

# Digitale signaalverwerking van het EEG

ACHTERGRONDEN EN KLINISCHE TOEPASSINGEN

Michel J.A.M. van PUTTEN & Kees J. STAM

## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Introductie</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Signaalanalyse in de KNF</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Algemene signaalkenmerken</b>	<b>2</b>
3.1	Analoge en digitale signalen . . . . .	3
<b>4</b>	<b>Fourier Reeksen en Fourier Transformatie</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Fourier Analyse</b>	<b>4</b>
<b>6</b>	<b>Praktische aspecten bij de Spectrale Analyse</b>	<b>6</b>
<b>7</b>	<b>Niet-lineaire EEG Analyse</b>	<b>9</b>
7.1	Tijdreeksanalyse . . . . .	10
7.2	Embedding: reconstructie van een trajectorie in de toestandsruimte van het systeem	11
7.3	Karakterisering van de gereconstrueerde attractor . . . . .	11
7.3.1	Dynamica van een enkele attractor . . . . .	12
7.3.2	Synchronisatie van dynamische systemen . . . . .	12
7.4	Surrogaat data: is het allemaal wel waar? . . . . .	13
<b>8</b>	<b>Overige technieken</b>	<b>13</b>
<b>9</b>	<b>Klinisch gebruik van kwantitatieve EEG analyse</b>	<b>14</b>
9.1	Kwantificering van elementen uit het grondpatroon . . . . .	14
9.1.1	Weergave resultaten van de frequentie analyse . . . . .	14
9.2	IC-Neuromonitoring . . . . .	16
9.3	Monitoring tijdens carotischirurgie . . . . .	16
9.4	Detectie van epileptiforme afwijkingen . . . . .	17
9.5	Voorspellen van insulten . . . . .	18
9.6	Automatische scoring van slaapstadia . . . . .	19
9.7	Meting van anesthesie diepte . . . . .	19
9.8	Brain Computer Interfaces . . . . .	19
9.9	Klinische toepassingen van niet-lineaire signaalanalyse . . . . .	20
<b>10</b>	<b>Samenvatting en Toekomst</b>	<b>21</b>

## 1 Introductie

De KNF omvat het registreren en interpreteren van de verschillende biosignalen zoals "spontaan" gegenereerd door het organisme; ook bestudeert de KNF de reactie van het organisme op bepaalde input stimuli (zoals bij het geleidingsonderzoek en Evoked Potentials). Beide processen kunnen ons informatie geven over het normale en afwijkende functioneren van verschillende (orgaan-) systemen. De (bio-)signalen waarover we beschikking hebben betreffen heel vaak elektrische signalen, die primair of secundair (na aanbrengen van een stimulus, bv fotostimulatie, evoked potentials (EPs)) gegenereerd worden door de neuronen of spiercellen. De KNF maakt echter ook gebruik van andere fysische signalen, zoals mechanische energie (geluid bij Doppler onderzoek; rekstrookjes bij Polysomnografie (PSG)).

Deze bijdrage bestaat globaal uit drie delen. Allereerst bespreken we verschillende basale concepten uit de signaalverwerking, waaronder een vrij uitgebreide bespreking van de Fourier Transformatie. Ook wordt, in het tweede deel, een uiteenzetting over niet-lineaire technieken gepresenteerd. Het laatste deel bespreekt aan aantal klinische toepassingen van digitale signaalverwerking, zoals analyse van het grondpatroon, detectie van epileptiforme afwijkingen, automatische scoring van slaapstadia en monitoring.

## 2 Signaalanalyse in de KNF

In bijna alle gevallen bestaat het verkregen signaal uit een grootte die als functie van de tijd kan variëren. Een dergelijk signaal wordt een tijdreeks ('time series') genoemd. Het uiteindelijke doel van de (digitale) signaalanalyse is om relevante informatie uit een signaal te extraheren, teneinde inzicht te krijgen in het systeem dat het signaal heeft opgewekt. Het aantal manieren waarop (potentieel) relevante informatie uit een signaal kan worden geëxtraheerd is zeer groot. De keuze van de uiteindelijke analysetechniek(-en) wordt bepaald door een groot aantal factoren. Tot deze factoren behoren onder andere de eigenschappen van het signaal zelf, de (vermoede) eigenschappen van het onderliggende 'systeem' en de wetenschappelijke of klinische vraagstelling die beantwoord moet worden. Tot de signaalanalyse in de bredere zin behoort derhalve:

- verbetering van het signaal cq verbeteren van de signaal-ruis verhouding. Voorbeeld: middelen van een EP;
- karakteriseren van het signaal, zoals bepalen van de dominante frequentie in het spectrum;
- detectie van fenomenen, bv epileptiforme afwijkingen;
- omzetting naar een ander domein, zoals representatie met brain maps;
- identificatie van parameters.

Voor de signaalanalyse is een zeer groot aantal methoden en technieken bruikbaar [32], [42], [13], naast de (essentiële!) visuele interpretatie van de signalen. Kennis van een aantal principes en technieken uit de signaalanalyse is belangrijk voor de klinische neurofysiologie. Analyse van neurofysiologische signalen vereist dat men inzicht heeft in een aantal algemene signaaleigenschappen en weet welke technieken er beschikbaar zijn.

## 3 Algemene signaalkenmerken

Het begrip 'signaal' is zeer ruim. In het algemeen kan een signaal worden gedefinieerd als een informatiedragende energievorm waarbij als randvoorwaarde geldt dat het registreerbaar moet zijn. Naast de energie die een signaal intrinsiek met zich meebrengt (elektrisch, chemisch, mechanisch, etc.), zijn signalen ook te verdelen naar de aard van het proces dat het signaal genereert. Signalen kunnen we bijvoorbeeld verdelen in *deterministische signalen* en *stochastische signalen*. Deterministische signalen zijn volledig gedefinieerd, en kunnen beschreven worden door een

niet-kans afhankelijke functie, zoals  $y = \sin(2\pi t)$  (een periodiek, deterministisch signaal). Een voorbeeld van een stochastisch signaal is witte ruis: dit kan slechts met een kansfunctie worden beschreven, en een nieuwe waarde van dit signaal is niet met zekerheid te voorspellen. Over de aard van veel biosignalen, waaronder het EEG, bestaat in dit kader vaak nog geen consensus. Is bijvoorbeeld het EEG het resultaat van gefilterde ruis (stochastisch), of kunnen we het EEG (deels) met deterministische functies beschrijven? In eerste instantie lijkt dit niet eenvoudig, gegeven het 'complexe' gedrag van het EEG, dat zeker niet met een eenvoudige vergelijking te beschrijven valt. Inzichten van de laatste jaren hebben ons echter geleerd sommige systemen (zeer) complex gedrag kunnen vertonen, terwijl deze beschreven worden door vrij eenvoudige wiskundige, niet-lineaire vergelijkingen. Dus 'complex' gedrag kan zijn oorsprong vinden in een relatief eenvoudig, niet-lineair, model. Dit laatste aspect wordt later behandeld, in het deel over niet-lineaire EEG analyse.

### 3.1 Analoge en digitale signalen

De signalen die ons lichaam produceert zijn meestal *continue analoge signalen*, dat betekent dat op elk willekeurig tijdstip het signaal een waarde heeft, waarbij de waarde zelf een continue variabele is: elke waarde is in principe mogelijk. Het gemeten signaal is dus een continue variabele grootte als functie van de tijd. Dit continue karakter van het signaal is bijvoorbeeld goed te zien in een registratie van het EEG op papier: voor ieder willekeurig tijdstip heeft de amplitude een waarde, waarvan de resolutie in principe onbeperkt is. Om een gemeten EEG signaal te kunnen opslaan en bewerken in een computer is het noodzakelijk om het analoge signaal om te zetten in een digitaal signaal. Dit proces heet analoog - digitaal conversie (AD-conversie). Twee aspecten zijn van belang bij de AD-conversie: de bemonsterfrequentie (sampling frequency) en de resolutie. De bemonsterfrequentie betreft het aantal keren per seconde dat een waarde (sample) van het meetsignaal wordt bepaald. Hoe hoger de samplefrequentie, des te beter de resolutie in het tijdsdomein. De keuze van de bemonsterfrequentie is met name afhankelijk van het frequentiebereik van het signaal dat gemeten wordt. Om een analoog signaal adequaat te kunnen representeren is het noodzakelijk dat de bemonsterfrequentie voldoende hoog is. Een belangrijk begrip in dit verband is het Nyquist-Shannon sampling criterium, dat stelt dat de sampling frequentie minimaal tweemaal groter dan de hoogste frequentie die in het signaal aanwezig is moet zijn [36, 45]. Als dit criterium niet wordt gehonoreerd, ontstaat het proces van aliasing: de hoge frequenties in het analoge signaal komen dan als lage frequenties terug in het digitale signaal. Daarom wordt, voordat AD conversie plaatsvindt, gebruik gemaakt van een laagdoorlaatfilter, een zogenaamd *anti-aliasing filter*. Voor EEG signalen is de minimale samplefrequentie ongeveer 250 Hz, waarbij het analoge anti-aliasing filter op bv. 70 Hz wordt ingesteld. Ook moet de resolutie voldoende hoog zijn; tegenwoordig wordt meestal gebruik gemaakt van een N=12 bits of meer AD-omzetter, waarbij er  $2^{N-1}$  verschillende waarden mogelijk zijn (één bit wordt gereserveerd voor het teken van het signaal (een + of een -): het zogenaamde sign bit).

## 4 Fourier Reeksen en Fourier Transformatie

De Franse wiskundige Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) toonde aan dat het mogelijk is om iedere periodieke tijdreeks  $y(t)$  voor te stellen als de optelsom van een (eventueel oneindig) aantal harmonische oscillaties, met discrete frequenties:

$$y(t) = a_0 + a_1 \sin(\omega t + \phi_1) + a_2 \sin(2\omega t + \phi_2) + a_3 \sin(3\omega t + \phi_3) + \dots \quad (1)$$

Hierbij is  $\omega_0$  de grondfrequentie van het periodieke signaal. De eerste coëfficiënt,  $a_0$  bepaalt de gelijkspanningscomponent of DC-component in het signaal. Een dergelijke reeks staat bekend als een Fourier reeks ('Fourier series').

Alle sinustermen zijn dus gekarakteriseerd door een amplitude ( $a_n$ ), een frequentie ( $\omega = 2\pi f$ ) en een fase,  $\phi$ . Het aantal termen kan in principe oneindig groot zijn. De amplitude, fase en

frequentie van al deze termen worden bepaald door het signaal  $y(t)$ .

Aangezien een fysisch signaal energie met zich meedraagt, kunnen we ook een maat aangeven voor de hoeveelheid energie die dit signaal (eventueel fictief) dissipeert. Voor EEG spanningen kunnen we ons voorstellen dat deze spanningen gegenereerd worden door stromen die door een weerstand van eenheid 1 ( $1 \Omega$ ) zijn gegaan. Hierbij wordt uiteraard energie gedissipeerd; de verschillende coëfficiënten van de Fourier reeks representeren nu deze dissipaties. De dissipatie per tijdseenheid is (per definitie) de 'power'. Hierbij geldt dat de totale power,  $P_{\text{tot}}$ , gelijk is aan de som van het kwadraat van al de coëfficiënten, gegeven door

$$P_{\text{tot}} = \sum_{i=0}^N a_i^2 \quad (2)$$

met  $N$  het totale aantal Fourier coëfficiënten. Het kwadraat van een individuele Fourier coëfficiënt  $a_i$  representeert nu de bijdrage van de bijbehorende frequentie aan de totale power van het signaal. Een grafische representatie van het kwadraat van deze coëfficiënten als functie van de bijbehorende frequenties staat dan ook wel bekend als het (discrete) power spectrum. Voor de volledigheid: een spectrum is een grafische weergave van de distributie van signaalkenmerken, meestal als functie van frequentie (of golflengte), zoals de amplitude of de 'power'.

