



Fakultät für Medizin

Klinik für Neurologie

***Permutationsentropie und Symbolische  
Transfer Entropie als EEG-Parameter  
zur Differenzierung von Disorders of  
Consciousness unter auditorischer  
Stimulation***

Alexander Benedikt Thul

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. R. Ilg
2. Prof. Dr. M. Ploner
3. Prof. Dr. B. Hemmer

Die Dissertation wurde am 03.08.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

Für Papa

Es sind Umwege die den Horizont erweitern. Vier Jahre nach dem von Pragmatismus getriebenen Entschluss in der Medizin promovieren zu wollen, habe ich nicht nur ein tiefes Interesse an der Sache entwickelt, sondern auch Erfahrungen gemacht die ich nicht missen möchte. So spannend das Thema, so wenig möglich wäre es gewesen, diese Arbeit mit den großen und kleinen Unterstützungen zahlreicher Kollegen, Familienmitglieder, Freunde und vieler weiterer Beteiligter zu erstellen.

Rüdiger Ilg und Denis Jordan möchte ich zuerst und ganz besonders Danke sagen. Ohne eure Anleitung, Unterstützung und Begeisterung wäre der Funke der Wissenschaft nicht auf mich übergesprungen. Trotz vieler weiterer Verpflichtungen und Projekte wart ihr zu jedem Zeitpunkt vertrauensvolle und vertraute Betreuer für mich. Danke für die großartige Betreuung!

Großer Dank gilt Julia Lechinger und Manuel Schabus, die mich beim wissenschaftlichen Arbeiten mit vielen Daten, Ideen, Anmerkungen und kritischen Rückfragen stark unterstützt haben. Unsere Zusammenarbeit hat wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Gleichfalls möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden bedanken. Die inhaltlichen Diskussionen sollen dabei genauso unerwähnt bleiben wie die Unterhaltungen abseits der Neurologie. Vielen Dank an Katharina Merz für Träumereien über Barcelona; Caroline Mlynarcik für Wanderungen in der französischen Schweiz; Max Maurer für Verschnaufpausen an der Isar; Philipp Kohl für Zahnpasta in jeder Lebenslage und nicht zuletzt Guido Rohrer für deine zahlreichen philosophischen und lyrischen Bereicherungen unseres „Labors“.

Rita und Rudolf, Sophia und Johannes! Jeder Zweizeiler wäre vertane Mühe beim Versuch euch meine Dankbarkeit für die Unterstützung bei dieser Arbeit als auch in jeder anderen Lebenslage auch nur annähernd auszudrücken. Wir finden einen anderen Weg (in Laufdistanz von zuhause)!

Ebenso danke ich Irmgard und Martin Potthoff für die moralische, sprachliche und generelle Unterstützung auch abseits der neurologischen Forschung.

Besonderer Dank gilt auch den Menschen mit denen ich eine unglaublich schöne und spannende Studien- und Promotionszeit verbracht habe: Tobias und Florian für intermittierendes Obdach und eine fantastische Zeit in einer besonderen WG. Marlene und Fee, ohne euch hätte ich mein Medizin-Studium bereits in den ersten Semestern beendet und beenden müssen. Lenika und Philipp für medizinische und technische Ratschläge in jeder Lebenslage. Tobias und Johanna für die Sicherstellung meines leiblichen Wohls. John, Phillip, Max, Severin, Charlotte, Christiane, Benedikt, Tatjana, Anna, Nora und Daniel: wie immer, einfach so. Joke, für deine Motivation auf den letzten Metern.

Ein ganz besonderer Dank gilt den Menschen die mir während meiner Ausbildung und Doktorarbeit als Probanden, Patienten und Angehörige begegnet sind. Ihr Mut, ihr Vertrauen, ihre Personen und ihre Bereitschaft unter oft schwierigen Umständen die Wissenschaft zu unterstützen, waren und bleiben für mich sehr eindrucksvoll.

Zuletzt möchte ich all den anderen mir bekannten und unbekanntem Menschen danken, die direkt oder indirekt zu dieser Arbeit beigetragen haben. Sie alle haben meine Dissertation für mich zu viel mehr als einer wissenschaftlichen Arbeit gemacht.

Danke!

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>xi</b>
<b>Symbolverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ausgangssituation und Motivation.....	1
1.2 Problemstellung.....	2
1.3 Zielsetzung und Vorgehen.....	3
<b>2 Stand der Wissenschaft .....</b>	<b>5</b>
2.1 Grundlagen des EEG.....	5
2.1.1 Bioelektrische Entstehung .....	5
2.1.2 Technische Anforderungen.....	8
2.2 Zustände reduzierten Bewusstseins.....	11
2.2.1 Klinische Einteilung.....	11
2.2.1.1 Koma .....	12
2.2.1.2 Unresponsive Wakefulness Syndrome / Vegetative State.....	13
2.2.1.3 Minimally Conscious State .....	14
2.2.2 Neurophysiologische Korrelate .....	15
2.3 EEG-Analyse .....	18
2.3.1 Methoden der quantitativen EEG-Analyse.....	18
2.3.1.1 Lineare Methoden .....	19
2.3.1.2 Nichtlineare Methoden .....	21

2.3.2	Entropien.....	23
2.3.2.1	Permutationsentropie .....	26
2.3.2.2	Symbolische Transfer Entropie .....	28
2.4	Klinische Anwendung von EEG-Entropiemaßen .....	30
2.4.1	Narkosemonitoring.....	31
2.4.2	DOC-Diagnostik .....	32
<b>3</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>33</b>
3.1	Datensatz.....	33
3.2	Paradigma .....	35
3.2.1	Aktive Bedingung .....	36
3.2.2	Passive Bedingung .....	37
3.3	Datenerhebung und Aufbereitung.....	37
3.4	Prozessierung in LabVIEW .....	39
3.4.1	Berechnungseinstellungen.....	41
3.4.2	Parameterberechnung .....	43
3.4.3	Analyse und Visualisierung .....	46
3.5	Statistische Auswertung .....	50
3.5.1	Bootstrapping.....	50
3.5.2	Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Kurve ...	52
3.5.3	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test .....	54
3.5.4	Korrektur für multiples Testen.....	56
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>57</b>
4.1	Lokaler Informationsgehalt in DOC.....	57
4.1.1	Korrelation der PeEn mit der klinischen Klassifikation.....	58
4.1.2	PeEn im Paradigma .....	61

4.2 Funktionelle Konnektivität in DOC .....	64
4.2.1 Korrelation der STEn mit der klinischen Klassifikation.....	65
4.2.2 STEn im Paradigma.....	68
4.3 Fallstudien .....	72
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>74</b>
5.1 Entropien zur Unterscheidung von DOC .....	74
5.1.1 Reduzierte Informationsverarbeitung in DOC .....	75
5.1.2 Veränderter Informationstransfer in DOC .....	78
5.2 Limitationen .....	81
5.3 Ausblick .....	84
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>86</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>VII</b>
A - Kapitel 3 .....	VII
B - Kapitel 4 .....	XIV
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>XVII</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau und Fokus der Arbeit .....	4
Abbildung 2: A) EEG-Entstehung durch Potentiale cortexnaher Neurone; B) Potentialunterschiede entlang eines Neurons .....	6
Abbildung 3: Entstehung des EEG als bioelektrisches Signal durch postsynaptische Potentiale .....	8
Abbildung 4: Schematischer Aufbau der technischen Komponenten zur EEG-Untersuchung .....	10
Abbildung 5: EEG-Zeitreihe und Leistungsspektrum des EEG nach Fourier-Transformation .....	21
Abbildung 6: Berechnungskonzept der Permutationsentropie (PeEn).....	26
Abbildung 7: Berechnungskonzept der Symbolischen Transfer Entropie (STEn).....	28
Abbildung 8: Elektrodenpositionen gemäß dem 10-20-System.....	38
Abbildung 9: Schematischer Ablauf der Datenverarbeitung von der Datenerhebung bis zur Visualisierung und Ausgabe .....	40
Abbildung 10: LabVIEW Oberfläche zur Berechnung der EEG-Entropiewerte .....	43
Abbildung 11: PeEn Auswertung in LabVIEW .....	46
Abbildung 12: Automatisierte PeEn-Darstellung am dreidimensionalen Modell des Gehirns .....	47
Abbildung 13: STEn Auswertung in LabVIEW .....	48
Abbildung 14: Automatisierte STEn Darstellung in den betrachteten Netzwerken am dreidimensionalen Modell .....	49
Abbildung 15: Ablauf des Bootstrapping-Verfahrens .....	51



Abbildung 16: Anschauliche Darstellung der Erstellung einer ROC-Kurve.....	52
Abbildung 17: Formen und Aussagekraft der Area Under the Curve (AUC) ..	53
Abbildung 18: Lokaler Informationsgehalt des EEG anhand der PeEn; A) globale Betrachtung; B) nach Hirnregionen .....	58
Abbildung 19: Temporal und zentral betonte, signifikante Unterschiede der PeEn zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten.....	59
Abbildung 20: Korrelation zwischen CRS-R Score und PeEn .....	60
Abbildung 21: Veränderung der PeEn in der Reaktion A) auf den TN in der aktiven Bedingung und B) auf den SON in der passiven Bedingung.....	63
Abbildung 22: Darstellung der STEn bei Kontrollen, MCS-Patienten und UWS/VS-Patienten zwischen jedem Elektrodenpaar .....	65
Abbildung 23: STEn-Werte der klinischen Gruppen in der stimulusunabhängigen Betrachtung A) im fronto-posterioren Netzwerk; B) in weiteren cortico-corticale Netzwerke .....	66
Abbildung 24: Farbcodierte Darstellung der funktionellen Konnektivität des cerebralen Cortex anhand der STEn .....	68
Abbildung 25: STEn im fronto-parietalen Netzwerk in Reaktion A) auf den TN sowie B) auf den SON.....	69
Abbildung 26: Einzelfallanalysen von drei Probanden mit Darstellung der Verteilung der PeEn sowie der Konnektivität anhand der STEn.....	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Unterscheidbarkeit der Zustände Koma, UWS/VS, MCS und Locked-In-Syndrom .....	12
Tabelle 2: Demographie der Patienten .....	34
Tabelle 3: Demographie der Kontrollen .....	35
Tabelle 4: Darstellung der STEn-Werte und p-Werte in Abhängigkeit der spezifischen Stimuli in der A) aktiven Bedingung und B) passiven Bedingung .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve
<i>BIS</i>	<i>Bispektraler Index</i>
CI	Konfidenzintervall
<i>CRS-R</i>	<i>Coma Recovery Scale – Revised</i>
DMN	Default Mode Network
DOC	Disorders of Consciousness
EEG	Elektroenzephalogramm / Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm / Elektrokardiographie
EMG	Elektromyogramm / Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm / Elektrookulographie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
ERP	Ereigniskorrelierte Potentiale
FDG	Fluordesoxyglucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICA	Independent Component Analysis
IIR	Infinite Impulse Response
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulus-Intervall
<i>LabVIEW</i>	Programmiersoftware
MCS	Minimally Conscious State
<i>MRI</i>	<i>Klinikum rechts der Isar</i>
NREM	Non-Rapid Eye Movement

PeEn	Permutationsentropie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVS	Persistent Vegetative State
qEEG	quantitatives EEG
RE	Response Entropy
REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver Operating Characteristic
SE	State Entropy
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SON	Subject's Own Name
SSPE	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
STEn	Symbolische Transfer Entropie
TN	Target Name
UN	Unknown Name
UWS	Unresponsive Wakefulness Syndrome
VS	Vegetative State

## Symbolverzeichnis

$a$	Basis
$c$	Kenngröße
$f$	Frequenz
$f_o$	obere Grenzfrequenz
$f_u$	untere Grenzfrequenz
$H$	Entropie
$H_0$	Nullhypothese
$I$	Informationsgehalt
$k$	Transferverzögerung
$n$	Einbettungsdimension
$m$	Anzahl Hypothesen
$O$	Formelzeichen Sauerstoff
$p$	Auftrittswahrscheinlichkeit / p-Wert
$s$	Symbol
$T$	Signaldauer
$U_o$	obere Grenzspannung
$\alpha$	Signifikanzniveau
$\Delta$	Differenz
$\delta$	Sample-Abstand
$\mu$	Erwartungswert
$\pi$	Permutation
$\sigma$	Standardabweichung
$\tau$	Latenzzeit
$\Omega$	Ohm

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangssituation und Motivation

Bewusstsein ist kein Alles-oder-Nichts-Phänomen, sondern ein gradueller Zustand innerhalb eines kontinuierlichen Spektrums (LAUREYS 2004). Entsprechendes gilt für die Bewusstlosigkeit. Es wird angenommen, dass ein funktionelles Korrelat von Bewusstlosigkeit die Desintegration von neuronalen Netzwerken ist (BOVEROUX ET AL. 2010). Insbesondere scheint der Zusammenbruch von corticalen Langstreckenverbindungen für die Unfähigkeit Informationen zu verarbeiten und damit für die Beeinträchtigung des Bewusstseins verantwortlich zu sein (BOLY ET AL. 2011, KU ET AL. 2011, JORDAN ET AL. 2013A, LEE ET AL. 2013). Die genauen Prozesse und Zusammenhänge bei der Entstehung und dem Verlust des Bewusstseins sind jedoch weiterhin weitgehend unbekannt und bleiben ein zentrales Forschungsfeld in den Neurowissenschaften.

