläche unter der Kurve, die im Maximalfall 1 und im Minimalfall (bei Stichproben mit gleichem Mittelwert) 0,5 beträgt. Anhand der Flächen unter den Receiver-Operator-Kurven können demnach verschiedene Diagnostikmethoden direkt auf ihre Zuverlässigkeit verglichen werden.

2.6 Die SIESTA-Studie

Das Projekt SIESTA (development of a System for Integrating polygraphic recordings for dEscribing Sleep architecture and its vAlidation on sleep disturbances) mit einer Laufzeit von 1998 bis 2000 vereinigte insgesamt 17 Partner aus 7 EU-Ländern. Die Ziele waren intensive Forschung zur Architektur des Schlafes und die

	Frauen	Männer	gesamt
Gesunde	104	94	198
Patienten	25	72	97
Apnoe	7	44	51
Angstzustände	9	8	17
Morbus Parkinson	4	11	15
PLM	2	3	5
depressive Störung	3	6	9

Tabelle 2.2: Auflistung der SIESTA-Probanden aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Krankheiten

Entwicklung neuer Verfahren zur Schlafanalyse.

Dazu verbrachten insgesamt 295 Probanden, die sich aus Gesunden und Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen zusammensetzten, jeweils zwei Nächte in einem Schlaflabor der teilnehmenden Projektpartner. Für jeden Probanden wurde ein Schlafprofil nach dem Standard von Rechtschaffen und Kales manuell von zwei unabhängigen Fachkräften erstellt. Eine dritte Person diente als Schiedsrichter. um aus den beiden Schlafprofilen einen Konsens zu finden. Ein Ziel des Projektes war es, die 1968 eingeführten Regeln der Schlafstadieneinteilung, die sich zum Teil noch sehr auf Muster bezieht, die bei der EEG-Aufzeichnung mit Papierschreibern entstehen, zu überprüfen und gegebenenfalls neue Vorschläge eines Regelwerks zur Schlafstadieneinteilung zu finden. Diese sollten dann auch für einen automatischen digitalen Schlafstadienfinder leichter zu interpretieren sein, als der Bezug auf Elemente wie Spindeln oder K-Komplexe, die ihre Namen nach der spezifischen Form im ausgedruckten EEG erhalten haben. Ein Vorschlag für eine solche neue Schlafstadieneinteilung ist in [12] beschrieben. Mit dem SIESTA-Projekt wurde eine sehr große Datenbank mit physiologischen Aufzeichnungen erstellt, die auch nach Abschluss des eigentlichen Projektes für Untersuchungen zur Physiologie des Schlafes genutzt werden konnte. So wurden anhand der SIESTA-Daten zum Beispiel Langzeitkorrelationen von Herzschlagintervallen [19] oder Atmungsdaten sowie Phasensynchronisation zwischen Herzschlag und Atmung untersucht und nachgewiesen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird die Studie verwendet, um EEG-Amplituden und Frequenzen auf Langzeitkorrelationen zu untersuchen sowie verschiedene Synchronisationsanalysen zum EEG durchzuführen. Tabelle 2.6 zeigt eine Übersicht über die untersuchten gesunden und kranken Probanden bei der SIESTA-Studie. Jeder Proband verbrachte zwei Nächte in einem Schlaflabor, so dass insgesamt 590 Datensätze in der Datenbank enthalten sind. Dabei wurden standardmäßig in jedem Schlaflabor folgende Daten aufgezeichnet:

• Sechs EEG-Kanäle gegen Mastoide als Referenz: Fp1-M2, Fp2-M1, C3-M2,

C4-M1, O1-M2, O2-M1. Ein siebenter Kanal (M1-M2) wurde zwischen beiden Refrenzelektroden geschaltet.

- Zwei Elektrookulogramme (EOG) zur Aufzeichnung der Muskelaktivität bei Augenbewegungen
- Submentales (Kinn-) Elektromyogramm (EMG) und EMG vom Musculus anterior tibialis des rechten und des linken Beines
- Elektrokardiogramm (EKG)
- drei Atmungskanäle (Airflow, Thorax, Abdomen)
- SaO_2 Sauerstoffsättigung des Blutes

Die Daten wurden von zwei unabhängigen Experten nach den Regeln Rechtschaffen und Kales ausgewertet, ein dritter Experte wurde danach hinzugezogen, um Unstimmigkeiten nach bester Überzeugung zu korrigieren. Die daraus entstandenen Hypnogramme wurden im Rahmen der Diplomarbeit zur Unterteilung der Schlafstadien der einzelnen Nächte verwendet.

Weitere Informationen zur SIESTA-Studie finden sich zum Beispiel in [42, 44].
3 Ergebnisse

3.1 Kurz- und Langzeitkorrelationen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchungen der EEG-Signale auf ihr Korrelationsverhalten dargestellt. Zunächst werden die Korrelationen der Amplituden, danach die der Frequenzen betrachtet. Dazu wurden die EEGs aus der SIESTA-Studie verwendet.

3.1.1 CMA-Kurven und Definition der Fitbereiche

Zunächst wurde für jeden Probanden die momentane Amplitude wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben berechnet. Aus diesen Amplitudensignalen wurden CMA-Kurven wie in Abschnitt 2.2.5 beschrieben erstellt. Abbildung 3.1 zeigt beispielhaft für einen Probanden die CMA-Kurven für das Alpha-, Delta- und Beta-Band. Betrachtet werden zunächst die CMA-Kurven der Alpha-Amplitude, speziell die rote Kurve für die ganze Nacht. Für kurze Zeiten (bis 1 s) zeigt die Fluktuationsfunktion ein Potenzgesetz mit einer im log-log-Plot sehr großen Steigung von ca. $\alpha = 1, 5$. Danach, bei $s \approx 1$ Sekunde gibt es in der Kurve einen Übergang und es stellt sich über mehrere Größenordnungen ein Skalenverhalten ein. Das heißt, die gerade Linie in der doppelt logarithmischen Darstellung deutet auf ein Potenzgesetz hin. Für sehr große Zeiten weichen die Kurven immer mehr von einer Geraden ab. Dies liegt daran, dass die Anzahl der Punkte, über die zur Berechnung der Fluktuationsfunktion gemittelt wird, am Ende immer kleiner wird und sich damit die Statistik verschlechtert.

Es ist noch zu klären, wie der große Anstieg für Zeiten kleiner als 1 Sekunde zu Stande kommt. Die Ursache ist, dass die Rekonstruktion der momentanen Amplitude mit der Hilbert-Transformation eine glatte Kurve erzeugt, so dass jeder Wert nicht mehr unabhängig von seinem Vorgänger ist. Für kurze Zeiten ähnelt die Amplitudenfunktion also eher einem Random Walk, für den sich ein Anstieg von 1,5 in der Fluktuationsfunktion ergibt. Diesen Anstieg findet man hier auch auf kleinen Skalen wieder. Betrachtet man auch die anderen Graphen, so stellt man fest, dass sich der Übergang zum eigentlichen Skalenverhalten um so langsamer gestaltet, je niedriger die betrachtete Frequenz ist. Dies ist auch intuitiv gut zu erklären, da sich bei langsamen Oszillationen naturgemäß auch deren Amplituden auf größeren Zeitskalen ändern.

Um nun die Skalenexponenten α zu bestimmen, muss noch ein geeigneter Bereich



Abbildung 3.1: Fluktuationsfunktion F(s) für die Amplitude des Alpha-, Delta1und Beta-Bandes in doppelt logarithmischer Darstellung für verschiedene Schlafstadien und die gesamte Nacht, Ableitung O1-O2. Im Anstieg der Geraden ist der Skalenexponent α abzulesen



Abbildung 3.2: Definition der Fitbereiche. Der erste Bereich für kurzreichweitige Korrelationen von 1s bis 10s und der zweite Bereich von 100s bis $\frac{1}{4}$ der maximalen Reihenlänge. Dargestellt ist eine CMA-Kurve im Alpha-Band über die gesamte Nacht.

bestimmt werden, in dem ein linearer Fit vorgenommen wird. Um zwischen kurzreichweitigen Korrelationen und Langzeitkorrelationen unterscheiden zu können, wurden zwei verschiedene Fitbereiche gewählt. Als erster Fitbereich wurde der Bereich 2s bis 10s gewählt, als zweiter der Bereich von 100s bis 1/4 der maximalen Länge eines Schlafstadiums. Bei jedem linearen Fit wurde auch der lineare Korrelationskoeffizient r bestimmt. Um die Auswertung von Artefakten zu vermeiden, wurden nur solche Anstiege in der weiteren Auswertung verarbeitet, bei denen r > 0,97 war. Dies ist auch ein Test, ob in den genannten Bereichen wirklich ein Skalenverhalten der Art $F(s) \propto s^{\alpha}$ vorliegt. Es wurden auch solche Anstiege nicht in die Auswertung einbezogen, deren Fitbereich auf Grund zu kurzer Reihenlänge der Daten aus weniger als 10 Punkten bestanden. Die Einteilung der Fitbereiche ist beispielhaft in Bild 3.2 dargestellt.

3.1.2 Gemittelte CMA-Koeffizienten für gesunde Probanden

Fitbereich 2 für Langzeitkorrelationen

Im nächsten Abschnitt wollen wir uns nun die Verteilung der Skalenexponenten für eine große Gruppe gesunder Probanden in unterschiedlichen Schlafstadien ansehen. Die Abbildung 3.3 zeigt die Verteilungen der Skalenexponenten in den verschiedenen Schlafstadien. Zunächst ist festzuhalten, dass die Verteilung der Exponenten in den Schlafstadien ungefähr gaußförmig ist. Eine Ausnahme bildet der Wachzustand, bei dem auch zum Teil sehr große Werte für α gemessen werden. Dies liegt vor allem



Abbildung 3.3: Relative Häufigkeit der Skalen exponenten α in den verschieden en Schlafstadien im Alpha-Frequenzband in der bipolaren Ableitung O2-O1. Es wurde der Fitbereich 2 (100s bis ¹/₄ der maximalen Reihenlänge verwendet)



Abbildung 3.4: Mittelwerte über alle gesunden Probanden bei den Korrelationskoeffizienten im Fitbereich 2. Die verschiedenen Farben symbolisieren die Frequenzbänder, in denen die Amplitude extrahiert wurde. Wieder wurde die bipolare Ableitung O2-O1 gewählt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung der Messwerte.

daran, dass die Wachphasen in der Nacht meist sehr kurz sind und damit besonders im Fitbereich 2 nur sehr kurze Abschnitte in die CMA-Auswertung eingehen. Außerdem gibt es vor allem im Wachzustand die meisten Bewegungsartefakte, das sind Muskelaktionspotenziale, die durch Bewegungen hervorgerufen werden und zum Teil auch im EEG abgeleitet werden. Diese können die CMA-Analyse zusätzlich stören. Im Schlaf sehen die Verteilungen recht symmetrisch aus, so dass es angemessen ist, für weitere Auswertungen das arithmetische Mittel über viele gesunde Probanden zu betrachten, um generelle Aussagen über die Persistenz der EEG-Amplituden in den verschiedenen Schlafstadien treffen zu können.

Bereits an den Bildern in Abbildung 3.3 sieht man, dass die Alpha-Amplitude im Tiefschlaf um 0,5 streut und somit keine Persistenz aufweist, während im Leichtund REM-Schlaf bei den meisten Probanden Langzeitkorrelationen ($\alpha > 0.5$) zu erkennen sind.

Abbildung 3.4 zeigt die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten in allen Frequenzbändern. Man erkennt deutliche Unterschiede zwischen den Schlafstadien. Im Wachzustand sind die Korrelationen in allen Frequenzbändern am größten. Leichtschlaf und REM-Schlaf zeigen reduzierte Korrelationskoeffizienten um 0,6, während die Amplituden im Tiefschlaf größtenteils unkorreliert sind.

Dieses Verhalten der Korrelationskoeffizienten ist qualitativ in allen EEG-Ableitungen

ähnlich, weshalb es genügt, hier beispielhaft eine Ableitung darzustellen.

