

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nicht-invasive Einzelreizdetektion hochfrequenter
somatosensorisch evozierter Potentiale des Menschen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gunnar Waterstraat
aus Wismar

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassende Darstellung der Publikationspromotion.....	1
Abstrakt	1
Abstract.....	2
Einführung	4
Methodik.....	5
Ergebnisse.....	12
Diskussion	19
Literaturverzeichnis	23
Eidesstattliche Versicherung.....	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	27
Publikation 1	29
Publikation 2	36
Publikation 3	46
Tabellarischer Lebenslauf	54
Liste eigener <i>peer-reviewed</i> Publikationen	55
Danksagung.....	56

Zusammenfassende Darstellung der Publikationspromotion

Abstrakt

Einleitung: Durch elektrische Nervenstimulation evozierte hochfrequente (> 400 Hz) somatosensorische Potentiale (hf-SEPs) im Oberflächen-EEG des Menschen sind nicht-invasive Korrelate kortikaler Summenaktionspotentiale, wie in simultanen mikroskopischen Einzelzelleitungen und makroskopischen epiduralen EEG-Ableitungen bei Makaken gezeigt wurde. Aufgrund des niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses erfolgte die Analyse von hf-SEP bisher durch Mittelung einer Vielzahl (Tausenden) von Reizantworten. Dieses Verfahren nimmt jedoch an, dass die Reizantwort auf jeden Stimulus exakt identisch ist; eine Analyse der zeitlichen Variabilität der Reizantworten ist auf diese Weise nicht möglich. Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch Optimierung der EEG-Aufnahmetechnik sowie Entwicklung spezieller offline-Analysen eine Charakterisierung von Einzelreizantworten zu ermöglichen. **Methoden:** Eine Analyse des Rausch-Budgets erkannte das Verstärkerrauschen sowie das thermische Rauschen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle als maßgebliche Rauschkomponenten des Hochfrequenz-EEGs. Messungen mittels optimierter rauscharmer Verstärkertechnologie und sorgfältiger Elektrodenpräparation führten somit zu einer Reduktion des technischen Rauschanteils. „Biologisches Rauschen“, d. h. für die Analyse irrelevante EEG-Aktivität, wurde anschließend durch eine datengetriebene Optimierung räumlicher und zeitlicher Filter reduziert. Ein nicht-linearer Klassifikator wurde zur Detektion der Hochfrequenz-SEPs implementiert. Um Widersprüche zu früheren Publikationen zu erklären und die Algorithmen bezüglich ihrer Parameter detailliert zu charakterisieren, erfolgten statistische Analysen und Simulationen. **Resultate:** Ein zunehmender Optimierungsgrad der verwendeten offline-Analysen führte zu einer sukzessiven Verbesserung der Einzelreizauflösung der nicht-invasiv aufgezeichneten Hochfrequenz-SEP: (i) Durch rauscharme Messungen in Kombination mit „traditioneller“ Mittelung der Reizantworten konnten erstmals Hochfrequenz-SEPs um 1000 Hz („κ-bursts“) im nicht-invasiven Oberflächen-

EEG nachgewiesen werden. (ii) Durch Hinzuziehung einer Zeit-Frequenz-Analyse der Einzelreizantworten konnte zudem im Gegensatz zu früheren Studien ein mit 600 Hz-SEP („ σ -bursts“) assoziierter Amplitudenanstieg der Einzelreizantworten im nicht-invasiven Oberflächen-EEG nachgewiesen werden; dieser Befund stützt das 'added energy' Modell evozierter Potentiale. (iii) Die datengetriebene Optimierung räumlicher und zeitlicher Filter in Kombination mit einem nicht-linearen Klassifikator erlaubte in Probanden mit hoher Signalamplitude erstmals eine verlässliche und spezifische Detektion von σ -bursts in nicht-invasiven EEG-Aufzeichnungen ohne Kenntnis der Stimulationszeitpunkte. **Schlussfolgerungen:** Optimierte Aufnahmetechniken und offline-Analysen ermöglichen beim Menschen die Detektion und Charakterisierung hochfrequenter SEPs im nicht-invasiven Oberflächen-EEG auf der Ebene von Einzelreizantworten. Die entwickelten Techniken ermöglichen zudem eine weitergehende Beschreibung der zeitlichen Variabilität der Reizantworten als Marker einer variierenden Stimulusverarbeitung im somatosensorischen System. Perspektivisch können die verwendeten Methoden zu einer allgemeinen Verwendung hochfrequenter iktualer und interiktualer Oszillationen als vorteilhafter Biomarker bei Epilepsien beitragen.

Abstract

Introduction: High-frequency (> 400 Hz) somatosensory evoked potentials (hf-SEP) following electric nerve stimulation can be measured non-invasively at the scalp. As inferred from simultaneous microscopic single cell recordings and macroscopic epidural recordings in Macaque monkeys, they are correlates of cortical population spikes. Due to the low signal-to-noise ratio, traditionally their analysis involved averaging across a multitude (thousands) of trials. However, this technique assumed an identical response to each stimulus; therefore, analyzing their temporal variability became impossible. Here, optimized low-noise EEG-technology and purpose-made offline analyses shall enable single-trial analysis. **Methods:** Amplifier noise and thermal noise at the electrode-skin-interface are major constituents of the noise budget in the high-frequency

EEG. Accordingly, measurements with optimized low-noise EEG amplifiers and careful preparation of recording electrodes lead to a reduction of the technical noise content of the recordings. Consequently, data-driven optimization of spatial and temporal filters decreased the level of “biological noise”, i.e., EEG activity deemed to be irrelevant for the analysis. To detect single-trial high-frequency SEP in noninvasive EEG recordings, a non-linear classifier was implemented. Simulations and statistical analyses were conducted to characterize the algorithms in detail and to resolve discrepancies between earlier publications. **Results:** An increasing degree of optimization of the offline-analyses lead to a successive enhancement of the single-trial visibility of non-invasively recorded high-frequency SEP: (i) Using low-noise measurements, high-frequency SEP around 1000 Hz (“ κ -burst”) could be detected for the first time in non-invasive surface EEG. (ii) In contrast to previous studies, it was demonstrated that 600 Hz-SEP (“ σ -bursts”) are associated with an increase of the single-trial amplitude in the non-invasive surface EEG, hereby providing evidence for the ‘added energy’ model of evoked potentials. (iii) The combination of data-driven filter optimization and a non-linear classifier eventually enabled a reliable and specific detection of single-trial σ -bursts in the non-invasive surface EEG of subjects with high signal amplitude. **Conclusion:** Optimized recording technology and offline analyses enable detecting and characterizing human single-trial high-frequency SEP in non-invasive surface EEG. Using the developed techniques, the temporal variability of single trials can serve as an identifiable marker of variations in the stimulus processing of the somatosensory system. Perspectively, these methods might contribute to establish ictal and interictal high-frequency oscillations as common biomarkers in epilepsy.

Einführung

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine funktionelle und nicht-invasive elektrophysiologische Messmethode, d. h., sie kann ein direktes makroskopisches Korrelat der elektrischen Aktivität zerebraler Nervenzellen ohne Risiko für Patienten/Probanden abbilden. Aufgrund historischer Entwicklungen und technischer Limitationen ist die klinisch etablierte Analyse des Oberflächen-EEG jedoch auf Frequenzen unter 100 Hz beschränkt, in denen die Aktivität vorrangig durch postsynaptische Potenziale generiert wird [1].

Die Analyse des nicht-invasiven EEG in höheren Frequenzen (> 400 Hz; hf-EEG) ist von besonderem Interesse, da es zumindest teilweise durch einen separaten Mechanismus generiert wird: Mikroskopische Einzelzell-Ableitungen mit simultanen makroskopischen epiduralen EEG-Ableitungen am Affen zeigten, dass durch periphere Nervenreizung evozierte hf-EEG Antworten des somatosensorischen Kortex ein Korrelat kortikaler Summenaktionspotenziale darstellen [2, 3].