Eine Unterscheidung verschiedener Formen eines reduzierten Bewusstseins bei Patienten mit schwerwiegenden Bewusstseinsstörungen, sogenannten Disorders of Consciousness (DOC), hat sich in der klinischen Praxis, hinsichtlich Therapie und Prognose der Patienten, als sinnvoll erwiesen (GIACINO ET AL. 2002). Dabei geht es um Entscheidungen in der Therapieplanung, mit dem Ziel eine bestmögliche Verteilung von Ressourcen zu erreichen um die Krankheitsverläufe individuell positiv zu beeinflussen. Ebenso dient die klinische Einteilung als Basis einer fundierten Prognose, auf deren Grundlage medizinethisch verantwortbare Entscheidungen gegenüber den Patienten mit schwer eingeschränktem Bewusstsein getroffen werden können (GIACINO ET AL. 2002).

## 1.2 Problemstellung

Als Formen eingeschränkter Bewusstseinszustände werden aktuell neben dem Koma, der Minimally Conscious State (MCS) und das Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS)<sup>1</sup> / der Vegetative State (VS) unterschieden (GIACINO ET AL. 2004). Derzeit erfolgt eine Zuordnung in diese Klassifikation anhand einer aufwendigen und schwierigen klinischen Diagnostik (LAUREYS ET AL. 2002A). Die Diagnosestellung erfordert dabei Verhaltensäußerungen des Patienten, oft in einem Ausmaß, welches die motorischen Fähigkeiten des Patienten übertrifft.<sup>2</sup> Gerade da klinische Teilnahmslosigkeit nicht mit Bewusstlosigkeit gleichzusetzen ist (ALKIRE ET AL. 2008), ist die klinische Testung somit teilweise unzureichend und führt zu einer beträchtlichen Anzahl an Fehldiagnosen (CHILDS ET AL. 1993, ANDREWS ET AL. 1996, SCHNAKERS ET AL. 2009). Fortgeschrittene Verfahren in der Diagnostik von DOC-Patienten umfassen die funktionelle Bildgebung und elektrophysiologische Verfahren. Dabei wird die Notwendigkeit für offensichtliche Verhaltensäußerungen der Patienten umgangen, indem Korrelate der Informationsverarbeitung im Gehirn der Patienten direkt gemessen werden. Insbesondere die bildgebenden Verfahren nehmen dabei eine zentrale Rolle ein, stellen sich aber im Umgang mit den schwer geschädigten Patienten als sehr zeit- und kostenintensiv dar.

Die funktionelle Bildgebung hat den Vorteil die anatomischen Verhältnisse neurologischer Strukturen abbilden zu können, ist aber aufgrund ihrer niedrigen zeitlichen Auflösung, insbesondere in der Funktionsdiagnostik von ereigniskorrelierten Potentialen (ERP), eingeschränkt (WU ET AL. 2011). Im Gegensatz dazu bieten elektrophysiologische Methoden die Möglichkeit zur Echtzeit-Analyse der Aktivität von Cortexarealen sowie der Konnektivität in neuronalen Netzwerken. Zusätzlich hat insbesondere das EEG den Vorteil,

---

<sup>1</sup> Das Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS) ist gleichbedeutend mit dem Vegetative State (VS) (LAUREYS ET AL. 2010).

<sup>2</sup> Mögliche motorische Einschränkungen sind beispielsweise eine Broca-Aphasie und / oder Anarthrie bei gleichzeitigem Vorliegen einer Tetraplegie und Augenmuskellähmung.

aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit, als bettseitige Untersuchung eingesetzt werden zu können und ist daher vielversprechend für die routinemäßige klinische Anwendung in der DOC-Diagnostik.

### 1.3 Zielsetzung und Vorgehen

Langfristig besteht das Ziel anhand des EEG einen aussagekräftigen, verlässlichen und einfachen bettseitigen Test in der DOC-Diagnostik zu etablieren. Dazu bedarf es eines fundierten Verständnisses der pathophysiologischen Zusammenhänge in DOC sowie geeigneter Parameter der EEG-Analyse. Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, auf Basis von aufgezeichneten EEG-Daten, Unterschiede der DOC-Patienten in Abhängigkeit ihrer klinischen Präsentation zu erarbeiten. Die Erhebung und Aufbereitung der Daten erfolgte in Kooperation mit der *Universität Salzburg*. Um Unterschiede in der lokalen und globalen Informationsverarbeitung zu untersuchen, wurden für ein Kollektiv von 15 Patienten mit klinisch diagnostiziertem MCS oder UWS/VS zwei Entropieparameter des EEG berechnet und mit einem Kollektiv von 24 gesunden Probanden verglichen. Die beiden eingesetzten Parameter zählen zu den nichtlinearen Methoden der EEG-Analyse. Das Prinzip von Entropieparametern ist die Quantifizierung der Komplexität eines Signals, beispielsweise von EEG-Zeitreihen (vgl. JORDAN ET AL. 2008). In dieser Arbeit wurden die Permutationsentropie (PeEn) als Maß des lokalen Informationsgehalts im EEG-Signal (BANDT & POMPE 2002) und die Symbolische Transfer Entropie (STEn) als Maß für den gerichteten Informationsfluss zwischen Cortexarealen eingesetzt (STANIEK & LEHNERTZ 2008). Zusätzlich wurden alle Probanden einem aktiven Eigennamen-Paradigma unterzogen, um Besonderheiten der Patienten in ihrer auditorischen Informationsverarbeitung zu untersuchen. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war die technische Umsetzung der Parameterberechnung und der Auswertung für unterschiedliche Datensätze.



Teile der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse wurden im Rahmen des Kooperationsprojektes mit der *Universität Salzburg* in *Clinical Neurophysiology* veröffentlicht (vgl. THUL ET AL. 2016).

Abbildung 1 zeigt den aus der Zielsetzung und dem Vorgehen abgeleiteten Aufbau der Arbeit.

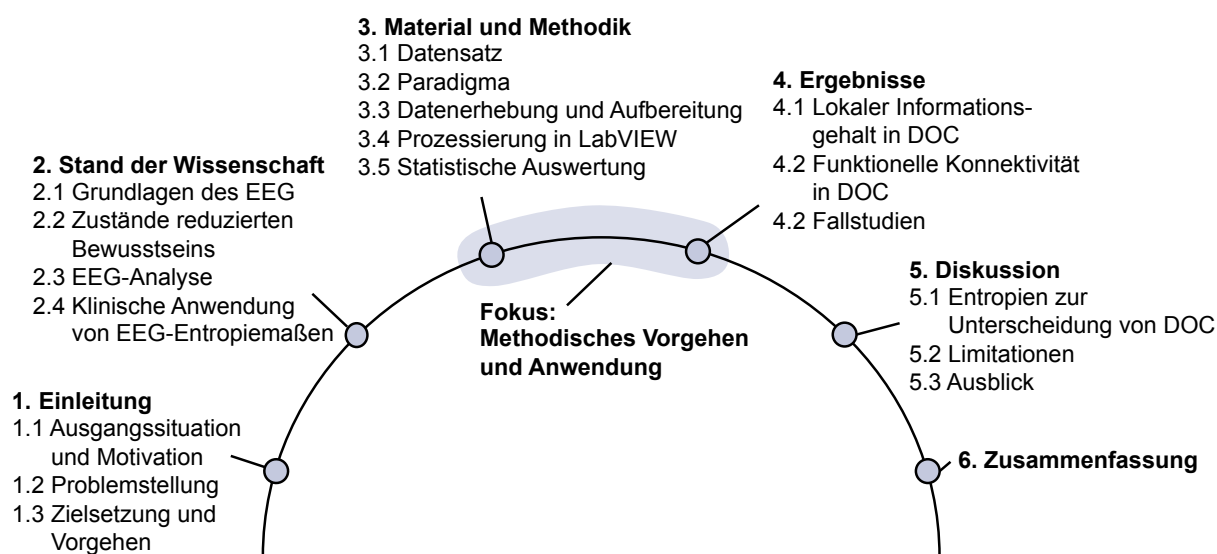


Abbildung 1: Aufbau und Fokus der Arbeit

## **2 Stand der Wissenschaft**

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den Stand der Wissenschaft in den zum Verständnis dieser Arbeit wesentlichen Themengebieten. Abschnitt 2.1 erläutert dazu die Grundlagen des Elektroenzephalogramms. In Abschnitt 2.2 werden die unterschiedlichen klinischen Zustände eines reduzierten Bewusstseins sowie deren elektrophysiologischen Besonderheiten vorgestellt. Anschließend folgt in Abschnitt 2.3 eine Vorstellung von Ansätzen der EEG-Analyse, insbesondere von Entropien, und in Abschnitt 2.4 eine Darstellung der klinischen Einsatzmöglichkeiten der Entropie-basierten EEG-Analyse.

### **2.1 Grundlagen des EEG**

Die erste Veröffentlichung einer Forschungsarbeit zum Elektroenzephalogramm (EEG) erfolgte vor fast 90 Jahren durch BERGER (1929). Seitdem spielt das EEG eine wesentliche Rolle in der Diagnostik von neurologischen Krankheiten. Ebenso hat es einen großen Stellenwert in der Erforschung der Neurophysiologie und Neuroanatomie und findet zunehmend Anwendung im klinischen Monitoring von Bewusstseinsstörungen und im Narkosemonitoring in der Anästhesiologie (THAKOR & TONG 2004). Im Folgenden werden in Abschnitt 2.1.1 die Grundlagen der Entstehung elektrischer Signale im Gehirn erörtert sowie in Abschnitt 2.1.2 das technische Vorgehen zur Ableitung eines EEG erklärt.

#### **2.1.1 Bioelektrische Entstehung**

Die Entstehungsmechanismen des EEG sind bis heute nicht vollständig geklärt. Insbesondere die Funktionsweise der subcorticalen rhythmusgebenden Strukturen ist sehr komplex und zu großen Teilen nicht verstanden. Die Aktivität der Neurone als Potentialgeneratoren und die Entstehung von messbaren Spannungen im Cortex sind hingegen zu großen Teilen erklärbar (ZSCHOCKE &

HANSEN 2012). Als Quelle der elektrischen Aktivität werden vor allem die in den oberflächlichen Schichten des Cortex vorhandenen Neurone angesehen, wobei insbesondere solche Neurone der Schicht V des Cortex das ableitbare EEG-Signal bestimmen (siehe Abbildung 2A) (THAKOR & TONG 2004).<sup>3</sup> Das EEG kann dabei als eine Superposition der postsynaptischen Potentiale der corticalen Neurone zu einem Summenpotential verstanden werden. Aufgrund der mehrheitlich im Bereich der Dendriten vorkommenden Synapsen sind die dendritischen postsynaptischen Potentiale für das EEG bestimmend (NEUNDÖRFER 2002). Elektrische Signale in Form von Aktionspotentialen im Bereich der Axone spielen keine wesentliche Rolle in der Entstehung des EEG, da ihnen vor allem transmembranöse Potentialdifferenzen zugrunde liegen und sie keine ausgedehnten elektrischen Felder bedingen (siehe Abbildung 2B) (ZSCHOCKE & HANSEN 2012).