Fitbereich 1 für kurzreichweitige Korrelationen

Obwohl die CMA-Methode dafür entwickelt wurde, vor allem langreichweitige Korrelationen zu untersuchen, kann die Fluktuationsfunktion auch für kurze Zeitskalen analysiert werden. Dazu wurde der Fitbereich 1 (2s bis 10s) eingeführt. Ein Problem, das dabei entsteht, wurde im Abschnitt 3.1.1 beschrieben. Durch die Glättungseigenschaften der Rekonstruktion der momentanen Amplitude gibt es einen Übergang im Anstieg der Fluktuationsfunktion. Dadurch wird vor allem in den Frequenzbändern mit den niedrigen Frequenzen ein höherer Korrelationskoeffizient vorgespiegelt als er in der Dynamik vorhanden ist. Dies wurde, wie später im Abschnitt 3.1.6 beschrieben, korrigiert. Abbildung 3.5 zeigt Histogramme der Korrelationskoeffizienten für das Alpha-Band in der Ableitung O2-O1. Für kurze Zeiten sehen die Unterschiede im Korrelationsverhalten ähnlich aus wie für die Langzeitkorrelationen. Nach der Korrektur der Anstiege sind die Korrelationen im Wachzustand am größten, im Tiefschlaf sind die Alpha-Amplituden leicht korreliert, während im Leichtschlaf und im Tiefschlaf Koeffizienten von ungefähr 0,7 am häufigsten vorkommen. Die Standardabweichung zwischen den einzelnen Probanden ist viel kleiner als im Fitbereich 2. Dies deutet zum einen auf weniger zufällige Messabweichungen, zum anderen auf ein sehr globales Verhalten hin, also eine schlafstadienabhängige Eigenschaft, die bei den meisten Probanden gleichermaßen auftritt. Auch hier sind die Skalenexponenten annähernd normalverteilt, so dass Mittelwertbildung und eine Analyse mit einem t-Test möglich sind.

3.1.3 Signifikanztests zu Schlafstadienunterschieden

Um zu überprüfen, ob die gemessenen Unterschiede des Skalenverhaltens für verschiedene Schlafstadien signifikant ist, wurde ein t-Test durchgeführt. In der Tabelle 3.1 sind die jeweiligen p-Werte dargestellt. In fast allen Bändern sind die Skalenexponenten im REM-Schlaf signifikant verschieden von denen im Tiefschlaf. Auch der Leichtschlaf zeigt deutliche Unterschiede zum Tiefschlaf. Also sind die Beobachtungen aus Abschnitt 3.1.2 bestätigt, dass nur im Tiefschlaf die Langzeitkorrelationen verschwinden, während sie im Leichtschlaf und REM-Schlaf vorhanden sind. Besonders in der Tabelle für den Fitbereich 1 ergibt der t-Test sehr kleine p-Werte. Dies kann dadurch begründet werden, dass die Standardabweichungen der Skalenexponenten hier verhältnismäßig klein sind, so dass bei einer großen Stichprobe von 380 Schlaf-EEGs eindeutige Unterschiede festgestellt werden können.

Außerdem wurde mit Hilfe von t-Tests untersucht, ob es nach Abzug der Korrekturwerte für den Fitbereich 1 signigikante Unterschiede zwischen den Fitbereichen gibt. Dabei stellte sich heraus, dass es in allen Schlafstadien und Frequenzbändern signifikante Unterschiede (p-Wert kleiner als 0.001) gibt. Der Skalenexponent ist für



Abbildung 3.5: Relative Häufigkeit der Skalenexponenten α in den verschiedenen Schlafstadien im Alpha-Frequenzband in der bipolaren Ableitung O2-O1. Es wurde der Fitbereich 1 (2s bis 10s) verwendet



Abbildung 3.6: Mittelwert über die Skalenexponenten aller gesunden Probanden im Fitbereich 1. Verwendet wurde die Ableitung O2-O1, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung der Messwerte aller Probanden.

Bereich 1	W-L	W-T	W-REM	L-T	L-REM	T-REM
δ_1	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.048
δ_2	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
θ	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
α	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
σ	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
β	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.112	< 0.001
				8		8
Bereich 2	W-L	W-T	W-REM	L-T	L-REM	T-REM
Bereich 2 δ_1	W-L 0.006	W-T < 0.001	W-REM < 0.001	L-T < 0.001	L-REM 0.002	T-REM < 0.001
$\begin{array}{c} \text{Bereich } 2\\ \hline \delta_1\\ \hline \delta_2 \end{array}$	W-L 0.006 0.064	W-T < 0.001 < 0.001	W-REM < 0.001 < 0.001	L-T < 0.001 < 0.001	L-REM 0.002 < 0.001	T-REM < 0.001 < 0.001
$\begin{array}{c} \text{Bereich } 2\\ \hline \delta_1\\ \hline \delta_2\\ \hline \theta \end{array}$	W-L 0.006 0.064 < 0.001	W-T < 0.001 < 0.001 < 0.001	W-REM < 0.001 < 0.001 0.112	L-T < 0.001 < 0.001 < 0.001	L-REM 0.002 < 0.001 < 0.001	T-REM < 0.001 < 0.001 < 0.001
$ \begin{array}{c} \text{Bereich } 2 \\ \overline{\delta_1} \\ \overline{\delta_2} \\ \theta \\ \alpha \end{array} $	W-L 0.006 0.064 < 0.001 < 0.001	W-T < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001	W-REM < 0.001 < 0.001 0.112 0.449	L-T < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001	L-REM 0.002 < 0.001 < 0.001 < 0.001	T-REM < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001
$ \begin{array}{c} \text{Bereich } 2 \\ \hline \delta_1 \\ \hline \delta_2 \\ \theta \\ \hline \alpha \\ \sigma \end{array} $	W-L 0.006 0.064 < 0.001 < 0.001 < 0.001	W-T < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001	W-REM < 0.001 < 0.001 0.112 0.449 < 0.001	L-T < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001 0.748	L-REM 0.002 < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001	T-REM < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001 < 0.001

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Signifikanztests zu Schlafstadienunterschieden der Skalenexponenten α . Verglichen wurden jeweils Wachzustand (W), Leichtschlaf (L), Tiefschlaf (T) und REM-Schlaf (REM). In der Tabelle sind die p-Werte eines zweiseitigen t-Tests aufgelistet, wenn diese größer als 0.001 waren.



Abbildung 3.7: Vergleich der Skalenexponenten der Alpha- und Beta-Amplituden von Männern (m) und Frauen (w). Nur im Wachzustand haben Männer signifikant größere Persistenz der Amplituden als Frauen. Im Schlaf verschwindet dieser Unterschied.

kurze Zeiten größer, es gibt also zusätzliche Kurzzeitkorrelationen auf der Skala von einigen Sekunden.

3.1.4 Alters-, Geschlechts- und Krankheitsabhängigkeit

Da in der SIESTA-Studie für jeden Probanden verschiedene Parameter wie zum Beispiel Alter, Geschlecht und bestimmte Schlafstörungen festgehalten wurden, lohnt sich eine Untersuchung, ob es Zusammenhänge zwischen diesen Parametern und den berechneten Korrelationskoeffizienten gibt.

Zunächst wurden die Skalenexponenten auf geschlechtsspezifische Unterschiede hin untersucht, da bereits von Nikulin und Brismar [33] berichtet wurde, dass die Korrelationen der Amplitude bei männlichen Probanden leicht höher ist als bei weiblichen Probanden. Abbildung 3.7 zeigt die α -Werte für Männer und Frauen getrennt in den verschiedenen Schlafstadien. Die Werte sind im Wachzustand bei Männern signifikant größer als bei Frauen, wobei die Differenz im Alpha-Frequenzband größer ist als im Beta-Band. Im Schlaf jedoch ist kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Geschlechtern zu erkennen.

Des weiteren wurden die Skalenexponenten auch auf eine Altersabhängigkeit hin geprüft. Auch hier wurde exemplarisch das Alpha-Frequenzband zur Untersuchung verwendet. Die gesunden Probanden wurden in Altersgruppen eingeteilt, die jeweils



Abbildung 3.8: Dargestellt ist die Altersabhängigkeit der Skalenexponenten der Alpha-Amplituden. Links ist der Fitbereich 1, rechts der Fitbereich 2 verwendet. Nur im Leichtschlaf ist eine systematische Abnahme der α -Werte mit dem Alter zu erkennen.

eine Spanne von 10 Lebensjahren umfasst. Abbildung 3.8 zeigt die Altersabhängigkeit der Skalenexponenten im Fitbereich 1 und 2. Nur im Leichtschlaf ist eine systematische Altersabhängigkeit erster Ordnung zu erkennen. In beiden Fitbereichen nehmen die Skalenexponenten mit zunehmenden Alter immer mehr ab. In den anderen Schlafstadien sind keine Trends erster Ordnung zu sehen, nach denen die Skalenexponenten der α -Amplituden mit dem Alter korreliert sein könnten.

Abbildung 3.9 zeigt die Skalenexponenten für Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen im Vergleich mit gesunden Probanden. Besonders fallen dabei die Patienten mit Depressionen auf, die im Tiefschlaf erhöhte Korrelationen zeigen. Sonst sieht man keine sehr großen systematischen Abweichungen in den Skalenexponenten.

3.1.5 Frequenz-CMA Gesunde Probanden

Eine weitere Größe, die auf Langzeitkorrelationen untersucht wurde, ist die momentane Frequenz, deren Berechnung in Abschnitt 2.2.3 beschrieben wird. Auch hier wurden Fluktuationsfunktionen in den verschiedenen Schlafstadien für alle Probanden berechnet. Da die momentane Frequenz mit einem gleitenden Mittelwert gefiltert wurde, sind dadurch automatisch kurzreichweitige Korrelationen entstanden. Das bedeutet, dass es hier keinen Sinn macht, sich den Anstieg der Fluktuationsfunktion für kurze Zeiten (Fitbereich 1) anzusehen. Es wurde somit nur der Fitbereich 2 für die Auswertung verwendet. Abbildung 3.10 zeigt die Verteilungen der Skalenexponenten für das Alpha-Frequenzband in den verschiedenen Schlafstadien. Man erkennt, dass die Frequenzen nur im Wachzustand eindeutig langzeitkorreliert sind. Im Tiefschlaf und im Leichtschlaf findet man unkorrelierte Frequenzen, während der REM-Schlaf schwache Korrelationen zeigt. Um die Untersuchung



Abbildung 3.9: Skalen exponenten der Alpha-Amplituden bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, die Schlafstörungen hervorrufen. Im Tiefschlaf ist das α bei Depressiven und bei Parkinson patienten erhöht.

der Langzeitkorrelationen auf alle Frequenzbänder gleichzeitig auszuweiten, wurden wieder Mittelwerte über alle Nächte der gesunden Probanden berechnet. Abbildung 3.11 zeigt die gemittelten Skalenexponenten in den verschiedenen Schlafstadien und Frequenzbändern. Dabei fällt auf, dass sich das Skalenverhalten der meisten Frequenzbänder nicht unterscheidet, nur das Alpha-Band fällt heraus, das stets höhere Korrelationen zeigt, als die übrigen Bänder.

