

Beiträge aus der Elektrotechnik

Vanessa Senger

**Signalverarbeitung mittels Zellularer Nichtlinearer
Netzwerke in der Medizintechnik:
Untersuchungen zur Vorhersage epileptischer Anfälle**

 VOGT

Dresden 2021

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im
Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Bibliographic Information published by the Deutsche Nationalbibliothek
The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche
Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available on the Internet
at <http://dnb.dnb.de>.

Zugl.: Dresden, Techn. Univ., Diss., 2021

Die vorliegende Arbeit stimmt mit dem Original der Dissertation
„Signalverarbeitung mittels Zellularer Nichtlinearer Netzwerke in der
Medizintechnik: Untersuchungen zur Vorhersage epileptischer Anfälle“ von
Vanessa Senger überein.

© Jörg Vogt Verlag 2021
Alle Rechte vorbehalten. All rights reserved.

Gesetzt vom Autor

ISBN 978-3-95947-044-5

Jörg Vogt Verlag
Niederwaldstr. 36
01277 Dresden
Germany

Phone: +49-(0)351-31403921
Telefax: +49-(0)351-31403918
e-mail: info@vogtverlag.de
Internet : www.vogtverlag.de

Technische Universität Dresden

**Signalverarbeitung mittels Zellularer Nichtlinearer
Netzwerke in der Medizintechnik:
Untersuchungen zur Vorhersage epileptischer Anfälle**

durch

Vanessa Senger

von der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik der
Technischen Universität Dresden

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktoringenieur

(Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

Vorsitzender Prof. Dr.-Ing. Peter Birkholz

Gutachter Prof. Dr. phil. nat. habil. Ronald Tetzlaff
Gutachter Prof. Dr. Angela Slavova

Tag der Einreichung: 03.02.2020

Tag der Verteidigung: 05.02.2021

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ronald Tetzlaff für seine Unterstützung als Betreuer und Doktorvater sowie die Begleitung während meiner akademischen Laufbahn aufrichtig bedanken. Auch meinen Kollegen am Lehrstuhl für Grundlagen der Elektrotechnik der TU Dresden gebührt mein Dank. Ich würde gerne alle Kollegen namentlich erwähnen. Alleine die Reihenfolge der Aufzählung würde jedoch eine Wertung bedeuten, die ich unbedingt vermeiden möchte. Für euch alle gilt: Sei es durch Anregungen und Austausch in wissenschaftlichen Diskussionen, konstruktive Zusammenarbeit oder durch moralische Unterstützung und Hilfe in vielen Lebenslagen; ohne euch und eure Hilfe wäre diese Arbeit nie geschrieben worden!

Die enge Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Klaus Lehnertz sowie seiner Arbeitsgruppe an der Klinik für Epileptologie in Bonn haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Ich möchte mich für die großzügige Bereitstellung der Daten sowie vielfältige Diskussionen im Rahmen von Konferenzen bedanken.

Bei meinen Eltern möchte ich für die uneingeschränkte Förderung meiner Begeisterung für Naturwissenschaften sowie die Unterstützung während meiner akademischen Laufbahn danken. Auch beim Rest meiner Familie – insbesondere bei meinem Bruder – möchte ich mich für moralische Unterstützung, anregende Diskussionen und Ansporn im richtigen Moment bedanken.