We kunnen elk willekeurig periodiek signaal maken met een geschikte combinatie van de verschillende Fourier coëfficiënten. Meestal zijn de signalen die we analyseren echter niet (strikt) periodiek. Het zal dan niet gerepresenteerd kunnen worden door een reeks van Fourier coëfficiënten, i.e. sinussen (en of cosinussen) met *discrete* frequenties. Ook dan is het echter mogelijk het signaal te beschrijven met een veelvoud van sinussen; in principe zijn de frequenties dan echter *continu* (i.t.t. discreet), en wordt een continu frequentiespectrum verkregen. De som gaat dan over in een integraal. Dit staat bekend als de Fourier Transformatie. Een voorbeeld van een stationair, stochastisch, niet periodiek, proces is witte ruis. Dit spectrum is *continu*, bestaat dus niet uit discrete frequenties. Grafisch is dit spectrum zichtbaar als een continue, horizontale lijn, waarbij elke frequentie even veel power bevat.

## 5 Fourier Analyse

Frequentie analyse is veruit de belangrijkste en meest toegepaste techniek als het gaat om kwantitatieve analyse van het EEG. Het doel is om klinisch relevante informatie van een signaal eenvoudig en compact weer te geven, door het signaal te ontleden in zijn elementaire bouwstenen: sinussen en cosinussen<sup>1</sup>. Dit proces staat bekend als Fourier analyse of spectraal analyse. Dit is dus het omgekeerde proces zoals beschreven in de vorige sectie. Nu 'hebben' we het signaal (de tijdreeks) en het doel is om het te 'ontleden' in de elementaire frequenties.

Wiskundig gezien is het probleem als volgt te formuleren, waarbij we uitgaan van een proces dat een discreet spectrum heeft. Neem bijvoorbeeld een tijdreeks  $y(t)$ , de registratie van 30 s EEG. Deze tijdreeks kunnen we beschouwen als  $N$  observaties van de elektrische activiteit, bv tussen T4 en O2. Zoals net uiteengezet, kunnen we dit signaal in principe schrijven als

$$y(t) = \sum_{i=1}^K a_i \sin(\omega_i t + \phi_i) \quad (3)$$

waarbij het doel van de Fourier analyse is de juiste waarden te vinden van de verschillende onbekende parameters, te weten het aantal termen,  $K$ , de weegfactoren  $a_i$  ( $i = 1, \dots, K$ ) de frequenties,  $\omega_i$  ( $i = 1, \dots, K$ ) en de fasen,  $\phi$ .

In de praktijk zijn over het algemeen al deze parameters *onbekend*. Dat betekent dat onder andere de verschillende frequenties als het ware opgezocht moeten worden. Deze zoektechniek,

<sup>1</sup>Omdat een cosinus een sinus is met een faseverschuiving van 90 graden, worden reeksen van harmonische oscillaties soms als sommen van alleen sinussen met een fasehoek  $\phi$  geschreven. Deze notatie wordt ook hier aangehouden.

waarbij de verschillende frequenties  $\omega_i$  en fasen worden bepaald is gebaseerd op het voorbeeld hierboven gegeven. Er wordt bv. een waarde van  $\omega$  (en  $\phi$ ) geschat, en men berekent de waarde van de coëfficiënt  $a_1$ , m.b.v.

$$a_i = \frac{2}{N} \sum_{t=1}^K y(t) \sin(\omega_i t + \phi_i). \quad (4)$$

Als er goed gegokt was, en deze frequentie zat inderdaad in het signaal, zal de waarde van  $a_i$  groter zijn dan nul; als echter de frequentie niet in het signaal aanwezig is, zal de waarde rond de nul liggen. Door nu een voldoende fijne verzameling van frequenties te kiezen, en deze vermenigvuldigingen voor al deze frequenties uit te voeren, krijgen we een verzameling van amplitudes behorende bij de verschillende frequenties, het zogenaamde periodogram.

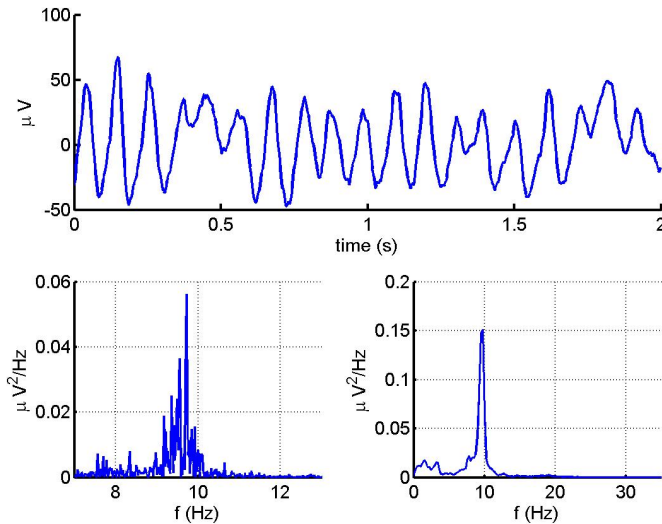
Voor processen met een continu spectrum blijkt dit periodogram echter een zeer slechte schatting op te leveren van het daadwerkelijke spectrum. Dat wordt onder andere veroorzaakt doordat een continu spectrum (een spectrale dichtheidsfunctie) benaderd wordt door het in de praktijk schatten van de waarden van verschillende *discrete* frequenties van dit continue spectrum. Als hiervoor een 'te groot aantal' frequenties (feitelijk teveel spectrale resolutie) toegestaan wordt, zal het geschatte spectrum een heel 'onrustig' gedrag vertonen, met grote variaties van nabijgelegen frequenties, terwijl een continu spectrum uiteindelijk relatief 'glad' moet zijn. Dit probleem wordt in de praktijk ondervangen door de spectrale resolutie te beperken m.b.v. een window functie en het middelen van verschillende schattingen. Er gebeuren hierbij dus twee dingen: De signaal-lengte die steeds wordt geanalyseerd is beperkt tot de lengte van het window, en resultaten van elk window worden gemiddeld. Dit laatste verkleint de variantie van de uiteindelijke schatting. Deze techniek staat bekend als de Welch methode. Wel leidt het gebruik van een window functie ertoe dat bepaalde spectrale componenten een waarde kunnen krijgen die niet overeenstemt met hun daadwerkelijke waarde: spectrale smearing. Dit wordt veroorzaakt doordat energie van frequenties in het signaal die niet dezelfde zijn als de frequenties waarbij het spectrum wordt bepaald, toegekend wordt aan die frequentie waarbij de Fourier coëfficiënt wordt bepaald. Er is een analogie met het maken van een histogram. Ook hier is altijd sprake van een 'eindige' bin breedte. Als de bin-breedte te smal wordt gekozen, ontstaat ook hier een onrustig patroon; een bredere bin breedte leidt tot een rustiger histogram, maar induceert enige bias, omdat mogelijk verschillende waarden nu tot dezelfde bin gaan behoren.

Als laatste wordt er bij het windowen meestal een techniek toegepast, die ervoor zorgt dat het stuk signaal dat wordt geanalyseerd aan het begin en het eind van het window de waarde nul heeft. Er zijn meerdere vormen van dergelijke windows. Bekende zijn bijvoorbeeld Hamming, Hann en Bartlett, Kaiser, Gaussian en Welch. Dergelijke windows zijn (meestal) symmetrische functies, die het signaal vermenigvuldigen met een functie die met nullen begint, geleidelijk naar de 1 gaat, en 'aan de staart' weer nullen heeft. Als een dergelijk window niet wordt gebruikt, ontstaan er oscillaties in het frequentie spectrum die het gevolg zijn van deze techniek (ripple artefact). Afhankelijk van de keuze van het window wordt de ripple meer of minder onderdrukt. Daarnaast beïnvloedt het window ook de spectrale resolutie, zoals hierboven uiteengezet.

Als voorbeeld tonen we een EEG signaal (O2-G19), bemonsterd met  $f_s = 500$  Hz, met een lengte  $N=25000$  (50 s data), zoals getoond in Figuur 1. Als we een periodogram maken met  $N=25000$  (alle beschikbare datapunten), is de frequentieresolutie weliswaar zeer hoog ( $1/50$  s = 0.02 Hz), maar leidt dit tot een zeer onbetrouwbare schatting van het ware spectrum, ten gevolge van de grote variantie. Als we echter een  $N=2048$  kiezen, met gebruikmaking van een Hamming window krijgen we het spectrum zoals rechtsonder aangegeven.

Voor de volledigheid wordt vermeld dat het ook mogelijk is het spectrum te bepalen door de Fourier transformatie van de autocovariantie functie te bepalen <sup>2</sup>. Dit was ook de meest gangbare

<sup>2</sup>De autocovariantie representeert de covariantie tussen data van het signaal verkregen op een bepaald tijdstip, en hetzelfde signaal, verschoven in de tijd (de 'lag'). De functie kan ook genormeerd worden; dan spreken we van de autocorrelatie, die waarden tussen de -1 en de +1 oplevert. De autocovariantie (of autocorrelatie) is dus een functie van een tijdsinterval tussen signaalparen, waarbij voor elke tijdsverschuiving een maat voor de gelijkheid van het signaal wordt gegeven. Voor veel signalen neemt deze af als de tijdsverschuiving toeneemt. Signalen die dit niet doen, blijven dus gecorreleerd met eerdere waarden (vertonen 'geheugen'), zoals bijvoorbeeld voorkomt bij een sinusvormig signaal.



**Fig. 1.** Boven: EEG signaal afkomstig van O2 (G19 als referentie). Onder een 2-tal spectra. Links het 'ruwe' periodogram. Duidelijk is het 'onrustige' karakter zichtbaar. Rechts een schatting van het spectrum waarbij gebruik gemaakt is van half-overlappende epochs met een duur van  $\sim 4$  s (Welch methode). Dit benadert het ware spectrum veel beter; er is een piek frequentie rond de 10 Hz.

methode voor 1965, waarbij het spectrum geschat werd door een gewogen som van sample autocovarianties. Een nadeel van deze techniek was dat de berekening soms (zeer) lang duurde. De Fast Fourier Transformatie (FFT), die door Cooley en Tukey (1965) werd geïntroduceerd was een revolutie in de spectraalanalyse, die de berekening vele factoren sneller maakte [39].

Tot slot, het is ook mogelijk om op een geheel andere wijze het spectrum te schatten, door gebruik te maken van een autoregressief model. De spectrale techniek gebaseerd op de Fourier Transformatie is een niet-parametrische techniek, aangezien er geen a priori aannamen zijn over een specifiek parametrisch model voor de tijdreeks. Als we echter a priori kennis hebben, bijvoorbeeld dat de reeks met een bepaald model, zoals een autoregressief model, beschreven kan worden, is het ook mogelijk de parameters van dit model te identificeren (Figuur 2).

## 6 Praktische aspecten bij de Spectrale Analyse

In de praktijk hebben we te maken met *gedigitaliseerde* signalen. Het blijft van belang zich goed te realiseren dat het spectrum dat we bepalen een *schatting* van het daadwerkelijke spectrum is, waarbij we gebruik maken van een *Discrete Fourier Transformatie* (DFT). Twee factoren zijn de oorzaak van het verschil in het geschatte spectrum m.b.v. de DFT en het daadwerkelijke spectrum. Allereerst is er de 'aliasing' fout, ten gevolge van het bemonsteren. Dit kan verminderd worden door een voldoende hoge bemonsterfrequentie te kiezen en gebruik te maken van een antialiasing filter. De tweede factor betreft het windowen van het signaal.

De eerste randvoorwaarde is dus dat we voldoende snel moeten samplen, zoals al eerder is uiteengezet, en wel met een frequentie die minstens twee keer hoger is als de hoogste frequentie die nog in het *ongesampled*, *analoge* signaal aanwezig is. Meestal wordt dit door de fabrikant automatisch ingesteld. Als bv. besloten wordt EEGs op te nemen met  $f_s = 250$  Hz, zal het hardware analoge filter meestal rond de 70 Hz worden afgesteld.