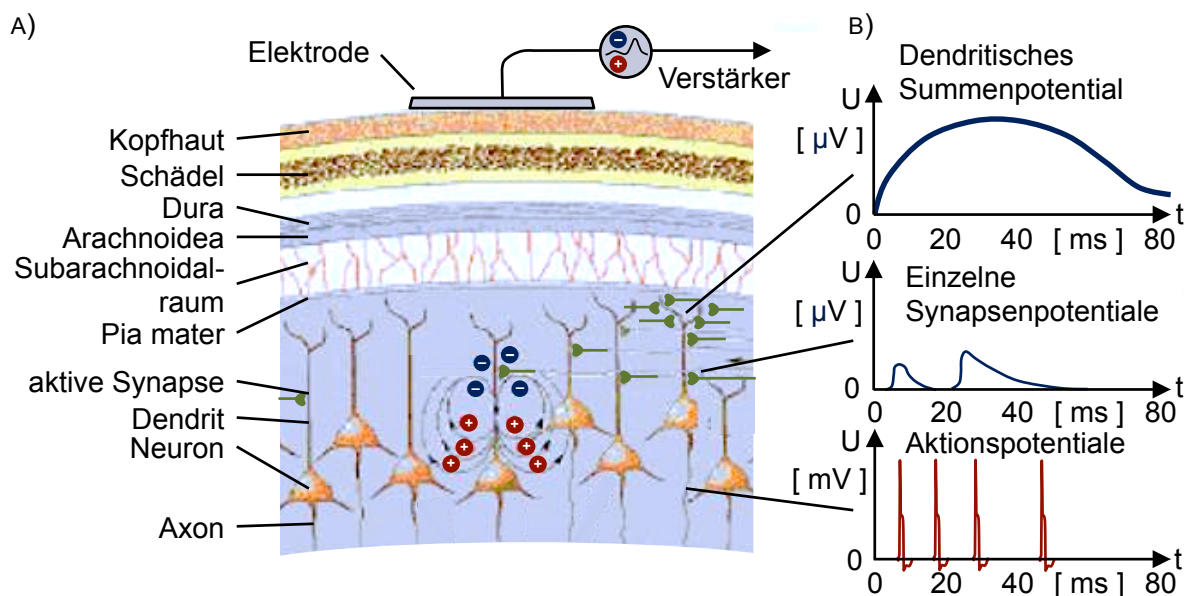


Abbildung 2: A) EEG-Entstehung durch Potentiale cortexnaher Neurone (aus BEAR ET AL. 2007, S. 587); B) Potentialunterschiede entlang eines Neurons (nach ZSCHOCKE & HANSEN 2012, S. 3)

<sup>3</sup> Auch Gliazellen besitzen eine induzierbare elektrische Aktivität, deren Einfluss auf das ableitbare EEG jedoch unklar ist (ZSCHOCKE & HANSEN 2012).

Die postsynaptischen Potentiale entstehen nach elektrochemischer Signalübertragung über eine Synapse. Je nach Neuron und Neurotransmitter erzeugen die synaptischen Reize ein exzitatorisches oder ein inhibitorisches Signal im Bereich der Postsynapse. Im Bereich der axodendritischen Synapse führt die elektrochemische Transmission des Signals im Fall von erregenden Impulsen (EPSP) zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran, beziehungsweise im Fall von inhibitorischen Impulsen (IPSP), zur Hyperpolarisation, also einer Erhöhung des Ruhepotentials der postsynaptischen Membran (NEUNDÖRFER 2002).

Die Änderung der Potentialdifferenz entsteht durch einen Ionenfluss im Bereich der postsynaptischen Membran. Da eine weitere elektrische Ausbreitung in Form eines transmembranösen Ionenflusses im Bereich des Dendrits und Somas jedoch nicht möglich ist, entsteht zwischen erregtem (bzw. inhibiertem) Dendrit und Initialsegment des Neurons ein intrazelluläres Potentialgefälle. Dementsprechend ergibt sich ein entgegengesetztes, extrazelluläres Potentialgefälle entlang des Dendrits, welches einem elektrischen Feld entspricht. Dieses Feld kann über längere Zeit bestehen, bei EPSP zwischen 5 – 10 ms, bei IPSP sogar zwischen 30 – 80 ms, und ist auch über größere Distanzen ableitbar (NEUNDÖRFER 2002). Insgesamt bedingen die Vorgänge im postsynaptischen Dendrit zwei elektrische Felder, eines das intrazellulär eine sogenannte elektrotonische Erregungsausbreitung zwischen Dendrit und Soma bedingt und eines das extrazellulär, in der Überlagerung mit Feldern gleicher Genese, als EEG abgeleitet werden kann. Abbildung 3 zeigt die Entstehung des extrazellulären elektrischen Feldes im Bereich des Dendrits und Somas, beispielhaft anhand eines EPSP, das durch eine postsynaptische Depolarisation hervorgerufen wird und seinerseits, ab dem Initialsegment des Somas, ein Aktionspotential im Axon hervorruft.

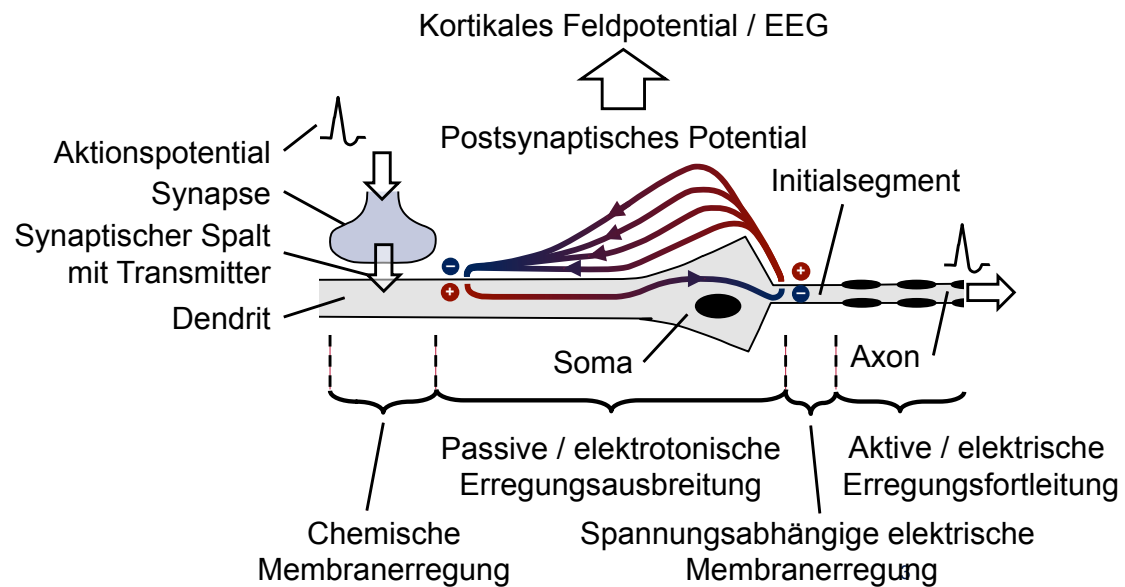


Abbildung 3: Entstehung des EEG als bioelektrisches Signal durch postsynaptische Potentiale (aus ZSCHOCKE & HANSEN 2012, S. 6)

Die an der Kopfhaut ableitbaren EEG-Signale lassen sich jedoch nicht vollständig als Überlagerung von zufällig auftretenden Potentialveränderungen einzelner Neurone erklären. Nicht zuletzt aufgrund der niedrigen Periodizität der gemessenen Potentiale scheinen subcorticale Regionen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der oftmals regelmäßigen EEG-Signale zu spielen. Der Thalamus wird dabei als die Struktur der rhythmischen Signalerzeugung angesehen, insbesondere im Alpha- und Beta-Band des EEG<sup>4</sup>, aber auch bei hoch-synchronen Entladungen während des Schlafes. Der Thalamus wiederum wird durch die Formatio reticularis und damit das gesamte Nervensystem in seiner Aktivität direkt beeinflusst (ZSCHOCKE & HANSEN 2012).

### 2.1.2 Technische Anforderungen

Die von der Kopfhaut ableitbaren Potentialschwankungen haben ihren Entstehungsort im Cortex. Potentialveränderungen tiefer gelegener Schichten

<sup>4</sup> Für spektrale Analysemethoden des EEG, siehe Abschnitt 2.3.1.1.

gelangen aufgrund der niedrigen Leitfähigkeit des Hirngewebes und der Kopfschwarte nicht bis dorthin (NEUNDÖRFER 2002). Bezüglich der räumlichen Auflösung in der Ebene der Kopfoberfläche ist vor allem die gute Leitfähigkeit des Liquors einschränkend, da es in dieser Schicht zu einem „partiellen Kurzschluss“ kommt (ZSCHOCKE & HANSEN 2012, S. 34).<sup>5</sup> Wesentliche Einflussfaktoren auf die Ableitbarkeit und Signalstärke des EEG sind nach ZSCHOCKE & HANSEN (2012), S. 44:

- Die Struktur der Neurone und deren Anordnung in der Hirnrinde
- Das Ausmaß der Synchronisierung der neuronalen Aktivität
- Die Leitfähigkeiten der unterschiedlichen Gewebsschichten
- Der Abstand der EEG-Elektrode zum Potentialgenerator

Zur Aufnahme der elektrischen Signale von der Kopfoberfläche werden Elektroden eingesetzt. Zur Minimierung des Übergangwiderstandes kommen Elektrolytgele zum Einsatz.<sup>6</sup> Die Oberflächenelektroden haben je nach Einsatz unterschiedliche Bauformen. Am häufigsten werden Napf-, Stempel-, Klammer- oder Nadelelektroden eingesetzt. Die Qualität der Elektroden und des Elektrodensitzes ist wesentlich für die Qualität des oberflächlich aufgenommenen EEG-Signals, da die elektrischen Signale in diesem Bereich besonders störanfällig sind (ZSCHOCKE & HANSEN 2012, S. 399).

Für die Darstellung der gemessenen Signale sind vornehmlich die Verschaltung der Elektroden und damit die Art der Ableitung verantwortlich. Es werden zwei grundlegende Ableitungsarten unterschieden. Zum einen die unipolare Ableitung, bei der jede Kopfhautelektrode gegenüber einer fest gewählten Referenzelektrode, häufig zentral oder am Ohr, gemessen wird. Als Abwandlung dieser Ableitungsart kann ebenfalls eine aus allen Ableitungen

---

<sup>5</sup> Die räumliche Auflösung einer Elektrode beträgt circa  $6 \text{ cm}^2$  bei einer maximalen Tiefe von einigen Millimetern (THAKOR & TONG 2004).

<sup>6</sup> Für andere Möglichkeiten der EEG-Ableitung (bspw. Subdural- und Tiefenableitungen), siehe ZSCHOCKE & HANSEN (2012), S. 231.

gemittelte Referenzableitung verwendet werden. Als zweite grundlegende Ableitungsart gibt es die bipolare Ableitung, bei der direkt die Spannungsdifferenz zwischen zwei Kopfhautelektroden gemessen wird. Wird eine Elektrodenableitung in Referenz zu den sie umgebenden Elektroden gemessen, bezeichnet man dieses Verfahren als Quellenableitung. Um daraus ein von den Nachbarelektroden möglichst unabhängiges Signal zu erhalten, müssen dabei zusätzlich die Entfernungen zwischen den gemessenen Elektroden und der zentralen Elektrode berücksichtigt werden (NEUNDÖRFER 2002).<sup>7</sup> Zur Berechnung der Entropie-Werte wurde in dieser Arbeit ein unipolarer Messaufbau mit einer kortikalen und zwei mastoidalen Referenzelektroden benutzt.

Der technische Aufbau eines EEG-Arbeitsplatzes ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt. Die mithilfe der Elektroden abgeleiteten EEG-Signale werden elektronisch verstärkt und einer, heutzutage meist digitalen, Aufnahme- und Ausgabevorrichtung zugeführt. Eine Weiterverarbeitung und zusätzliche Analysen sind aufgrund der digitalen Speicherung der Daten auch nachträglich möglich.

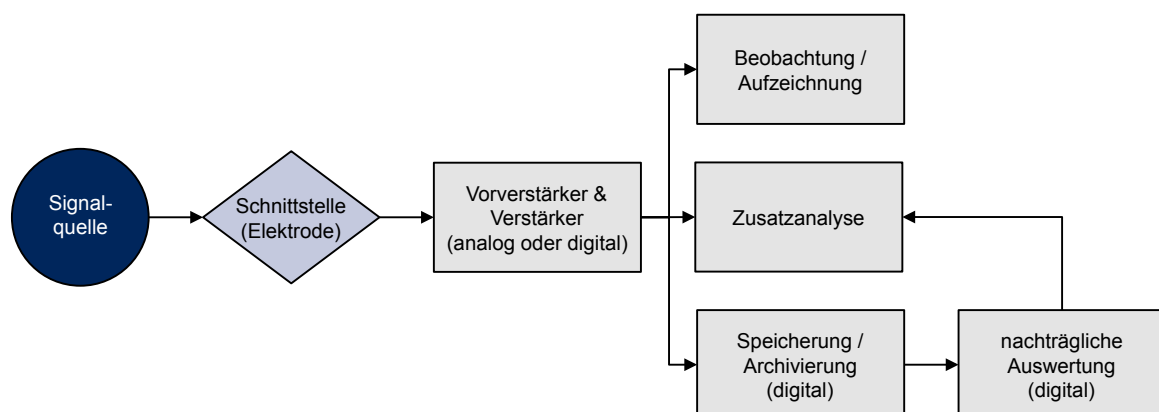


Abbildung 4: Schematischer Aufbau der technischen Komponenten zur EEG-Untersuchung (nach ZSCHÖCKE & HANSEN 2012, S. 398)

<sup>7</sup> Die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Ableitungsarten finden sich bei ZSCHÖCKE & HANSEN (2012); für eine feste Referenzelektrode auf S. 45, für eine Durchschnittsreferenz auf S. 49, für die bipolare Ableitung auf S. 52 und für die Quellenableitung auf S. 55.