In dieser Arbeit dient eine im nicht-invasiven Oberflächen-EEG des Menschen registrierte, als „ σ -burst“ bezeichnete hochfrequente Oszillation um 600 Hz [4, 5] als Modellkomponente zur Optimierung der Aufnahmehardware sowie der offline-Analysen. Der durch elektrische Stimulation sensibler oder gemischter peripherer Nerven (zumeist N. medianus) evozierte σ -burst überlagert die erste im Kortex postsynaptisch generierte Komponente (N20) der klinisch etablierten niederfrequenten somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP). Jedoch wird die Registrierung des EEG in höheren Frequenzbändern zunehmend durch das abnehmende Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) limitiert. Dieses Problem wird üblicherweise durch Mittelung einer Vielzahl von Reizantworten (bis zu mehrere tausend) gelöst; allerdings macht dieser Ansatz es unmöglich, die zeitliche Variabilität der Reizantworten zu untersuchen. Mittels rauscharmer EEG-Verstärkertechnologie sowie optimierter offline-Analysen und räumlicher Filterung des Mehrkanal-EEG wird in dieser Arbeit das SRV des hf-EEG gesteigert, um den

Nachweis evozierter Komponenten um 1000 Hz („κ-burst“) und letztlich die Einzelantwort-Detektion von σ -bursts im nicht-invasiven Oberflächen-EEG des Menschen zu ermöglichen. Perspektivisch lässt sich die hierbei verwendete Methodik auch auf andere hochfrequente EEG-Komponenten, wie beispielsweise Hochfrequenzoszillationen im EEG von Epilepsiepatienten, übertragen: Dies könnte eine verbesserte nicht-invasive Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Epilepsien, sowie eine genauere Lokalisation epileptogener Foci ermöglichen [6].

Methodik

Das SRV lässt sich sowohl durch eine Verminderung des das Signal überlagernden Rauschens als auch durch eine Steigerung der Signalamplitude des σ -bursts erhöhen. Im Folgenden wird die Zusammensetzung des technischen Messrauschens analysiert, um die relevanten Rauschanteile zu identifizieren. Anschließend werden verwendete offline-Analysen sowie wichtige Parameter des Messvorganges dargestellt.

Reduktion technischen Rauschens

Das technische Rauschen entstammt der verwendeten Messtechnik sowie elektromagnetischen Einkopplungen aus der Messumgebung. Eine Analyse der Zusammensetzung des technischen Rauschens U_R (in nV_{rms}) in einer elektromagnetisch abgeschirmten, d. h. nahezu interferenzfreien, Messumgebung zeigte eine Abhängigkeit des technischen Rauschens a) vom thermischen Johnson-Nyquist-Rauschen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle und b) vom elektronischen Rauschen des verwendeten EEG-Verstärkers [7]:

$$U_R = \sqrt{BW} \times \sqrt{e_{\text{Verstärker}}^2 + e_{\text{thermisch}}^2} \quad (1)$$

wobei BW (in Hz) die spektrale Bandweite der Messung (in Hz), $e_{\text{Verstärker}}$ (in $nV/\sqrt{\text{Hz}}$) die spektrale Amplitudendichte des Eingangsruschens des EEG-Verstärkers und $e_{\text{thermisch}}$ in ($nV/\sqrt{\text{Hz}}$) die spektrale Amplitudendichte des thermischen Rauschen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle bezeichnen. Dieses wiederum ist abhängig von der Bolt-

zmann-Konstante k (in J/K), der absoluten Temperatur T (in K) und dem reellwertigen Anteil der Impedanz an der Elektroden-Haut-Schnittstelle R (in Ω):

$$e_{\text{thermisch}} = \sqrt{kTR}. \quad (2)$$

Für praktische Anwendungen veränderlich sind hierbei die Impedanz sowie das Eingangsruschen des EEG-Verstärkers. So weist ein Standard-Setup (Verstärkerrauschen von $30 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$, $5 \text{ k}\Omega$ Impedanz, 310 K Körpertemperatur) eine Rauschamplitude (Spitze-Tal-Wert) von 1940 nV auf. Hingegen kann durch eine Messung mittels rauscharmer EEG-Verstärkertechnologie und sorgfältiger Elektrodenpräparation (Verstärkerrauschen von $4.8 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$, $1 \text{ k}\Omega$ Impedanz) eine Rauschamplitude von lediglich 391.7 nV und somit eine um ca. Faktor 5 verbesserte Sensitivität für Signale mit Amplituden im Nanovolt-Bereich erreicht werden. Zusätzlich kann durch elektrische Isolierung und veränderte Masseschaltung des EEG-Verstärkers [8] der Einfluss elektromagnetischer Interferenzen deutlich reduziert werden (vgl. Abbildung 1).

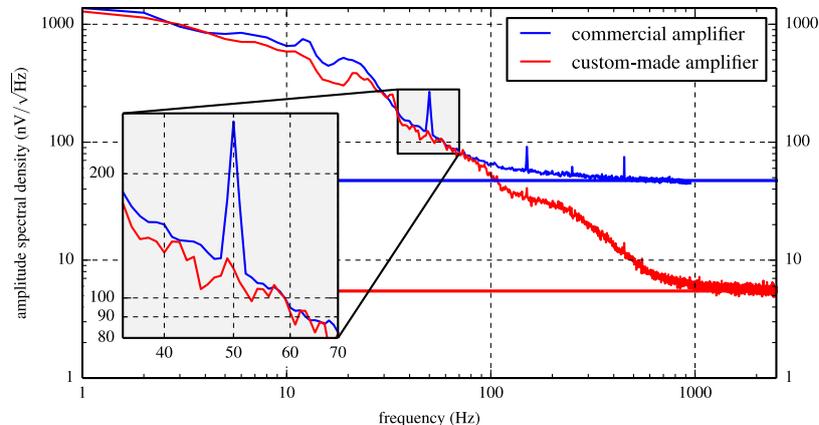


Abbildung 1: Amplitudenspektren von EEG-Messungen mit einem kommerziell erhältlichen EEG-System (**blaue Kurve**) sowie einem optimierten rauscharmem System (**rote Kurve**). Durch optimierte Verstärkertechnologie und sorgfältige Elektrodenpräparation lassen sich sowohl Grundrauschen (sichtbar im Frequenzbereich $> 100 \text{ Hz}$) als auch der Einfluss elektromagnetischer Interferenzen, bspw. der 50 Hz Wechselspannungsfrequenz (vgl. vergrößerten Bildausschnitt), deutlich vermindern. © Elsevier, Amsterdam. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027014002970>

Reduktion „biologischen Rauschens“ durch räumliche Filterung

Da die Messelektroden sowie die Referenzelektrode sowohl durch teilweise überlappende elektrische Felder kortikaler Nahfeld-Generatoren als auch durch Volumenleitung von Fernfeldgeneratoren beeinflusst werden, weist das EEG eine vergleichsweise geringe räumliche Auflösung auf. Dies bedingt, dass die Aktivität insbesondere kleinerer und schwächerer Generatoren durch umliegende und entfernte Quellen überlagert wird („biologisches Rauschen“) und führt letztlich zu einer Verringerung des SRV. Eine räumliche Filterung ermöglicht, dieses Problem abzumildern. Hierbei lassen sich Algorithmen unterscheiden, welche physikalische Modelle der Volumenleitung nutzen, um Fernfeldeffekte zu vermindern (bspw. Stromquellendichte-Analyse sowie „*beamforming*“) und statistische Methoden, die räumliche Filter anhand eines Zielkriteriums optimieren. So findet die *Common Spatial Pattern* (CSP) Analyse [9] räumliche Filter, welche die EEG-Aktivität in bestimmten Zeitabschnitten der Messung maximiert und gleichzeitig in anderen Abschnitten minimiert. Die daraus resultierenden Filter lassen sich spezifischen räumlichen Aktivitätsmustern zuordnen und erhöhen somit das SRV durch Ausblendung „irrelevanter“ und Fokussierung auf relevante EEG-Aktivität.

Zeit-Frequenz-Analyse

Das Zeitsignal des EEG (d. h. die übliche Beschreibung des EEG in Form zeitabhängiger Kurvenverläufe) kann spektrale Signaleigenschaften nur indirekt wiedergeben. Die Fourier-Domäne hingegen weist eine optimale Abbildung der spektralen Zusammensetzung des Signals auf, kann jedoch dessen Zeitverlauf nur indirekt über die Phasen der beschriebenen Kosinusfunktionen darstellen. Eine Zeit-Frequenz-Analyse verzahnt die Darstellung des zeitlichen und spektralen Verhaltens eines Signals. Die S Transformation [10] wurde hier gewählt, da sie einen optimalen Kompromiss aus zeitlicher und spektraler Auflösung mit der Wiedergabe von Fourier-Phasen verbindet.