Voor een discreet signaal met eindige lengte met aantal datapunten  $N$  is de Fourier reeks niet oneindig maar zijn er maximaal  $N/2$  verschillende oscillaties. Dit kan eenvoudig worden nagegaan: stel er is gesampled met  $f_s$  Hz, en het signaal is  $T$  s lang. Het aantal datapunten

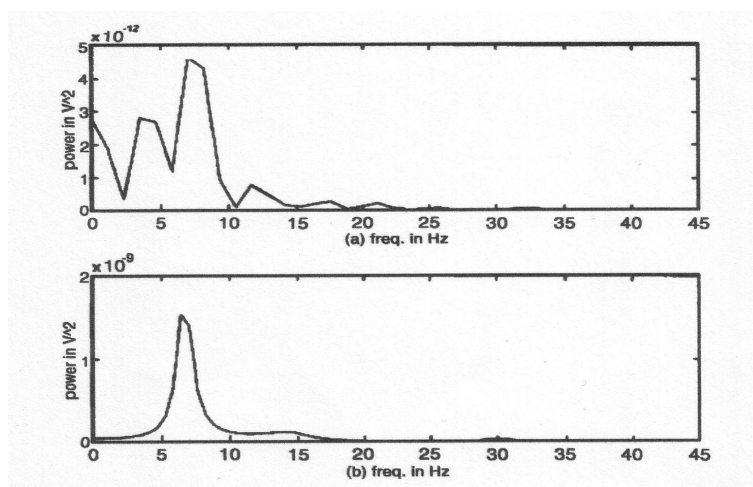


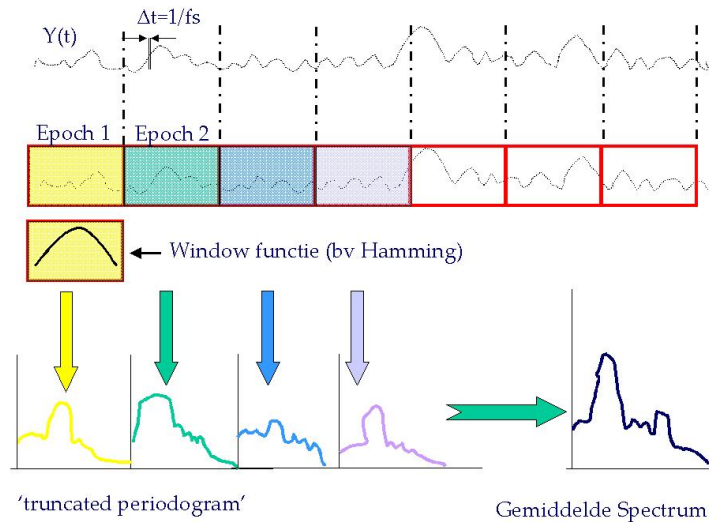
Fig. 2. Spectrum van een EEG van 150 datapunten, gefilterd tussen 1 en 35 Hz. De bovenste figuur (a) toont het spectrum bepaald met een FFT. Gegeven het korte datasegment dat beschikbaar is, wordt het (ware) spectrum slecht geschat, en is er mogelijk spectrale lek onder de 1 Hz. in (b) het spectrum geschat met een 10-e orde AR model. (Illustratie uit [52]).

bedraagt  $N = f_s \cdot T$ . Spectraalanalyse heeft als hoogste frequentie  $f_s/2$  (Nyquist-Shannon) met resolutie  $1/T$  Hz. Dan volgt dat het aantal spectrale componenten gelijk is aan  $f_s/2 \cdot T = N/2$ .

Het resultaat van een Fourier transformatie kan dus een frequentiespectrum opleveren, waarbij ieder van de  $N/2$  frequenties in dit spectrum wordt gekarakteriseerd. In de praktijk zullen we echter vaak niet alle  $N/2$  frequenties bepalen, maar een fractie hiervan, omdat we een window met lengte  $M$  zullen gebruiken, waarbij meestal geldt dat  $M \ll N$ . De motivatie hiervoor is eerder genoemd: de schatting van een continu spectrum wordt zeer onbetrouwbaar (hoge bias) als het 'ruwe periodogram' wordt toegepast. De keuze van het window wordt bepaald door de gewenste spectrale resolutie (en de bijbehorende bias), maar (soms) ook door de lengte van het signaal dat we tot onze beschikking hebben. Dit is weergegeven in Figuur 3.

Verder is het van belang te realiseren dat we door onze bemonstering altijd een discreet spectrum zullen krijgen, ook als het daadwerkelijke spectrum in feite continu is. Bij de berekening wordt verder meestal gebruik gemaakt van een efficiënt algoritme, zodat de berekening veel sneller gaat; deze manier van berekenen staat bekend als de *Fast Fourier Transform*, ofwel FFT. De FFT is dus een specifiek algoritme om van een, al dan niet-periodiek, gedigitaliseerd signaal de DFT te berekenen. De FFT als methode om het spectrum te schatten heeft verder als randvoorwaarde dat de lengte van de tijdreeks die per epoch wordt geanalyseerd een macht van twee moet zijn. Wanneer dit niet het geval is wordt alsnog de gewenste lengte verkregen door de tijdreeks aan te vullen met nullen.

In tegenstelling tot wat wel eens wordt gesuggereerd is de *effectieve* spectrale resolutie in de praktijk groter dan  $1/\text{epoch lengte}$ . Bij deze uitspraak wordt namelijk geen rekening gehouden met het effect van spectrale smearing door het gebruik van een window. Voor een schatting van de energie dichtheidsfunctie of het power spectrum van het EEG achtergrondritme zou men bijvoorbeeld 20 seconden EEG kunnen analyseren door 10 epochs van 2 seconden te middelen. Hierbij is de effectieve spectrale resolutie dus groter dan 0.5 Hz, rond de 1 Hz, afhankelijk van het window dat werd toegepast. Als de effectieve spectrale resolutie gedefinieerd is, is het ook nog gewenst om met voldoende betrouwbaarheid verschillende spectrale pieken te kunnen onderscheiden: het kan immers nog toeval zijn (door de schatting van het spectrum) dat een eventueel spectraal verschil wordt gezien. Net als bij andere metingen moeten er dus voldoende 'steekproeven' genomen worden. Voor dit laatste is het noodzakelijk om een aantal epochs te middelen, waarvan het aantal een functie is van de gewenste verschillen in frequentie die vastgesteld moeten worden. Als vuistregel geldt dat [39]



**Fig. 3.** Illustratie van frequentie analyse zoals uitgevoerd in het digitale domein. Hier zijn de verschillende epochs (windows) niet overlappend. Vaak wordt gebruik gemaakt van half-overlappende windows.

$$N_{\text{epochs}} > \left( \frac{2}{\Delta f} \right)^2. \quad (5)$$

Voorbeelden van keuzes van epoch lengte en signaalduur voor een gewenste effectieve resolutie zijn aangegeven in Tabel 1. Wat hier ook zichtbaar is, is dat de bemonsterfrequentie geen rol speelt bij de spectrale resolutie! Wel is het zo, dat de hoogste frequentie die men wenst te meten door de bemonsterfrequentie wordt bepaald, zoals eerder is uiteengezet.

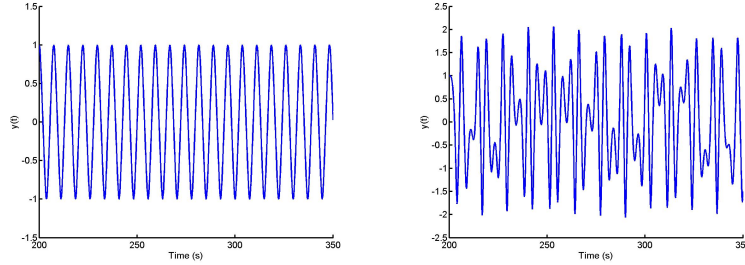
**Tabel 1.** Richtlijnen voor keuze van epoch lengte en signaalduur voor voldoende betrouwbare bepaling van spectrum met gewenste effectieve frequentie resolutie.

$f_s$ (Hz)	$\Delta f$ (Hz)	$W_L$ (s)	$N_{\text{epoch}}$	duur signaal (s)
250	1	2	>4	>8
250	0.5	4	>16	>64
500	1	2	>4	>8
500	0.5	4	>16	>64

We zetten een aantal kenmerken van de spectraalanalyse nog een keer op een rij. Bij het uitvoeren van een spectraalanalyse (meestal m.b.t. een FFT), geldt dat, als een signaal wordt bemonsterd met een frequentie van  $f_s$  Hz

1. er om de  $1/f_s$  s een amplitude bekend is;
2. de amplitude gediscrètiseerd is, met een resolutie afhankelijk van de AD-converter;
3. door toepassing van een discrete Fourier Transformatie (DFT) sinusvormige componenten met harmonische frequenties berekend worden;
4. hiervoor meestal gebruik gemaakt wordt van (al dan niet overlappende) epochs met een bepaalde lengte ( $W_L$ =window length in s), waardoor de geschatte frequentie componenten een veelvoud zijn van  $1/W_L$  Hz;
5. de hoogste frequentie in het spectrum  $0.5 \cdot f_s$  is;





**Fig. 4.** Tijdreeksen voor de Duffing-Van Der Pol oscillator met parameters (links)  $\mu = 0$ ,  $f = 1$ , en (rechts)  $\mu = 0.2$ ,  $f = 1.0$  en  $\omega = 0.94$ . In dit laatste geval is sprake van chaotisch gedrag; dit is overigens niet zonder meer evident uit visuele inspectie van de tijdreeks.

6. de uiteindelijke frequentie resolutie *groter* dan  $1/W_L$  doordat een window tot spectrale 'smearing' leidt, waardoor de effectieve resolutie typisch een factor 2-3 toeneemt;
7. het noodzakelijk is om een voldoende aantal epochs te middelen voor voldoende betrouwbare uitspraken over aanwezigheid van verschillende spectrale pieken.

## 7 Niet-lineaire EEG Analyse

Niet-lineaire analyse (gebaseerd op niet-lineaire dynamica of 'chaos theorie') is een relatief nieuwe methode voor de bestudering van allerlei typen signalen zoals EEG en MEG [2, 47]. Het kernbegrip hierbij is een *dynamisch systeem*. Een dynamisch systeem is een systeem dat verandert in de tijd. Dergelijke dynamische systemen worden wiskundig beschreven door (stelsels van) differentiaal vergelijkingen. Wanneer deze functie(s) linear zijn (is), is er sprake van een lineair dynamisch systeem; is (een van) de functie(s) niet-linear, dan is er sprake van een niet-lineair dynamisch systeem. Wanneer de opeenvolging van toestanden volledig bepaald wordt door een functie zonder ruiscomponent is er sprake van een deterministisch systeem; anders spreekt men van een stochastisch systeem. Een voorbeeld van een niet-lineair systeem is de Duffing-van der Pol oscillator, gegeven door

$$\frac{\partial^2 y}{\partial t^2} - \mu(1 - y^2) \frac{\partial y}{\partial t} + y^3 = f \cos \omega t \quad (6)$$

In deze vergelijking zijn  $\mu$ ,  $f$  en  $\omega$  parameters. De niet-lineariteit komt tot uiting in de kwadratische en 3e machtsterm van  $y$ . Het gedrag van dit dynamische systeem is afhankelijk van de waarden van deze parameters; een voorbeeld van verschillend gedrag door keuzes van de parameters is weergegeven in Figuur 4.

In het volgende concentreren we ons op dergelijke niet-lineaire deterministische dynamische systemen. Een effectieve manier om de dynamica van deze systemen te bestuderen is met gebruikmaking van de zogenaamde toestands- of faseruimte. Zoals boven al aangegeven wordt de toestand van een dynamisch systeem op een bepaald moment gegeven door de momentane waarden van alle relevante variabelen. Stel dat er  $m$  variabelen zijn die een systeem volledig beschrijven. Dan kan de toestand worden weergegeven als een punt (vector) in een  $m$ -dimensionale ruimte. Opeenvolgende toestanden van het systeem komen overeen met opeenvolgende vectoren in de toestandsruimte. Een denkbeeldige lijn die deze opeenvolgende vectoren verbindt wordt de *trajectorie* van het systeem genoemd. De trajectorie is dus een lijn in de  $m$ -dimensionale toestandsruimte die de dynamische evolutie van het systeem in de tijd beschrijft.