Meiner Partnerin Candy Maier gilt an dieser Stelle ganz besonderer Dank. Für die tägliche Motivation, den Ansporn, die Freiräume, die du mir immer wieder gegeben hast – ohne dich und deine Unterstützung sähe diese Arbeit anders aus.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Danksagung | v |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Zellulare Nichtlineare Netzwerke | 5 |
| 2.1. Das Standard-CNN | 5 |
| 2.1.1. Kopplungsstruktur | 6 |
| 2.1.2. Darstellung und Notation | 7 |
| 2.1.3. Randbedingungen | 7 |
| 2.1.4. Anwendungen | 8 |
| 2.2. Autonome Polynomielle Discrete-Time CNN | 14 |
| 2.2.1. Delay-Type CNN | 14 |
| 2.3. Signalprädiktion durch CNN | 15 |
| 3. Epilepsie | 19 |
| 3.1. Epilepsie im historischen Kontext | 21 |
| 3.2. Die Moderne | 22 |
| 3.3. Diagnostik | 23 |
| 3.4. Behandlung | 25 |
| 3.4.1. Medikamentöse Behandlung | 25 |
| 3.4.2. Resektive Verfahren | 27 |
| 3.4.3. Vagusnerv-Stimulation | 28 |
| 3.4.4. Deep Brain Stimulation | 30 |
| 3.4.5. Implantierbare Warnsysteme | 32 |
| 3.5. Anfallsvorhersage – Anfallswarnung | 33 |
| 3.5.1. Univariate Maße | 34 |
| 3.5.2. Multivariate Maße | 37 |
| 4. Das Elektroenzephalogramm | 41 |
| 4.1. Aufzeichnung hirnelektrischer Aktivität | 41 |
| 4.2. Grundlegende Eigenschaften des EEG-Signals | 42 |
| 4.3. Charakteristische Veränderungen bei Epilepsie | 42 |
| 5. Stochastische Prozesse und ihre statistische Bewertung | 45 |
| 5.1. Grundlegende Beschreibung stochastischer Prozesse | 45 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.2. | Momente | 47 |
| 5.2.1. | Kreuzmomente | 48 |
| 5.3. | Der Gaußprozess | 49 |
| 5.4. | Statistische Bewertung von Messdaten | 49 |
| 5.4.1. | Die Receiver-Operator-Characteristics-Analysis | 50 |
| 5.4.2. | Die surrogatgestützte Signifikanzanalyse | 53 |
| 6. | Datenbasis | 55 |
| 7. | Signalprädiktion durch Signale benachbarter Elektroden | 59 |
| 7.1. | Analyse des Prädiktors | 60 |
| 7.1.1. | Verbesserung der Signalprädiktion durch nichtlineare Prädiktion | 60 |
| 7.1.2. | Analyse der Koeffizientenzeitreihen | 64 |
| 7.2. | Anfallsvorhersage | 72 |
| 8. | Prädiktion durch Signale nicht-benachbarter Elektrodenkanäle | 77 |
| 8.1. | Voruntersuchung: Synchronisationsmessungen | 77 |
| 8.1.1. | Synchronisationsmaße | 80 |
| 8.1.2. | Analyse der Kopplungsstruktur hirnelektrischer Signale | 81 |
| 8.2. | Anfallsvorhersage | 84 |
| 8.2.1. | Selektion von Signalkombinationen anhand kurzer Datenauszüge | 89 |
| 8.3. | Analyse weiterer Patienten | 94 |
| 8.3.1. | Analyse der Kopplungsstruktur für einen Patienten mit besonders geringem Prädiktionsfehler während anfallsfreier Episoden: Patient E | 95 |
| 8.3.2. | Analyse der Kopplungsstruktur für einen Patienten mit besonders hohem Prädiktionsfehler: Patient H | 102 |
| 8.3.3. | Analyse der Kopplungsstruktur für einen Patienten mit signifikanter Anfallsvorhersage mittels univariater Signalprädiktion: Patient D | 109 |
| 8.4. | Fazit | 114 |
| 9. | Vorverarbeitung durch Hauptkomponentenanalyse | 117 |
| 9.1. | Die Hauptkomponentenanalyse | 117 |
| 9.1.1. | Anwendungsbeispiele | 119 |
| 9.2. | Hauptkomponentenanalyse von Aufzeichnungen hirnelektrischer Aktivität | 125 |
| 9.2.1. | Analyse des Signalprädiktors nach Hauptkomponentenanalyse | 125 |
| 9.2.2. | Anfallsvorhersage durch lineare und nichtlineare Signalprädiktion nach PCA | 133 |
| 9.3. | Analyse der Datenbasis | 137 |
| 9.3.1. | Anfallsvorhersage durch nichtlineare Prädiktion nach PCA | 138 |