Der Absolutwert eines komplexwertigen S-transformierten Signals ist ein Maß der instantanen (effektiven) Amplitude des frequenzerlegten Signals. Diese instantanen

Amplitudenspektren können über die Reizantworten gemittelt werden, wodurch sich eine durchschnittliche, in Zeit und Frequenz aufgelöste, Amplitude der Einzelreizantworten ergibt. Hingegen ist die Zeit-Frequenz-Analyse der gemittelten Reizantwort nur für Signale sensitiv, welche eine nicht-uniforme Phasenverteilung über die Einzelreizantworten aufweisen, da nur solche Signale nach der Mittelwertbildung zumindest anteilig erhalten bleiben.

Voraussage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort

Invasive Ableitungen zeigten, dass der σ -burst zumindest teilweise durch eine Erhöhung der neuronalen Feuerrate im somatosensorischen Kortex generiert wird. Somit ist anzunehmen, dass unter optimalen Ableitbedingungen die Amplitude der EEG-Einzelreizantworten während des σ -bursts ansteigt. Der fehlende Nachweis dieses Anstiegs im nicht-invasiven Oberflächen-EEG [11] wies hingegen auf einen Phasen-Reset kontinuierlicher 600 Hz Oszillationen als Mechanismus zur Generierung des σ -bursts hin. Zur Erklärung dieses scheinbaren Gegensatzes zwischen den Ergebnissen invasiver und nicht-invasiver Messungen wurde ein Modell zur Voraussage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort entwickelt. Unter der Grundannahme, dass der σ -burst tatsächlich zu einer Amplitudenzunahme im Einzelreiz-EEG führt, kann die Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, mit der ein t-Test diesen Effekt auch nachweisen kann (Teststärke).

Ausgehend vom Verhältnis der Effektivwerte der gemittelten Reizantwort im σ -burst-Zeitfenster und einem Rauschfenster (RARA; „RMS Amplitude Ratio in the Average“) sowie der Anzahl der gemittelten Reizantworten (N) wird das Einzelreiz-SRV (SNR_s ; „single-trial Signal-to-Noise Ratio“) geschätzt, wobei diese Berechnung auf der Annahme beruht, dass jede Reizantwort aus einem gleichbleibendem Antwortpotential besteht, welches auf einen unabhängig und identisch verteilten Rauschprozess addiert wird:

$$\text{SNR}_s = \sqrt{\frac{\text{RARA}(N)^2 - 1}{N}}. \quad (3)$$

Schließlich kann die Teststärke eines t-Tests zum Nachweis des σ -burst-assoziierten Amplitudenanstiegs im fortlaufenden „Hintergrund-EEG“ errechnet werden:

$$1 - \beta = \text{cdf} \left(0.5 \cdot \log(\text{SNR}_S^2 + 1) \frac{\sqrt{N/2}}{\sigma_{\text{rms}_{\log}}} - \text{ppf} \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) \right), \quad (4)$$

wobei $1 - \beta$ die errechnete Teststärke, $\sigma_{\text{rms}_{\log}}$ ein Maß der Amplitudenvariabilität der Einzelreizantworten und α das Signifikanzniveau darstellen. cdf und ppf bezeichnen die kumulative Verteilungsfunktion („*cumulative distribution function*“) bzw. ihre Inverse („*percent point function*“). Die vollständige Ableitung des Modells findet sich im Appendix von [12].

Das entwickelte Modell erlaubt es somit, unterschiedliche Studienergebnisse bzgl. eines Amplitudenanstiegs in den Einzelreizantworten als Folge unterschiedlicher SRV zu interpretieren und ermöglicht eine schlüssige Erklärung der scheinbaren Widersprüche zwischen den erhaltenen Ergebnissen invasiver (hohes SRV) und nicht-invasiver (niedriges SRV) Einzelreizableitungen.

Detektor von σ -bursts im Einzelreiz-EEG

Der durch periphere Nervenstimulation generierte σ -burst (das „Zielsignal“) wird durch fortlaufende EEG-Aktivität sowie durch technisches Rauschen und Artefakte überlagert (die „Störsignale“), so dass ein erster Schritt zur Detektion von σ -bursts in der Anhebung des SRV besteht. Ideale lineare Filter zur Optimierung des SRV im Falle einer Überlagerung eines bekannten Zielsignals durch unkorreliertes stochastisches Rauschen werden Optimalfilter genannt [13]. Für den entwickelten Einzelreizdetektor wird ein räumlich-zeitlicher Filter auf die aufgezeichneten EEG-Daten optimiert, welcher in Analogie zu Optimalfiltern arbeitet, jedoch keine Annahme über die Unkorreliertheit des Zielsignals mit den überlagernden Störsignalen voraussetzt. In Analogie zur räumlichen Filterung mittels CSP werden zusätzliche Zeitfilter optimiert, welche für das Zielsignal zu einer Maximierung und für die Störsignale zu einer simultanen Minimierung der Filterantwort führen. Die Optimierung der räumlichen und zeitlichen

Filter erfolgt hierbei abwechselnd bis zur Konvergenz des Algorithmus, welcher als *bilinear Common Spatio-Temporal Pattern analysis* (bCSTP) bezeichnet wird [14]. Die mittels bCSTP gefilterten Daten werden anschließend als Ziel- oder Störsignal klassifiziert, wobei eine *weighted Extreme Learning Machine* (w-ELM) als Klassifikator dient [15]. w-ELMs sind künstliche neuronale Netzwerke, welche nach erfolgtem Training auch komplexe, linear nicht zu trennende, Datensätze klassifizieren können, wobei eine Gewichtung der Klassen während des Trainings auch eine Klassifizierung unbalancierter Datensätze erlaubt (d. h., die Klassen können eine starke Ungleichheit ihrer Häufigkeit aufweisen). Diese Fähigkeit, auch unbalancierte Datensätze erfolgreich zu verarbeiten, ist für die vorliegende Detektionsaufgabe essentiell, da bei einer Abtastrate der EEG-Aufzeichnung von 5 kHz und einer Stimulationsfrequenz von 5 Hz nur ein zu detektierender Stimulus in 1000 Datenpunkten vorliegt. Im Gegensatz zu den häufig eingesetzten (*weighted*) *Support Vector Machines* sind w-ELM zudem deutlich rascher zu trainieren und können somit auch im Falle großer Trainingsdatensätze verwendet werden.

Nach erfolgter Ausreißererkennung wurden bCSTP-Filter sowie ein w-ELM-Klassifikator auf einen Anteil der aufgezeichneten EEG-Einzelreizantworten optimiert. Die Verifizierung erfolgte im Anschluss mittels der restlichen Einzelreizantworten, welche dem Algorithmus während der Trainingsphase nicht zugänglich waren. Die Güte der Klassifikation wurde schließlich anhand der Detektionsrate (DR) sowie des positiven Vorhersagewertes (PPV, „*Positive Predictive Value*“) beurteilt.

Der Einfluss von SRV, Zahl der Einzelreize sowie des w-ELM Wichtungsparmeters auf den Detektionsalgorithmus wurde anhand von Surrogatdaten untersucht. Zwanzig „künstliche“ EEG-Datensätze wurden generiert, wobei die Daten eines Probanden (Versuchsperson 2) als Vorlage dienten. Hierfür wurde das Vorlage-EEG Fouriertransformiert und für jeden komplexwertigen Fourier-Koeffizienten ein zufällig gewählter Phasenversatz eingefügt. Anschließend erfolgte die Rücktransformation in die Zeitdomäne (Algorithmus A aus [16]). Diese Methode erzeugt Zufallsdaten, deren

spektralen Eigenschaften jedoch identisch zur gewählten EEG-Vorlage sind und somit einen realistischen „EEG-Hintergrund“ darstellen. Als „Vordergrund“ wurden mittels bCSTP σ -bursts aus den Daten desselben Probanden extrahiert. Das SRV der resultierenden Surrogatdaten konnte nun präzise kontrolliert werden, indem „Hintergrund“ und „Vordergrund“ mit entsprechendem Amplitudenverhältnis synthetisiert wurden (SRV -40 dB bis -20 dB).