Stel nu dat we het systeem gedurende langere tijd observeren. Als er geen patroon in de dynamica zou zijn dan zal de trajectorie op den duur de gehele toestandsruimte gaan opvullen. In het andere geval, als er wel enig patroon in de dynamica zit, zal de trajectorie, ook voor zeer lange

observatietijden, de toestandsruimte niet geheel opvullen, maar slechts een meer of minder groot deel van deze ruimte beslaan. De ruimtelijke figuur die zo door de trajectorie wordt gevormd wordt de *attractor* van het dynamische systeem genoemd. De attractor is dus een geometrische figuur, met een dimensie  $d \leq m$ , die de aard van de dynamica weergeeft.

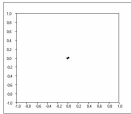
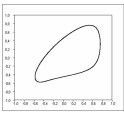
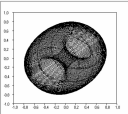
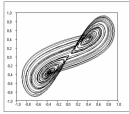
Het blijkt dat er vier verschillende typen attractor kunnen bestaan voor niet-lineaire dynamische systemen: (1) punt attractor; (2) een limietcyclus; (3) een torus; (4) strange attractor ('vreemde aantrekker' of chaotische attractor). De meest eenvoudige situatie wordt gevormd door een punt attractor. Een punt attractor heeft een dimensie van 0. In dit geval convergeert de trajectorie na een korte overgangstoestand naar een enkel punt in de toestandsruimte en komt daar niet meer van af. Dan is er sprake van een statisch systeem, waarvan de toestand in de tijd niet meer verandert. Een limietcyclus is een gesloten lus in de toestandsruimte. Een dergelijke gesloten lus heeft een dimensie van 1. Een limietcyclus correspondeert met periodieke dynamica: het systeem doorloopt een beperkt aantal toestanden telkens opnieuw. Een torus is een wat complexere attractor die in feite is opgebouwd uit twee of meer limietcycli met frequenties die 'incommensurabel' zijn. Incommensurabele frequenties zijn frequenties waarvan de verhouding niet een rationeel getal is. De dimensie van een torus is gelijk aan het aantal incommensurable frequenties waaruit deze is samengesteld. Het bijbehorende gedrag wordt quasi-periodiek genoemd. Veruit het interessantste maar ook het meest raadselachtige type attractor is de strange attractor of in goed Nederlands: vreemde aantrekker. Een vreemde aantrekker heeft een zogenaamde fractale of "gebroken" dimensie. Dit is, in tegenstelling tot gewone dimensies als 0, 1, 2, 3 etc., een niet geheel getal, bijvoorbeeld 2.16. De geometrische structuur van een attractor met een fractale dimensie is zeer complex. De trajectories van een strange attractor snijden elkaar nooit, dat wil zeggen dat iedere toestand slechts een keer voorkomt, dit in tegenstelling tot periodieke systemen waar iedere toestand na een bepaalde tijd herhaald wordt. Desondanks vult de attractor slechts een deel van de toestandsruimte. Deze paradoxale combinatie van eigenschappen wordt mogelijk doordat de trajectories elkaar oneindig dicht naderen zonder elkaar ooit te raken. Door het "opvouwen" van oneindig veel trajectories in een eindige ruimte is het nodig dat de trajectories op sommige plaatsen sterk divergeren, en op andere plaatsen juist convergeren. Het dynamische gedrag dat bij deze bijzondere attractor hoort is nu wat deterministische chaos wordt genoemd. Chaotische dynamica is onregelmatig, en, behalve op korte termijn, onvoorspelbaar dynamisch gedrag dat toch voldoet aan deterministische niet-lineaire wetten. *Chaos is dus een paradoxale combinatie van wetmatigheid en onvoorspelbaarheid.* Het onvoorspelbare in de dynamica wordt veroorzaakt door die gebieden op de attractor waar de trajectories exponentieel snel van elkaar af bewegen. Doordat er ook gebieden zijn met exponentiele convergentie blijft de gehele attractor toch beperkt tot een deel van de toestandsruimte. De vier typen dynamica en de eigenschappen van hun bijbehorende attractoren zijn samengevat in tabel 2.

## 7.1 Tijdreeksanalyse

In het bovenstaande is een abstracte beschrijving gegeven van niet-lineaire dynamische systemen. In werkelijkheid hebben we echter te maken met dynamische systemen waarvan we niet weten hoeveel en welke variabelen de toestand bepalen. Meestal beschikken we alleen over één of enkele korte tijdreeksen van metingen aan een beperkte selectie van de systeemvariabelen. Dit is de situatie bij het EEG: hoe kan een meting van de elektrische potentiaal op een beperkt aantal plaatsen op het hoofd ooit informatie geven over het "dynamische systeem" dat onze hersenen vormen? Is het mogelijk uit het EEG af te leiden hoeveel vrijheidsgraden de hersenen hebben, of er een attractor is en zo ja wat de aard van de dynamica is? Zijn de hersenen "chaotisch"?

Er is een methode beschikbaar waarmee, uitgaande van slechts een enkele tijdreeks, een reconstructie te maken is van de trajectorie in de toestandsruimte van het systeem om de belangrijkste eigenschappen van deze gereconstrueerde eigenschappen te kunnen bepalen. Deze methode, waarvan de wiskundige onderbouwing is geleverd door de Nederlandse wiskundige Floris Takens, heet embedding [50]. Embedding wordt gevolgd door kwantificering van de eigenschappen van de attractor en, optioneel, door een controletest waarmee de validiteit van de bereikte

**Tabel 2.** Attractoreigenschappen voor de vier belangrijkste typen dynamica die kunnen voorkomen in niet-lineaire dynamische systemen.  $M$  is een geheel getal overeenkomend met het aantal incommensurabele frequenties.  $D$  is een fractale dimensie.  $L_{\max}$  is de maximale Lyapunov exponent en  $K_{\text{ent}}$  is de Kolmogorov entropie.

Dynamica	statisch	periodiek	Quasi-periodiek	Chaos
Attractor	Punt attractor	Limiet cyclus	torus	Strange attractor
Dimensie	0	1	$M$	$D$
$L_{\max}$	0	0	0	$> 0$
$K_{\text{ent}}$	0	0	0	$> 0$
voorbeeld				

resultaten wordt onderzocht. Deze drie stappen worden hieronder kort besproken.

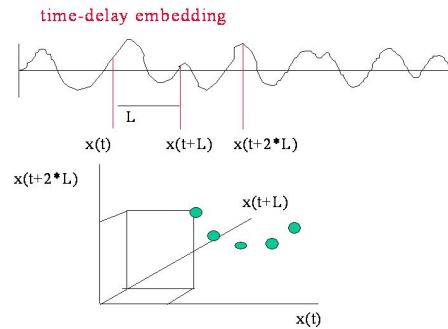
## 7.2 Embedding: reconstructie van een trajectorie in de toestandsruimte van het systeem

Als voorbeeld nemen we de meest gebruikte methode voor embedding: de zogenaamde "time-delay embedding", zoals aangegeven in Figuur 5.

Laten we aannemen dat we beschikken over een tijdreeks van metingen aan het systeem, bijvoorbeeld een EEG kanaal, en dat we een reconstructie willen maken van de onderliggende toestandsruimte. Als deze toestandsruimte  $m$  dimensies heeft wordt ieder punt in de toestandsruimte bepaald door een vector met  $m$  coördinaten. De waarde  $m$  wordt de embeddingsdimensie genoemd. De tijdreeks heeft echter voor ieder tijdstip maar een enkele waarde: de amplitude. De brug tussen de eendimensionale tijdreeks en de  $m$ -dimensionale toestandsruimte kan nu als volgt geslagen worden: uit de tijdreeks wordt niet een enkele amplitude waarde afgelezen, maar worden  $m$  opeenvolgende amplitudewaarden afgelezen op de tijdstippen  $t_1, t_2, \dots, t_m$ . Tussen deze opeenvolgende tijdstippen is er een klein constant interval, de time lag genoemd. De amplitudewaarden, afgelezen op de verschillende tijdstippen, vormen de coördinaten van een vector in de toestandsruimte. Door op deze wijze als het ware langs de tijdreeks te schuiven, en steeds  $m$  amplitudes af te lezen, wordt een reeks opeenvolgende vectoren in de toestandsruimte van het systeem opgebouwd. Deze reeks vormt de trajectorie van het systeem. Als de tijdreeks en de daaruit gereconstrueerde trajectorie lang genoeg zijn dan wordt de attractor van het systeem gereconstrueerd. Dat deze gereconstrueerde attractor dezelfde eigenschappen heeft als de 'echte' attractor van het systeem is wiskundig aangetoond [50]. Voor de keuze van de time lag en de embeddingsdimensie wordt verwezen naar de literatuur [2, 47].

## 7.3 Karakterisering van de gereconstrueerde attractor

Als het eenmaal gelukt is om uitgaande van een gemeten tijdreeks een reconstructie te maken van een attractor in de toestandsruimte van het systeem, dan is de volgende stap deze attractor nader te karakteriseren. Door de eigenschappen van de attractor te onderzoeken kunnen we informatie krijgen over de dynamische eigenschappen van het systeem. Grofweg kunnen de beschikbare methoden in twee groepen worden ingedeeld: karakteriseren van een enkele attractor of het karakteriseren van de synchronisatie tussen twee of meer dynamische systemen.



**Fig. 5.** Principe van time-delay embedding voor een embeddingsdimensie van 3 en een time lag  $L$ . In de tijdreeks boven wordt op drie tijdstippen ( $x(t)$ ,  $x(t+L)$  en  $x(t+2*L)$ ) de amplitudewaarde afgelezen. Deze drie waarden vormen de drie coördinaten van een punt (groene cirkel) in de toestandsruimte. Door deze procedure te herhalen voor opeenvolgende reeksen van drie amplitudes worden opeenvolgende punten in die toestandsruimte verkregen die de trajectorie van het systeem vormen. Deze trajectorie vormt uiteindelijk de gereconstrueerde attractor van het systeem.

### 7.3.1 Dynamica van een enkele attractor

Voor het karakteriseren van een enkele attractor zijn vele methoden beschikbaar, zoals de correlatiedimensie, de Lyapunov exponenten en de Kolmogorov entropie [2].

De correlatiedimensie is een schatting van de dimensie van de attractor. Zoals we gezien hebben horen bij attractoren met verschillende dimensies verschillende typen dynamica (tabel 2). De correlatiedimensie hangt af van de verdeling van punten op de attractor en hun onderlinge afstanden, maar niet van de tijdsevolutie van de trajectorie. Deze laatste eigenschap wordt beschreven door twee nauw verwante maten: de Lyapunov exponenten en de Kolmogorov entropie. De Lyapunov exponenten geven aan hoe snel nabijgelegen trajectories exponentieel divergeren (positieve exponent) of convergeren (negatieve exponent) in een bepaalde richting in de toestandsruimte. Bij chaotische systemen is tenminste een van de exponenten positief: dat betekent dat in een bepaalde richting dichtbijeengelegen trajectories exponentieel snel zullen divergeren. De Kolmogorov entropie is een maat voor de snelheid waarmee informatie over een systeem in de tijd verloren gaat. Alle methodes die gebruikt worden om dit soort maten te berekenen nemen echter aan dat het bestudeerde signaal inderdaad afkomstig is van een systeem met een stationaire, laag dimensionale attractor. Dit is een nogal sterke aanname die in de praktijk vaak niet realistisch is. De dynamica van de neuronale netwerken in de hersenen, waarvan het EEG een afspiegeling is, is waarschijnlijk niet laagdimensionaal en ook niet stationair behalve tijdens sommige typen epileptische aanvallen. Wanneer aan de aannames niet wordt voldaan is de betekenis van de berekende correlatiedimensies of Lyapunov exponenten niet goed gedefinieerd. Daarom zijn alternatieve maten ontwikkeld die de eigenschappen van de gereconstrueerde attractor op een betrouwbare manier karakteriseren, ook als niet aan de strenge aannames is voldaan [30, 47].