| | |
|---|------------|
| 9.3.2. Verhalten des Prädiktionsfehlers beim Auftreten von Anfall- clustern | 140 |
| 9.3.3. Auswahl von für die Anfallswarnung geeigneten Komponenten | 149 |
| 9.3.4. Fazit | 151 |
| 10. Nachverarbeitung: Pegelkreuzungsanalyse | 153 |
| 10.1. Das Pegelkreuzungsverhalten | 153 |
| 10.1.1. Beschreibung des Pegelkreuzungsverhaltens | 154 |
| 10.2. Analyse des Signalprädiktionsfehlers multivariater linearer Prädiktion | 156 |
| 10.2.1. Semi- automatisierte Bestimmung eines Fehlerpegels und Wahl der Messperiode | 167 |
| 10.2.2. Ermittlung einer zur Anfallsvorhersage geeigneten Kenngröße | 169 |
| 10.2.3. Analyse des vollständigen Patientenkollektivs | 177 |
| 10.2.4. Veränderungen des Pegelkreuzungsverhaltens multivariater linearer Prädiktion beim Auftritt von Anfallclustern | 181 |
| 10.3. Kombination der Verfahren | 188 |
| 10.3.1. Anfallsvorhersage mittels kombinierter Vor- und Nachverar- beitung | 189 |
| 10.4. Vergleich der Verfahren | 192 |
| 11. Zusammenfassung und Ausblick | 195 |
| Anhang A. Übersicht über das Patientenkollektiv | 199 |
| Anhang B. Zur Analyse des Signalprädiktors verwendeten Zeitreihen | 225 |
| Anhang C. Sonden, Vorhersagehorizonte und Surrogatwerte für Anfalls- vorhersage durch univariate und multivariate Signalprädiktion | 227 |
| Anhang D. Analyse der Kopplungsstruktur: weitere Patienten | 231 |
| D.1. Patient F | 231 |
| D.2. Patient G | 234 |
| Anhang E. Univariate Signalprädiktion nach PCA: Vollständige ROC- Analyse, Patient L | 237 |
| Anhang F. Darstellung der Analyse des Pegelkreuzungsverhaltens in an- fallsfreier Zeit, alle Patienten | 239 |
| Anhang G. Anfallsvorhersage nach PCA, Übersicht über Patienten A-D | 247 |
| A. Formelverzeichnis | 249 |
| Formelverzeichnis | 251 |

| | |
|---------------------------------|------------|
| B. Abkürzungsverzeichnis | 253 |
| Abkürzungsverzeichnis | 254 |
| Tabellenverzeichnis | 256 |
| Abbildungsverzeichnis | 265 |
| Literaturverzeichnis | 267 |

1. Einleitung

Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Krankheiten weltweit. Ca. 70 Mio. Menschen leiden an einer der vielen verschiedenen Formen von Epilepsie. Obwohl die Krankheit für viele Patienten gut behandelbar ist - sei es medikamentös, sei es durch eine Form der Stimulation oder andere Ansätze - leiden dennoch viel Patienten an einer so starken Form, dass Sie ihre Lebensqualität nachhaltig und dauerhaft beeinträchtigt sehen. Auch psychische Erkrankungen sind unter Patienten, die an Epilepsie leiden, signifikant häufiger als in der Gesamtbevölkerung.

Die für die meisten Patienten mit Abstand wesentlichste Eigenschaft der Krankheit ist das plötzliche Auftreten der typischen Anfälle: Die Unsicherheit, wann ein Anfall auftritt, und ob, lässt die Planung von Alltag und Tagesablauf oft als sinnlos erscheinen. Die Patienten ziehen sich in schlimmen Fällen aus Angst vor Verletzungen sowie der Reaktion des Umfelds zurück und verlassen den unmittelbaren häuslichen Bereich nicht mehr.

Die Vorhersage epileptischer Anfälle mit dem Ziel der Warnung des Patienten oder – als ultimatives Ziel – der Intervention durch gezielte elektrophysiologische Stimulation betroffener Hirnregionen oder Medikamentengabe könnte für diese Patienten die schrittweise Rückkehr in ein "normales" Leben ermöglichen: Die Gewissheit, über ein Zeitfenster von nur einigen wenigen Stunden *keinen* Anfall zu erleiden, würde die Lebensqualität genauso verbessern wie die Sicherheit, vor einem Anfall eine rechtzeitige Warnung zu erhalten.

Die Vision, eine solche Anfallswarnung mittels natur- und ingenieurwissenschaftlicher Methoden speziell aus Signal- und Informationstheorie zu realisieren, wird seit Anfang der 70er Jahre von einer internationalen und interdisziplinären Gemeinschaft von Forschern verfolgt. Dabei wurde eine Vielzahl äußerst vielversprechender Ansätze aufgezeigt, die anhand der Aufzeichnungen einiger weniger Patienten analysiert wurden. Trotz dieser langen Zeitdauer und umfassender Untersuchungen ist die technische Verwirklichung dieser Vision bis jetzt noch nicht zufriedenstellend gelungen.