## 2.2 Zustände reduzierten Bewusstseins

Pathologische Zustände eines eingeschränkten Bewusstseins werden in der wissenschaftlichen Literatur als Disorders of Consciousness (DOC) bezeichnet. Unter den häufigsten Ursachen für DOC sind Schädel-Hirn-Traumen, Hypoxien aufgrund von Kreislaufversagen und Infarkte, insbesondere auch des Hirnstamms (JENNETT & PLUM 1972). Je nach klinischer Präsentationen der DOC bestehen unterschiedliche neuroanatomische Eigenschaften des Hirschadens (vgl. LAUREYS ET AL. 2004A). Ebenso existieren je nach DOC spezifische neurophysiologische Korrelate der Schädigungen (KOBYLARZ & SCHIFF 2005). Es wird versucht die klinische Diagnostik um diese Besonderheiten der DOC-Patienten zu erweitern. Dabei werden insbesondere die funktionelle Bildgebung und das EEG, auf das sich diese Arbeit methodisch einschränkt, eingesetzt. Im Folgenden werden in Abschnitt 2.2.1 die unterschiedlichen Formen der DOC beschrieben und anschließend in Abschnitt 2.2.2 deren neurophysiologischen Besonderheiten vertieft.

### 2.2.1 Klinische Einteilung

Disorders of Consciousness umfassen das Koma, das Unresponsive Wakefulness Syndrome / den Vegetative State und den Minimally Conscious State (GIACINO ET AL. 2004). Davon deutlich abzugrenzen ist der von PLUM & POSNER im Jahr 1965 als Locked-In-Syndrom bezeichnete Zustand, welcher aufgrund einer Anarthrie und Tetraplegie der Patienten klinisch den Zuständen der DOC-Patienten ähnelt, jedoch durch ein vollständig intaktes Bewusstsein gekennzeichnet ist (GIACINO ET AL. 2002, POSNER 2007).<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> Bei Locked-In-Syndrom Patienten ist durch eine Unterbrechung der efferenten Bahnen in Höhe der Pons eine Interaktion mit der Umwelt meist nur durch Augen- und Lidbewegungen möglich. Das Bewusstsein ist nicht eingeschränkt und das EEG weist keine Besonderheiten auf (JENNETT & PLUM 1972).



Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die in den folgenden Abschnitten genauer beschriebenen Formen der DOC: dem Koma, dem MCS und dem UWS/VS mit den verbleibenden Fähigkeiten, welche sich in der klinischen Diagnostik erheben lassen. Aufgrund der klinisch ähnlichen Präsentation ist das Locked-In-Syndrom ebenfalls mitaufgeführt.

Zustand	Bewusstsein	Schlaf-Wach-Rhythmus	Motorische Funktion	Auditorische Funktion	Visuelle Funktion	Kommunikation	Emotion
Koma	○	○	Reflexe, Stellungsreflexe	○	○	○	○
UWS / VS	○	●	Reflexe, spontane Bewegungen	○	○	○	○
MCS	◐	●	Schmerzabwehr, Zielbewegungen, Automatismen	◐	◐	Stimmgebung, Gestikulieren	◐
Locked-In	●	●	Tetraplegie	●	●	Augenbewegungen	●
● vorhanden ◐ teilweise vorhanden ○ nicht vorhanden							

Tabelle 1: Klinische Unterscheidbarkeit der Zustände Koma, UWS/VS, MCS und Locked-In Syndrom (nach GIACINO ET AL. 2002, S. 350)

### 2.2.1.1 Koma

Das Koma<sup>9</sup> bezeichnet die schwerste Form einer Bewusstseinsstörung. Komatöse Patienten zeigen einen vollständigen Ausfall der zentralnervösen

<sup>9</sup> Aus dem Griechischen: „tiefer Schlaf“.

Erregbarkeit. Gleichzeitig bestehen keinerlei Anzeichen einer bewussten Empfindung oder spontanen Motorik. Auch die Fähigkeit des Augenöffnens ist im Koma erloschen (POSNER 2007). Als funktionelles neurologisches Korrelat besteht meist eine Schädigung thalamo-corticaler Verbindungen aufgrund einer direkten Schädigung oder durch Läsionen der aktivierenden Funktion der Formatio reticularis, welche indirekt zu einer Dysfunktion der thalamo-corticalen Verbindungen führt (TONONI & KOCH 2008).

Wird ein initiales Hirntrauma mit dem Eintritt ins Koma überlebt, erfolgt entweder ein graduelles Erwachen mit Wiedererlangen des Bewusstseins oder ein Übergang in den persistierenden vegetativen Zustand (PVS) (TONONI & KOCH 2008). Ein dauerhaftes Koma ist bei vegetativ stabilen Patienten selten (LAUREYS ET AL. 2004A).

### **2.2.1.2 Unresponsive Wakefulness Syndrome / Vegetative State**

Der Vegetative State (VS) wurde durch JENNETT & PLUM (1972) zunächst ausschließlich klinisch als ein Zustand reduzierten Bewusstseins definiert, in welchem ein Patient während der klinischen Diagnosestellung keine Hinweise auf eine Funktion des Cortex zeigt. Somit fehlen, ähnlich wie beim Koma, jegliche adaptive Antworten auf Reize aus der Umgebung und Anzeichen für ein funktionierendes Bewusstsein (GIACINO ET AL. 2002). Motorische Bewegungen sind zwar möglich, finden jedoch nur auf spinaler Ebene statt und sind nicht koordiniert (JENNETT & PLUM 1972). Der VS unterscheidet sich vom Koma durch eine erhaltene Fähigkeiten des spontanen Erwachens, beispielsweise in den Formen des Augenöffnens und eines bestehenden Schlaf-Wach-Rhythmus (JENNETT & PLUM 1972).

In der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass Patienten des VS sowohl in einen MCS als auch in einen PVS übergehen können (LAUREYS ET AL. 2004A). Da ein VS, bei einer Dauer von über einem Monat, in den meisten Fällen nicht in eine

Phase der Rekonvaleszenz führt, wird ab diesem Zeitpunkt der Zustand des Patienten als PVS bezeichnet (JENNETT 2002). Patienten im VS, die früh nach einem Hirntrauma Anzeichen eines wiederkehrenden Bewusstseins zeigen, haben meist eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit späteren Zeichen der Erholung (JENNETT & PLUM 1972).

In einer aktuellen Definition von LAUREYS ET AL. (2010) wurde der VS aufgrund negativer Konnotationen des Ausdrucks „Vegetative“ zum Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS) umbenannt. Als Wachheit wird dabei die Fähigkeit des spontanen Augenöffnens gewertet (LAUREYS ET AL. 2010).

### **2.2.1.3 Minimally Conscious State**

Patienten des Minimally Conscious State (MCS) stellen eine weitere Untergruppe der schwer hirngeschädigten Patienten dar, welche nicht die Diagnosekriterien des Komas und / oder des UWS/VS erfüllen. In einem Review Artikel von GIACINO ET AL. (2002) wurde eine allgemein akzeptierte Definition des MCS aufgestellt. Dabei wird der MCS als ein Zustand mit minimalem aber definitivem Nachweis von Verhaltensweisen beschrieben, die auf eine Wahrnehmung des Selbst und / oder der Umgebung rückschließen lassen.

Die gezeigten Hinweise des teilweise erhaltenen Bewusstseins müssen nicht konsistent sein, im Sinne eines dauerhaften Vorhandenseins. Sie müssen jedoch in dem Maße reproduzierbar sein, als dass sie eine eindeutige Unterscheidung von spontanen Bewegungen im Rahmen von Reflexen zulassen (GIACINO ET AL. 2002). Eine fundierte und objektive Diagnose wird durch die häufige zeitliche Fluktuation dieser Zeichen minimalen Bewusstseins bei MCS-Patienten jedoch zusätzlich erschwert. Der klinischen Erfahrung des Untersuchers kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu.

Der MCS kann als eine transiente Phase im Prozess einer Krankheitsprogression oder einer Krankheitsbesserung durchlaufen werden. Ebenso kann er als Dauerzustand für lange Zeit bestehen (GIACINO ET AL. 2002). Gerade im initialen Stadium einer Hirnschädigung zeigen MCS-Patienten eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einem UWS/VS (GIACINO & KALMAR 1997).

### **2.2.2 Neurophysiologische Korrelate**

Patienten im UWS/VS und MCS zeigen Besonderheiten in ihrer Neurophysiologie. KOBYLARZ & SCHIFF (2005) geben eine Übersicht über die neurophysiologischen Korrelate von UWS/VS- und MCS-Patienten anhand von EEG-Untersuchungen und funktioneller Bildgebung. Im Folgenden werden diese Besonderheiten mit Fokus auf dem EEG erläutert und um weitere Studienergebnisse ergänzt.

Hinsichtlich der EEG-Muster zeigen sich bei UWS/VS-Patienten Verlangsamungen in einigen Frequenzbereichen bis hin zu isoelektrischen Ableitungen (HANSOTIA 1985). Der Schlaf-Wach Rhythmus ist im EEG, analog zur klinischen Präsentation, nahezu vollständig aufgehoben (ISONO ET AL. 2002). Die für ein Schlaf-EEG typischen Befunde des REM-Schlafs mit Schlafspindeln und Vertex-Wellen fehlen bei UWS/VS-Patienten vollständig (KOBYLARZ & SCHIFF 2005). Auch evozierte Potentiale können bei UWS/VS-Patienten verändert sein: beispielsweise verlangsamt, gemindert oder vollständig absent sein. Dies gilt sowohl für auditorisch als auch für somatosensorisch evozierte Potentiale. Teilweise konnten jedoch auch normale Reaktionen auf evozierte Potentiale bei UWS/VS-Patienten festgestellt werden (HANSOTIA 1985, ISONO ET AL. 2002). Insbesondere konnte gezeigt werden, dass auch UWS/VS-Patienten bezüglich emotional relevanter auditorischer Stimuli, beispielsweise des eigenen Namens, eine stimulusabhängige P300-Komponente besitzen (PERRIN ET AL. 2006). Aufgrund der Heterogenität der Beobachtungen bei UWS/VS-

Patienten muss der diagnostische Wert qualitativer EEG-Analysen jedoch insgesamt kritisch betrachtet werden (KULKARNI ET AL. 2007).

Bei MCS-Patienten zeigt das Wach-EEG je nach Schädigungsursache diffuse oder im Bereich der Schädigungslokalisation fokale Auffälligkeiten, insbesondere abnormale Verlangsamungen in den Theta- und Deltabändern und eine durchgehend verstärkte Desorganisation (BOLY ET AL. 2004). Das Schlaf-EEG zeigt ebenfalls polymorphe Verlangsamungen und gedämpfte sowie seltenere Schlafspindeln (KOBYLARZ & SCHIFF 2005). Ähnlich wie gesunde Probanden zeigen MCS-Patienten bei auditorischer Stimulation mit dem eigenen Namen eine typische P300-Komponente, welches als Anzeichen einer erhaltenen Sprachverarbeitung gewertet wird (PERRIN ET AL. 2006).

Auch in der Betrachtung der corticalen Konnektivität, anhand von Phasen- und Amplitudenkohärenz zwischen Elektrodenpaaren, bestehen bei den Patientengruppen Unterschiede. MCS-Patienten zeigen dabei in mehreren Frequenzbändern stärkere Konnektivitäten als UWS/VS-Patienten, was für einen teilweise erhaltenen cortico-corticalen Informationsfluss spricht (LEHEMBRE ET AL. 2012). Insgesamt scheint die Kohärenz des EEG mit der Schädigungslokalisation zusammenzuhängen. Es konnte gezeigt werden, dass bei einseitiger Schädigung eines UWS/VS-Patienten eine deutlich reduzierte Kohärenz zwischen den Elektroden der geschädigten Hemisphäre vorliegt, wohingegen die Frequenzspektren sich zwischen den Hemisphären kaum unterscheiden (DAVEY ET AL. 2000). Ähnliche Ergebnisse konnten für einen MCS-Patienten erhoben werden (KOBYLARZ & SCHIFF 2005). In der Betrachtung der Kohärenz unter auditorischer Stimulation zeigten BOLY ET AL. (2011) eine eingeschränkte fronto-temporale Konnektivität bei UWS/VS-Patienten, was vermuten lässt, dass bei UWS/VS-Patienten die corticale Integration im Gegensatz zu MCS-Patienten eingeschränkt ist.