### 7.3.2 Synchronisatie van dynamische systemen

De tot nu toe besproken maten karakteriseren de eigenschappen van de dynamica van een enkel dynamisch systeem. Daarnaast is het mogelijk om te kijken hoe twee of meer dynamische systemen elkaar onderling beïnvloeden. Deze benadering is in het geval van het EEG fysiologisch zeer zinvol, omdat de hersenen opgevat kunnen worden als een complex netwerk van elkaar beïnvloedende systemen. De onderlinge beïnvloeding van dynamische systemen kan worden aangeduid met het begrip *synchronisatie*.

Een bekende *lineaire* techniek waarmee (een zekere vorm van) synchronisatie bepaald wordt is de berekening van de coherentie. De coherentie is een functie van de frequentie, met waarden tussen 0 en 1, en die aangeeft in hoeverre de amplitudes van een signaal  $X_t$  gecorreleerd is met de amplitude van een signaal  $Y_t$  bij een bepaalde frequentie. De coherentie bepaalt de correlatie tussen de amplitudes van frequentie componenten in de spectra van twee signalen, berekend over een aantal spectra. Als in een reeks spectra, van twee signalen de componenten bij een bepaalde frequentie steeds ongeveer dezelfde amplitude variaties ondergaan, zal de coherentie tussen de amplitudes bij die frequentie hoog zijn. Variëren echter de componenten van de spectra min of meer willekeurig, dan is de coherentie bij die frequentie laag. Naast toepassing van coherentie als maat voor synchronisatie tussen neuronale netwerken, wordt coherentie ook toegepast om cerebro-musculaire interacties te meten. Al meerdere studies hebben hiermee inzicht gegeven in bv de generatie van tremoren, zoals voorkomen bij de ziekte van Parkinson [51].

Naast deze lineaire techniek zijn er meerdere *niet-lineaire* technieken ontwikkeld, zoals fase-synchronisatie en gegeneraliseerde synchronisatie. Bij bepalen van fase synchronisatie wordt de mate van constantheid van het relatieve faseverschil van twee signalen beoordeeld, waarbij de phase synchronisatie 1 is als het fase verschil precies constant is, en nul als er geen enkele relatie tussen de fasen bestaat. Over het algemeen fluctueert het faseverschil tussen de signalen, maar bij bepaalde condities, zoals gegeneraliseerde aanvallen, kan het faseverschil tussen de signalen van twee kanalen constant zijn. Toepassing is op dit moment met name in een research setting; potentiële klinische toepassingen zijn onder andere denkbaar bij computerondersteunde insult-detectie [55, 56].

Een andere benadering voor het kwantificeren van de synchronisatie van niet-lineaire dynamische systemen is gebaseerd op het begrip *gegeneraliseerde synchronisatie*. Er is sprake van gegeneraliseerde synchronisatie tussen twee dynamische systemen  $X$  en  $Y$  als de toestand van systeem  $Y$  een functie is van de toestand van systeem  $X$ , dus  $Y = F(X)$ . Vertaald in termen van toestandsruimte en attractoren: er is gegeneraliseerde synchronisatie als ieder punt op attractor  $X$  projecteert naar een uniek punt op attractor  $Y$ . Er zijn verschillende manieren om dit concept operationeel te maken. Het eenvoudigste voorbeeld is de synchronization likelihood SL [49]. Net zoals de fasesynchronisatie kan de SL waarden aannemen tussen 0 (geen synchronisatie) en 1 (volledige synchronisatie).

#### 7.4 Surrogaat data: is het allemaal wel waar?

Zoals hierboven al aan de orde is gekomen hangt de validiteit van de meeste vormen van niet-lineaire tijdreeksanalyse af van de vraag of aan een aantal nogal sterke aannames is voldaan. In principe is de methode alleen valide als het bestudeerde signaal afkomstig is van een stationair, deterministisch niet-lineair systeem. Om de uitkomsten van verschillende vormen van niet-lineaire analyse te kunnen beoordelen is het vaak nodig om deze aannames expliciet te testen. De belangrijkste methode om dat te doen is die van de zogenaamde surrogaatdata [38, 53]. Surrogaatdata analyse en aanverwante methoden worden op grote schaal gebruikt om na te gaan of en wanneer het EEG niet-lineaire eigenschappen heeft. Hieruit is gebleken dat het EEG zeker niet altijd een weerspiegeling is van een deterministische chaotische attractor zoals in het begin wel gedacht werd. Het normale EEG van volwassenen tijdens waak en slaap blijkt hooguit subtiele niet-lineaire structuur te bevatten. Interessant is dat sterke niet-lineaire structuur bijna altijd geassocieerd is met abnormale EEG fenomenen zoals epileptische aanvallen, periodieke ontladingen en FIRDA.

## 8 Overige technieken

Naast klassieke FFT technieken en niet-lineaire analyse zijn er vele andere technieken die worden toegepast bij de analyse en signaalverwerking van het EEG. Voorbeelden zijn independent component analysis (ICA) voor artefactreductie, template matching voor (gesuperviseerde) detectie van bv. epileptiforme afwijkingen, en algoritmes voor oogbewegingsreductie (waar ICA ook voor

gebruikt kan worden). Ook wordt er gebruik gemaakt van parametrische modellen, die als basis voor het EEG signaal beschouwd kunnen worden, waarvan de verschillende onbekenden (parameters) geschat worden op basis van het gegeneerde EEG. Al eerder noemden we kort wavelets: een techniek die zeer geschikt is voor de detectie van transients: kortdurende veranderingen in het EEG, zoals pieken of andere epileptiforme afwijkingen. De ruimte is te beperkt om op deze technieken in te gaan. Wel zullen tijdens de workshop enkele voorbeelden van ICA, wavelets en template matching worden getoond.

## 9 Klinisch gebruik van kwantitatieve EEG analyse

Voor de (klinische) beoordeling van het EEG is de visuele analyse nog altijd de gouden standaard. Kwantitatieve analyse wordt met name gebruikt als ondersteuning van of aanvulling op deze visuele analyse. Ook als kwantitatieve methoden gebruikt worden voor automatische analyse van langdurige EEG registraties (bv monitoring op OK of ICU; langdurige registraties voor aanvalsdetectie) dienen gedetecteerde afwijkingen achteraf visueel beoordeeld te worden. Dit betekent ook dat kwantitatieve analyse alleen verantwoord toegepast kan worden wanneer men over voldoende basale EEG expertise beschikt.

Kwantitatieve analyse kan bijvoorbeeld subtiele afwijkingen (asymmetrieën; vertraging achtergrondritme), die met het blote oog gemist kunnen worden, aantonen. Ook kan kwantitatieve analyse op een meer ad hoc basis gebruikt worden ter ondersteuning van de visuele analyse. Spectraalanalyse vormt een waardevolle aanvulling als het gaat om het exact bepalen van de frequentie van ritmische achtergrondactiviteit en eventuele asymmetrieën hierin.

### 9.1 Kwantificering van elementen uit het grondpatroon

Het 'grondpatroon' van het EEG wordt wisselend gedefinieerd. Een mogelijke definitie is dat het grondpatroon de 'meest voorkomende' statistische eigenschappen van het signaal bevat. Problemen bij deze definitie zijn uiteraard de begrippen 'meest voorkomende' en statische eigenschappen. Wel is dit een ruimere definitie dan dat het de activiteit over de achterste gebieden zou betreffen. Het EEG signaal kan dus opgebouwd gedacht worden uit dit grondpatroon, dat overigens per hemisfeer kan en mag verschillen, en transients. Deze laatste kunnen fysiologisch van aard zijn (lambda golf, wicket waves) of pathologisch (pieken en piekgolfcomplexen bijvoorbeeld). Klassieke analyse technieken, zoals FFT, lenen zich uitstekend voor het bepalen van enkele van de 'gemiddelde' eigenschappen van het signaal. Transienten, daarentegen, vereisen over het algemeen een andere analyse techniek, zeker als ze relatief kortdurend kunnen optreden (seconden). Wavelets of short-time FFT zijn in dit geval methoden die hier een nuttige rol kunnen vervullen. Deze zullen we echter hier niet bespreken.

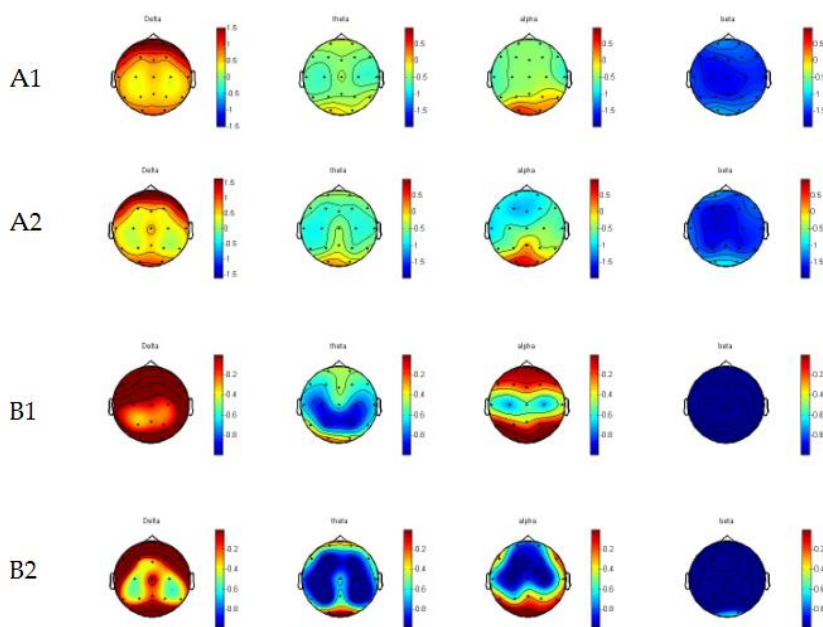
#### 9.1.1 Weergave resultaten van de frequentie analyse

De resultaten van de spectraalanalyse kunnen op verschillende manieren worden weergegeven [34], [35]. De meest gebruikelijke vorm is een grafiek van amplitude of power (amplitude in het kwadraat) als functie van de frequentie. Een dergelijke grafiek wordt een amplitude of powerspectrum genoemd. Door powerspectra van homologe gebieden van de rechter en linkerhemisfeer over elkaar heen te zetten is het mogelijk subtiele asymmetrieën te detecteren. Ook is het mogelijk veranderingen van spectra in de tijd in een quasi driedimensionale plot weer te geven. Dit wordt een condensed spectral array (CSA) genoemd. Deze vorm van weergave is zeer geschikt voor monitoring.

Relatieve of absolute power in verschillende banden wordt vaak weergegeven in een tabel. Dezelfde informatie kan ook grafisch worden weergegeven in een zogenaamde brainmap [34]. Hierbij wordt door een kleur of grijschaal voor ieder punt op het hoofd de power waarde weergegeven. De waarden zijn echter alleen bekend voor de elektrodeposities, zodat voor de andere posities op de map de waarden door interpolatie geschat moeten worden. Brainmaps zijn visueel

aantrekkelijk en inzichtelijk, maar bevatten dezelfde informatie als de tabellen en spectra waarop ze gebaseerd zijn. Wel is hierbij echter de interpretatie vaak sneller mogelijk, en is communicatie over de waargenomen fenomenen soms ook eenvoudiger.

Van groot belang bij het maken van maps is de keuze van de referentie, die die spatiële verdeling kan (en meestal zal) beïnvloeden. Zo zal bij gebruik van een 'source' of 'Laplacian' afleiding de map anders zijn dan bij een gemeenschappelijke referentie. Een voorbeeld is aangegeven in Figuur 6.



**Fig. 6.** Illustratie van powermaps, waarbij de bovenste 2 rijen de resultaten weergeven van patiënt A, met A1 de gemeenschappelijke referentie, en de tweede rij, A2, de resultaten na source transformatie van de data. Er is verder gebruik gemaakt van een logaritmische transformatie van de data. De onderste 2 rijen tonen de resultaten voor patiënt B; B1 G19, B2 source. Hier zijn de verschillen veel groter, met name m.b.t. de distributie van de frequenties uit de  $\alpha$ -band.