Quellcodes der für die offline-Analyse verwendeten Algorithmen

Alle in der Methodik beschriebenen Algorithmen wurden in der Programmiersprache Python implementiert und stehen unter der freien MIT-Lizenz als Modulares EEG Toolkit (MEET) zur Verfügung: <https://www.github.com/neurophysics/meet>

EEG-Messungen

Die EEG-Messungen erfolgten in einer elektromagnetisch abgeschirmten Messkammer mittels spezifisch gefertigter rauscharmer EEG-Verstärker (Verstärkerrauschen $4.8 \text{ nV}/\sqrt{\text{Hz}}$). Nicht-polarisierende gesinterte Ag/AgCl-Ringelektroden wurden auf der Kopfhaut von insgesamt 6 gesunden Probanden mit Betonung über den somatosensorischen Kortex positioniert (teilweise 29, teilweise 10 Elektroden mit Nasenreferenz; zum Teil 2 bipolar verschaltete Elektroden). Mittels eines abrasiven Elektrolytgels wurden die Impedanzen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle auf unter $1 \text{ k}\Omega$ reduziert. Während der Messungen lagen die Probanden auf dem Rücken und wurden aufgefordert, einen Punkt an der Decke zu fixieren, selten zu blinzeln, zu schlucken und sonstige Bewegungen zu vermeiden. Teilweise am linken Handgelenk, teilweise beidseits alternierend, erfolgte die elektrische Stimulation des N. medianus mittels eines 0.2 ms breiten Rechteckpulses. Die konstante Stromstärke wurde auf etwa das 1.5fache der motorischen Schwelle gesetzt, so dass für jeden Strompuls ein deutliches Zucken des Daumens sichtbar war. Die Stimulationsfrequenz betrug 4.3 Hz ; im Falle einer beidseitigen Nervenstimulation erfolgte diese alternierend mit einer Stimulationsfrequenz von 4.3 Hz auf jeder Seite. Die EEG-Daten wurden mit einer Abtastrate von 5 kHz in einem

analogen Bandpass von 0.5 Hz bis 2000 Hz mit einer Auflösung von 20 Bits digitalisiert. Offline wurden anschließend die durch die Nervenstimulation erzeugten EEG-Artefakte aus den Daten herausgeschnitten und mittels linearer bzw. monotoner kubischer Spline-Interpolation ersetzt.

Ergebnisse

Die vorgestellten Methoden dienen der Reduktion überlagernden Rauschens im Hochfrequenz-EEG des Menschen und ermöglichen hierdurch eine sensitivere Detektion sowie genauere Beschreibung hochfrequenter EEG-Komponenten, d. h. kortikal generierter Summenaktionspotentiale, in nicht-invasiven Messungen. Die Reduktion technischen Rauschens während der EEG-Aufzeichnung durch Einsatz optimierter EEG-Verstärkertechnologie sowie durch sorgfältige Elektrodenpräparation ist hierbei unabdingbare Grundlage für einen zusätzlichen SRV-Anstieg durch nachfolgend verwendete offline-Analysen. Ein zunehmender Optimierungsgrad der verwendeten offline-Analysen führt in der Folge zu einer sukzessiven Verbesserung der Einzelreizauflösung der nicht-invasiv aufgezeichneten Hochfrequenz-SEPs:

- i. Unter Verwendung „traditioneller“ offline-Analysemethoden, d. h. durch Mittelung einer Vielzahl von Reizantworten, ermöglichen rauscharme EEG-Messungen den Nachweis somatosensorisch evozierter κ -bursts (≈ 1000 Hz) im nicht-invasiven Oberflächen-EEG, welche zuvor nur in invasiven thalamischen, subthalamischen sowie epiduralen Messungen [17-19] beschrieben werden konnten.
- ii. Als zusätzliche offline-Analyse wurde die instantane (effektive) Amplitude der frequenzerlegten Einzelreizantworten mittels S Transformation errechnet. In Übereinstimmung mit einer in invasiven Einzelzelleableitung nachgewiesenen Erhöhung der Feuerrate beteiligter kortikaler Neurone [2] zeigt sich nun, als Beleg eines additiven Generatormechanismus, ein mit dem σ -burst assoziierter

Anstieg der Einzelreizamplituden, während dieser Nachweis in vorherigen nicht-invasiven EEG-Ableitungen nicht gelang [11].

- iii. Die Hinzuziehung kombinierter räumlich-zeitlicher Filter und eines nicht-linearen Klassifikators ermöglicht letztendlich eine Einzelreizdetektion von σ -bursts im nicht-invasiven Oberflächen-EEG des Menschen, d. h. eine Detektion der hochfrequenten Reizantworten im kontinuierlichen EEG ohne Kenntnis der Stimulationszeitpunkte.

Im Folgenden werden die genannten Ergebnisse im Detail dargestellt.

- i. **Nachweis und Charakterisierung evozierter somatosensibler 1 kHz Aktivität (κ -burst)**

Wie beschrieben beschränkt sich das Frequenzband der durch periphere Nervenstimulation evozierten EEG-Aktivität nicht auf Frequenzen bis 600 Hz. Stattdessen konnte in invasiven thalamischen und subthalamischen Messungen [17, 18] sowie in epiduralen Messungen [19] eine SEP-Komponente um 1000 Hz („ κ -burst“) nachgewiesen werden. Mittels Messungen mit optimierter rauscharmer EEG-Verstärkertechnologie und Reduktion der Impedanz an der Elektroden-Haut-Schnittstelle konnten κ -bursts nun erstmals auch im nicht-invasiven Oberflächen-EEG gesunder Probanden nachgewiesen werden. Hierbei konnten unterschiedliche Generatoren von σ -burst und κ -burst demonstriert werden (Abbildung 3): Im Frequenzband des σ -bursts (450-750 Hz) zeigte sich ein frühes monopolarer Aktivitätsmuster (beginnend im Bereich von 12.2 ms bis 15.4 ms nach Nervenstimulation), welches durch ein den Sulcus centralis überspannendes bipolares Aktivitätsmuster abgelöst wurde (beginnend 18.8 ms bis 21.8 ms nach Nervenstimulation). Für den κ -burst ergab sich hingegen ein komplexes räumliches Muster, welches auf mehrere Generatoren hinwies. So zeigte sich in diesem Frequenzband (850-1150 Hz) ein initiales monopolarer Aktivitätsmuster, welches ab etwa 20 ms zwischen einem monopolarer und komplexem tripolarer Muster alternierte.

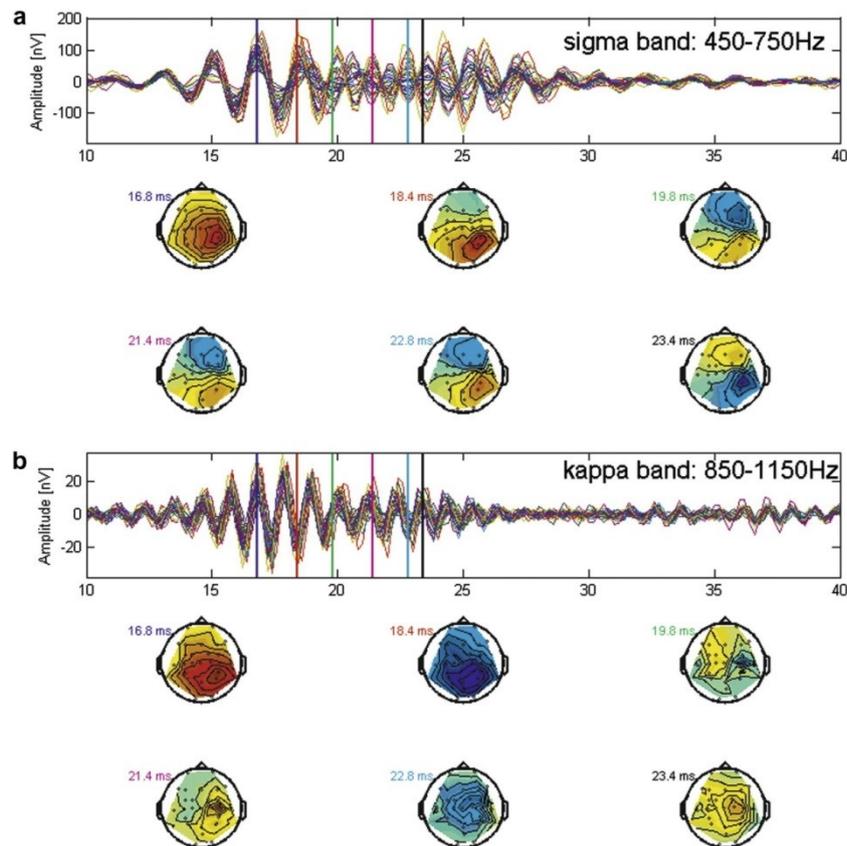


Abbildung 2: σ -burst (**oben**) und κ -burst (**unten**) weisen unterschiedliche räumliche Aktivitätsmuster auf und lassen sich somit unterschiedlichen Generatoren zuordnen.