3.1.6 Überprüfung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse

Neben den oben durchgeführten Signifikanztests wurden noch weitere Untersuchungen durchgeführt, um die Zuverlässigkeit der verwendeten Methode zu überprüfen. So ist zum Beispiel nicht ausgeschlossen, dass durch die Vorverarbeitung des Signals mit der Extraktion der momentanen Amplitude und Frequenz künstlich Korrelationen erzeugt werden. Für kurze Zeiten ist dies sogar zu erwarten, da die momentane Amplitude eine glatte Funktion ist und somit für kurze Zeiten eher einem Random Walk ähnelt, womit man Anstiege von 1,5 in der Fluktuationsfunktion erwartet. Auch bei der Extraktion der momentanen Frequenz werden durch den gleitenden Mittelwert nicht verschwindende Korrelationen auf Zeitskalen von bis zur doppelten Fensterlänge des gleitenden Mittelwerts erzeugt, also für bis zu 10 Sekunden. Um diese systematischen Einflüsse zu quantifizieren, wurden zunächst so genannte Surrogate-Daten erzeugt, die keine Korrelationen aufweisen. Eine Methode, solche Daten zu erzeugen ist, eine Original EEG-Aufzeichnung zu nehmen, und deren Messwerte zufällig neu anzuordnen (Shuffling). Damit gehen sämtliche Korrelationen verloren und die Verteilung der Messwerte bleibt auch die gleiche. Ein Problem dieser Methode, das beim Schlaf-EEG auftritt, sind Artefakte. Die Bewegungsartefakte, die zum Teil sehr große Einzelmesswerte bei den EEG-Potenzialen erzeugen



Abbildung 3.10: Relative Häufigkeit der Skalenexponenten α für die momentane Frein der bipolaren Ableitung O1-C3. Es wurde der Fitbereich 2 $(100\mathrm{s}$ quenz in den verschiedenen Schlafstadien im Alpha-Frequenzband bis 1/4 der maximalen Reihenlänge verwendet



Abbildung 3.11: Mittelwerte der Skalen exponenten α in allen Frequenzbändern und Schlafstadien. Im Wachzust and sind die Alpha-Frequenzen besonders stark korreliert, während im non-REM Schlaf keine Langzeitkorrelationen auftreten.

können, wurden von den Schlafstadieneinteilern als solche gekennzeichnet, so dass diese in den Untersuchungen auf Langzeitkorrelationen nicht mit einbezogen wurden. Werden nun jedoch alle Messwerte eines EEG durcheinandergemischt, so sind die Werte, die zu einem Artefakt gehörten später nicht mehr auffindbar. Da einzelne sehr große Messwerte jedoch auch langreichweitige Korrelationen vortäuschen können, müssen die Testdaten auf eine andere Weise erzeugt werden.

Dazu sieht man sich zunächst die Verteilung der Messwerte der Probanden an. In Abbildung 3.1.6 sieht man beispielhaft für einen Probanden, dass die relative Häufigkeit eines Messwertes für sehr kleine Werte zunächst gaußförmig verteilt ist. Das erkennt man an der Parabelform der Verteilung. Für größere Spannungswerte ergibt sich in der halb logarithmischen Darstellung eine Gerade, die auf einen exponentiellen Abfall hindeutet. Die Abflachung bei den sehr großen Spannungswerten ist wohl auf Artefakte zurückzuführen. Auf Grund dieses Verhaltens bietet es sich an, näherungsweise als Surrogate Daten exponentiell verteilte Zufallszahlen zu verwenden, da der exponentielle Abfall dominierend ist. In der doppelt logarithmischen Darstellung ergab sich keine Gerade, weshalb eine Levy-Verteilung, bei der die Häufigkeit der Messwerte einem Potenzgesetz folgt, ausgeschlossen werden kann.

Es wurden also zunächst exponentiell verteilte Zufallszahlen erzeugt, die eine Test-Zeitreihe ungefähr von der Länge eines Schlaf-EEGs bilden. Daraufhin wurden mit Hilfe der Hilbert-Transformation die momentanen Amplituden und Frequenzen berechnet und an diesen die CMA-Analysen auf Langzeitkorrelationen durchgeführt.

Abbildung 3.13 zeigt die Skalenexponenten dieser Surrogate-Daten für beide Fitbereiche. Wie zu erwarten war, sind die Skalenexponenten im Delta- und Theta-Band



Abbildung 3.12: Häufigkeit der einzelnen Messwerte im EEG eines Probanden. Der Abfall ist für kleine Spannungen Gaußverteilt (Parabel), dann exponentiell. Die Abflachung an den Enden der Kurve sind auf Artefakte zurückzuführen.



Abbildung 3.13: Skalenexponenten der Amplituden von aus exponentiell verteilten Zufallszahlen erzeugten Surrogate-Daten. Im Fitbereich 2 sind die Werte ziemlich genau bei 0,5, während sie im Fitbereich 1 vor allem bei niedrigen Frequenzen über 0,5 liegen. Dies liegt an den glättenden Eigenschaften der Hilbert-Transformation, die für kurze Zeiten Korrelationen in den Amplituden erzeugt.



Abbildung 3.14: Skalenexponenten für die aus Surrogate-Daten erzeugten momentanen Frequenzen. Für niedrige Frequenzen entstehen wegen der Glättung durch den gleitenden Mittelwert Werte über 0,5, während sie für hohe Frequenzen bei 0,5 liegen.

signifikant größer als 0,5, was durch die glättenden Eigenschaften der Amplitudenrekonstruktion begründet werden kann. Im Fitbereich 2 sind die mittleren Skalenexponenten sehr nahe an 0,5, was für unkorrelierte Zufallszahlen, deren Amplituden dann auch unkorreliert sind, zu erwarten war. Damit entsteht bei der Korrelationsanalyse im Fitbereich 1 ein systematischer Fehler, der zu hohe Korrelationskoeffizienten vortäuscht. Dieser ist jedoch quantifizierbar, indem man für jedes Band die Differenz des Surrogate-Wertes zu 0,5 berechnet. Diese Differenz wird dann, bandabhängig von den gemessenen Skalenexponenten der echten Daten abgezogen. In Tabelle 3.2 sind die Korrekturen für jedes Band aufgelistet.

Der gleiche Test wurde auch für die CMA der momentanen Frequenz durchgeführt. Abbildung 3.14 zeigt die Skalenexponenten für die Frequenzen dieser Test-Daten. Auch die Zeitreihen der Frequenzen der Surrogate-Daten sind für niedrige Frequenzen nicht ganz unkorreliert, sogar für sehr lange Zeiten, die bis in den Fitbereich 2 hineinreichen. Der Grund hierfür ist die Bildung des gleitenden Mittelwerts, der für das Delta-Band über 10 Sekunden ermittelt wird. Dadurch werden auf dieser Zeitskala Korrelationen erzeugt, die sich in leicht erhöhten Anstiegen der CMA-Kurven bemerkbar machen. Auch hier wurden Korrekturfaktoren für die Skalenexponenten berechnet und von den jeweils gemessenen Alpha-Werten abgezogen. Tabelle 3.2 zeigt die verwendeten Korrekturen für Frequenz- und Amplituden-CMA.

Ein weiterer Test, der die Zuverlässigkeit der gemessenen Langzeitkorrelationen bestätigen soll, ist die Untersuchung der Fluktuationsfunktion mit einer unabhängigen Methode. Es wurden an einer EEG-Ableitung DFA-Untersuchungen der Amplitude im Alpha- und Delta-Frequenzband durchgeführt. Dabei wurden sowohl DFA2 als auch DFA3 angewendet, um zu erkennen, ob die Ergebnisse noch von nichtlinearen Trends beeinflusst werden. Abbildung 3.15 zeigt die Fluktuationsfunktionen der CMA, DFA2 und der DFA3 der Alpha-Amplituden eines Probanden für die gesam-

Frequenzband	Amplituden Fitbereich 1	Frequenzen Fitbereich 2
δ_1	0.05	0.05
δ_2	0.04	0.03
heta	0.03	0.02
α	0.02	0.01
σ	0.02	0.00
eta	0.01	0.00

Tabelle 3.2: Korrekturen für die Berechnung der Skalenexponenten der momentanen Amplituden und Frequenzen in verschiedenen Frequenzbändern.



Abbildung 3.15: Fluktuationsfunktion der Alpha-Amplitude für die gesamte Nacht, berechnet mit der CMA (rote Kurve), DFA2 (grüne Kurve) und der DFA3 (blaue Kurve). Alle drei Kurven sind für große Zeiten, wenn ein Skalenverhalten zu erkennen ist, parallel, zeigen also ein gleiches Verhalten der Fluktuationsfunktion. Es wurde die O1-M2-Ableitung von Proband B000101 verwendet.



Abbildung 3.16: Mittelwert der Skalenexponenten im Fitbereich 1 (linkes Bild) und im Fitbereich 2 (rechtes Bild) über alle gesunden Probanden im Alpha-Frequenzband. Im Fitbereich 1 gibt es keine Unterschiede zwischen den Methoden, im Fitbereich 2 zeigt die DFA im Leichtschlaf eher Werte um 0.5

	Fitbereich 1	Fitbereich 2
CMA	2s - 10s	ab 100s
DFA2	3s - 15s	ab $150s$
DFA3	4,3s - 21s	ab 210s

Tabelle 3.3: Neudefinition der Fitbereiche für die DFA2 und DFA3 zur besseren Vergleichbarkeit der Skalenexponenten.

te Nacht. Die drei Kurven zeigen einen sehr ähnlichen und parallelen Verlauf. Es wurden auch für die DFA lineare Anpassungen der doppelt logarithmischen Fluktuationsfunktion durchgeführt, um den Skalenexponenten α zu bestimmen. Beim direkten Vergleich der von Fluktuationsfunktionen, die aus DFA und CMA ermittelt wurden, ist zu beachten, dass sich der zu verwendende Fitbereich verschiebt. Dies liegt daran, dass sich Übergänge im Skalenverhalten bei Zeitreihen bei der Analyse mit CMA oder DFA systematisch verschieben. Je höher die Ordnung der DFA ist, desto größer ist auch die systematische Verschiebung (siehe auch [16]). Tabelle 3.3 zeigt die neu verwendeten Fitbereiche für die DFA. Mit diesen wurden Mittelwerte über alle gesunde Probanden gebildet. Abbildung 3.16 zeigt den Vergleich der gemittelten Skalenexponenten im Alpha-Band für die verschiedenen Schlafstadien. Bei den kurzreichweitigen Korrelationen im Fitbereich 1 stimmen die Ergebnisse der Methoden in allen Schlafstadien sehr gut überein. Die CMA-Ergebnisse werden damit bestätigt. Im Fitbereich 2 gibt es jedoch vor allem im Leichtschlaf Abweichungen. Während mit der CMA die Amplituden im Leichtschlaf mit einem Skalenexponenten von 0,6

noch leicht korreliert erscheinen, gehen die mittleren Exponenten bei Anwendung der DFA höherer Ordnung gegen 0,5, was ein unkorreliertes Verhalten bedeutet. Dies könnte darauf hindeuten, dass die CMA durch Trends in den Daten die Korrelationen nur vortäuscht, und somit die Amplituden im gesamten non-REM-Schlaf unkorreliert sind. Das Vorhandensein von Langzeitkorrelationen im Wachzustand und im REM-Schlaf hingegen konnte mit der DFA bestätigt werden, obwohl sich die Skalenexponenten leicht (Unterschiede kleiner als 0,05) unterscheiden.

Ein Problem, das sich bei diesem Vergleich der Methoden noch ergibt, ist, dass die Länge des Fitbereichs 2 zwischen den Methoden variiert. Da die DFA3 erst bei 210s startet und auch bei ¹/4 der Reihenlänge endet, werden hier weniger Punkte und somit ein kürzeres Zeitintervall in den Fit mit einbezogen. Dies könnte eine alternative Ursache für die Unterschiede der Skalenexponenten im Leichtschlaf sein.

3.2 Phasensynchronisation

3.2.1 Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen

Zunächst wurde die Phasensynchronisation zwischen den bandpassgefilterten EEG-Signalen verschiedener Ableitungen berechnet. Da insgesamt sechs Ableitungen aufgezeichnet wurden, ergeben sich damit zwölf Möglichkeiten, Synchronisationskoeffizienten zu berechnen. Um die Übersichtlichkeit beizubehalten, soll hier beispielhaft vor allem die Synchronisation zwischen der linken und der rechten Hemisphäre (C4-M1 mit C3-M2) und die Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Kopfes innerhalb einer Hemisphäre (Fp1-M2 mit O1-M2) untersucht werden. Dazu wurde das EEG in Abschnitte von jeweils 30 Sekunden unterteilt und in jedem Abschnitt der Synchronisationskoeffizient γ berechnet. Uber diese einzelnen Werte von Gamma wurde dann das arithmetische Mittel gebildet, um die mittlere Synchronisation in einem Schlafstadium zu bestimmen. Abbildung 3.17 zeigt die über alle gesunden Probanden gemittelten Synchronisationsindices der verschiedenen Schlafstadien und Frequenzbänder. Der obere Teil der Abbildung zeigt die Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Kopfes. Es ist kaum eine Schlafstadienabhängigkeit zu erkennen, nur im Wachzustand ist die Synchronisation größer als im Schlaf, zwischen den Schlafstadien gibt es kaum Unterschiede. Außerdem fällt auf, dass die Werte von Gamma für hohe Frequenzen (σ - und β -Band) größer sind als für niedrige Frequenzen.