Omdat de spanningen alleen bekend zijn ter plaatse van de elektrodeposities, en een map een continue spanningsverdeling toont, is interpolatie toegepast. Er zijn verschillende technieken cq. formules om deze interpolatie te realiseren. Om bijvoorbeeld de potentiaal te berekenen op een plaats tussen vier elektroden in kan de gemiddelde waarde van deze vier elektrodespanningen worden bepaald (lineaire interpolatie). Dit is een eenvoudige methode, maar fysisch vaak niet juist, aangezien het niet erg waarschijnlijk is dat de potentiaal lineair verloopt tussen elektroden. Interpolatieformules kunnen ook niet lineair zijn, door gebruik te maken van hoger machten in de interpolatie formule. Vaak wordt een zogenaamde spline-interpolatie toegepast, waarbij ter plaatse van de elektroden de afgeleide van de potentiaal continu en gelijk aan nul is; hiermee wordt de helling van het potentiaalverloop aan weerszijden van de elektrode gelijk gemaakt, waardoor een 'vloeiend verlopende' potentiaalverdeling ontstaat. Net als dat bemonsteren in de tijd voldoende snel moet gebeuren voor een juiste signaalanalyse, moet ook bemonstering in de positie (spatiële bemonstering) voldoende zijn voor een juiste weergave van de potentiaalverdeling over de schedel. Het 10-20 systeem is hiervoor matig; gebruikmaken van 64 elektroden of meer is over het algemeen voldoende. Maps kunnen zeer inzichtelijk zijn voor het weergeven van bijvoorbeeld focale afwijkingen, zoals focale delta-activiteit, het (globaal) aangeven van de locatie van epileptiforme afwijkingen ('bronlocalisatie') of asymmetrieën. Daarnaast kunnen maps inzichtelijke informatie opleveren bij het registreren van Evoked Potentials.

## 9.2 IC-Neuromonitoring

Kwantitatieve EEG analyse vervult geleidelijk aan een steeds prominentere rol bij neuromonitoring. Voorbeelden zijn monitoring tijdens carotischirurgie, maar ook voor langdurige monitoring op de volwassen of neonatologie IC is kwantitatieve EEG analyse van groot belang [33, 61, 60, 55]. Dit is een vrij specialistische toepassing, hoewel de benodigde software al deels voorhanden is op commerciële EEG systemen. Te verwachten valt dat toepassingen van EEG bij neuromonitoring in de toekomst zullen toenemen, vooral op de ICU. Een belangrijk motief hiervoor is het frequent voorkomen van een niet convulsieve status epilepticus [61, 54, 55, 56, 46, 3, 8]. Ook bij traumatisch en niet-traumatische intracerebrale bloedingen komen nogal eens insulten voor, die met cEEG monitoring betrouwbaar vast te stellen zijn, mede gegeven het feit dat ook deze insulten vaak niet-convulsief zijn [62].

Ook bij patiënten met een subarachnoidale bloeding kan cEEG monitoring zinvol zijn, bijvoorbeeld voor detectie van ischaemie met bepaling van de alpha/delta ratio [9, 10]

## 9.3 Monitoring tijdens carotischirurgie

Bij carotischirurgie wordt, naast visuele analyse, ook qEEG toegepast; het aantal systemen dat online werkt is echter nog beperkt. Recent werd de Brain Symmetry Index (BSI) geïntroduceerd, die een genormaliseerde maat geeft voor interhemisferale asymmetrie [57].

Hierbij wordt van elke bipolaire afleiding over de rechter en linker hemisfeer het spectrum bepaald met een Fast Fourier transformatie (FFT), in het frequentiegebied van 1 tot 25 Hz. Vervolgens wordt het gemiddelde spectrum van zowel de rechter als de linker hemisfeer bepaald. De BSI is nu de som van de absolute waarde van het verschil van de Fourier coëfficiënten van de spectra van de rechter ( $R$ ) en de linker ( $L$ ) hemisfeer, gedeeld door de som van Fourier coëfficiënten van deze spectra. In formulevorm luidt dit

$$BSI = \frac{\sum \| (R_i - L_i) \|}{\sum R_i + \sum L_i}. \quad (7)$$

Dit levert altijd een getal op tussen de 0 en de 1. Een BSI=0 duidt op perfectie symmetrie en een BSI=1 op maximale asymmetrie. Voor meer details over de berekening wordt verwezen naar de literatuur. Hieronder is een tweetal voorbeelden zichtbaar van dergelijke gemiddelde hemisferale spectra, zoals verkregen tijdens carotischirurgie (Fig. 7).

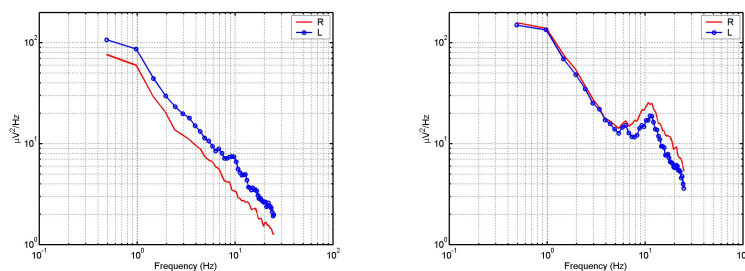
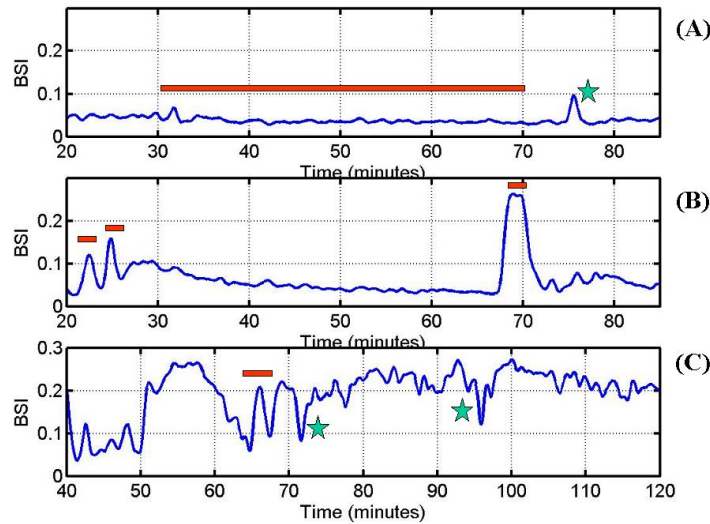


Fig. 7. Illustratie van een tweetal spectra zoals verkregen tijdens carotischirurgie. In beide gevallen is er sprake van een uitgesproken asymmetrie: (links) ten nadele van de rechter hemisfeer en (rechts) t.n.v. de linker hemisfeer. In het laatste geval betreft de asymmetrie m.n. de hoge frequenties.

Door nu het genormaliseerde verschil tussen deze spectra als functie van de tijd uit te zetten, krijgen we de BSI als functie van de tijd, zoals geïllustreerd in Figuur 8.

Recent is de BSI ook toegepast als monitoringstechniek bij patiënten met een hemisferale stroke [58], en geëxploreerd als een mogelijke insuldetector. Het blijkt dat focale EEG afwijkingen, zoals vaak voorkomen bij patiënten met temporaalkwab epilepsie, vaak zeer betrouwbaar gedetecteerd kunnen worden door veranderingen in de BSI te bepalen [56]. Tot slot, een beperking





**Fig. 8.** Illustratie van de trendcurve van de BSI bij een drietal patiënten. De rode balk geeft de klemtijd aan. Bij de bovenste patiënt is shunting niet geïndiceerd; bij de 2e patiënt is er een duidelijke toename van de BSI tijdens proefklemmen. Vervolgens wordt geshunt (2e toename in de BSI), en ook bij het verwijderen van de shunt is er weer een (tijdelijke) toename van de BSI als uiting van asymmetrie in het EEG. Bij de derde patiënt treedt een complicatie op. Na het shunten (dat relatief moeizaam ging) blijft de BSI hoog; deze patiënte had na de operatie helaas een hemiparese rechts. Verder is bij deze opname ook te zien, dat tijdens lage bloeddruk de BSI kan stijgen: tussen 50 en 60 minuten neemt de BSI significant toe t.g.v. gegeneraliseerde hypotensie. Bloeddrukverhoging herstelt de symmetrie.

van de huidige BSI is ongevoeligheid voor symmetrische veranderingen, door bv diffuse ischaemie. Recent is een aanpassing gemaakt, waardoor naast spatiele asymmetrie ook tijds-asymmetrie wordt bepaald, zoals diffuse vertraging. Hiermee worden twee maten verkregen, de sBSI voor links-rechts asymmetrieën en de tBSI voor tijdsveranderingen. Deze 'extended BSI', waarmee een detector voor elke EEG verandering die tijdens proefafklemmen of anderszins tijdens carotischirurgie kan optreden is gerealiseerd, zal op de work-shop worden getoond.

#### 9.4 Detectie van epileptiforme afwijkingen

Detectie van aanwezigheid van epileptiforme afwijkingen op het EEG met behulp van de computer wordt spaarzaam toegepast. In standaard klinische omgevingen, bij ons weten, vrijwel nergens; in epilepsie centra wisselend, bijvoorbeeld voor het tellen van pieken bij patiënten reeds bekend met epilepsie. Alhoewel computer analyse van het EEG hier in principe een zeer goede ondersteunende rol kan vervullen [64], wordt dit nogal eens beperkt door onvoldoende betrouwbaarheid van algoritmen, onder andere door aanwezigheid van en gevoeligheid voor artefacten. Independent component analysis (ICA) of varianten, kan hier waarschijnlijk zinvol zijn, aangezien met deze technieken EMG en EEG als het ware ontrafeld worden, ook als spectrale frequenties overlappen. Op de work-shop zal deze techniek worden geïllustreerd.

Aangezien de EEG manifestaties van epileptiforme afwijkingen zo variabel zijn, is het realiseren van een betrouwbare detector van epileptiforme afwijkingen, zelfs als er weinig artefacten aanwezig zijn, niet eenvoudig. Door verschillende groepen wordt hieraan gewerkt, waarbij gebruik gemaakt wordt van meerdere technieken [65]. De groep van Gotman, die al jaren algoritmes presenteert, claimt inmiddels redelijke resultaten, zowel bij volwassenen [43] (sensitiviteit van ongeveer 78% en een false detection rate van 0.86/h) als kinderen [17, 18]. Gotman extraheert een deel van zijn features met wavelets. Aarabi et al evalueerden recent het ReliefF-algoritme bij neonaten, gebruikmakend van 30 features en een neurale netwerk. Dit resulteerde in een sensitiviteit

van ongeveer 93% en een FAR van 1.17 per uur [1]. Recent toonde Faul et al [16] echter aan dat geclaimde prestaties vaak tegenvallen bij toepassing op nieuwe EEGs. Resultaten voor het Gotman, Liu en Celka algoritme waren leverden een sensitiviteit van 62.5, 42.9 and 66.1% op bij een False Alarm Rate (FAR) van meerdere malen per minuut<sup>3</sup>. Zij stellen expliciet dat train- en evaluatie sets geheel verschillend dienen te zijn om te rooskleurige resultaten te voorkomen.

Veelbelovende features zijn gebaseerd op detectie van pieken en piek-golven, maar ook maten als synchronisatie, zoals de synchronisatie likelihood[3, 46] of fase synchronisatie [55], lijken relevant. Detectoren die verschillende features combineren [56, 1] zullen waarschijnlijk het meest bruikbaar zijn, gegeven de variabele manifestatie van epileptiforme afwijkingen op het EEG. Interessant in dit kader is ook dat een aantal groepen claimt dat met computeranalyse het interictale EEG bij sommige vormen van epilepsie verschilt van het interictale EEG van normalen. Uit proefdieronderzoek is bekend dat hoogfrequentie oscillaties (gamma oscillaties) vooraf kunnen gaan aan het ontwikkelen van epileptiforme afwijkingen. Dit motiveerde Willoughby et al om gamma oscillaties in het oppervlakte EEG van controles en patiënten met epilepsie (partial en gegeneraliseerd) te onderzoeken. Toegenomen gamma activiteit (3 tot 7-voudig) werd gezien bij patiënten met gegeneraliseerde epilepsie. Dit is mogelijk een uiting van een onderliggend ionkanaal defect of neurotransmitter receptor dysfunctie [63].