Die Gründe dafür sind vielfältig. Insbesondere die Bestätigung vielversprechender Ansätze anhand der Aufzeichnungen eines größeren Patientenkollektivs gelingt oftmals nicht. Auch wenn im Zuge der immer engeren Zusammenarbeit der verschiedenen Forschungsgruppen die Anzahl und Qualität der verfügbaren Aufzeichnungen hirnelektrischer Aktivität sowie ihre Annotation mit Patientenaktivitäten, Medikamentenspiegeln und weiteren Informationen immer besser wird, bleiben die in ihrer Länge und ihrem Umfang begrenzten Aufzeichnungen eine zusätzliche Her-

ausforderung bei der Entwicklung solcher Methoden: Die Anzahl und Platzierung der für die Aufzeichnung notwendigen Elektroden wird von diagnostischen Notwendigkeiten vorgegeben. Obwohl seit kurzem auch umfassende und lange Aufzeichnungen beispielsweise aus Studien mit implantierbaren Systemen verfügbar sind, erschweren unvermeidbare Artefakte, Unterbrechungen und die diagnostische Ausrichtung der Aufzeichnung die Untersuchung. Umfassende statistische Verifikationen sind unter diesen Umständen schwierig.

In dieser Arbeit sollen aussichtsreiche Ansätze zur Realisierung eines Anfallswarnsystems basierend auf Signalprädiktion anhand eines größeren Patientenkollektivs ausführlich analysiert und darauf aufbauend Ansätze zur Verbesserung entwickelt werden. Dadurch kann ein zukünftig wichtiger Schritt hin zu echten prospektiven Studien zur Leistung solcher Methoden an echten Patienten geleistet werden.

Dabei soll insbesondere die mögliche Implementierung solcher Ansätze in einem miniaturisierten Anfallswarn- und Interventionssystem berücksichtigt werden. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl energieeffizienter Plattformen und schaltungstechnischer Implementierungen von Datenverarbeitungsparadigmen vorgeschlagen und in der Tiefe evaluiert. Sogenannte Zellulare Neuronale Netze (CNN, engl. Cellular Neural Network) sind aus einzelnen Recheneinheiten – den Zellen – aufgebaute komplexe Rechensysteme. Ihre Grundbausteine sind dabei vergleichsweise einfach aufgebaute dynamische Systeme mit Eingang, Ausgang und Zustand. Anders als beim klassischen neuronalen Netz wechselwirken die Zellen eines CNNs ausschließlich lokal mit Zellen, die in einer räumlichen Anordnung als benachbart definiert werden.

Trotz dieses vergleichsweise einfachen Aufbaus, der schaltungstechnisch effizient implementiert werden kann, zeichnen sich CNN- Architekturen durch äußerst hohe Rechenleistung bei niedriger Energieaufnahme aus. Dies macht CNN auch zu einer vielversprechenden Basis für die Realisierung miniaturisierter Anfallswarnungs-Systeme: Beschreibt dies doch grundlegende Anforderungen an ein solches System.

Dazu muss am Anfang eine Analyse der mathematischen, physikalischen und medizinischen Grundlagen der Problemstellung erfolgen. Dies umfasst nicht nur die als Basis der Signalprädiktion herangezogenen Zellularen Neuronalen Netze , eine Einführung in stochastischer Prozesse sowie die statistische Bewertung von Ergebnissen; sondern auch eine Analyse des Krankheitsbilds "Epilepsie" sowie des Stands der Forschung zu Behandlung, Diagnose und Anfallsvorhersage.

Um die Untersuchungen einordnen zu können, werden intrakranielle Aufnahmen hirnelektrischer Aktivität analysiert, die im Rahmen prächirurgischer Untersuchungen vor chirurgischen Eingriffen mit dem Ziel der Anfallsvermeidung entstanden, analysiert. Auch hier wird vor der detaillierten Analyse der Aufnahmen zunächst eine allgemeine Untersuchung der grundlegenden Eigenschaften solcher Aufzeichnungen durchgeführt werden.

Danach soll zunächst die ausführliche Analyse eines zuvor entwickelten Verfahrens zur Anfallswarnung und Signalprädiktion erfolgen. Dazu wird ein vorhande-

nes Patientenkollektiv von insgesamt 20 Patienten mit unterschiedlichen Formen fokaler Epilepsie mittels des Verfahrens untersucht. Dies bietet die Grundlage und Motivation für weitere Arbeiten: Die Herleitung dreier Ansätze zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität der bisherigen Anfallswarnung basierend auf Signalprädiktionsalgorithmen sowie deren Diskussion.

Potentiell vielversprechende Ansätze umfassen eine Analyse der Kopplungsstruktur mittels Signalprädiktion durch Synchronitätsmaße oder Methoden der Quellentrennung. Weitere vielversprechende Ansätze liegen in der Extraktion von Informationen über statistische Signaleigenschaften sowie in einer Kombination dieser Ansätze.

Am Ende der Untersuchungen wird eine Evaluation der Performance der einzelnen Ansätze für sich, sowie eine Diskussion der Leistungsfähigkeit, der Möglichkeiten und der Grenzen eines solchen Verfahrens stehen.