Der untere Teil der Abbildung zeigt die Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre. Die beiden verwendeten Ableitungen (C4-M1 und C3-M2) sind räumlich näher beieinander, als die oben betrachteten, weshalb die Werte generell größer sind. Jedoch ist die Frequenzabhängigkeit hier umgekehrt, die niedrigen Frequenzen sind stark synchronisiert, hohe Frequenzbänder zeigen schwache Synchronisation. Auch bei der Links-Rechts-Synchronisation sind keine Schlafstadien-



Abbildung 3.17: Synchronisationskoeffizienten γ der bandpassgefilterten EEG-Signale in verschiedenen Schlafstadien. Das obere Bild zeigt die Synchronisation zweier Ableitungen aus der gleichen Hemisphäre am vorderen und hinteren Teil des Kopfes (Fp1-M2 und O1-M2). Die untere Abbildung zeigt die Synchronisation zweier zentraler Ableitungen aus der linken und der rechten Hemisphäre (C4-M1 und C3-M2). Beide Synchronisationskoeffizienten zeigen kaum eine Schlafstadienabhängigkeit. Zwischen linker und rechter Hemisphäre besteht eine Frequenzabhängigkeit von γ ; je größer die Frequenz, desto kleiner ist γ .



Abbildung 3.18: Surrogate-Daten für die Synchronisation der Original-EEG-Signale. Es wurde der Synchronisationsindex γ in jedem Frequenzband für unabhängige Signale (die Daten der ersten mit denen der zweiten Nacht) berechnet und über alle Probanden gemittelt.

unterschiede zu beobachten, wohl aber ein Unterschied zwischen Wachzustand und Schlaf. Hierbei ist die Synchronisation im Wachzustand in allen Frequenzbändern schwächer als im Schlaf. Auch bei der Synchronisationsanalyse muss ein Test auf die Signifikanz durchgeführt werden. Es ist zum Beispiel möglich, dass durch ein zu kurzes betrachtetes Zeitfenster 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. Die beiden Signale sind völlig unabhängig voneinander und es sollte somit idealerweise $\gamma = 0$ gelten. Abbildung 3.18 zeigt die mittleren Synchronisationswerte der Surrogate-Daten, sie liegen zwischen 0,08 und 0,14. Dabei ist die zufällige Synchronisation am größten für das Delta-Band und am kleinsten für das Beta-Frequenzband.

3.2.2 Alters- und Geschlechtsunterschiede

Abbildung 3.19 zeigt die Synchronisationswerte der Ableitungen C4-M1 und C3-M2 für Männer und Frauen getrennt. Dabei haben Frauen in allen Frequenzbändern eine leicht erhöhte Links-Rechts-Synchronisation. Dieser Unterschied ist vor allem im Wachzustand und REM-Schlaf signifikant. Bei der Synchronisation zwischen vorderem und hinteren Teil des Kopfes hingegen sind keine geschlechtsspezifischen Unter-



Abbildung 3.19: Links-Rechts-Synchronisation nur über männliche (links) und weibliche (rechts) Probanden gemittelt.

schiede aufgefallen.

Außerdem wurde die Altersabhängigkeit der Synchronisationskoeffizienten untersucht. Am auffälligsten war hier eine mit dem Alter ansteigende Links-Rechts-Synchronisation zwischen unterschiedlichen Hemisphären. In Abbildung 3.20 ist die Synchronisation zwischen C4-M1 und C3-M2, altersabhängig dargestellt. Eine ähnliche Altersabhängigkeit sieht man auch bei anderen Ableitungen, die in verschiedenen Hemisphären liegen. Bei der Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Kopfes konnte keine lineare Altersabhängigkeit festgestellt werden.

3.2.3 Parkinson- und Schlafapnoepatienten

Eine weitere Fragestellung war, ob verschiedene Krankheiten, die auch Schlafstörungen hervorrufen, mit Unterschieden im Synchronisationskoeffizienten in Verbindung gebracht werden können. Vor allem in der Synchronisation zwischen Ableitungen aus der linken und der rechten Hemisphäre wurden dazu starke Unterschiede gefunden. Abbildung 3.21 zeigt die mittleren Synchronisationskoeffizienten für die gesunden SIESTA-Probanden verglichen mit den an Morbus Parkinson erkrankten Patienten. Es wurde noch eine unabhängige Studie mit 20 Schlaf-EEGs von Parkinsonpatienten als Vergleichsstudie hinzugezogen. Die Synchronisationswerte im Alpha-Band sind bei Parkinson-Patienten signifikant niedriger als bei Gesunden. Auch die Vergleichsstudie bestätigt dieses Ergebnis und stimmt gut mit den Mittelwerten der SIESTA-Studie überein.

Die verminderte Synchronisation ist in allen Frequenzbändern zu finden, am stärksten ausgeprägt ist sie im Alpha- und im Theta-Band. Ein Signifikanztest bestätigt die unterschiedlichen Mittelwerte der beiden Patientengruppen mit einem Signifikanzniveau kleiner als 0,001.

Auch bei Schlafapnoe-Patienten ist eine verminderte Links-Rechts-Synchronisation



Abbildung 3.20: Altersabhängigkeit der Synchronisationsindices für Links-Rechts-Synchronisation (linkes Bild) und Vorn-Hinten-Synchronisation (rechtes Bild)



Abbildung 3.21: Mittlere Synchronisationswerte der Ableitungen C4-M1 und C3-M2 im Alpha-Frequenzband, gemittelt über alle gesunden Probanden aus SIESTA, alle Patienten mit Morbus Parkinson aus SIESTA, sowie den Patienten der Marburger Studie.



Abbildung 3.22: Vergleich der Synchronisation der Ableitungen C4-M1 und C3-M2 im Alpha-Band bei Gesunden sowie Schlafapnoepatienten.

der EEG-Wellen zu erkennen. In Abbildung 3.22 sind die Synchronisationskoeffizienten der Schlafapnoe-Patienten mit denen der gesunden Probanden verglichen. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.2.4 Laborunterschiede der Synchronisationswerte

Die SIESTA-Studie wurde europaweit in acht unterschiedlichen Schlaflabors durchgeführt. In jedem dieser Labors wurden zum Teil unterschiedliche polysomnographische Aufzeichnungssysteme verwendet, weshalb es nicht auszuschließen ist, dass durch die unterschiedlichen Systeme systematische Messabweichungen von Labor zu Labor vorkommen können. So ist zum Beispiel die EEG-Samplingrate, das Intervall, in dem die Einzelmesswerte aufgezeichnet werden, nicht einheitlich, sondern liegt zwischen 100 Hz und 256 Hz. Auch unterschiedliche Kapazitäten und Innenwiderstände der Messelektroden können zu unterschiedlichem Übertragunsverhalten führen.

Die Daten der an Morbus Parkinson erkrankten Patienten stammen aus den Schlaflabors in Barcelona und Wien. Nun muss überprüft werden, ob die gemessene niedrigere Synchronisation nicht einzig und allein dadurch hervorgerufen wird, dass durch die dort verwendeten Aufzeichnungssysteme ein niedriger Synchronisationswert begünstigt wird. Deshalb wurde für jedes Labor ein Mittelwert der Synchronisationswerte der gesunden Probanden berechnet und verglichen. Die Mittelwerte sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Labor	Gesunde	Parkinson	Schlafapnoe
Berlin	0.53	_	_
Tampere	0.95 0.25	_	0.19
Marburg	0.37	_	0.27
Wien N	0.26	0.18	-
Wien P	0.29	_	0.17
Barcelona	0,43	0,25	_
Mainz	0,30	-	-
Den Haag	-	-	$0,\!19$

Tabelle 3.4: Mittelwerte der Synchronisationsindices für Links-Rechts-Synchronisation (C4-M1–C3-M2) im Alpha-Band nach Schlaflabors aufgeschlüsselt.

Man sieht, dass die Mittelwerte der gesunden Probanden sehr stark von Labor zu Labor schwanken. So werden in den Labors Berlin und Barcelona sehr viel höhere Werte für γ gemessen als zum Beispiel in Wien oder Tampere. Aus diesem Grund ist ein Vergleich der Synchronisationsindices über alle Labors hinweg nicht gerechtfertigt. Auch ein normaler t-Test kann nicht angewendet werden, da die Grundgesamtheiten keiner Gaussverteilung folgen. Der Unterschied der Synchronisation zu den Parkinsonpatienten ist jedoch auch innerhalb eines Labors gegeben und auch signifikant. So zeigen innerhalb des Labors Barcelona die Parkinsonpatienten eine signifikant kleinere Synchronisation als die Gesunden. Auch die Links-Rechts-Synchronisation der Schlafapnoepatienten ist in jedem Labor kleiner als bei den gesunden Probanden des gleichen Labors.

Als weitere Methode zur Quantifizierung der Unterschiede der Gruppen, die keine gaußverteilten Stichproben voraussetzt, wurden Receiver-Operator-Kurven erstellt und die Fläche unter ihnen berechnet. In Abbildung 3.23 sind die Receiver-Operator-Kurven für den Vergleich von Schlafapnoepatienten und Parkinsonpatienten mit gesunden Probanden gezeigt. Für die Parkinsonsche Krankheit wurden noch die Kurven für einzelne Labors erstellt.

3.2.5 Alpha-Beta-Synchronisation

Bei den bisherigen Synchronisationsanalysen wurden nur Oszillatoren mit gleichen oder ähnlichen Frequenzen betrachtet. Wenn zwei Oszillatoren keine gleiche Frequenz, sondern ein bekanntes, ganzzahliges Frequenzverhältnis zueinander haben, so kann auch hier die Synchronisation durch γ quantifiziert werden. Dies wird am Beispiel der Synchronisation von Alpha- und Beta-EEG-Wellen durchgeführt, die ein Frequenzverhältnis von ca. 2:1 haben. Bei der Bildung der Phasendifferenz wird dabei die langsamere Alpha-Phase mit einem Faktor 2 multipliziert. Die Mittelung über



Abbildung 3.23: Receiver-Operator-Kurven zur Unterscheidung von Parkinson- oder Schlafapnoepatienten von gesunden Probanden. Das linke Bild zeigt einen Graphen für die gesamte SIESTA-Studie, sowie jeweils einen nur für die Probanden der Labors in Barcelona und Wien N. Das rechte Bild zeigt die Receiver-Operator-Kurve zur Unterscheidung der Schlafapnoepatienten von Gesunden für die gesamte SIESTA-Studie.



Abbildung 3.24: Anteil der synchronisierten Abschnitte für die Alpha-Beta-Synchronisation in der Ableitung O1-C3. Nur im Wachzustand ist eine signifikante Abweichung vom Surrogate-Wert zu erkennen.

die Phasendifferenzen in der komplexen Ebene erfolgt dann wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Um die "wirkliche" Synchronisation besser von zufälliger Synchronisation unterscheiden zu können, wurde hier eine Schwelle eingeführt, oberhalb derer ein 30-Sekunden-Abschnitt als synchronisiert angesehen werden kann. Hier wurde 0.15 als Schwelle gewählt. In den Abbildungen ist nun immer der Anteil der synchronisierten 30-Sekunden-Abschnitte dargestellt. Abbildung 3.24 zeigt die Abhängigkeit der Alpha-Beta-Synchronisation von den Schlafstadien. Es ist nur im Wachzustand eine signifikante Abweichung vom Surrogate-Wert zu erkennen. Im Schlaf tritt praktisch keine Alpha-Beta-Synchronisation auf. Sieht man sich die Verteilung der Alpha-Beta-Synchronisation bei den verschiedenen Probanden an (Abbildung 3.25), so erkennt man, dass diese sehr breit gestreut ist. Fast die Hälfte der Probanden fällt in die erste Gruppe und zeigt somit keine Alpha-Beta-Synchronisation im Wachzustand. Es gibt jedoch auch Probanden, bei denen in mehr als 80 Prozent der Wachzeit Alpha-Beta-Synchronisation vorliegt.