## 9.5 Voorspellen van insulden

De eerste aanzet om insulden te voorspellen dateert uit de periode van rond 1970 en 1980, en waren gebaseerd op veranderingen in spectrale eigenschappen van het EEG [27, 28]. Aansluitend aan de opleving van kwantitatieve EEG analyse m.b.t. niet-lineaire technieken, zo rond 1980, claimden een aantal groepen rond 1990 en later dat het mogelijk was insulden te voorspellen op basis van pre-ictale niet-lineaire veranderingen in het EEG, niet alleen op basis van intra-craniele registraties maar ook met behulp van oppervlakte EEG [41]. Maten die gebruikt werden waren bv. de grootste Lyapunov exponent [20], de correlation density, de dynamical similarity index [40] en de accumulated signal energy. Veel claims bleken echter niet stand te houden [19, 5]. Dit leidde zelfs tot een opmerkelijke briefwisseling in de Lancet tussen de Franse Groep die stelden dat oppervlakte EEG bij patiënten met temporaalkwab epilepsie bij een zeer groot percentage (> 90%) insulden kon voorspellen [41] en een Belgische onderzoeksgroep, die de resultaten niet kon reproduceren [11, 12].

Alhoewel het enthousiasme fors is afgenomen, zijn er groepen die veelbelovende resultaten blijven melden. Recent beschreven Iasemidis et al. een real-time niet-lineaire analyse toegepast op intra-corticale registraties bij twee patiënten; ruim 90% van de 23 insulden werd ruim 1.5 uur voor het insult voorspeld. De gemiddelde False Alarm Rate was ongeveer 8.2 per uur [21]. De huidige literatuur is echter niet conclusief. Florian Mormann et al. stellen dan ook in een review, waarin 43 studies besproken worden, dat er op dit moment onvoldoende (reproduceerbare) resultaten geboekt zijn om betrouwbaar insulden te voorspellen [31], deels omdat bijna alle studies statistisch volstrekt onvoldoende onderbouwd zijn. Zo werden interictale controle EEGs veelal niet toegepast en false alarm rates werden (bijna nooit) niet bepaald. Uiteindelijk blijken slechts 4 van de besproken studies (minder dan 10%!) aan voldoende statistische criteria te voldoen. Er zijn echter aanwijzingen dat technieken die interacties tussen verschillende hersengebieden kwantificeren mogelijk wel zinvol zouden kunnen zijn. Prospectieve klinische trials kunnen echter pas verantwoord worden gestart als predictie algoritmen beter geëvalueerd zijn. Een quasi-prospectieve aanpak is mogelijk door detectoren te trainen op een zogenaamde leerset, en te testen op een andere, *onafhankelijke* evaluatie set om een reële indruk te krijgen van de waarschijnlijke performance in de praktijk. Alleen dan is eventuele interventie, bv. met deep-brain stimulatie, verantwoord, dat in een prospectieve klinische studie kan worden onderzocht.

<sup>3</sup>Dit laatste staat niet expliciet vermeld in het artikel van Faul; gegeven echter de gepresenteerde specificiteit en onderredelijke aannames van het aantal evaluaties per uur, blijkt de FAR ruim boven de 5-10 per uur te liggen.

## 9.6 Automatische scoring van slaapstadia

Analyse van het EEG zelf gebeurt op de meeste afdelingen volgens de klassieke techniek van Rechtschaffen en Kales (R&K), die hiervoor in 1968 regels opstelden. Bij polysomnografie wordt naast het EEG (soms slechts een of enkele kanalen) meestal 2 EOG kanalen, respiratie (vaak beweging met rekstrookjes), saturatie en EMG (kin, tibialis anterior) geregistreerd. Verschillende semi-automatische analyses zijn vaak geïmplementeerd op commerciële apparatuur, waarbij de eindgebruiker (de laborant) over het algemeen manueel de score controleert en zo nodig verbetert. Voorgestelde algoritmes zijn er velerlei variërend van met Hidden Markov probabilistische modellen [18] tot een meer fysiologische benadering [22, 23]. De Europese Unie heeft ruim 10 jaar geleden een grote subsidie uitgegeven voor het project SIESTA, waarbij verschillende groepen hebben samengewerkt om een E-health oplossing aan te bieden voor automatische slaap classificatie. Een van de producten is de 'Somnolyer 24x7', dat de menselijke score van de R&K classificatie zo goed mogelijk imiteert door detectie van slaapspoelen, oogbewegingen, delta golven, etc. Training is gebaseerd op de SIESTA database (590 records) van normalen (20-95 jaar oud) en patiënten met slaapstoornissen. Hieruit werd een 50% training en 50% validatie set geëxtraheerd, waarbij de uiteindelijke performance een inter-rater betrouwbaarheid van 0.991 opleverde [4]. Inmiddels kunnen, via internet, PSG's worden opgestuurd, waarna er, tegen betaling, een hypnogram wordt teruggemaild,- binnen twee uur. Meer info is te vinden op [www.thesiestagroup.com](http://www.thesiestagroup.com).

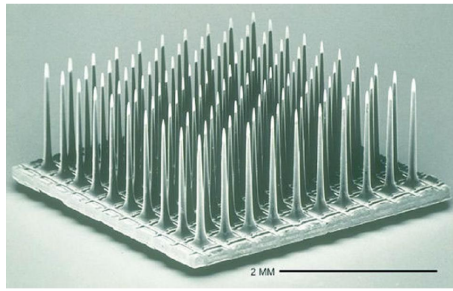
## 9.7 Meting van anesthesie diepte

Kwantitatieve analyse van het EEG ten behoeve van meting van de anesthesie diepte is technisch-commercieel gerealiseerd in de BIS (bispectral Index) monitor van Aspect Medical Systems. Deze monitor geeft, gebruikmakend van een tweetal frontale afleidingen, in een getal tussen 0 (isoelektrisch EEG) en 100 (springlevend) de anesthesie diepte aan; typische waarden tijdens anesthesie zijn rond de 40. Opmerkelijk is de zeer beperkte informatie over het algoritme. Op de site van Aspect staat b.v. het volgende met betrekking tot de werking:

BIS works by using a sensor that is placed on the patient's forehead to measure electrical activity in the brain and translate it into a number between 100 (wide awake) and zero (absence of brain electrical activity).

## 9.8 Brain Computer Interfaces

Gegeven de enorme verbetering in computertechniek is het inmiddels mogelijk om met gebruikmaking van alleen het EEG communicatie te realiseren [66]. Een dergelijke brain computer interface (BCI) kan bit rates van 1-20 per minuut realiseren, bijvoorbeeld door gebruik te maken van amplitude modulatie van het  $\mu$  en/of het  $\beta$  ritme. Dergelijke technieken kunnen zinvol zijn bij patiënten met hoge dwarslaesies, neuromusculaire aandoeningen, zoals ALS, of meer tijdelijke uitval (bv patiënten met een zeer ernstige Guillain-Barré) en ook beademde patiënten. De groep van Wolpaw toonde aan dat 2-dimensionale controle van een computer cursor met een succesrate van meer dan 90% mogelijk is bij voldoende training [67], gebruikmakend van oppervlakte EEG. Naast dergelijke non-invasieve BCIs is ruim een jaar geleden een 100-kanaals sensor ingebracht in de motor cortex by Matthew-Nagle, een patiënt met een hoge dwarslaesie, die hiermee zijn TV, radio, en internet heeft kunnen bedienen. Deze sensor is inmiddels semi-commercieel (Braingate, zie [www.cyberkineticsinc.com](http://www.cyberkineticsinc.com)). Een P300 gebaseerde BCI [15, 14, 37] werd recent getest bij ALS patiënten [44]. Alhoewel deze en andere klinische toepassingen verre van eenvoudig zijn [7] liggen hier interessante uitdagingen voor de klinische neurofysiologie. In Nederland verricht sinds kort de Universiteit van Twente i.s.m. het Medisch Spectrum Twente en het Roessingh onderzoek naar dergelijke BCIs.



**Fig. 9.** Links: 100-kanaals elektrode zoals ingebracht bij Matthew Nagle (rechts). Rechts: Matthew Nagle, tijdens bedienen van BCI. (bron: [www.cyberkineticsinc.com](http://www.cyberkineticsinc.com))

### 9.9 Klinische toepassingen van niet-lineaire signaalanalyse

Alhoewel niet-lineaire signaalanalyse vooralsnog vooral gebruikt wordt in het kader van wetenschappelijk onderzoek [48, 6] zijn er, zoals eerder genoemd, op het gebied van detectie en voorspellen van epileptische aanvallen ontwikkelingen gaande die zouden kunnen leiden tot klinische toepassingen. In 1998 werd door twee groepen beschreven dat met niet lineaire analyse het optreden van epileptische aanvallen vele minuten van tevoren voorspeld zou kunnen worden [24, 29]. Sindsdien is er door een groot aantal centra getracht om deze resultaten te repliceren en te verbeteren, met wisselend succes. Naast spectaculaire resultaten - aanvalspredictie vele uren van te voren [26, 27] - zijn er ook nogal wat controversen. De snelle ontwikkelingen in het veld van niet lineaire analyse en aanvalspredictie zijn samengevat in special issues van *Journal of Clinical Neurophysiology* [59] en van *Clinical Neurophysiology* [25]. Minder spectaculair, maar wellicht praktischer en voor de praktijk relevanter is het gebruik van niet lineaire technieken voor aanvalsdetectie. Deze benadering lijkt bij neonaten een redelijke sensitiviteit en specificiteit te hebben [46]. Onderzoek naar de bruikbaarheid als monitoring techniek op de volwassen ICU is momenteel gaande; een voorbeeld van een implementatie is weergegeven in Figuur 10.



**Fig. 10.** Screen dump van user interface zoals gerealiseerd door Stam et al. voor real-time detectie van epileptiforme afwijkingen. De events met rood aangegeven duiden op aanwezigheid van epileptiforme afwijkingen.

## 10 Samenvatting en Toekomst

De rol van de qEEG analyse is het verschaffen van objectieve kenmerken voor experimentele en klinisch diagnostische studies, evenals het vergroten van het inzicht in het functioneren van het brein. Klinische toepassingen zullen liggen op (semi-)automatische artefact rejectie, computerondersteunde interpretatie van het grondpatroon, detectie van epileptiforme afwijkingen, monitoring van patiënten op de ICU, OK en mogelijk ook de stroke unit, en scores van slaapstadia. Ook bij ambulante en mogelijk remote monitoring (epilepsie, slaap) zal qEEG een toenemende rol krijgen. Alhoewel klassieke frequentie analyse nog steeds het meest gangbaar, worden steeds meer andere technieken, waaronder niet-lineaire, toegepast.