© Elsevier, Amsterdam. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245712004130>

ii. Generation des σ -bursts: Phasen-Reset oder additiver Mechanismus?

Simultane kortikale Einzelzelleableitungen und makroskopische epidurale EEG-Ableitungen von Makaken zeigten eine Erhöhung der Rate von Aktionspotentialen während des σ -bursts [2]. Dahingegen konnte der Nachweis einer burst-assoziierten Amplitudensteigerung in der Einzelreizeanalyse des nicht-invasiven Oberflächen-EEG in früheren Studien nicht erbracht werden [11]. Dieses Ergebnis führte zu der Vermutung, dass σ -bursts nicht durch einen additiven Mechanismus, sondern durch einen Phasen-Reset fortlaufender hochfrequenter „Hintergrundaktivität“ generiert werden.

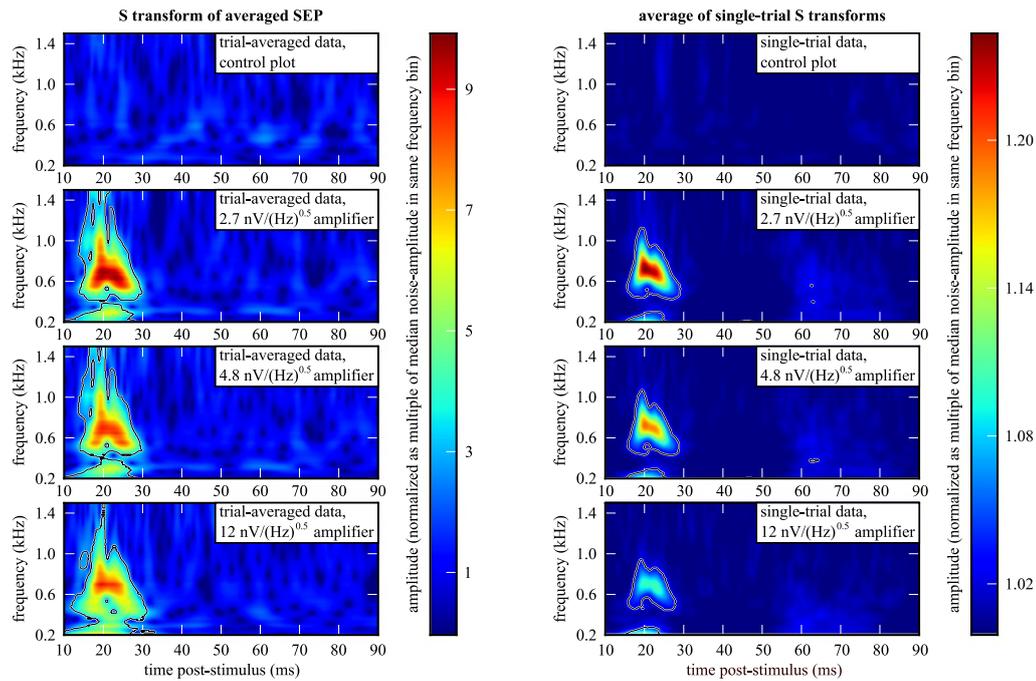


Abbildung 3: Amplituden der Zeit-Frequenz-Analyse von Medianus-SEP einer repräsentativen Versuchsperson in der bipolaren Ableitung C3'-FC3 mit unterschiedlichem Verstärkerrauschen. **Links:** Amplituden der Zeit-Frequenz-Analyse der gemittelten Reizantwort. **Rechts:** Gemittelte Amplituden der Zeit-Frequenz-Analyse einzelner Reizantworten. Die Amplituden wurden anhand der medianen Amplitude im entsprechenden Frequenzband eines dem Stimulus vorangehenden Zeitintervalls normalisiert. Die innerhalb der schwarzen Konturen liegenden Flächen weisen eine gegenüber dem Rauschniveau signifikant erhöhte Amplitude mit einer False Discovery Rate von $\alpha < 0.05$ auf. Die oberste Zeile zeigt die Kontrolle der Methode anhand von Daten ohne Evozierung von SEPs. Das Ausmaß des Amplitudenanstiegs in den Einzelreizantworten zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Verstärkerrauschen: Je niedriger das Verstärkerrauschen, desto höher der nachweisbare Amplitudenanstieg in den Einzelreizantworten (**von oben nach unten zunehmendes Verstärkerrauschen**). © Elsevier, Amsterdam. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245712002386>

Der Nachweis einer Amplitudensteigerung ist jedoch in hohem Maße vom SRV abhängig: Das entwickelte Modell zur Voraussage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort zeigte, dass die Sensitivität zum Nachweis eines burst-assoziierten Amplitudenanstiegs in der Einzelreizantwort in konventionellen EEG-Messungen wie in [11] nicht ausreichend ist und die hinsichtlich des Generatormechanismus von

σ -bursts scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse invasiver und nicht-invasiver Studien durch das unterschiedliche SRV in den zugrundeliegenden Daten erklärbar sind. Das hohe SRV in invasiven makroskopischen epiduralen Ableitungen sowie mikroskopischen Einzelzelleableitungen [2, 3] erlaubte einen Nachweis der während des σ -bursts ansteigenden EEG-Amplitude. Dahingegen war es in mit konventioneller Ableittechnik aufgezeichneten nicht-invasiven SEP [11] aufgrund des vergleichsweise geringen SRV nicht möglich, diesen Amplitudenanstieg nachzuweisen. Hierbei erlaubt das erstellte statistische Modell zur Vorhersage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort eine Quantifizierung der Teststärke zum Nachweis des Amplitudenanstiegs. So wurde die Zahl der notwendigen Einzelreize in [11] zur Erreichung einer Teststärke von 90 % auf etwa 41000 geschätzt. Dahingegen konnte in den für diese Arbeit durchgeführten rauscharmen EEG-Messungen ein burst-assoziiertes Amplitudenanstieg auch im nicht-invasiven Oberflächen-EEG gezeigt werden, wobei dessen Ausmaß modell-konform in hohem Maße vom Verstärkerrauschen abhing (Abbildung 2).

Zusätzlich konnte das erstellte statistische Modell zur Vorhersage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort anhand repräsentativer Probanden mit hoher, mittlerer und niedriger σ -burst-Amplitude verifiziert werden. In Übereinstimmung mit den durch das Modell bestimmten Teststärken konnte eine mit dem σ -burst assoziierte Amplitudensteigerung in Probanden mit hoher und mittlerer Signalamplitude belegt werden, während dies modell-konform in Probanden mit geringer Signalamplitude nicht möglich war.

iii. Detektion von σ -bursts im nicht-invasiven Einzelreiz-EEG

Der entwickelte Detektor von σ -bursts im nicht-invasiven Einzelreiz-EEG verbindet die Extraktion räumlicher und zeitlicher EEG-Filter (bcSTP) mit dem Training eines Klassifikators (w-ELM).