3.3 Amplituden- und Frequenzsynchronisation

3.3.1 Amplitudensynchronisation

Es wurde, wie im Methodenteil beschrieben, auch die Synchronisation zwischen EEG-Amplituden, zunächst des gleichen Frequenzbandes, berechnet. Auch hier wurde der Synchronisationsindex γ in Abschnitten von 30-Sekunden Länge berechnet und diese Werte über ein gesamtes Schlafstadium gemittelt. Abbildung 3.26 zeigt die Mittelung der Amplitudensynchronisation über alle Probanden. Grundsätzlich ist



Abbildung 3.25: Verteilung der Alpha-Beta-Synchronisationsanteile im Wachzustand bei allen gesunden Probanden.

das Verhalten in den einzelnen Frequenzbändern ähnlich zu dem der Synchronisation der ursprünglichen Signale. So nimmt die Links-Rechts-Synchronisation mit zunehmender Frequenz ab, während die Vorn-Hinten-Synchronisation recht unabhängig vom Frequenzband ist. Auch auffällig ist bei der Links-Rechts-Synchronisation die erhöhte Synchronisation des Sigma-Bandes im Leicht- und Tiefschlaf.

In Abbildung 3.27 sind zum Vergleich noch einmal die Surrogate-Synchronisationswerte dargestellt, die die Synchronisation der EEGs der ersten und der zweiten Nacht eines Probanden darstellen.

3.3.2 Frequenzsynchronisation

Die Synchronisation der Frequenzsignale unterschiedlicher EEG-Ableitungen ist in Abbildung 3.28 dargestellt. Bei den Frequenzen sind sowohl für die Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Kopfes, als auch bei der Links-Rechts-Synchronisation die niedrigen Frequenzen stärker synchronisiert als die hohen Frequenzen. Schlafstadienunterschiede treten auch hier nicht hervor.

3.3.3 Synchronisationsmatrizen

Wie im Methodenteil diskutiert, ist es auch möglich, Synchronisation zwischen Amplituden und Frequenzen verschiedener Frequenzbänder zu berechnen. Dies wurde hier auch durchgeführt, jedoch stellte sich das Problem der übersichtlichen Darstellung der Synchronisationsergebnisse. Aus den sechs EEG-Kanälen werden jeweils



Abbildung 3.26: Links: Synchronisation der Amplituden zwischen einer vorderen (Fp1-M2) und einer hinteren (O1-M2) Ableitung, keine besonderen Frequenzband- oder Schlafstadienunterschiede sind zu erkennen. Rechts: Synchronisation der Amplituden zwischen einer Ableitung aus der linken und rechten Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1). Im Leicht- und Tiefschlaf fallen leicht erhöhte Synchronisationswerte im Sigma-Band auf.



Abbildung 3.27: Mittlere Synchronisationswerte der Surrogate-Daten, bei denen die Synchronisation zwischen der ersten und der zweiten Nacht eines Probanden berechnet wurde.



Abbildung 3.28: Links: Synchronisation der Frequenzen zwischen einer vorderen (Fp1-M2) und einer hinteren (O1-M2) Ableitung, Rechts: Synchronisation der Amplituden zwischen einer Ableitung aus der linken und rechten Hemisphäre (C3-M2 und C4-M1).

sechs Amplituden sowie sechs Frequenzen unterschiedlicher Frequenzbänder extrahiert, was insgesamt 72 Signale ergibt. Daraus entstehen ca. 2500 mögliche Kombinationen, einen Synchronisationsindex zu berechnen. Es bietet sich deshalb an, die Synchronisationsindices anhand von farbigen Matrizen darzustellen, wobei jede Zeile und jede Spalte eines dieser 72 extrahierten Signale darstellt.

Abbildungen 3.29 bis 3.32 zeigen solche Synchronisationsmatrizen über alle gesunden Probanden gemittelt. Jeweils sechs nebeneinanderliegende Spalten und Zeilen stehen dabei für ein Frequenzband (siehe Beschriftung). Die "Feinstruktur" dieser Sechserblöcke ist durch die unterschiedlichen Positionen der EEG-Ableitungen auf dem Kopf gegeben. Sie sind in folgender Reihenfolge angeordnet:

- O1-M2 (Hinten links)
- O2-M1 (Hinten rechts)
- C3-M2 (Mitte links)
- C4-M1 (Mitte rechts)
- Fp1-M2 (Vorne links)
- Fp2-M1 (Vorne rechts)

Außerdem sind die Matrizen asymmetrisch dargestellt, was zunächst verwundert, da der Synchronisationskoeffizient γ invariant unter Vertauschung der beiden Signale ist. In der Asymmetrie der Matrix steckt jedoch die Information über die Phasendifferenz der beiden untersuchten Signale. Bei den Analysen fiel auf, dass



Abbildung 3.29: Synchronisationsmatrizen im Wachzustand über alle gesunden Probanden gemittelt.



Abbildung 3.30: Synchronisationsmatrizen im Leichtschlaf über alle gesunden Probanden gemittelt.

die mittlere Phasendifferenz sehr häufig entweder ungefähr Null oder in der Nähe von $\pm \pi$ war. Daraufhin wurde in jedem untersuchten 30-Sekunden-Abschnitt entschieden, ob die Phasendifferenz eher bei Null oder eher bei $\pm \pi$ lag. Die Abschnitte mit Phasendifferenz Null werden als Synchronisation in der rechten oberen Hälfte der gesamten Matrix dargestellt (in den Abbildungen Teilbild (c) sowie die rechte obere Hälfte von (a) und (d)). Abschnitte mit einer Phasendifferenz von ungefähr $\pm \pi$ werden als Antisynchronisation bezeichnet und in der linken unteren Hälfte der Matrix dargestellt. Sieht man nun zum Beispiel in der Synchronisationshälfte eine hervortretende Struktur, so bedeutet das eine positive Modulation, also ein Anstieg des einen Signals geht mit einem Anstieg des anderen Signals einher und ein Abfall des einen Signals geschieht gleichzeitig mit einem Abfall des anderen Signals. Ein großer Wert auf der Antisynchronisationsseite bedeutet hingegen, dass ein Anstieg im Signal A gleichzeitig mit einem Abfall von Signal B auftritt und umgekehrt, die Signale modulieren sich negativ.

Die Matrizen sollen nun noch genauer auf ihre grundsätzliche Struktur sowie ihre Schlafstadienabhängigkeit untersucht werden. In den Abbildungen (a) ist die Synchronisation der EEG-Amplituden der einzelnen Bänder untereinander dargestellt. Auf der Synchronisationsseite sieht man typischerweise eine Aufspaltung in zwei Blöcke, einen mit den niedrigen Frequenzen des Delta- und des Theta-Bandes. Der zweite Block besteht aus Alpha-, Sigma- und Beta-Band. Dies bedeutet, dass die Amplituden der tiefen Frequenzen häufig synchron zunehmen genauso wie die Amplituden der hohen Frequenzen. Positive Kopplung der unterschiedlichen Amplituden ist im Wachzustand am stärksten ausgeprägt und verschwindet fast im Tiefschlaf. Auf der Antisynchronisationsseite fällt hier vor allem eine Kopplung zwischen dem Delta-Band und den beiden hinteren Ableitungen des Alpha-Bandes auf. Diese ist im Tiefschlaf am stärksten, jedoch auch im Leichtschlaf vorhanden.

Die Teile (d) der Abbildungen zeigen, inwieweit sich die Frequenzen verschiedener Ableitungen und Bänder synchron oder antisynchron verhalten. Im Wachzustand fällt dabei eine eine positive Kopplung des Alpha- und Beta-Bandes auf. Das heißt eine ansteigende Alpha-Frequenz bewirkt auch einen Anstieg der Beta-Frequenz. Außerdem fällt die negative Kopplung des Alpha-Bandes mit den benachbarten Sigma- und Theta-Band auf. Ansonsten gibt es hier keine schlafstadientypischen Unterschiede.

Die Teile (b) der Abbildungen zeigen die Antisynchronisation zwischen Frequenzen und Amplituden aller Frequenzbänder. Das einzige Muster, das hier hervortritt, ist die Hauptdiagonale, das heißt in der gleichen Ableitung tritt meist gleichzeitig eine Abnahme der Amplitude auf, wenn sich die Frequenz erhöht. Dies kann möglicherweise mit dem ¹/r-Skalenverhalten der Amplituden zusammenhängen, das ja eine Abnahme der Amplitude mit höherer Frequenz voraussagt.

Die Abbildungen (c) zeigen schließlich, wo eine positive Kopplung von Amplitude und Frequenz auftritt. Hier ist vor allem im Tiefschlaf und im Leichtschlaf die Kopplung zwischen der Delta-Amplitude und der Alpha-Frequenz hervorzuheben.



Abbildung 3.31: Synchronisationsmatrizen im Tiefschlaf über alle gesunden Probanden gemittelt.



Abbildung 3.32: Synchronisationsmatrizen im REM-Schlaf über alle gesunden Probanden gemittelt.



Abbildung 3.33: Surrogat-Matrizen, die jeweils die Synchronisation unabhängiger EEGs (der ersten und der zweiten Nacht) miteinander vergleichen. Außer den Diagonalen sind keine besonderen Muster zu erkennen.



Abbildung 3.34: Kreuzkorrelationsfunktion zweier benachbarter EEG-Ableitungen (C4-M1 und C3-M2) für Proband B000101 in 30s-Fenstern berechnet und über die gesamte Nacht gemittelt.

Außerdem zeigt sich zwischen Sigma-Frequenz und Alpha-Amplitude eine positive Kopplung.

Die Ersatzdaten-Matrizen in Abbildung 3.33 wurden aus den EEGs der ersten und der zweiten Nacht der SIESTA-Patienten erstellt. Die verwendeten Signale haben also die gleichen Eigenschaften wie die EEGs aus den anderen Matrizen, sie sind nur absolut unabhängig voneinander. Damit sind dies geeignete Testdaten, um zu sehen, wie groß die Einflüsse zufälliger Synchronisation auf die Matrizen sind. Zum größten Teil sind die Matrizen vollständig blau, nur im Antisynchronisationsteil des Bildteils (a) ist eine starke Einfärbung zu sehen. Diese ist durch die Hochskalierung dieses Teils um einen Faktor 8 zu erklären. Wenn beide Signale unabhängig voneinander sind, so ist der berechnete Phasenwinkel auch zufällig verteilt, es gibt also keine Präferenz für Synchronisation oder Antisynchronisation. Deshalb führt eine Erhöhung der Skala der Antisynchronisation zu der starken Einfärbung dieser Seite.