## Referenties

- [1] A. Aarabi, F. Wallois, and R. Grebe. Automated neonatal seizure detection: A multistage classification system through feature selection based on relevance and redundancy analysis. *Clin Neurophysiol*, 117(2):328–340, Feb 2006.
- [2] M. Akay, editor. *Nonlinear biomedical signal processing*. The institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., New York, 2001.
- [3] Josje Altenburg, R. Jeroen Vermeulen, Rob L M Strijers, Willem P F Fetter, and Cornelis J Stam. Seizure detection in the neonatal EEG with synchronization likelihood. *Clin Neurophysiol*, 114(1):50–55, Jan 2003.
- [4] Peter Anderer, Georg Gruber, Silvia Parapatits, Michael Woertz, Tatiana Miazhyńska, Gerhard Klosch, Bernd Saletu, Josef Zeitlhofer, Manuel J Barbanj, Heidi Danker-Hopfe, Sari-Leena Himanen, Bob Kemp, Thomas Penzel, Michael Grozinger, Dieter Kunz, Peter Rappelsberger, Alois Schlogl, and Georg Dorffner. An E-health solution for automatic sleep classification according to Rechtschaffen and Kales: validation study of the Somnolyzer 24 x 7 utilizing the Siesta database. *Neuropsychobiology*, 51(3):115–133, 2005.
- [5] R. Aschenbrenner-Scheibe, T. Maiwald, M. Winterhalder, H. U. Voss, J. Timmer, and A. Schulze-Bonhage. How well can epileptic seizures be predicted? An evaluation of a nonlinear method. *Brain*, 126(Pt 12):2616–2626, Dec 2003.
- [6] Claudio Babiloni, Raffaele Ferri, Giuliano Binetti, Andrea Cassarino, Gloria Dal Forno, Matilde Ercolani, Florinda Ferreri, Giovanni B Frisoni, Bartolo Lanuzza, Carlo Miniussi, Flavio Nobili, Guido Rodriguez, Francesco Rundo, Cornelis J Stam, Toshimitsu Musha, Fabrizio Vecchio, and Paolo M Rossini. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study. *Brain Res Bull*, 69(1):63–73, Mar 2006.
- [7] Niels Birbaumer. Brain-computer-interface research: Coming of age. *Clin Neurophysiol*, 117(3):479–483, Mar 2006.
- [8] J. Claassen, S. A. Mayer, R. G. Kowalski, R. G. Emerson, and L. J. Hirsch. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*, 62(10):1743–1748, May 2004.
- [9] Jan Claassen, Lawrence J Hirsch, Kurt T Kreiter, Evelyn Y Du, E. Sander Connolly, Ronald G Emerson, and Stephan A Mayer. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*, 115(12):2699–2710, Dec 2004.
- [10] Jan Claassen, Stephan A Mayer, and Lawrence J Hirsch. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*, 22(2):92–98, Apr 2005.

- [11] W. De Clercq, P. Lemmerling, S. Van Huffel, and W. Van Paesschen. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet*, 361(9361):971; author reply 971, Mar 2003.
- [12] W. De Clercq, P. Lemmerling, S. Van Huffel, and W. Van Paesschen. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet*, 361(9361):970; author reply 970–970; author reply 971, Mar 2003.
- [13] Devasahayam. *Signals and Systems in Biomedical Engineering*. Kluwer Academic, 2000.
- [14] E. Donchin, K. M. Spencer, and R. Wijesinghe. The mental prosthesis: assessing the speed of a P300-based brain-computer interface. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 8(2):174–179, Jun 2000.
- [15] L. A. Farwell and E. Donchin. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70(6):510–523, Dec 1988.
- [16] Stephen Faul, Geraldine Boylan, Sean Connolly, Liam Marnane, and Gordon Lightbody. An evaluation of automated neonatal seizure detection methods. *Clin Neurophysiol*, 116(7):1533–1541, Jul 2005.
- [17] J. Gotman, D. Flanagan, B. Rosenblatt, A. Bye, and E. M. Mizrahi. Evaluation of an automatic seizure detection method for the newborn EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(3):363–369, Sep 1997.
- [18] J. Gotman, D. Flanagan, J. Zhang, and B. Rosenblatt. Automatic seizure detection in the newborn: methods and initial evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(3):356–362, Sep 1997.
- [19] Mary Ann F Harrison, Ivan Osorio, Mark G Frei, Srividhya Asuri, and Ying-Cheng Lai. Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures. *Chaos*, 15(3):33106, Sep 2005.
- [20] L. D. Iasemidis, J. C. Sackellares, H. P. Zaveri, and W. J. Williams. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr*, 2(3):187–201, 1990.
- [21] L. D. Iasemidis, D-S. Shiau, P. M. Pardalos, W. Chaovalitwongse, K. Narayanan, A. Prasad, K. Tsakalis, P. R. Carney, and J. C. Sackellares. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clin Neurophysiol*, 116(3):532–544, Mar 2005.
- [22] B. Kemp, A. H. Zwinderman, B. Tuk, H. A. Kamphuisen, and J. J. Obery. Model-based delta plots beat power-based ones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 50:341–348, 1999.
- [23] B. Kemp, A. H. Zwinderman, B. Tuk, H. A. Kamphuisen, and J. J. Obery. Analysis of a sleep-dependent neuronal feedback loop: the slow-wave microcontinuity of the EEG. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47(9):1185–1194, Sep 2000.
- [24] K. Lehnertz and C.E. Elger. Can epileptic seizures be predicted? evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Physical Review Letters*, 80:5019–5022, 1998.
- [25] K. Lehnertz and B. Litt. The first collaborative workshop on seizure prediction: summary and data description. *Clin Neurophysiol*, 116:493–505, 2005.
- [26] B. Litt, R. Esteller, J. Echauz, M. D’Alessandro, R. Shor, Th. Henry, P. Pennell, Ch. Epstein, R. Bakay, M. Dichter, and G. Vachtsevanos. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron*, 30:51–64, 2001.
- [27] Brian Litt and Javier Echauz. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol*, 1(1):22–30, May 2002.

- [28] Brian Litt and Klaus Lehnertz. Seizure prediction and the pre-seizure period. *Curr Opin Neurol*, 15(2):173–177, Apr 2002.
- [29] J. Martinerie, C. Adam, M. Le van Quyen, M. Baulac, S. Clemenceau, B. Renault, and F.J. Varela. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nat Med*, 4:1173–1176, 1998.
- [30] George Sugihara Robert M. May. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, 344:734 – 741, 1990.
- [31] Florian Mormann, Christian E Elger, and Klaus Lehnertz. Seizure anticipation: from algorithms to clinical practice. *Curr Opin Neurol*, 19(2):187–193, Apr 2006.
- [32] R.B. Northrop. *Signals and Systems Analysis in Biomedical Engineering*. CRC Press, 2003.
- [33] M. Nuwer. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.*, 50:150–155, 1999.
- [34] M. R. Nuwer. Electroencephalographic brain mapping. *West J Med*, 155(1):67, Jul 1991.
- [35] M. R. Nuwer. Quantitative EEG analysis in clinical settings. *Brain Topogr*, 8(3):201–208, 1996.
- [36] H. Nyquist. Certain topics in telegraph transmission theory. *Trans. AIEE*, 47:617–644, 1928.
- [37] F. Piccione, F. Giorgi, P. Tonin, K. Priftis, S. Giove, S. Silvoni, G. Palmas, and F. Beverina. P300-based brain computer interface: Reliability and performance in healthy and paralysed participants. *Clin Neurophysiol*, 117(3):531–537, Mar 2006.
- [38] JPM Pijn. *Quantitative evaluation of EEG signals in epilepsy: nonlinear association time delays and nonlinear dynamics*. PhD thesis, University of Amsterdam, 1990.
- [39] M.B. Priestley. *Spectral Analysis and Time series*. Academic Press, 1981.
- [40] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, M. Baulac, and F. Varela. Anticipating epileptic seizures in real time by a non-linear analysis of similarity between EEG recordings. *Neuroreport*, 10(10):2149–2155, Jul 1999.
- [41] M. Le Van Quyen, J. Martinerie, V. Navarro, P. Boon, M. D’Hav, C. Adam, B. Renault, F. Varela, and M. Baulac. Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings. *Lancet*, 357(9251):183–188, Jan 2001.
- [42] R.M. Rangayyan. *Biomedical Signal Analysis*. Wiley Interscience, 2002.
- [43] M. E. Saab and J. Gotman. A system to detect the onset of epileptic seizures in scalp EEG. *Clin Neurophysiol*, 116(2):427–442, Feb 2005.
- [44] Eric W Sellers and Emanuel Donchin. A P300-based brain-computer interface: Initial tests by ALS patients. *Clin Neurophysiol*, 117(3):538–548, Mar 2006.
- [45] C. E. Shannon. Communication in the presence of noise. *Proc. Institute of Radio Engineers*, 37(1):10–21, 1949.
- [46] L. S. Smit, R. J. Vermeulen, W. P F Fetter, R. L M Strijers, and C. J. Stam. Neonatal seizure monitoring using non-linear EEG analysis. *Neuropediatrics*, 35(6):329–335, Dec 2004.
- [47] C. J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, 116(10):2266–2301, Oct 2005.
- [48] C. J. Stam, B. F. Jones, G. Nolte, M. Breakspear, and Ph Scheltens. Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer’s Disease. *Cereb Cortex*, Feb 2006.

- [49] C.J. Stam and B.W. van Dijk. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D*, 2850:1–16, 2002.
- [50] F. Takens. *Detecting strange attractors in turbulence. Dynamical Systems and Turbulence. Lecture Notes in Mathematics 898*. Springer, Berlin, 1981.
- [51] P. Tass, M.G. Rosenblum, J. Weule, J. Kurths, A. Pikovsky and J. Volkmann, A. Schnitzler, and H-J. Freund. Detection of n:m phase locking from noisy data: application to magnetoencephalography. *Phys. Rev. Lett.*, 81(15):3291–3294, 1998.
- [52] N.V. Thakor and S. Tong. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Ann. Rev Biomed Eng*, 6:453–495, 2004.
- [53] J. Theiler. Two tools to test time series data for evidence of chaos and/or nonlinearity. *Integr Physiol Behav Sci*, 29(3):211–216, 1994.
- [54] A. R. Towne, E. J. Waterhouse, J. G. Boggs, L. K. Garnett, A. J. Brown, J. R. Smith, and R. J. DeLorenzo. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*, 54(2):340–345, Jan 2000.
- [55] M.J.A.M. van Putten. Nearest neighbor phase synchronization as a measure to detect seizure activity from scalp EEG recordings. *J Clin Neurophysiol*, 20(5):320–325, 2003.
- [56] M.J.A.M. van Putten, T. Kind, F. Visser, and V. Lagerburg. Detecting temporal lobe seizures from scalp EEG recordings: A comparison of various features. *Clin Neurophysiol*, 116(10):2480–2489, Aug 2005.
- [57] M.J.A.M. van Putten, J.M. Peters, S.M. Mulder, J.A.M. de Haas, C.M.A. Bruijninx, and D.L.J. Tavy. A brain symmetry index (BSI) for online EEG monitoring in carotid endarterectomy. *Clin Neurophysiol*, 115(5):1189–1194, May 2004.
- [58] M.J.A.M. van Putten and D.L.J. Tavy. Continuous quantitative EEG monitoring in hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. *Stroke*, 35(11):2489–2492, Nov 2004.
- [59] M. Le van Quyen, J. Martinerie, V. Navarro, M. Baulac, and F.J. Varela. Characterizing neurodynamic changes before seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18:191–208, 2001.
- [60] P. M. Vespa, V. Nenov, and M. R. Nuwer. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *J Clin Neurophysiol*, 16(1):1–13, Jan 1999.
- [61] P. M. Vespa, M. R. Nuwer, V. Nenov, E. Ronne-Engstrom, D. A. Hovda, M. Bergsneider, D. F. Kelly, N. A. Martin, and D. P. Becker. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*, 91(5):750–760, Nov 1999.
- [62] Paul Vespa. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: “to detect and protect”. *J Clin Neurophysiol*, 22(2):99–106, Apr 2005.
- [63] J. O. Willoughby, S. P. Fitzgibbon, K. J. Pope, L. Mackenzie, A. V. Medvedev, C. R. Clark, M. P. Davey, and R. A. Wilcox. Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(1):51–55, Jan 2003.
- [64] S. B. Wilson, R. N. Harner, F. H. Duffy, B. R. Tharp, M. R. Nuwer, and M. R. Sperling. Spike detection. I. Correlation and reliability of human experts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 98(3):186–198, Mar 1996.
- [65] Scott B Wilson, Mark L Scheuer, Ronald G Emerson, and Andrew J Gabor. Seizure detection: evaluation of the Reveal algorithm. *Clin Neurophysiol*, 115(10):2280–2291, Oct 2004.



- [66] Jonathan R Wolpaw, Niels Birbaumer, Dennis J McFarland, Gert Pfurtscheller, and Theresa M Vaughan. Brain-computer interfaces for communication and control. *Clin Neurophysiol*, 113(6):767–791, Jun 2002.
- [67] Jonathan R Wolpaw and Dennis J McFarland. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(51):17849–17854, Dec 2004.