Als weiteres wesentliches Instrument in der Diagnostik von DOC wird die funktionelle Bildgebung eingesetzt. Hinsichtlich des Glucosemetabolismus in Ruhe konnte mittels Fluordesoxyglucose (FDG) - Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine signifikante Reduktion der Stoffwechselaktivität bei UWS/VS-Patienten auf globaler und lokaler Ebene gezeigt werden (TOMMASINO ET AL. 1995, RUDOLF ET AL. 1999). Trotz schwerer Hirnschädigung können jedoch auch bei UWS/VS-Patienten lokalisiert Regionen mit nahezu normaler Stoffwechselaktivität im FDG-PET identifiziert werden (SCHIFF ET AL. 2002).

Unter somatosensorischer Reizung zeigen UWS/VS-Patienten in <sup>15</sup>O-PET-Untersuchungen<sup>10</sup> ebenfalls eine signifikant geringere Aktivierung, insbesondere in den corticalen Sekundärfeldern (LAUREYS ET AL. 2002B). Eine ähnliche bildgebende Untersuchung unter auditorischer Stimulation zeigte eine deutlich verminderte Aktivierung in den auditorischen Assoziationsfeldern, was als eine mögliche Ursache für die ausbleibende bewusste Verarbeitung angesehen werden kann (LAUREYS ET AL. 2000, BOLY ET AL. 2004).

MCS-Patienten zeigen in quantitativen FDG-PET-Untersuchungen einen um circa 50 % reduzierten Glucose-Metabolismus im Vergleich zu gesunden Probanden (KOBYLARZ & SCHIFF 2005). Unter auditorischer Reizung zeigen MCS-Patienten in der <sup>15</sup>O-PET-Bildgebung im Vergleich zu gesunden Kontrollen hingegen unauffällige Reizantworten und eine gleiche Aktivierung von corticalen Arealen höherer Funktion, im Gegensatz zu UWS/VS-Patienten, bei denen die Aktivierung auf primär auditorische Bereiche des Cortex beschränkt ist (BOLY ET AL. 2004). Weiterhin ähneln die Reizantworten auf emotional relevante und nicht relevante auditorische Stimuli bei einigen MCS-Patienten den Reizantworten von Kontrollen (LAUREYS ET AL. 2004B).

---

<sup>10</sup> Bei <sup>15</sup>O handelt es sich um ein instabiles, radioaktives Sauerstoffisotop, welches in der PET-Diagnostik eingesetzt wird.

## 2.3 EEG-Analyse

Das Ziel der EEG-Analyse ist es, aus den, durch die Ableitung der Hirnströme, gewonnenen Daten, eine Aussage über den Funktionszustand des Gehirns zu treffen. Dabei kann das EEG auf unterschiedliche Weise analysiert werden. Die qualitative EEG-Analyse basiert auf einer visuellen Beurteilung der Zeitreihen hinsichtlich ihres Amplitudenverhaltens und der dominierenden Frequenzen. Kritisch anzusehen sind bei dieser Art der Analyse der hohe Arbeitsaufwand sowie die Abhängigkeit der Untersuchung von der Erfahrung des Untersuchers und damit die Fehleranfälligkeit. Eine Objektivierung der EEG-Analyse kann durch quantitative Methoden, als sogenanntes quantitatives EEG (qEEG), erreicht werden. Abschnitt 2.3.1 gibt eine Übersicht über klassische und moderne Methoden der qEEG-Analyse. Weiterhin können die Methoden der qEEG-Analyse in lineare und nichtlineare Ansätze unterteilt werden, die in entsprechenden Unterabschnitten erläutert werden (THAKOR & TONG 2004).<sup>11</sup> Zu den nichtlinearen Ansätzen zählen unter anderem die Entropieparameter, welche in dieser Arbeit zur EEG-Analyse genutzt wurden (JORDAN ET AL. 2008). Die Entropieparameter werden ausführlich in Abschnitt 2.3.2 erläutert mit einer Fokussierung auf die in dieser Arbeit angewendete Permutationsentropie (PeEn) (BANDT & POMPE 2002) und Symbolische Transfer Entropie (STEn) (STANIEK & LEHNERTZ 2008).

### 2.3.1 Methoden der quantitativen EEG-Analyse

Klassische lineare qEEG-Parameter, wie beispielsweise spektrale Leistungsindikatoren, sind hilfreich, um Aussagen über den Bewusstseinszustand, die Aktivität und gegebenenfalls Pathologien des Gehirns eines Menschen zu treffen. Bei den klassischen Methoden liegt der qEEG-Analyse das Verständnis eines linearen Systems in der EEG-Entstehung

---

<sup>11</sup> Weitere moderne Methoden der EEG-Analyse umfassen die Kombination des EEG mit anderen, insbesondere bildgebenden Modalitäten (z.B.: fMRT, PET). Wesentlicher Vorteil dabei ist es, die Defizite in der räumlichen Auflösung des EEG zu überkommen (THAKOR & TONG 2004).

zugrunde, in dem einzelne Komponenten additiv aufeinander wirken, wodurch eine Aufteilung des EEG in einzelne Komponenten, meist harmonische Schwingungen, zulässig wird. Diese linearen Ansätze der qEEG-Analyse werden in Abschnitt 2.3.1.1 erläutert.

Dem heutigen Verständnis des Gehirns, als dem EEG-generierenden System, entspricht die Betrachtung eines nichtlinearen Systems. In der modernen nichtlinearen qEEG-Analyse wird daher das EEG, bei einer unbekanntem Dynamik des generierenden Systems, als „Informationsträger des Systemzustandes des Cortex“ (JORDAN 2010, S. 9) verstanden und mit Methoden, die teilweise aus der Informationstheorie stammen, analysiert. Entsprechende nichtlineare Ansätze wurden bereits erfolgreich in der Diagnostik von DOC-Patienten angewendet (GOSSERIES ET AL. 2011, KING ET AL. 2013). Sie werden in Abschnitt 2.3.1.2 besprochen.<sup>12</sup>

### **2.3.1.1 Lineare Methoden**

Bei den linearen Methoden der qEEG-Analyse lassen sich eine Betrachtung der Zeitreihen des EEG im Zeitbereich, sowie, nach der Überführung der Zeitreihen in den Frequenzbereich, eine Betrachtung spektraler Kennwerte unterscheiden. Als grundlegende Annahme beider Betrachtungen wird das EEG in der linearen Analyse als Prozess mit stationärer und linearer Dynamik verstanden. Daraus folgt unmittelbar die Annahme, dass sich das EEG als Summation der verschiedenen Einflüsse der erzeugenden Systeme abbilden lässt (THAKOR & TONG 2004).

Im Zeitbereich erfolgt die Analyse des EEG mit parametrischen Ansätzen, in einem induktiven Vorgehen über eine Rekonstruktion des Zeitverlaufes. Meist werden dazu sinusoidale Funktionen angenommen und überlagert. Dazu kann

---

<sup>12</sup> Entropien gehören zu den nichtlinearen Methoden der qEEG-Analyse, werden jedoch aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für diese Arbeit gesondert in Abschnitt 2.3.2 besprochen.



die Fourier-Analyse genutzt werden, die ebenfalls die Grundlage für die spektrale Betrachtung darstellt. Der Zustand des Gehirns wird in diesem Fall über die verwendeten Parameter der Rekonstruktion modelliert. Nicht-parametrische Ansätze betrachten hingegen die Zeitreihenverläufe des EEG direkt. Dazu zählen Betrachtungen der Amplitudenverläufe oder der Leistung des Signals anhand des Amplitudenspektrums (THAKOR & TONG 2004).

Neben der Analyse von EEG-Zeitreihen ist eine Betrachtung der Frequenzen und des Frequenzspektrums eine wesentliche Anwendung in der linearen qEEG-Analyse. Häufig erfolgt dazu die Aufteilung des EEG in unabhängige Frequenzbänder mit den folgenden Spektren (THAKOR & TONG 2004, S. 463):

- Delta: 0,5 Hz – 4,0 Hz
- Theta: 4,0 Hz – 8,0 Hz
- Alpha: 8,0 Hz – 12,0 Hz
- Beta: 12,0 Hz – 30,0 Hz
- Gamma: > 30 Hz

Nach einer Fourier-Transformation des Zeitsignals ist ebenfalls eine quantitative Analyse im Frequenzbereich möglich. Abbildung 5 zeigt eine native EEG-Sequenz und eine entsprechende Darstellung des Frequenzspektrums nach Übertragung des Zeitsignals in den Frequenzbereich.

Als EEG-Parameter ist neben dem Frequenzspektrum häufig auch das Phasenspektrum Gegenstand der Betrachtung. Weitere spektrale Kennwerte sind beispielsweise das Leistungsspektrum und die Leistungsspektrumsdichte sowie die mediane Frequenz, die Peak-Frequenz, die Eckfrequenz oder die Weighted Spectral Median Frequency (JORDAN ET AL. 2007).

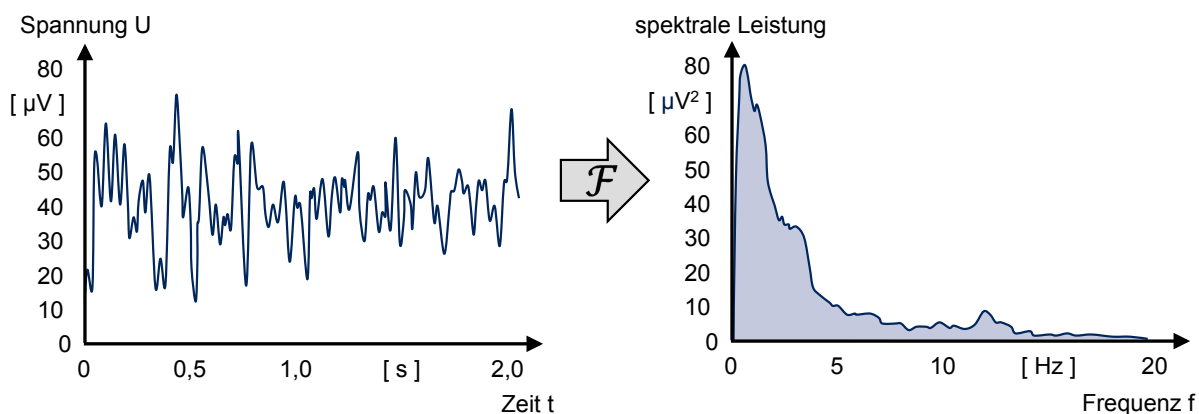


Abbildung 5: EEG-Zeitreihe und Leistungsspektrum des EEG nach Fourier-Transformation (nach THAKOR & TONG 2004, S. 462)

### 2.3.1.2 Nichtlineare Methoden

Nichtlineare Methoden der EEG-Analyse versuchen dem Entstehungsprozess des EEG besser gerecht zu werden, welcher auf zellulärer Ebene<sup>13</sup> und auch auf höherer Ebene, durch die Beteiligung einer Vielzahl an verschalteter Neurone und unterschiedlicher Zellverbände, keine Linearität aufweist (THAKOR & TONG 2004). Zwar scheint die dem EEG zugrunde liegende Dynamik deterministische Eigenschaften zu besitzen, jedoch legen einzelne experimentelle Studien und theoretische Überlegungen nahe, dass das EEG in Ausnahmefällen auch chaotische<sup>14</sup> (KORN & FAURE 2003) und im Grenzfall unendlicher Dimension sogar stochastische<sup>15</sup> Eigenschaften aufweist (JORDAN 2010). Zusätzlich besitzt das EEG nicht-stationäre Eigenschaften, die in abhängig der Zeit, des Zustandes des Gehirns und dem Ort der Ableitung bestehen (ZSCHOCKE & HANSEN 2012). Folglich sind Parameter, die eine Linearität und Stationarität des EEG zugrunde legen, in der Analyse des Systems beschränkt.

<sup>13</sup> Bereits einzelne Neurone verhalten sich nichtlinear in ihrer elektrischen Aktivität (FELL ET AL. 1996).

<sup>14</sup> Deterministisch, aber mit hoher Empfindlichkeit gegenüber den Anfangsbedingungen (FAURE & KORN 2001).

<sup>15</sup> Gleichbedeutend mit nicht-deterministisch (FAURE & KORN 2001).