3.4 ICA zur Untersuchung der Einflüsse linearer Signalüberlagerungen

Um die Zuverlässigkeit der oben genannten Ergebnisse weiter zu überprüfen, wurde zusätzlich zum Surrogat-Test an einigen Beispielen eine ICA durchgeführt und damit, wie in Abschnitt 2.3.3 erklärt, eine lineare Entkopplung der Signale vorgenommen. Dies ist notwendig, da die EEG-Signale nicht linear unabhängig sind, sondern, zum Beispiel durch die Leitfähigkeit der Schädeloberdecke sich linear überlagern. Am Beispiel einer Kreuzkorrelationsfunktion zwischen den beiden Kanälen C4-M1 und C3-M2 (Abbildung 3.34) sieht man, dass eine relativ starke zeitlich kaum verzögerte lineare Kopplung zwischen den Signalen herrscht. Nun ist die Frage, in-


Abbildung 3.35: Synchronisationsmatrix für die Aufzeichnung N000101

wieweit sich diese Kopplung auf die Synchronisation der Amplituden auswirkt. Es ist zu erwarten, dass die Synchronisation in den kleinen Unter-Clustern, die die Koeffizienten innerhalb eines einzelnen Frequenzbandes beschreiben, kleiner wird, da durch lineare Kopplung der Anstieg der Power in einer Ableitung auch die Amplitude einer anderen Ableitung erhöht. Jedoch sollte auf keinen Fall durch lineare Kopplung Antisynchronisation hervorgerufen werden. Abbildung 3.35 zeigt eine Synchronisationsmatrix für den Probanden N0002 in der ersten Nacht für den Tiefschlaf. Die Matrix zeigt die für den Tiefschlaf typischen Eigenschaften, zum Beispiel die Antisynchronisation zwischen Alpha- und Delta-Amplituden, sowie die Synchronisation zwischen Alpha-Frequenz und Delta-Amplitude. Nun wurde auf alle sechs EEG-, sowie die beiden EOG-Kanäle eine ICA angewandt und die Datenreihen linear entkoppelt. In der Abbildung 3.36 ist die entsprechende Matrix nach Anwendung der ICA zu sehen. Auf den ersten Blick erscheint die getrennte Matrix viel inhomogener, die Übergänge zwischen benachbarten Punkten sind nicht so weich. So ist zum Beispiel die Antisynchronisation zwischen Alpha- und Delta-Amplitude, die vorher wie ein Streifen aussah, auf einen einzelnen gelben Punkt zusammengeschrumpft. Ahnlich verhält es sich mit anderen Effekten, wie der Modulation der Delta-Amplitude durch die Alpha-Frequenz oder der Synchronisation von Alpha-Frequenz und Sigma-



Abbildung 3.36: Synchronisationsmatrix nach Anwendung der ICA für die Aufzeichnung N000101

Amplitude.

Weiterhin auffällig ist das fast vollständig verschwindende Schachbrettmuster der Synchronisation innerhalb des gleichen Frequenzbandes. Die Ursachen für diese Veränderungen der Synchronisationsmatrix werden im Diskussionsteil erläutert.

4 Diskussion

4.1 CMA-Ergebnisse

Die Amplituden der EEG-Signale zeigen im Wachzustand und im REM-Schlaf ein Skalenverhalten mit Langzeitkorrelationen, im Tiefschlaf sind sie eher unkorreliert. Gleiches gilt für die Frequenzen. Erstaunlicherweise wurde für andere physiologische Zeitreihen wie den Herzschlag oder die Atmung, denen ganz andere Entstehungsund Regulationsmechanismen zu Grunde liegen, auch dieses Verhalten entdeckt. Zum Beispiel sind die RR-Intervalle, die den Abstand zweier aufeinander folgender Herzschläge messen, auch im REM-Schlaf sowie im Wachzustand langzeitkorreliert, während sie im non-REM Schlaf unkorreliert sind [19]. Die Ähnlichkeit dieses Korrelationsverhaltens ist überraschend, da die Herzfrequenz vor allem durch das autonome Nervensystem gesteuert wird, während das EEG die Aktivität des zentralen Nervensystems bzw. höherer Hirnfunktionen im Kortex wiedergibt. Die Vermutung liegt also nahe, dass die Langzeitkorrelationen, die in den RR-Intervallen stecken, durch Einflüsse des Gehirns auf das autonome Nervensystem erzeugt werden.

Bei den CMA-Untersuchungen erschienen die Amplituden im Leichtschlaf leicht korreliert, während die Korrelationen bei der DFA höherer Ordnung verschwanden. In diesem Fall sollte vielleicht der etablierteren DFA-Methode vertraut werden, da wahrscheinlich Trends höherer Ordnung für die von der CMA erkannten Korrelationen im Leichtschlaf verantwortlich sind. Wenn auch im Leichtschlaf die Amplituden unkorreliert sind, wie es die DFA-Analyse ergibt, so ist dies auch in Übereinstimmung mit dem Korrelationsverhalten der EEG-Frequenzen sowie dem Korrelationsverhalten anderer physiologischer Signale wie den RR-Intervallen des EKG und der Atmung. Es besteht dann nur noch ein Unterschied zwischen REM-Schlaf und nonREM-Schlaf.

Schlafstadienabhängig fällt auch auf, dass in den Synchronisationsmatrizen die Kopplung zwischen den Amplituden verschiedener Frequenzen mit zunehmender Schlaftiefe immer schwächer wird. Das bedeutet, im Wachzustand sind die Oszillatoren mit unterschiedlichen Frequenzen stärker gekoppelt als im Tiefschlaf, wo jeder Oszillator seine Amplitude eher unabhängig ändert (bis auf einzelne Effekte wie die Alpha-Delta-Antisynchronisation). Man könnte also weiterhin untersuchen, ob die geringere, bzw. stärkere Vernetzung der EEG-Quellen eine Ursache für die Erzeugung von Langzeitkorrelationen ist. Auch wenn man das gesamte physiologische Netzwerk betrachtet, so wird man starke Kopplungen zwischen den einzelnen Komponenten vor allem im Wachzustand und im REM-Schlaf finden, wo die Komponenten auch langzeitkorreliert sind. In einem Zustand, in dem das physiologische Netzwerk eher zerfallen ist und seine Komponenten unabhängig oszillieren (Tiefschlaf) werden auch keine Langzeitkorrelationen gemessen. Der REM-Schlaf und der non-REM-Schlaf können also als zwei Zustände des physiologischen Systems betrachtet werden, der eine als stark korrelierter und stark vernetzter Zustand, der andere als unkorrelierter schwach vernetzter Zustand. Ein Modell, das das physiologische System beschreibt, sollte mindestens diese beiden Zustände beinhalten.

4.2 Synchronisationsergebnisse

4.2.1 Zusammenhang von Alpha- und Betawellen

Der Zusammenhang von EEG-Wellen im Alpha- und Beta-Band wurde in dieser Arbeit an zwei Stellen untersucht. Einerseits wurde im Abschnitt 3.2.5 die 2:1-Synchronisation zwischen den Oszillationen beider Frequenzbänder untersucht und bei einigen Probanden im Wachzustand ein festes Phasenverhältnis zwischen beiden Signalen gefunden. In den Synchronisationsmatrizen wurde die Modulation der Frequenzen und Amplituden aus beiden Bändern gesondert betrachtet. Dabei war im Wachzustand eine positive Synchronisation zwischen Alpha- und Beta-Frequenz zu erkennen, welche im Schlaf verschwindet.

Vorraussetzung für das Auftreten einer Phasensynchronisation ist ein festes Frequenzverhältnis zwischen beiden Signalen. So wurde zum Beispiel in [21,34] gezeigt, dass das Verhältnis von Alpha- zu Beta-Frequenz recht exakt bei $2, 0 \pm 0, 1$ liegt. Um die Phasensynchronisation aufrecht erhalten zu können, muss bei einem Anstieg der Frequenz des einen Signals auch die Frequenz des anderen Signals ansteigen, um das feste Frequenzverhältnis beizubehalten. Ein solcher Mechanismus ist in den Synchronisationsmatrizen durch die positive Kopplung der Alpha- und Beta-Frequenz nachgewiesen.

4.2.2 Synchronisationsunterschiede bei Parkinson- und Schlafapnoepatienten

Die Synchronisation zwischen Ableitungen der rechten und der linken Hemisphäre zeigt im Mittelwert über alle SIESTA-Probanden signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten sowohl mit Morbus Parkinson als auch mit Schlafapnoen (siehe Abbildungen 3.21 und 3.22). Dabei sind die γ -Werte der Gesunden höher, dass heißt zwischen beiden Ableitungen besteht eine höhere Synchronizität, vor allem im Alpha- und Theta-Band. Bei der genaueren Analyse zeigte sich jedoch, dass in der SIESTA-Studie der Wert des Synchronisationsindex nicht unabhängig vom Schlaflabor ist, in dem die Aufzeichnung entstand (Abbildung 3.4). Dies kann wahrscheinlich durch die Verwendung unterschiedlicher Messsysteme in den einzelnen Labors begründet werden. Dadurch wird die Relevanz der Ergebnisse gesenkt, da streng genommen nur noch Patientengruppen aus ein- und demselben Labor miteinander verglichen werden können. Damit schrumpft die Anzahl der zu vergleichenden Probanden in den beiden Labors, aus denen die Aufzeichnungen der Parkinson-Patienten stammen, auf sieben bzw. acht. Zwar bestätigt sich das Ergebnis der verminderten Synchronisationsergebnisse bei Parkinson-Patienten innerhalb eines Labors und ist auch signifikant, wenn man beide Nächte als unabhängig betrachtet, jedoch geht der große Vorteil der SIESTA-Studie, nämlich die sehr große Gruppe von Probanden, verloren. Die Ergebnisse können also als erster Hinweis auf einen Unterschied der Synchronisation zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten verstanden werden, die durch die Receiver-Operator-Kurven gestützt werden. Darauf könnte man eine prospektive Studie aufbauen, die versucht, Gesunde von Parkinson-Patienten anhand der Links-Rechts-Synchronisation zu unterscheiden. Dies würde zu einer diagnostischen Relevanz der Methode führen.

Außerdem wäre es sehr interessant zu klären, worin die unterschiedlichen Synchronisationsmittelwerte in den einzelnen Labors begründet sind. Grundsätzlich ist es nachteilig für eine Analysemethode, wenn die Ergebnisse von der spezifischen Bauart der Messgeräte abhängen, und so starke Unterschiede darin zeigen. Es wäre demnach interessant in einer Studie Schlaf-EEGs an den gleichen Patienten mit unterschiedlichen Messgeräten und Aufzeichnungssystemen zu messen, und so direkt einen Einfluss der Messaparatur auf die Links-Rechts-Synchronisation zu untersuchen.

4.2.3 Interpretation der Synchronisationsmatrizen

In diesem Abschnitt soll auf die Eigenschaften der Synchronisationsmatrizen (Abbildungen 3.29 bis 3.32) gesondert eingegangen werden, und es wird der Versuch unternommen, physiologische oder in der Methode liegende Erklärungen für die Befunde zu geben.

In den Dreiecken rechts neben der Hauptdiagonale ist die Synchronisation zwischen den Amplituden und den Frequenzen des gleichen Bandes zu sehen. Diese wurde schon gesondert in den Abschnitten zur Amplituden- und Frequenzsynchronisation betrachtet. Dort wurde festgestellt, dass die Links-Rechts-Synchronisation mit zunehmender Frequenz immer weiter abfällt, während die Synchronisation zwischen vorderem und hinterem Teil des Kopfes eher frequenzunabhängig ist. Dieses Verhalten ist auch in den Matrizen wiederzuerkennen. Je größer die Frequenz wird, desto mehr tritt ein schachbrettähnliches Muster zu Tage, das eine niedrige Synchronisation von Elektroden verschiedener Hemisphären bedeutet, da diese in der Matrix nebeneinander angeordnet sind. Dieses Muster zeigt sich sowohl bei der Synchronisation Amplitude-Amplitude, als auch bei der Synchronisation der Frequenzen untereinander. Als zweiter Punkt fällt die stark hervortretende Diagonale im Bild (b), z. B. in Abbildung 3.30, auf. Dies bedeutet grundsätzlich, dass ein Anstieg in der Frequenz einen Abfall der Amplitude der gleichen Ableitung und des gleichen Bandes zur Folge hat und umgekehrt. Dies ist ein Ausdruck des ¹/f-Spektrums des EEG. Ein ¹/f-ähnliches Verhalten bedeutet, im Gegensatz zum weißen Rauschen, wo das Leistungsspektrum gleichverteilt ist, dass die Leistung mit zunehmender Frequenz nach einem Potenzgesetz abnimmt. Ein Anstieg in der Frequenz resultiert also meist in einer kleineren Amplitude.

Weitere Auffälligkeiten, die eher durch die Methode zu erklären sind, ist die im Bild (d) zu erkennende Antisynchronisation zwischen Alpha- und Theta-, sowie zwischen Alpha- und Sigma-Band. Dies hängt wahrscheinlich mit den zwar historisch gewachsenen, aber dennoch eigentlich willkürlichen Bandgrenzen der EEG-Bänder zusammen. Die Antikopplung bedeutet, dass zum Beispiel ein Anstieg der Alpha-Frequenz mit einem Abfall der Sigma-Frequenz einhergeht. Bei einem Anstieg der Alpha-Frequenz verlassen einige Anteile des Alpha-Spektrums das Band und rutschen in das Sigma-Band herein. Dort führen sie zu einer Absenkung der mittleren Frequenz. Gleiches gilt für die Kopplung zwischen Alpha- und Theta-Band, wo eine Absenkung der Alpha-Frequenz hochfrequente Anteile innerhalb des Theta-Bandes stärkt und damit die Theta-Frequenz erhöht.