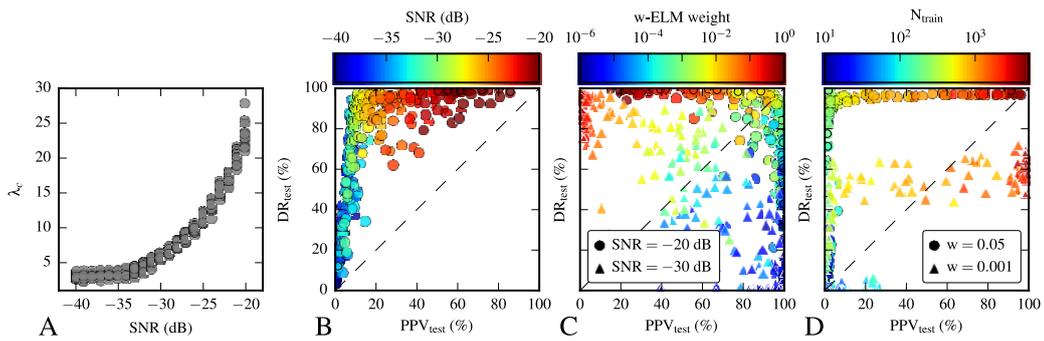


Abbildung 4: Charakterisierung des entwickelten Einzelreiz-Detektors anhand des SRV der Eingangsdaten, des w-ELM Wichtungsparmeters sowie der Anzahl der Einzelreize zum Training des Algorithmus. **A:** Das SRV („Signal-to-Noise Ratio“, SNR) weist eine enge Beziehung zum Eigenwert der bcSTP-Analyse λ_c auf, welcher ein Maß für die Signalstärke in der Extraktion räumlicher und zeitlicher Filter ist. **B:** Mit dem gewählten w-ELM Wichtungsparmeter ($w = 0.05$) zeigt sich mit steigendem SRV initial ein Anstieg der Detektionsrate (DR) und erst später ein Anstieg des positiven Vorhersagewertes (PPV). **C:** Durch Variieren des w-ELM Wichtungsparmeter w kann zwischen den Anforderungen einer hohen Detektionsrate bzw. eines hohen positiven Vorhersagewertes skaliert werden. Die Kombination aus hohem SRV und adäquat gewähltem Wichtungsparmeter erlaubt eine simultane Maximierung beider Gütemaße. **D:** Die Güte der Detektion steigt mit zunehmender Zahl der für das Training des Detektors verwendeten Einzelreize (N_{train}) an. © Elsevier, Amsterdam. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914008489>

Mittels Surrogatdaten wurde der Detektor bezüglich des SRV der EEG-Daten, der Zahl der für das Training verwendeten Einzelreize sowie des w-ELM Wichtungsparmeters charakterisiert (Abbildung 4). Es wurde gezeigt, dass es mit steigendem SRV initial zu einem raschen Anstieg der Detektionsrate (DR) kommt, während für einen Anstieg des positiven Vorhersagewertes (PPV) ein nochmals höheres SRV notwendig ist. Hierbei kommt dem w-ELM Wichtungsparmeter w eine Schlüsselrolle zu: Im Falle eines niedrigen SRV kann durch die entsprechende Wahl von w zwischen den Anforderungen einer hohen Detektionsrate und eines hohen positiven Vorhersagewertes skaliert werden. Im Falle eines hohen SRV führt die optimierte Wahl von w zu einer simultanen Maximierung beider Gütekriterien der Detektion. Zudem konnte die Abhängigkeit der

Detektionsgüte von der Zahl der zum Training des Algorithmus verwendeten Einzelreize demonstriert werden.

Anschließend wurde der Algorithmus auf die EEG-Daten von vier für die Variation des SRV in der Population repräsentativen gesunden Versuchspersonen angewendet (beidseitige alternierende N. medianus Stimulation), wobei ein Teilabschnitt der Messung dem Training des Algorithmus diente. Die Optimierung und nachfolgende Anwendung räumlicher und zeitlicher Filter mittels bcSTP führte zu einer deutlichen Steigerung des SRV, wodurch die Anwendung des w-ELM Klassifikators erst möglich wurde (Abbildung 5). Die zu den erhaltenen räumlichen Filtern korrespondierenden Aktivierungsmuster zeigten hierbei eine Aktivierung über dem hinteren, der Stimulationsseite gegenüberliegenden Parietallappen, passend zu einem Generator im primären somatosensorischen Kortex. Die zu den zeitlichen Filtern korrespondierenden zeitlichen Aktivierungsmuster zeigten eine typische hochfrequente (≈ 600 Hz) Oszillation etwa 20 ms nach Nervenstimulation. Zwei räumliche und zwei zeitliche Filter wurden für jeden der 8 Datensätze (getrennte Analyse der linksseitigen und rechtsseitigen Stimuli der 4 Probanden) optimiert, so dass für jeden EEG-Zeitpunkt 4 kombinierte räumlich-zeitliche Merkmale extrahiert wurden. Diese wurden anhand des zuvor trainierten w-ELM Klassifikators als σ -burst oder Rauschen gekennzeichnet. Entsprechend der Charakterisierung des Algorithmus mittels Surrogatdaten zeigte sich eine hohe Abhängigkeit der Detektionsgüte vom SRV: So betrugen die Detektionsraten in den Versuchspersonen 1 & 2 (hohes SRV) 93.6-98.7 % während diese für Versuchspersonen 3 & 4 (niedriges bis mittleres SRV) auf Werte im Bereich von 59.6-80.6 % absanken. Analog zur Charakterisierung des Detektors mittels Surrogatdaten wies der positive Vorhersagewert der Detektion eine noch höhere Abhängigkeit vom SRV auf. Hier zeigte sich ein Abfall von 81.1-96.8 % in Versuchspersonen 1 & 2 auf lediglich 18.1-52.9 % in Versuchspersonen 3 & 4.

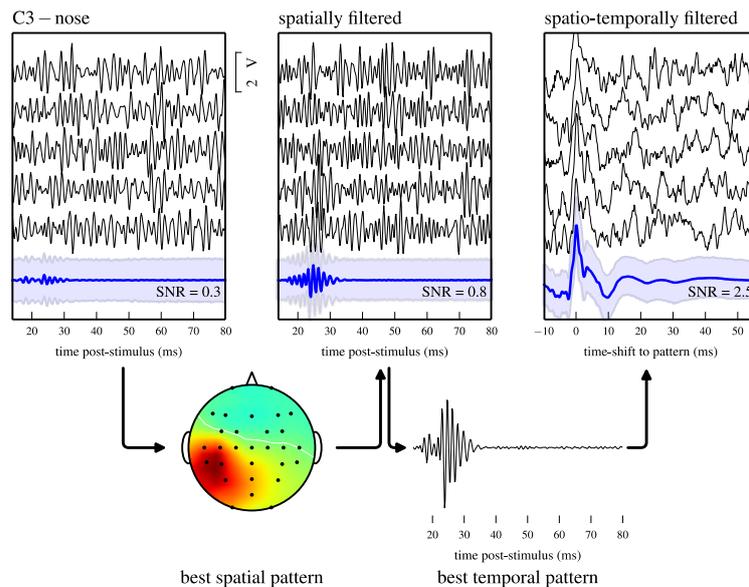


Abbildung 5: Effekt von räumlicher und zeitlicher Filterung mittels bcSTP anhand Bandpass-gefilterter (400-900 Hz) Einzelreizantworten sowie gemittelter Reizantworten nach rechtsseitiger N. medianus Stimulation einer repräsentativen Versuchsperson. Einzelne Reizantworten (schwarze Linien) wurden anhand ihrer durchschnittlichen Rauschamplitude skaliert, so dass das SRV nach den einzelnen Filterschritten anhand der Spitzenamplitude verglichen werden kann. Die blau schattierten Flächen um die gemittelten Reizantworten (blaue Linien) kennzeichnen die 2.5-97.5 % Perzentilenspanne der Amplituden der zugrundeliegenden Einzelreizantworten. In den gegen die Nase als Referenz abgeleiteten Einkanal-Daten (**oben links**) lässt sich der σ -burst nicht verlässlich erkennen. Erst nach räumlicher Filterung lässt sich die gemittelte Reizantwort wiederholt auch in den Einzelreizantworten identifizieren (**oben Mitte**). Nach Anwendung des zeitlichen Filters entsprechen die einzelnen Reizantworten im Wesentlichen der gemittelten Reizantwort (**oben rechts**). Dieser visuelle Eindruck eines zunehmenden SRV durch die Anwendung der räumlichen und zeitlichen Filter wird auch durch den Anstieg des errechneten SRV bestätigt. © Elsevier, Amsterdam. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914008489>

Diskussion

Die Analyse hochfrequenter EEG-Oszillationen (> 400 Hz) ist von besonderem wissenschaftlichen und klinischen Interesse. Während das im klinischen Bereich etablierte niederfrequente EEG vorrangig durch postsynaptische Potentiale, d. h. neuronalen In-

put, generiert wird [1], zeigen simultane mikroskopische Einzelreizableitungen und makroskopische epidurale EEG-Ableitungen im Makaken, dass σ -bursts ein Korrelat kortikaler Summenaktionspotentiale, d. h. neuronalen Outputs, des somatosensorischen Kortex darstellen [2, 3]. Neben diesen durch periphere Nervenstimulation evozierten hochfrequenten Reizantworten des somatosensorischen Systems zeigen sich bei Epilepsiepatienten auch iktuale und interiktuale hochfrequente Oszillationen (HFO), welche einen möglichen neuer Biomarker für Epilepsien darstellen. So konnte gezeigt werden, dass epilepsieassoziierte HFO ein im Vergleich zu interiktualen Spikes verlässlicher Marker des Anfallsursprungsareals („*seizure onset zone*“) sind, ihre Häufigkeit besser mit der klinischen Anfallsfrequenz korreliert und sie ein Marker für das Therapieansprechen auf Antikonvulsiva sind (Übersicht über die Ergebnisse in [6]). Eine breite klinische Anwendung in unselektierten Patientenpopulationen wird jedoch durch das niedrige SRV unmöglich gemacht. So sind momentan invasive epidurale, subdurale oder makroskopische Tiefenelektroden für verlässliche Ableitungen notwendig, wodurch eine Ableitung epileptischer HFO nicht in einem unselektierten Patientenklintel, sondern lediglich während des invasiven EEG-Monitorings zur Planung epilepsiechirurgischer Eingriffen bei therapieresistenten Epilepsien möglich ist.