Die Grundidee der nichtlinearen Methoden besteht in der Analyse des Signals als Ganzes über eine Rekonstruktion des gemessenen Signals im Phasenraum (FAURE & KORN 2001, JORDAN 2010, ZSCHOCKE & HANSEN 2012). Der Phasenraum wird durch die Zustandsvariablen des Systems aufgespannt und enthält alle möglichen Zustände des Systems. Zur Konstruktion eines unbekanntem Phasenraums können Messungen des Systemzustandes vorgenommen werden, welche jeweils einem Zustandsvektor entsprechen. In der zeitlichen Folge beschreiben die Zustandsvektoren aller Messungen eine Trajektorie im Phasenraum, die wiederum der zeitlichen Veränderung des Systems entspricht. Bei einem hochdimensional generierten Signal, das das EEG aufgrund seiner Entstehung durch eine Vielzahl beteiligter Systemkomponenten darstellt, ist die Konstruktion des Phasenraums praktisch nur in reduzierter Dimension möglich (FAURE & KORN 2001). Der so gebildete, rekonstruierte Raum mit niedrigerer Dimension wird als Attraktor bezeichnet und beschreibt die Untermenge des Phasenraumes, in den alle Trajektorien des Systems im zeitlichen Verlauf konvergieren (JORDAN 2010). Er entspricht dabei unverändert der Topologie der Trajektorien im Phasenraum. Nach TAKENS (1981) kann aus der Kenntnis einer einzigen, d.h. eindimensionalen Observablen des Systems ein Rückschluss auf den Attraktor des Systems gezogen werden. Aus der Betrachtung des Attraktors wiederum lassen sich schlussendlich Aussagen über Merkmale des Systems, beispielsweise des Gehirns treffen, die durch eine klassische EEG-Analyse nicht offenbar werden. Ein Rückschluss auf die Dynamik des der EEG-Entstehung zugrunde liegenden Systems, also dem Gehirn, kann aus diesem Vorgehen hingegen nicht oder nur begrenzt gewonnen werden (JORDAN 2010).

Die Konstruktion des Attraktors erfolgt in einem Raum der Dimension  $n$ , welche auch als Einbettungsdimension bezeichnet wird. Dazu werden eine oder mehrere Observablen des Systems  $n$ -fach in geeigneten Abständen mit der Zeitverzögerung  $\tau$  gemessen (ZSCHOCKE & HANSEN 2012). Für jeden Zeitpunkt

ergibt sich aus diesen Messungen ein Vektor im rekonstruierten Phasenraum, wobei die Gesamtmenge aller Messungen den Attraktor beschreibt. Die Wahl der Einbettungsdimension  $n$  und der Zeitverzögerung  $\tau$  hat direkte Auswirkungen auf die Geometrie des Attraktors und muss somit entsprechend der Dynamik des Systems gewählt werden.<sup>16</sup>

Zur Beschreibung von Merkmalen des Systems, beziehungsweise des EEG, anhand der im rekonstruierten Phasenraum abgebildeten Geometrie des Attraktors existieren unterschiedliche Kennwerte. Dazu zählen unter anderem Dimensionen, welche die Anzahl möglicher Systemzustände quantifizieren, Ljapunow-Exponenten, welche die Stabilität des Systems in Abhängigkeit der Anfangsbedingungen beziffern, sowie Entropien, welche Aussagen über die Vorhersagbarkeit des Systems ermöglichen (ZSCHOCKE & HANSEN 2012). Im Folgenden wird entsprechend dem Fokus dieser Arbeit ausschließlich auf Entropien weiter eingegangen.

### 2.3.2 Entropien

In der Thermodynamik reiner Stoffe bezeichnet die Entropie eine einem beliebigen System zugehörige Zustandsgröße, welche energetisch gleichwertige Zustände des Systems und deren Überführbarkeit ineinander quantifiziert (BAEHR 2005, S. 126). In Analogie dazu bezeichnet die Entropie im informationstheoretischen Verständnis die möglichen Zustände bzw. die Komplexität einer Signalfolge und damit den Informationsgehalt der Signalfolge (SHANNON 1948).

Es gibt eine Vielzahl an Entropie-Maßen<sup>17</sup>, denen allen ein ähnliches Prinzip zur Quantifizierung der Komplexität einer gegebenen Signalfolge zugrunde liegt. In

---

<sup>16</sup> Hinweise zur Wahl der Einbettungsdimension  $n$  und Zeitverzögerung  $\tau$ , siehe JORDAN (2010), S. 38.

<sup>17</sup> Beispielsweise die Approximate-Entropie (BRUHN ET AL. 2000), die Shannon-Entropie (BRUHN ET AL. 2001), die Permutationsentropie (BANDT & POMPE 2002) oder die spektrale Entropie (INOUE ET AL. 1991).

der Regel gilt, dass stochastische Signalfolgen höhere und umgekehrt, deterministische Signalfolgen niedrigere Entropie-Werte besitzen (INOUE ET AL. 1991). Für das EEG bedeutet dies, dass reguläre EEG-Zeitreihen, beispielsweise während des tiefen NREM-Schlafes oder unter Anästhesie geringere Entropie-Werte aufweisen (ALKIRE ET AL. 2008, JORDAN ET AL. 2013B). Umgekehrt kommt es unter Stimulation, beispielsweise somatosensorischer Reizung, zu einer Zunahme der Entropie (THOMEER ET AL. 1994, WHEELER ET AL. 2005). Ursächlich dafür scheinen Veränderungen in der neuronalen Informationsverarbeitung zu sein, die während einer Stimulation komplexere EEG-Zeitreihen mit einem entsprechend höheren Informationsgehalt hervorrufen als im Vergleich zu EEG-Zeitreihen eines ruhenden Gehirns, das keine sensorischen Einflüsse verarbeitet.

Die Entropie stellt, im informationstheoretischen Verständnis, den Informationsgehalt eines Signals dar. Das grundlegende Verständnis des Informationsgehaltes eines Signals besteht darin, aus den Auftrittswahrscheinlichkeiten der Signale in einer Signalfolge, die Auftrittswahrscheinlichkeit zukünftiger Signale zu bestimmen (BANDT & POMPE 2002). Somit haben auch beim Informationsgehalt deterministische Signalfolgen einen geringen Informationsgehalt als stochastische Signalfolgen (JORDAN 2010). Der Informationsgehalt  $I$  eines Signals beziehungsweise eines Wertes  $x_i$  in einer Signalfolge ist definiert als negativer Logarithmus<sup>18</sup> der Auftrittswahrscheinlichkeit

$$I_{(p_x)} = \log_a \left( \frac{1}{p_x} \right) = -\log_a(p_x) \quad (1)$$

wobei  $p_{x_i}$  die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Wertes in der Signalfolge angibt. Seltene Werte  $x_i$  haben dementsprechend einen größeren Informationsgehalt, häufige Werte  $x_i$  haben einen niedrigeren Informationsgehalt.

---

<sup>18</sup> Die Basis  $a$  des Logarithmus ist häufig 2, womit die Auftrittswahrscheinlichkeit in bit angegeben ist.

Die ursprüngliche Konzeption der Entropie in der Informationstheorie geht auf SHANNON (1948) zurück. Die Entropie  $H$  ist dabei definiert als die Summe der Erwartungswerte des Informationsgehaltes aller Werte in der Signalfolge. Mathematisch ergibt sie sich aus der Summe aller Produkte der Auftrittswahrscheinlichkeit jedes Wertes multipliziert mit dem negativen Logarithmus dessen Auftrittswahrscheinlichkeit.

$$H = \sum_{i=1}^m p_{x_i} \cdot I_{(p_{x_i})} = - \sum_{i=1}^m p_{x_i} \cdot \log_a(p_{x_i}) \quad (2)$$

Eine Schwierigkeit bei der Berechnung der Entropie ergibt sich durch die Unklarheit der Entstehung einer willkürlichen, unbekanntenen Signalfolge. Um eine fundierte Aussage über die Auftrittswahrscheinlichkeiten einzelner Werte in der Signalfolge zu treffen, muss der betrachtete Abschnitt der Signalfolge repräsentativ sein, d.h. der Messabschnitt muss ausreichend lang sein und jeder Wert ausreichend häufig vorkommen. Nimmt eine Signalfolge in ihrem Zeitverlauf unendlich viele unterschiedliche Werte an, ist zur Bestimmung der Auftrittswahrscheinlichkeiten der Werte in einem Wertebereich eine Unterteilung des Wertespektrums in endliche Abschnitte unerlässlich (PINCUS ET AL. 1991). Diese Unterteilung hat einen Einfluss auf die berechnete Entropie, ist jedoch willkürlich.

Die in den folgenden Abschnitten vorgestellte Permutationsentropie und Symbolische Transfer Entropie umgehen diese teilweise willkürliche Unterteilung einer Signalfolge durch eine automatische Partitionierung und Zusammenfassung der Signalwerte mittels einer Überführung der Werte in wiederkehrende Symbole (BANDT & POMPE 2002).

### 2.3.2.1 Permutationsentropie

Die Permutationsentropie (PeEn) wurde von BANDT & POMPE (2002) als ein univariater, nichtlinearer Parameter zur Beschreibung der Komplexität, das heißt des Informationsgehaltes in Zeitreihen mit unterschiedlicher Dynamik eingeführt. Die PeEn basiert auf einer Betrachtung von Wertegruppen in einer Signalfolge, die entsprechend der Rangfolge ihrer Werte in Form von Symbolen der Einbettungsdimension  $n$ <sup>19</sup> dargestellt werden. Die PeEn quantifiziert die Komplexität einer betrachteten Zeitreihe  $\{x_t\} = (x_0, \dots, x_{N-1})$  der Länge  $N$  entsprechend der Entropie-Definition (siehe Formel 2) anhand der Auftretswahrscheinlichkeiten dieser symbolisierten Ordnungsmuster (JORDAN 2010). Abbildung 6 zeigt den visualisierten Berechnungsalgorithmus der PeEn.

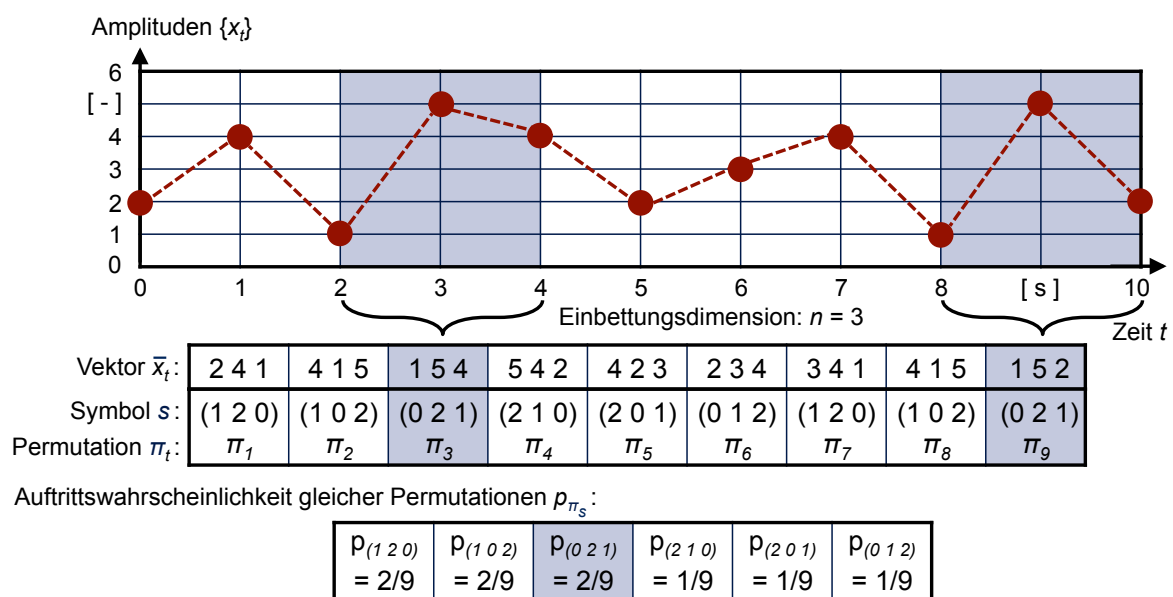


Abbildung 6: Berechnungskonzept der Permutationsentropie (PeEn) mit dem beispielhaften Symbol  $\pi_s = (0\ 2\ 1)$

(in Anlehnung an JORDAN ET AL. 2013A, S. 1034)

<sup>19</sup> Die Einbettungsdimension  $n$  bezieht die Dimension des Vektorraums zur Rekonstruktion des Attraktors eines unbekanntes dynamischen Systems (vgl. Abschnitt 2.3.1.2). Bei der Berechnung der PeEn entspricht die Einbettungsdimension  $n$  der Anzahl an (benachbarten) Werten in der Zeitreihe  $\{x_t\}$ , die zur Generierung eines Symbols  $\pi_s$  genutzt werden.  $n$  ist damit gleichbedeutend mit der Dimension des Teilvektors  $\bar{x}_t$ .