Durch einen ähnlichen Mechanismus wird auch die Synchronisation zwischen Alpha-Frequenz und Sigma-Amplitude, die in Bild (c) zu sehen ist, hervorgerufen. Wenn die Alpha-Frequenz ansteigt, so dass Ausläufer im Spektrum das Band verlassen, so bringt das natürlich auch eine Erhöhung der spektralen Leistung im Sigma-Band und damit eine Erhöhung der Amplitude mit sich. Diese Punkte sind methodisch bedingt und somit auch schlafstadienunabhängig. Auffällig ist jedoch, dass diese Effekte nur im Alpha-Band zu erkennen sind. Dies könnte einerseits darin begründet sein, dass Alpha-Oszillationen in allen Schlafstadien präsent sind, oder dass die Alpha-Oszillationen in ihren Frequenzen flexibler sind als andere Frequenzbänder und somit häufiger das Band verlassen können.

Einzig im Wachzustand (Abbildung 3.29) findet man dagegen die positive Kopplung zwischen der Alpha-Frequenz und der Beta-Frequenz. Die Kopplung beschränkt sich auf den Wachzustand, da im Schlaf die Amplitude der Beta-Wellen so klein sind, dass sie kaum beobachtet werden können. Wenn also auch im Schlaf eine Kopplung der Frequenzen existiert, so ist sie auf Grund zu kleiner Beta-Amplituden mit der Methode nicht messbar.

Des Weiteren fällt die Antisynchronisation zwischen der Alpha-Amplitude und der Delta-Amplitude im Bild (a) im Leichtschlaf (Abbildung 3.30) und vor allem im Tiefschlaf (Abbildung 3.31) auf. Sie bezieht sich im Alpha-Band auf die okzipitalen (hinteren) Ableitungen und erstreckt sich im Delta-Band über alle aufgezeichneten Ableitungen. Schlafphysiologisch ist dieser Effekt 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. Umgekehrt steigt bei abnehmender Schlaftiefe die Alpha-Amplitude an, während die Delta-Anteile abnehmen.

Ein Effekt, der so nicht erwartet wurde, ist die Synchronisation von Delta-Amplitude und Alpha-Frequenz (Abbildung 3.30, Bild (c)). Eigentlich ist bekannt, dass bei zunehmender Schlaftiefe die Alpha-Frequenz auch abnimmt. Hier geht aber ein Anstieg der Delta-Amplitude (tieferer Schlaf) mit einem Anstieg der Alpha-Frequenz einher, der eigentlich als Zeichen größerer Wachheit interpretiert werden müsste. Eine Ursache für dieses Verhalten könnten Arousal-Effekte sein, dass zum Beispiel beim kurzen Aufwachen in der Nacht (Anstieg der Alpha-Frequenz) gleichzeitig Bewegungsartefakte entstehen, die ins Delta-Band fallen. Dafür würde auch sprechen, dass die Kopplung nicht lokalisiert, sondern über alle Ableitungen verteilt ist. Außerdem ist der Effekt deutlich abgeschwächt, wenn man nur Probanden betrachtet, die einen guten Schlaf hatten. Es scheint also auch einen Zusammenhang mit der Schlafqualität zu geben. Als ein objektives Maß für die Schlafqualität kann der Quotient aus der wirklichen Schlafzeit und der gesamten Aufzeichnungszeit des EEG angesehen werden. Trägt man die mittlere Synchronisation gegen die Schlafqualität auf (Abbildung 4.1), so erkennt man jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Größen. Zwar ist durch die lineare Anpassung eine leichte negative Korrelation beider Größen zu erkennen, was die These, dass ein großer Synchronisationswert ein Anzeichen für schlechten Schlaf ist, stützt, sehr signifikant ist die Korrelation jedoch nicht.

Zusätzlich spricht gegen diese Interpretation, dass der Effekt in allen Schlafphasen, also auch im Wachzustand noch zu sehen ist, und dort wohl kaum mit Aufwachereignissen in Verbindung gebracht werden kann.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Synchronisationsmatrizen gut geeignet sind, nichtlineare Kopplungen zwischen verschiedenen Oszillatoren zu detektieren und darzustellen. Es werden Unterschiede in der Dynamik der Oszillatoren sichtbar gemacht, die verschiedenen Schlafstadien entsprechen. Damit könnten die Matrizen auch als Grundlage zur Modellierung von Schlaf-EEGs dienen, indem man die auffälligsten Kopplungen, deren Richtung auch in den Matrizen dargestellt ist, als Grundlage für das Modell nimmt. Eine weitere Anwendung wäre die nach Krankheiten, Geschlechtern oder Altersgruppe getrennte Analyse der Matrizen, um hier spezifische Unterschiede für eine dieser Gruppen zu finden.

4.2.4 ICA-Ergebnisse

Die Synchronisationsmatrizen zeigen nach der linearen Entkopplung der Messsignale mit der ICA einige Veränderungen. So verschwindet zum Beispiel das schachbrettähnliche Muster in der Nähe der Hauptdiagonalen, welches durch die schwächere Kopplung zwischen linker und rechter Hemisphäre zu Stande kommt. Dies ist einleuchtend, da die starke Synchronisation zwischen benachbarten Ableitungen ja vor allem durch ihre räumlich nahe Lage begründet wird. Nach der ICA entsprechen die einzelnen Komponenten jedoch nicht mehr einem bestimmten räumlichen



Abbildung 4.1: Zusammenhang von Schlafqualität und γ -Wert zwischen Alpha-Frequenz und Delta-Amplitude. Beide Größen scheinen unkorreliert zu sein, die lineare Anpassung ergibt einen leicht negativen Anstieg.



Abbildung 4.2: Links: Ein 10 Sekunden-Abschnitt im Tiefschlaf der mit der ICA getrennten Signale, deren Amplituden Antisynchronisation zeigen. Die rote Kurve (Fp2-M1) zeigt vor allem Delta-Wellen, während in der grünen Kurve (C3-M2) ein Alpha-Rhythmus vorherrscht. Rechts: Vergößerter 1-Sekunden Abschnitt der Alpha-Wellen aus dem Linken Bild.

Punkt, sondern repräsentieren eine unabhängige Signalquelle. Die spezifische räumliche Information geht also größtenteils verloren. Qualitativ bleibt die relativ starke positive Kopplung zwischen den Amplituden und Frequenzen der einzelnen Komponenten jedenfalls erhalten.

Ein weiterer Punkt, der sich stark durch die ICA ändert, ist die Antisynchronisation zwischen Alpha-Amplitude und Delta-Amplitude. Im Originalbild sind die beiden okzipitalen (hinteren) Ableitungen des Alpha-Bandes mit allen Ableitungen des Delta-Bandes antisynchronisiert. Nach der Trennung der Signale bleibt nur noch ein "gelber Fleck" an der Position C3-M2 im Alpha-Band und Fp2-M1 im Delta-Band übrig. Einige weitere schwächer synchronisierte Punkte sind auch zu erkennen. Es findet die gleiche Zerstreuung der Punkte statt wie in den Clustern über der Hauptdiagonalen, die räumliche Information geht auch hier verloren. Nun lohnt es sich, die beiden Signale, die hier die stärkste Kopplung zeigen, noch einmal genauer zu betrachten. Abbildung 4.2 zeigt einen Ausschnitt der beiden Signale im Tiefschlaf. Die unabhängige Komponente aus Fp2-M1 zeigt vor allem einen Delta-Rhythmus mit recht hoher Amplitude. Die andere Komponente (C3-M2) ist von Alpha-Wellen geprägt.

Das heißt, in genau den Komponenten, in denen eine Antisynchronisation zwischen Alpha- und Delta-Wellen zu messen ist, sind auch solche Wellen enthalten. Dies ist ein Beleg dafür, dass sich die gemessene Antisynchronisation wirklich auf die physiologischen Signale Alpha- und Delta-Wellen bezieht und nicht durch Artefakte hervorgerufen wird. Dies untertützt auch das Modell, die verschiedenen EEG-Wellen als gekoppelte Oszillatoren anzusehen, die durch Amplitude und Frequenz charakterisiert werden. Die Quellen der Alpha-Wellen und der Delta-Wellen könnten für solche Oszillatoren stehen. Aus der Diplomarbeit ergeben sich nun zwei Möglichkeiten, diese Oszillatoren zu trennen: der Bandpassfilter, der die Signale unter Beibehaltung der groben räumlichen Information nach ihren Frequenzen unterteilt, oder die ICA, die nach linear unabhängigen Signalen sucht und damit die unabhängigen Oszillatoren identifiziert. Beide Methoden brachten hier das gleiche Ergebnis einer negativen Kopplung von Alpha- und Delta-Oszillationen im Tiefschlaf.

Auch die Synchronisation zwischen der Delta-Amplitude und der Alpha-Frequenz ist noch zu erkennen, nur dass auch hier die räumliche Information zerstört ist. Es lassen sich hier auch keine bestimmten Komponenten ausmachen, bei denen die Synchronisation am stärksten ist, und die somit die Quellen zweier gekoppelter Oszillatoren darstellen könnten. Das Fehlen einer eindeutigen Quelle kann ein weiterer Hinweis dafür sein, dass es sich bei dieser Modulation um Aufwachartefakte handelt.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der Arbeit wurde das Korrelationsverhalten der EEG-Amplituden und der Frequenzen in unterschiedlichen Frequenzbändern untersucht. Im Gegensatz zum unverarbeiteten EEG-Signal kann für die Amplituden und die Frequenzen ein Skalenverhalten gefunden werden. Dabei sind die Amplituden und Frequenzen im REM-Schlaf und in den Wachphasen langzeitkorreliert, im non-REM-Schlaf hingegen sind sie unkorreliert. Damit konnte durch die Vorverarbeitung der Signale erstmals auch ein Skalenverhalten von Schlaf-EEGs nachgewiesen werden. Außerdem wurde gezeigt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede im Skalenverhalten, die im Wachzustand beobachtet werden können, im Schlaf verschwinden.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Synchronisation der verschiedenen EEG-Komponenten. Zunächst wurde die Synchronisation zwischen verschiedenen Ableitungen des jeweils gleichen Frequenzbandes untersucht, und festgestellt, dass die Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre frequenzabhängig, während zwischen vorderem und hinterem Teil des Gehirns die Synchronisation frequenzbandunabhängig ist.

Bei der Synchronisation zwischen den beiden Hemisphären wurden signifikante Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Parkinson- sowie Schlafapnoepatienten gefunden und diese Unterschiede wurden durch Signifikanztests und Receiver-Operator-Kurven bestätigt. Ein Problem bestand jedoch noch darin, dass in den einzelnen Labors die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten sehr verschieden waren, weshalb die Probanden aus den einzelnen Schlaflabors nicht mehr miteinander vergleichbar waren.

Die Methode zur Untersuchung der Phasensynchronisation wurde schließlich erweitert, indem auch die Synchronisation von der momentanen Frequenz und der momentanen Amplitude berechnet wurde. Damit konnte positive und negative Modulation von Amplituden und Frequenzen in unterschiedlichen Frequenzbändern nachgewiesen werden. Schließlich wurden die Synchronisationsanalysen auch auf den Vergleich verschiedener Frequenzbänder ausgeweitet und 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. An Hand spezifischer Eigenschaften dieser Matrizen konnten bereits bekannte physiologische Effekte bestätigt werden, und es trat mit der positiven Modulation von Alpha-Frequenz und Delta-Amplitude ein Effekt auf, der physiologisch bisher nicht erwartet wurde. Dies ist auch ein Thema, für das sich eine weiterführende Untersuchung lohnen würde. Man kann versuchen, die Synchronisationsindices auch mit der subjektiven Schlafqualität zu korrelieren, um zu sehen, ob ein subjektiv schlechter Schlaf die Synchronisation zwischen Alpha-Frequenz und Delta-Amplitude hervorrufen kann. Weiterhin wäre es interessant, sich die Synchronisationsmatrizen getrennt für verschiedene Patientengruppen anzusehen, also zu untersuchen, ob es zum Beispiel für Parkinson-Patienten weitere typische Merkmale neben einer verminderten Links-Rechts-Synchronisation gibt.