In dieser Arbeit wurden σ -bursts (≈ 600 Hz) und κ -bursts (≈ 1000 Hz), d. h. physiologische, durch Nervenstimulation evozierte hochfrequente Oszillationen des somatosensorischen Systems als Paradigma zur Optimierung der Aufnahmetechnik sowie der offline-Analyse verwendet. Es wurde gezeigt, dass ein Großteils des in den hf-EEG-Messungen vorhandenen Rauschens Verstärkerrauschen sowie thermisches Rauschen an der Elektroden-Haut-Schnittstelle darstellt. Die Reduktion dieses technisch bedingten Rauschanteils durch optimierte Verstärkertechnologie und sorgfältige Elektrodenpräparation führt zu einer deutliche Reduktion des Rauschniveaus und ermöglicht bzw. verbessert die Verlässlichkeit evozierter hf-EEG-Ableitungen.

So war es erstmals möglich, κ -bursts im nicht-invasiven Oberflächen-EEG zu charakterisieren. Hierbei konnten vom σ -burst verschiedene räumliche Aktivitätsmuster als Zeichen differenter Generatoren nachgewiesen werden.

Für den σ -burst ermöglichten diese technologischen und analytischen Fortschritte eine Analyse auf der Einzelreizebene. Üblicherweise erfolgt zur Steigerung des SRV eine Mittelung einer Vielzahl von Reizantworten (teils mehrere tausend), wobei eine exakt identische Reizantwort auf jeden Stimulus angenommen wird und die einzelnen Reizantworten für weitere Analysen nicht mehr zugänglich sind. Die Reduktion technischen Rauschens und Anwendung optimierter räumlicher und zeitlicher Filter ermöglicht hingegen eine Beschreibung der Einzelreiz-Signaleigenschaften von σ -bursts ohne Informationen über die Variabilität des Signals zu verlieren. So konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der σ -burst mit einem signifikant erfassbaren Anstieg der Amplitude in den Einzelreizen assoziiert ist, während die auf einem entgegengesetzten Ergebnis beruhenden Schlussfolgerungen einer früheren Arbeit [11] nicht mit den Erkenntnissen aus invasiven Ableitungen in Übereinstimmung zu bringen waren. Das erstellte statistische Modell zur Voraussage der σ -burst-Amplitude in der Einzelreizantwort konnte diesen Widerspruch als Folge des unterschiedlichen SRV der invasiven und nicht-invasiven EEG-Ableitungen erklären. Schließlich wurde ein Detektor von σ -bursts im hf-EEG entwickelt, welcher in Probanden mit hoher Signalamplitude mit hoher Sensitivität und Spezifität arbeitet. In Probanden mit geringerer Amplitude kann mittels des w -ELM-Wichtungsfaktors w zwischen den Anforderungen einer hohen Sensitivität und hohen Spezifität skaliert werden. Die Quellcodes der verwendeten Algorithmen wurden zudem unter einer freien Lizenz veröffentlicht, um eine einfache Anwendung der Methoden durch Dritte zu ermöglichen.

Zusammengefasst ermöglichen die technischen und algorithmischen Fortschritte in der Messung und Analyse des hf-EEG die Hinwendung zur Analyse von Einzelreizen. Während das geringe SRV zuvor eine Mittelung über eine Vielzahl von Reizantworten

notwendig machte, kann mit den entwickelten Techniken auch die Variabilität der Reizantworten sowie deren Abhängigkeit von Stimulusparametern, Vigilanz und Eigenschaften des prä-Stimulus-EEG sowie die Folgen auf die Stimulusverarbeitung untersucht werden. Erste bereits begonnene Studien untersuchen die Korrelation zwischen hoch- und niedrigfrequenten SEP sowie eine mögliche Kovariabilität bi-hemisphärisch evozierter σ -bursts.

Zudem konnte durch die Arbeit an σ -bursts gezeigt werden, dass das nichtinvasive hf-EEG auch ohne Mittelung über tausende Reizantworten zu analysieren ist. Dies eröffnet die Möglichkeit mittels geeigneter Ableittechnik und offline-Analysen auch epileptische iktuale und interiktuale HFO im nicht invasiven EEG zu beschreiben, wodurch HFO als vorteilhafte diagnostische Marker von Epilepsien eine allgemeine Verwendung erlangen könnten.

Literaturverzeichnis

1. Okada, YC, Wu, J, Kyuhou, S, *Genesis of MEG signals in a mammalian CNS structure*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1997. **103**(4): p. 474-485.
2. Baker, SN, Gabriel, C, Lemon, RN, *EEG oscillations at 600 Hz are macroscopic markers for cortical spike bursts*. *The Journal of Physiology*, 2003. **550**(2): p. 529-534.
3. Telenczuk, B, Baker, SN, Herz, AV, Curio, G, *High-frequency EEG covaries with spike burst patterns detected in cortical neurons*. *Journal of Neurophysiology*, 2011. **105**(6): p. 2951-9.
4. Cracco, RQ, Cracco, JB, *Somatosensory evoked potential in man: far field potentials*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1976. **41**(5): p. 460-6.
5. Curio, G, Mackert, BM, Burghoff, M, Koetitz, R, Abraham-Fuchs, K, Harer, W, *Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994. **91**(6): p. 483-7.
6. Zijlmans, M, Jiruska, P, Zelmann, R, Leijten, FS, Jefferys, JG, Gotman, J, *High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy*. *Annals of Neurology*, 2012. **71**(2): p. 169-78.
7. Scheer, HJ, Sander, T, Trahms, L, *The influence of amplifier, interface and biological noise on signal quality in high-resolution EEG recordings*. *Physiol Meas*, 2006. **27**(2): p. 109-17.
8. Scheer, H-J, *Biosignalerfassungsvorrichtung und Verfahren zum Aufnehmen eines bioelektrischen Signals*, in DE102012005941 (A1), D.P.-u. Markenamt, Editor 2013: Bundesrepublik Deutschland.
9. Koles, ZJ, *The quantitative extraction and topographic mapping of the abnormal components in the clinical EEG*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991. **79**(6): p. 440-7.