Durch die Symbolisierung vermeidet die PeEn eine metrische Betrachtung der Signalwerte und basiert auf einer Analyse der Ordnungsmuster innerhalb der Signalfolge. Eine Permutation  $\pi_t$  der Länge  $n$  ist dabei über das Symbol seiner ordinal geordneten Werte definiert als

$$\pi_n(t) = (\text{rang}(x_t), \dots, \text{rang}(x_{t+n-1})) \quad (3)$$

Wobei  $\text{rang}(x_t)$  die Rangordnung des Signalwertes  $x_t$  innerhalb des Teilvektors  $\bar{x}_t = (x_t, \dots, x_{t+n-1})$  der Permutation  $\pi_n(t)$  für alle  $t \in \{0, \dots, N - n\}$  bezeichnet. Den  $n!$  unterschiedlichen Permutationen, die sich bei einer Einbettungsdimension  $n$  ergeben, lassen sich durch Betrachtung des gesamten Signals unterschiedliche Auftrittswahrscheinlichkeiten zuordnen. Die relative Auftrittshäufigkeit einer spezifischen Permutation  $\pi_s$  ist definiert als

$$p(\pi_s) = \frac{\#\{t | 0 \leq t \leq N - n, (x_t, \dots, x_{t+n-1}) \text{ des Types } \pi_s\}}{N - n + 1} \quad (4)$$

Wobei der Zähler die Anzahl des Auftretens der spezifischen Permutation  $\pi_s$  eines Symbols  $s$  im Signal beziffert und der Nenner die Anzahl aller Permutationen  $\pi_t$  im Signal angibt. PeEn ist anschließend analog zur Shannon-Entropie definiert als

$$PeEn = - \sum p(\pi_s) \cdot \log(p(\pi_s)) \quad (5)$$

Die Summe läuft dabei über alle unterschiedlichen Permutationen  $\pi_s$  der Einbettungsdimension  $n$ , also insgesamt über die  $n!$  möglichen Permutationen.

Die PeEn ist aufgrund der Symbolisierung eine robuste Größe, welche sehr nützlich ist in der Anwendung auf experimentelle Daten unter der Präsenz von dynamischen Störeinflüssen. Weitere Vorteile der PeEn sind die Einfachheit des Ansatzes und die schnelle Berechenbarkeit (BANDT & POMPE 2002).

Die PeEn wurde in dieser Arbeit als Surrogatparameter der lokalen Aktivität, beziehungsweise der lokalen "Informationsverarbeitung", eingesetzt.



### 2.3.2.2 Symbolische Transfer Entropie

Die Symbolische Transfer Entropie (STEn) ist ein von STANIEK & LEHNERTZ (2008) entwickelter multivariater Parameter, der ähnlich wie die PeEn zur Analyse von Zeitreihen aus experimentellen Daten angewendet werden kann. Die STEn quantifiziert die Richtung des Informationsaustausches zwischen zwei Systemen, durch den Vergleich der symbolisierten Amplitudenverläufe des Signals  $\{x_t\}$  (Zeitreihe der Länge  $N$ ) aus dem System  $X$  und des Signals  $\{y_t\}$  (Zeitreihe der Länge  $N$ ) aus dem System  $Y$ . Abbildung 7 zeigt den visualisierten Berechnungsalgorithmus der STEn.

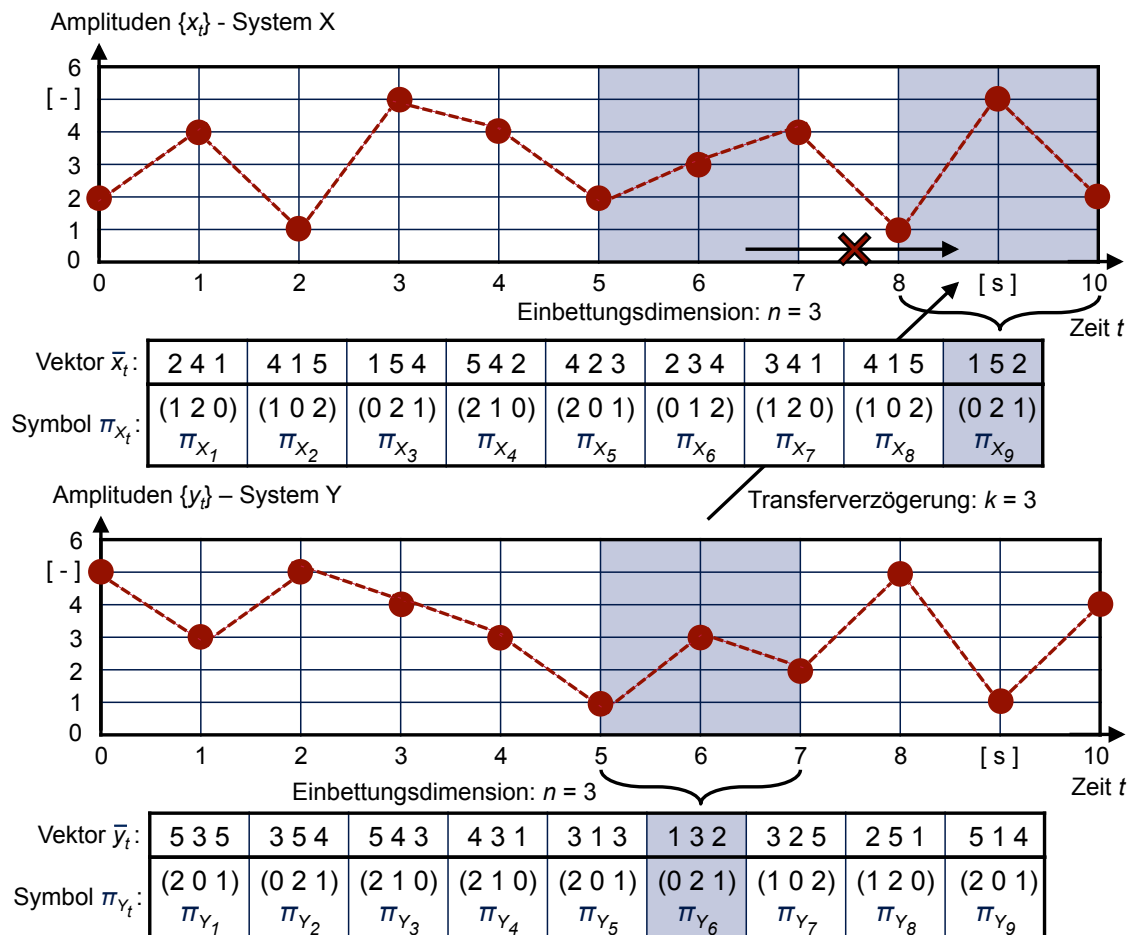


Abbildung 7: Berechnungskonzept der Symbolischen Transfer Entropie (STEn) mit einem beispielhaften Symbol  $\pi_{y_6} = \pi_{x_9} = (0 \ 2 \ 1)$  (JORDAN ET AL. 2013A, S. 1034)

Zum Vergleich der Signale werden die Übergangswahrscheinlichkeiten  $p(\hat{x}_{t+k}|\hat{x}_t)$  zwischen vorherigen und zukünftigen Symbolen im unabhängigen Systems  $X$  den Übergangswahrscheinlichkeiten  $p(\hat{x}_{t+k}|\hat{x}_t, \hat{y}_t)$  unter Berücksichtigung des beeinflussenden Systems  $Y$  gegenübergestellt. Dabei ist  $k$  die Transferverzögerung zwischen den Systemen. Ebenso erfolgt eine Betrachtung der entgegengesetzten Beeinflussung. Auf diese Weise bezieht die STEn die gegenseitigen Interaktionen zwischen den Systemen, ohne deren zugrundeliegenden Gesetzmäßigkeiten zu berücksichtigen.

Anders als die Transfer-Entropie <sup>20</sup>, die zum Vergleich der Übergangswahrscheinlichkeiten die absoluten Werte der Zeitreihe berücksichtigt, basiert die STEn, wie auch die PeEn, auf einer Symbolisierung der Amplitudenwerte. Dazu werden die Amplitudenwerte der Zeitreihen  $\{x_t\}$  und  $\{y_t\}$  der Systeme  $X$  und  $Y$  zu Teilvektoren der Einbettungsdimension  $n$  zusammengefasst. Die so entstehenden Vektoren  $\bar{x}_t = (x_t, x_{t+1}, \dots, x_{t+n-1})$  und  $\bar{y}_t = (y_t, y_{t+1}, \dots, y_{t+n-1})$  werden für jedes  $t \in \{0, \dots, N - n\}$  entlang  $\{x_t\}$  und  $\{y_t\}$  gebildet. Anschließend erfolgt innerhalb jedes Vektors, entsprechend den Amplitudenwerten, die Zuordnung des Ordinalrangs zu jedem Wert. So ergibt sich ein Symbol  $s$  der Länge  $n$  zum Zeitpunkt  $t$  im System  $X$  in der Form

$$s_{X,n,t} = \hat{x}_t = (\text{rang}(x_t), \dots, \text{rang}(x_{t+n-1})) \quad (6)$$

wobei  $\text{rang}(x_t)$  der ordinale Rang des Amplitudenwertes  $x_t$  innerhalb des Teilvektors  $\bar{x}_t = (x_t, \dots, x_{t+n-1})$  ist. Anschließend werden die Übergangswahrscheinlichkeiten der so erhaltenen Symbole  $\hat{x}_t$  und  $\hat{y}_t$  unter Berücksichtigung der Transferverzögerung  $k$  verglichen. Die unidirektionale STEn zwischen den Systemen  $X$  und  $Y$ , mit  $Y$  als dem treibenden System, ist definiert als

---

<sup>20</sup> Die Transfer-Entropie bildet die theoretische Grundlage für die hier dargestellte STEn (vgl. SCHREIBER 2000).

$$STEn_{Y \rightarrow X} = \sum p(\hat{x}_{t+k}, \hat{x}_t, \hat{y}_t) \log_a \left( \frac{p(\hat{x}_{t+k} | \hat{x}_t, \hat{y}_t)}{p(\hat{x}_{t+k} | x_t)} \right) \quad (7)$$

Wobei die Summe über alle Symbole läuft.  $p(A, B)$  ist die verknüpfte Wahrscheinlichkeit der Bedingung  $A$  und  $B$ .  $p(A|B)$  ist die abhängige Wahrscheinlichkeit, dass  $A$  unter der Bedingung  $B$  eintritt.

Der durch die STEn gegebene Kennwert quantifiziert die dominierende Richtung der Informationsübertragung zwischen den Systemen  $X$  und  $Y$  und ergibt sich aus der Differenz der unidirektionalen STEn:

$$STEn = STEn_{X \rightarrow Y} - STEn_{Y \rightarrow X} \quad (8)$$

Die STEn nimmt positive Werte für eine Verknüpfung mit  $X$  als dem treibenden System und negative Werte für  $Y$  als dem treibenden System an. Unter der Annahme  $STEn_{X \rightarrow Y}, STEn_{Y \rightarrow X} > 0$  besagt ein Wert von  $STEn = 0$ , dass ein balancierter, bidirektionaler Austausch zwischen den Systemen  $X$  und  $Y$  besteht. Über die Stärke der Informationsübertragung lässt sich keine Aussage treffen.

Die STEn wurde in dieser Arbeit eingesetzt um die Konnektivität zwischen interagierenden Cortexarealen zu quantifizieren. Sie dient als Surrogatparameter für die „Informationsintegration“ in unterschiedlichen Cortexarealen.

## 2.4 Klinische Anwendung von EEG-Entropiemaßen

EEG-Entropiemaße haben in mehreren Anwendungen bereits den Einzug in den klinischen Routinebetrieb vollzogen. Insbesondere in der Anästhesie werden EEG-Parameter im Narkosemonitoring eingesetzt. Abschnitt 2.4.1 gibt einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand des Narkosemonitorings, bei dem Entropieparameter zur Anwendung kommen. In Abschnitt 2.4.2 wird der Stand der, zum Großteil noch experimentellen, entropiebasierten EEG-Parameter in der DOC-Diagnostik vorgestellt.

### 2.4.1 Narkosemonitoring

Das EEG erweitert das Narkosemonitoring in der Anästhesie um einen Parameter, der den Zustand des Zielorgans der Narkose direkt beschreibt (JORDAN 2010). Ziel des Narkosemonitoring ist es, die Narkoseführung für den Anästhesisten zu vereinfachen und Zustände von intraoperativer Wachheit und zu „tiefer“ Narkose zu vermeiden.