Wie bereits in der Diskussion angesprochen, könnte in weiteren Studien untersucht werden, ob die verminderte Synchronisation zwischen linker und rechter Hemisphäre bei Parkinsonpatienten so signifikant ist, dass sie auch diagnostische Aussagen machen kann. Außerdem bleibt zu klären, wie die Unterschiede in den Synchronisationskoeffizienten der unterschiedlichen Schlaflabors entstehen.

Auch kann geprüft werden, ob die hier vorgestellte Methode zur Detektion von Frequenz- und Amplitudenmodulation auch auf andere Gebiete der Zeitreihenanalyse angewendet werden kann. Man könnte zum Beispiel beim Atemsignal, das durch Dehnungssensoren am Thorax und Abdomen aufgezeichnet wird, die Kopplung zwischen Amplitude und Frequenz der Atemzüge untersuchen. Außerdem ließe sich das Konzept der Amplitudensynchronisation auf periodische geophysikaliche Zeitreihen anwenden. Größen wie die Tageshöchsttemperatur oder der Wasserstand eines Flusses folgen jahreszeitlich bedingten Oszillationen, wobei man auch hier deren Amplitude extrahieren und eine Modulation der Amplituden berechnen könnte.

Die gefundenen Langzeitkorrelationen in den Amplituden und Frequenzen der EEGs können letztendlich helfen, Modelle, die die Dynamik des EEG beschreiben sollen, zu testen und gegebenenfalls so weiter zu entwickeln, dass sie ein ähnliches Korrelationsverhalten zeigen. Auch für Versuche, die gesamte Physiologie des Menschen mit Herzschlag, Blutdruck, Atmung etc. als ein komplexes Netzwerk zu beschreiben ist die Kenntnis über Langzeitkorrelationen relevant, und sollte in diese Modelle eingearbeitet werden.

Literaturverzeichnis

- 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.
- [2] Signale und Wellen: math. Grundlagen und technische Anwendungen. VCH, 1988.
- [3] FFT: schnelle Fouriertransformation. Oldenbourg, 1995.
- [4] Taschenatlas der Pathophysiologie. dtv, 1998.
- [5] Scaling in Biology. Oxford University Press, 2000.
- [6] Time Series Analysis and its application. Springer, 2000.
- [7] Lehrbuch der Physiologie, Kapitel 27. Thieme, 2001.
- [8] Lehrbuch der Physiologie, Kapitel 30. Thieme, 2001.
- [9] Statistical Analysis in Climate Research. Cambridge University Press, 2001.
- [10] Synchronisation. A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge University Press, 2001.
- [11] Rhythms of the brain. Oxford university press, 2006.
- [12] The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technichal Specifications. American Academy for sleep medicine, 2007.
- [13] Springer encyclopedia of complexity and system science, chapter Fractal and Multifractal Time Series. Springer, 2009 (in press).
- [14] P. Achermann. Sleep. In Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering, 2006.
- [15] J. Alvarez-Ramirez, E. Rodriguez, and J. Echeverria. Detrending fluctuation analysis based on moving average filtering. *Physica A*, 354:199–219, AUG 15 2005.

- [16] A. Bashan, R. Bartsch, J. Kantelhardt, and S. Havlin. Comparison of detrending methods for fluctuation analysis. *Physica A*, 2008.
- [17] M. Breakspear. Nonlinear phase desynchronization in human electroencephalographic data. *Human Brain Mapping*, 2002.
- [18] T. Brismar. The human eeg physiological and clinical studies. Physiology and Behavior, 2007.
- [19] A. Bunde, S. Havlin, J. Kantelhardt, T. Penzel, J. Peter, and K. Voigt. Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Physical Review Letters*, 85(17):3736–3739, OCT 23 2000.
- [20] J. Cardoso and A. Souloumiac. Jacobi angles for simultaneous diagonalization. Siam Journal on matrix analysis and applications, 1996.
- [21] H. Carlqvist, V. Nikulin, J. Stromberg, and T. Brismar. Amplitude and phase relationship between alpha and beta oscillations in the human electroencephalogram. *Medical Biological Engineering Computing*, 43(5):599–607, SEP 2005.
- [22] K. Dolan and A. Neiman. Surrogate analysis of coherent multichannel data. *Physical Review E*, 2002.
- [23] D. Erlacher. Das training im luziden traum. Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge, 2005.
- [24] T. Ferree and R. Hwa. Power-law scaling in human eeg: relation to fourier power spectrum.
- [25] A. Hyvärinen and E. Oja. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. *Neural Computation*, 1997.
- [26] H. Jasper. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1957.
- [27] J. Kantelhardt, E. Koscielny-Bunde, H. Rego, S. Havlin, and A. Bunde. Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. *Physica A*, 295(3-4):441–454, JUN 15 2001.
- [28] J. Kantelhardt, E. Koscielny-Bunde, D. Rybski, P. Braun, A. Bunde, and S. Havlin. Long-term persistence and multifractality of precipitation and river runoff records. *Journal of Geophysical Research*, 111(D1), JAN 14 2006.
- [29] J. Kantelhardt, T. Penzel, S. Rostig, H. Becker, S. Havlin, and A. Bunde. Breathing during REM and non-REM sleep: correlated versus uncorrelated behaviour. *Physica A*, 319:447–457, MAR 1 2003.

- [30] E. KoscielnyBunde, A. Bunde, S. Havlin, and Y. Goldreich. Analysis of daily temperature fluctuations. *Physica A*, 231(4):393–396, OCT 1 1996.
- [31] J. Lee, D. Kim, I. Kim, K. Park, and K. SI. Detrended fluctuation analysis of eeg in sleep apnea using mit/bih polysomnography data. *Computers in Biology* and medicine, 2002.
- [32] F. Meinecke, A. Ziehe, J. Kurths, and K.-R. Müller. Measuring phase synchronization if superimposed signals. *Physical Review Letters*, 2005.
- [33] V. Nikulin and T. Brismar. Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillations: Relation to topography, frequency band, age and gender. *NeuroScience*, 130(2):549–558, 2005.
- [34] V. Nikulin and T. Brismar. Phase synchronization between alpha and beta oscillations in the human electroencephalogram. *NeuroScience*, 137(2):647–657, 2006.
- [35] E. Olbrich and P. Achermann. Analysis of oscillatory patterns in the human sleep EEG using a novel detection algorithm. *Journal of Sleep Research*, 14(4):337–346, DEC 2005.
- [36] E. Olbrich and T. Wennekers. Dynamics of parameters of neurophysiological models from phenomenological EEG modeling. *NeuroComputing*, 70(10-12, Sp. Iss. SI):1848–1852, JUN 2007.
- [37] H. Osterhage, F. Mormann, M. Staniek, and K. Lehnertz. Measuring synchronization in the epileptic brain: A comparison of different approaches. *Int. Journ.* of Bifurcation and Choas, 2007.
- [38] C. Pan, B. Zheng, Y. Wu, Y. Wang, and X. Tang. Detrended fluctuation analysis of human brain electroencephalogram. *Physics Letters A*, 2004.
- [39] C. Peng, S. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H. Stanley, and A. Goldberger. Mosaic Organization of DNA Nucleotids. *Physical Review E*, 49(2):1685–1689, FEB 1994.
- [40] T. Penzel. Sleep laboratory. In Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering.
- [41] T. Penzel, T. Resch, A. Bunde, L. Grote, J. Kantelhardt, and J. Peter. Correlation analysis of heart rate variability distinguishes sleep stages. *Sleep*, 24(Suppl. S):A82, APR 15 2001.
- [42] P. Rappelsberger, E. Trenker, C. Rothmann, G. Gruber, P. Sykacek, S. Roberts, G. Klosch, J. Zeitlhofer, P. Anderer, B. Saletu, A. Schlogl, A. Varri, B. Kemp, T. Penzel, W. Herrmann, J. Hasan, M. Barbanoj, D. Kunz, and G. Dorffner. The SIESTA project. *Klinische Neurophysiologie*, 32(2):76–88, JUN 2001.

- [43] P. Robinson. Interpretation of scaling properties of electroencephalographic fluctuations via spectral analysis and underlying physiology. *Physical Review* E, 2003.
- [44] A. Schlogl, B. Kemp, T. Penzel, D. Kunz, S. Himanen, A. Varri, G. Doffner, and G. Pfurtscheller. Quality control of polysomnographic sleep data by histogram and entropy analysis. *Clinical Neurophysiology*, 110(12):2165–2170, DEC 1999.
- [45] Y. Shen, E. Olbrich, P. Achermann, and P. Meier. Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep eeg. *Clinical Neurophysiology*, 2003.
- [46] C. Stam. Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 2005.
- [47] C. Stam, M. Breakspear, A. van Capellen van Walsum, and B. van Dijk. Nonlinear synchronization in eeg and whole-head meg recordings of healthy subjects. *Human Brain Mapping*, 2003.
- [48] M. Winterhalder, B. Schelter, J. Kurths, J. Schulze-Bonhage, and J. Timmer. Sensitivity and specificity of coherence and phase synchronization analysis. *Physics Letters A*, 2006.
- [49] A. Ziehe, G. Nolte, and K.-R. Müller. A fast algorithm for joint diagonalization with non-orthogonal transformations and its application to blind source separation. *Journal of Machine Learning research*, 2004.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei den Personen bedanken, die das Entstehen der Diplomarbeit fachlich begleitet haben. Prof. Kantelhardt hat mich an das Thema der Zeitreihenanalyse herangeführt und stand stets für Nachfragen, Diskussionen und gemeinsame Interpretationen der Ergebnisse zur Verfügung. Seine Erreichbarkeit und die viele Zeit, die er sich für Gespräche genommen hat, waren entscheidend für das Gelingen der Arbeit. Außerdem danke ich Aicko Schumann, der sein Wissen über Methoden der Zeitreihenanalyse gern geteilt hat, und mir besonders bei allen Fragen, egal ob es um ein Programmierproblem oder um eine neue Methode ging, stets weiterhelfen konnte. Es war sehr schön jemanden zu haben, der die Tücken des Arbeitens mit echten medizinischen Daten kennt und auftretende Probleme aus eigener Erfahrung nachvollziehen konnte. Prof. Penzel möchte ich danken für seine nützlichen Hinweise und Diskussionen zur physiologischen Interpretation der Ergebnisse sowie für die "Versorgung" mit medizinischen Papern. Auch Ronny Bartsch möchte ich für seine Einführung in Methoden der Phasensynchronisation danken.

Außerdem möchte ich Lukas Jahnke, Thomas Michael, Knud Zabrocki und Marian Brandau danken, die mir bei meinen vielen Linux-, C- und Tex-Problemen weiterhelfen konnten. Natürlich waren auch die täglichen Mensabesuche mit ihnen sowie Aicko und Michael immer eine sehr schöne Abwechslung.

Besonderer Dank gilt auch meinem Großvater Hans Löffler, der das Entstehen der Arbeit mit großem Interesse verfolgt hat und mir mit seiner Erfahrung nützliche Ratschläge geben konnte. Er und Knud haben außerdem dazu beigetragen, die Arbeit noch von vielen Rechtschreibfehlern zu befreien.

Bei meinen Eltern möchte ich mich bedanken, die diese Diplomarbeit durch die vielfältige Unterstützung meines Studiums erst möglich gemacht haben. Sie haben mir stets die Freiheiten gelassen, meinen Interessen nachzugehen und das zu tun, was mich glücklich macht.

Dazu trägt vor allem auch meine Lebensgefährtin Alexandra bei. Die Kraft und die Zuversicht, die mir unsere Liebe gibt, haben entscheidend zum Gelingen meiner Arbeit und meines Studiums beigetragen.

Ich versichere, dass ich die hier vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe, ohne andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.