10. Stockwell, RG, Mansinha, L, Lowe, RP, *Localization of the complex spectrum: the S transform*. IEEE Transactions on Signal Processing, 1996. **44**(4): p. 998-1001.
11. Valencia, M, Alegre, M, Iriarte, J, Artieda, J, *High frequency oscillations in the somatosensory evoked potentials (SSEP's) are mainly due to phase-resetting phenomena*. J Neurosci Methods, 2006. **154**(1-2): p. 142-8.
12. Waterstraat, G, Telenczuk, B, Burghoff, M, Fedele, T, Scheer, HJ, Curio, G, *Are high-frequency (600 Hz) oscillations in human somatosensory evoked potentials due to phase-resetting phenomena?* Clinical Neurophysiology, 2012. **123**(10): p. 2064-73.
13. North, DO, *An analysis of the factors which determine signal/noise discrimination in pulsed-carrier systems*. Proceedings of the IEEE, 1963. **51**(7): p. 1016-1027.
14. Yu, K, Shen, K, Shao, S, Ng, WC, Li, X, *Bilinear common spatial pattern for single-trial ERP-based rapid serial visual presentation triage*. Journal of Neural Engineering, 2012. **9**(4): p. 046013.
15. Zong, W, Huang, G-B, Chen, Y, *Weighted extreme learning machine for imbalance learning*. Neurocomputing, 2013. **101**: p. 229-242.
16. Rath, C, Monetti, R. *Surrogates with random Fourier Phases*. in *Topics on Chaotic Systems: Selected Papers from Chaos 2008 International Conference*. 2009. World Scientific.
17. Klostermann, F, Gobbele, R, Buchner, H, Curio, G, *Intrathalamic non-propagating generators of high-frequency (1000 Hz) somatosensory evoked potential (SEP) bursts recorded subcortically in man*. Clinical Neurophysiology, 2002. **113**(7): p. 1001-1005.
18. Hanajima, R, Chen, R, Ashby, P, Lozano, AM, Hutchison, WD, Davis, KD, Dostrovsky, JO, *Very fast oscillations evoked by median nerve stimulation in the human thalamus and subthalamic nucleus*. Journal of Neurophysiology, 2004. **92**(6): p. 3171-82.
19. Sakura, Y, Terada, K, Usui, K, Baba, K, Usui, N, Umeoka, S, Yamaguchi, M, Matsuda, K, Tottori, T, Mihara, T, Nakamura, F, Inoue, Y, *Very high-frequency*

oscillations (over 1000 Hz) of somatosensory-evoked potentials directly recorded from the human brain. Journal of Clinical Neurophysiology, 2009. 26(6): p. 414-21.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Gunnar Waterstraat, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Nicht-invasive Einzelreizdetektion hochfrequenter somatosensorisch evozierter Potentiale des Menschen**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Gunnar Waterstraat hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Waterstraat, G, Telenczuk, B, Burghoff, M, Fedele, T, Scheer, HJ, Curio, G, *Are high-frequency (600 Hz) oscillations in human somatosensory evoked potentials due to phase-resetting phenomena?* Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 2064-73.

Beitrag im Einzelnen (ca. 70 %): Mitarbeit bei der Erhebung der Daten. Konzeption der Studie. Eigenständige Erstellung des Modells zur Voraussage der σ burst-Amplitude in der Einzelreizantwort. Mitarbeit bei der Programmierung der Software zur Analyse der Daten und weitgehend eigenständige Analyse der EEG-Daten. Weitgehend eigenständige Interpretation der Ergebnisse. Anfertigung des ersten Manuskriptentwurfes. Erarbeitung der Revision. Erstellung der Abbildungen.

Publikation 2: Fedele, T, Scheer, HJ, Waterstraat, G, Telenczuk, B, Burghoff, M, Curio, G, *Towards non-invasive multi-unit spike recordings: mapping 1kHz EEG signals over human somatosensory cortex.* Clin Neurophysiol, 2012. **123**(12): p. 2370-6.

Beitrag im Einzelnen (ca. 20 %): Mitarbeit bei der Erhebung der Daten sowie bei der Konzeption der Studie. Mitarbeit bei der Erstellung der EEG-Analysen. Mitarbeit bei der Interpretation der Ergebnisse. Mitarbeit bei der Überarbeitung des Manuskripts.

Publikation 3: Waterstraat, G, Burghoff, M, Fedele, T, Nikulin, V, Scheer, HJ, Curio, G, *Non-invasive single-trial EEG detection of evoked human neocortical population spikes.* Neuroimage, 2015. **105**: p. 13-20.

Beitrag im Einzelnen (ca. 80%): Mitarbeit bei der Erhebung der Daten. Weitgehend eigenständige Konzeption der Studie. Zudem eigenständige Programmierung der

Analysesoftware und Durchführung der EEG-Analysen. Weitgehend eigenständige Interpretation der Ergebnisse. Anfertigung des ersten Manuskriptentwurfes. Erarbeitung der Revision. Erstellung der Abbildungen.

Publikation 1

Fedele, T, Scheer, HJ, **Waterstraat, G**, Telenczuk, B, Burghoff, M, Curio, G, *Towards non-invasive multi-unit spike recordings: mapping 1kHz EEG signals over human somatosensory cortex*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(12): p. 2370-6.

DOI: 10.1016/j.clinph.2012.04.028

Link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.028>

Publikation 2

Waterstraat, G, Telenczuk, B, Burghoff, M, Fedele, T, Scheer, HJ, Curio, G, *Are high-frequency (600 Hz) oscillations in human somatosensory evoked potentials due to phase-resetting phenomena?* Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 2064-73.

DOI: 10.1016/j.clinph.2012.03.013

Link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.03.013>

Publikation 3

Waterstraat, G, Burghoff, M, Fedele, T, Nikulin, V, Scheer, HJ, Curio, G, *Non-invasive single-trial EEG detection of evoked human neocortical population spikes*. Neuroimage, 2015.

105: p. 13-20.

DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.024

Link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.024>

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Liste eigener *peer-reviewed* Publikationen

1. Stepien, M, Conradi, J, **Waterstraat, G**, Hohlefeld, FU, Curio, G, Nikulin, VV, *Event-related desynchronization of sensorimotor EEG rhythms in hemiparetic patients with acute stroke*. Neurosci Lett, 2011. **488**(1): p. 17-21.
2. Fedele, T, Scheer, HJ, **Waterstraat, G**, Telenczuk, B, Burghoff, M, Curio, G, *Towards non-invasive multi-unit spike recordings: mapping 1kHz EEG signals over human somatosensory cortex*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(12): p. 2370-6.
3. **Waterstraat, G**, Telenczuk, B, Burghoff, M, Fedele, T, Scheer, HJ, Curio, G, *Are high-frequency (600 Hz) oscillations in human somatosensory evoked potentials due to phase-resetting phenomena?* Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 2064-73.
4. **Waterstraat, G***, Fedele, T*, Burghoff, M, Scheer, HJ, Curio, G, *Recording human cortical population spikes non-invasively - An EEG tutorial*. J Neurosci Methods, 2014.
5. **Waterstraat, G**, Burghoff, M, Fedele, T, Nikulin, V, Scheer, HJ, Curio, G, *Non-invasive single-trial EEG detection of evoked human neocortical population spikes*. Neuroimage, 2015. **105**: p. 13-20.
6. von Carlowitz-Ghori, K, Bayraktaroglu, Z, **Waterstraat, G**, Curio, G, Nikulin, VV, *Voluntary control of corticomuscular coherence through neurofeedback: A proof-of-principle study in healthy subjects*. Neuroscience, 2015. **290C**: p. 243-254.

* geteilte Erstautorenschaft

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Gabriel Curio danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit in den vergangenen Jahren; für die Inspiration, beim Sammeln und Analysieren der Daten auf Altbewährtes zu vertrauen und Neues zu probieren sowie für viele kritische und detailreiche Diskussionen, welche immer einen Ausweg aus scheinbaren Sackgassen eröffneten. Ich bedanke mich für die vermittelte professionelle und persönliche Wertschätzung und die darauf aufbauende Freiheit, eigene Fertigkeiten entwickeln und einen eigenen Weg gehen zu können. Zu jedem Zeitpunkt wurde diese Arbeit intensiv, professionell und mit großem persönlichem Einsatz betreut.

Zudem danke ich den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Neurophysik der Charité am Campus Benjamin Franklin für die Mithilfe beim Sammeln der Daten und bei den Analysen, nicht zuletzt jedoch auch für die immer freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die intensiven und gegenseitig befruchtenden Diskussionen und die stete Bereitschaft sich gegenseitig zu unterstützen. Insbesondere danke ich Bartosz Telenczuk, der mich die ersten Schritte der Datenanalyse lehrte und Tommaso Fedele, der die Messung der in dieser Arbeit gezeigten EEG-Daten erst ermöglichte. Ebenso danke ich Martin Burghoff und Hans-Jürgen Scheer für die Kooperation mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt. Außerdem gilt mein Dank Vadim Nikulin, ein steter Quell inspirierender Ideen für neue Experimente und Analysen.

Meinen Eltern und meiner Schwester gebührt Dank für die langjährige Unterstützung während des Studiums, für ein immer offenes Ohr und für die Hilfe die sie mir und meiner Familie immer wieder bieten.

Am meisten jedoch danke ich meiner Familie, meiner Frau und meinen beiden Söhnen, die mich immer unterstützen, mich motivieren, die mir beistehen und Trost spenden. Ohne Euch wäre mir die Fertigstellung dieser Arbeit nicht halb so viel wert.