Kommerziell werden unterschiedliche EEG-Module für das Narkosemonitoring vertrieben. Dazu zählen Module die auf einer Spektralanalyse basieren, wie bspw. der *BIS (Bispektraler Index)* der Firma Covidien (AVIDAN ET AL. 2008). Ein Narkosemonitor der zur Berechnung der Narkosetiefe auf der Entropie des EEG beruht, ist das *Entropy Module* der Firma Datex Ohmeda. Das *Entropy Module* berechnet zwei spektrale Entropien, die SE (State Entropy) und die RE (Response Entropy) (WHEELER ET AL. 2005). Die RE berücksichtigt in ihrer Berechnung auch Frequenzen im Bereich des Elektromyogramms (EMG) und bestimmt damit die Narkosetiefe auch über muskuläre Aktivität.

In Studien zur Wirkung von Narkotika auf die Gehirnaktivität konnte anhand von Entropien, insbesondere auch der PeEn und STEn, gezeigt werden, dass es in Abhängigkeit des Narkotikums zu funktionellen Veränderungen kommt. Daraus war eine Unterscheidung von Bewusstsein und Bewusstlosigkeit anhand der Entropie des EEG möglich (JORDAN ET AL. 2008). Beispielsweise wurde unter der Narkose mit unterschiedlichen Anästhetika anhand der STEn ein Zusammenbruch fronto-parietaler Netzwerke gefunden (JORDAN ET AL. 2013B, LEE ET AL. 2013) und als generelles Korrelat von Allgemeinanästhesien beschrieben (KU ET AL. 2011). Unter der Narkose mit volatilen Anästhetika in Ratten zeigte die Transfer-Entropie einen gleichartigen Zusammenbruch fronto-posteriorer Netzwerke (IMAS ET AL. 2005).<sup>21</sup>

---

<sup>21</sup> Diese funktionellen Veränderungen corticaler Netzwerke konnten ebenfalls anhand anderer Modalitäten, insbesondere des fMRT, gezeigt werden (ALKIRE ET AL. 2008, JORDAN ET AL. 2013A).

### 2.4.2 DOC-Diagnostik

Auch in der Diagnostik von DOC ist die Analyse des EEG mittels Entropien bereits eingesetzt worden. Derartige Ansätze sind zwar aktuell nicht in der klinischen Routine implementiert, es bestehen diesbezüglich jedoch vielversprechende Ansätze (vgl. GOSSERIES ET AL. 2011, vgl. WU ET AL. 2011, vgl. KING ET AL. 2013, vgl. SITT ET AL. 2014).

Bezüglich der Entropieparameter konnten Unterschiede zwischen UWS/VS- und MCS-Patienten gezeigt werden. GOSSERIES ET AL. (2011) setzten dazu eine Form der spektralen Entropie ein und konnten eine signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Entropie und dem *Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)*<sup>22</sup> Score zeigen. Ebenfalls unterschieden sich die Patientengruppen in Abhängigkeit ihrer klinischen Diagnose signifikant voneinander. Eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Schädigung war ebenfalls anhand der Entropiewerte möglich. Eine Aussage über die Ursache der Hirnschädigung konnte hingegen nicht getroffen werden.

WU ET AL. (2011) und KING ET AL. (2013) zeigten anhand von je zwei entropiebasierten EEG-Parametern in Form der ApEn (Approximate Entropy) bzw. PeEn als lokalen Maßen und der C-ApEn (Cross-Approximate Entropy) bzw. wSMI (weighted symbolic mutual information) als Maßen der Konnektivität, Unterschiede zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten in der Vernetzung von lokalen und entfernten Cortexarealen.

Eine aktuelle Studie von SITT ET AL. (2014) konnte ebenfalls anhand der spektralen Entropie und der PeEn signifikante Unterschiede zwischen MCS-Patienten und UWS/VS-Patienten nachweisen. Zusätzlich konnte eine teilweise Überlegenheit dieser Parameter, gegenüber anderen nichtlinearen EEG-Parametern, gezeigt werden.

---

<sup>22</sup> Zur Erläuterung des auch in dieser Arbeit verwendeten *CRS-R* Scores siehe Abschnitt 3.1.

### 3 Material und Methodik

In diesem Kapitel werden die in dieser Arbeit verwendeten Daten und das methodische Vorgehen erläutert. Dazu wird in Abschnitt 3.1 der dieser Studie zugrunde liegende Datensatz mit den teilnehmenden Patienten und Kontrollen vorgestellt. Abschnitt 3.2 geht auf die Besonderheiten des eingesetzten auditorischen Paradigmas ein. In Abschnitt 3.3 wird das Vorgehen zur Datenerhebung und Datenaufbereitung erklärt. Abschnitt 3.4 enthält Einzelheiten zur technischen Umsetzung der weiteren Prozessierung der Daten und der Berechnung der Entropieparameter. Eine Darstellung der Grundlagen der statistischen Auswertung folgt in Abschnitt 3.5.

#### 3.1 Datensatz

Der dieser Arbeit zugrundeliegende Datensatz wurde in Kooperation mit der *Universität Salzburg* in angeschlossenen Kliniken aufgenommen. Er umfasste 15 Patienten mit schweren Schädigungen des Gehirns, davon zehn Männer und fünf Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag bei 47,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,2 Jahren. Zwei Patientengruppen wurden auf der Basis ihrer klinischen Präsentation unterschieden. Die Einteilung erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher anhand des *John F. Kennedy (JFK) Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R)*. Der *CRS-R* umfasst sechs Unterkategorien, in denen aufsteigend, in Abhängigkeit der Fähigkeit der Patienten von einer passiven zu einer aktiven Reaktion, Punkte vergeben werden. Die sechs aufgeführten Unterkategorien umfassen die Überprüfung von auditorischen, visuellen, motorischen, oromotorischen bzw. verbalen und anderen kommunikativen Fähigkeiten sowie das Level der Erweckbarkeit<sup>23</sup> (GIACINO ET AL. 2004).<sup>24</sup>

---

<sup>23</sup> engl.: arousal

<sup>24</sup> Für ein Formblatt zur Erhebung des *CRS-R* Scores, siehe Anhang A.1.

Zu der Gruppe der MCS-Patienten gehörten sieben Patienten. Die andere Gruppe bestand aus acht UWS/VS-Patienten. Die Ätiologie des Hirnschadens war in insgesamt neun Fällen traumatischer und in sechs Fällen nichttraumatischer Genese. Als traumatische Ursachen kamen insbesondere Blutungen und direkte Traumata vor. Bei den nichttraumatischen Ursachen standen, bei fünf der sechs Fälle, hypoxische Hirnschädigungen im Vordergrund. In einem Fall lag dem Hirnschaden eine subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) zugrunde. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einem kardiopulmonal stabilen Zustand. Die durchschnittliche Dauer der Schädigung lag bei 71 Monaten. Die am kürzesten zurückliegende Schädigung war bei einem MCS-Patienten vor acht Monaten aufgetreten. Der Zustand der Hirnschädigung konnte somit in allen Fällen als ein persistierender Zustand angesehen werden. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Demographie der Patienten.<sup>25</sup>

	<b>Patienten</b>			
<b>Anzahl</b>	N <sub>Patienten</sub> = 15			
<b>Alter</b>	ø = 47,8j; SD = 14,2j			
<b>Dauer</b>	ø = 71m; SD = 51m			
<b>Geschlecht</b>	N <sub>P_männlich</sub> = 10		N <sub>P_weiblich</sub> = 5	
	<b>MCS</b>		<b>UWS / VS</b>	
<b>Anzahl</b>	N <sub>MCS</sub> = 7		N <sub>VS</sub> = 8	
<b>Alter</b>	ø = 47,4j; SD = 16,2j		ø = 48,1j; SD = 12,1j	
<b>Dauer</b>	ø = 70m; SD = 49m		ø = 71m; SD = 53m	
<b>Geschlecht</b>	N <sub>MCS_männlich</sub> = 5	N <sub>MCS_weiblich</sub> = 2	N <sub>VS_männlich</sub> = 5	N <sub>VS_weiblich</sub> = 3
<b>Ätiologie</b>	N <sub>MCS_trauma</sub> = 4	N <sub>MCS_atrauma</sub> = 3	N <sub>VS_trauma</sub> = 5	N <sub>VS_atrauma</sub> = 3

Tabelle 2: Demographie der Patienten

<sup>25</sup> Für eine ausführliche Aufstellung der einzelnen Patienten, der Ätiologie ihrer Hirnschädigungen und weiterer demographischer Daten, siehe Anhang A.2. Eine Übersicht über die CRS-R Scores der Patienten wird in Anhang A.5 gegeben.

Während der Studiendurchführung wurden keinem der Patienten Sedativa und / oder andere zentral wirksame Medikamente verabreicht. Muskelrelaxantien wurden auf mindestens die Hälfte der aktiven Dosis reduziert.<sup>26</sup>

Ebenfalls wurde eine Kontrollgruppe von 24 gesunden Probanden untersucht, welche entsprechend dem Alter der Patienten ausgesucht wurden. Unter den Kontrollen waren neun männliche und fünfzehn weibliche Teilnehmer. Das Durchschnittsalter betrug 46,0 Jahre und hatte eine Standardabweichung von 14,2 Jahren. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Demographie der Kontrollen.<sup>27</sup>

	Kontrollen	
<b>Anzahl</b>	N <sub>Kontrollen</sub> = 24	
<b>Alter</b>	ø = 46,0j; SD = 14,2j	
<b>Geschlecht</b>	N <sub>K_männlich</sub> = 9	N <sub>K_weiblich</sub> = 15

*Tabelle 3: Demographie der Kontrollen*

### 3.2 Paradigma

Alle Probanden wurden einer auditorischen Testung mittels eines aktiven Eigennamen-Paradigmas unterzogen. Das sogenannte Eigennamen-Paradigma wurde vor einigen Jahren von SCHNAKERS ET AL. (2008A) in die DOC-Forschung eingeführt, nachdem sich gezeigt hatte, dass es differenzierte corticale Effekte auch während des NREM-Schlafes hervorrufen kann (PERRIN ET AL. 1999). Als besonders bedeutungsvoller Stimulus wird dazu der Eigenname (SON, Subject's Own Name) des jeweiligen Probanden in einer Folge mit unbekannt Namen eingesetzt. In Studien zeigte sich jedoch auch,

<sup>26</sup> Eine Aufstellung der Muskelrelaxantien und deren Dosierungen wird in Anhang A.3 gegeben.

<sup>27</sup> Für eine ausführliche Aufstellung der Kontrollen mit weiteren demographischen Daten siehe Anhang A.4.



dass die Stimulation mit dem SON auch bei UWS/VS-Patienten reproduzierbare corticale Reizantworten erzeugt, wodurch eine reine Stimulation mit dem SON unzureichend für die Bewertung von residualem Bewusstsein, insbesondere hinsichtlich gradueller Unterschiede zwischen DOC-Patienten, ist (PERRIN ET AL. 2006). Um Korrelate einer möglicherweise verbliebenen Fähigkeit zur Informationsverarbeitung ausfindig zu machen, wurde das Paradigma in dieser Arbeit derart erweitert, dass das differenzierte, aktive Befolgen von Anweisungen, d.h. das Zählen eines Zielnamens, erprobt wurde (vgl. SCHNAKERS ET AL. 2008A). Das Paradigma bestand dazu aus je einer aktiven und passiven Bedingung, welche folgend beschrieben sind.

### 3.2.1 Aktive Bedingung

In der aktiven Bedingung des Paradigmas wurden die Patienten und Kontrollen dazu aufgefordert, sich auf einen zuvor festgelegten Zielnamen (TN, Target Name) zu konzentrieren und im Gedächtnis die Häufigkeit seines Auftretens zu zählen. Der TN war zuvor bereits in der passiven Bedingung als unbekannter Name (<sub>späterer</sub> TN) präsentiert worden, ohne dass die Probanden wussten, dass dieser Name in der aktiven Bedingung zum TN werden würde.

Alle Namen wurden über Kopfhörer auf beide Ohren übertragen. Neben dem TN war ein weiterer Name der Eigenname des jeweiligen Probanden (SON). Die anderen drei Namen waren dem Probanden unbekannte Namen (UN, Unknown Name), welche gemäß *Statistik Austria* gleichhäufig in Österreich vorkommen. Für jede Testung eines Probanden wurden die anderen präsentierten Namen hinsichtlich der Silbenanzahl an den SON angepasst. Um für den Probanden emotional relevante Namen, außer dem SON, während der Testung zu vermeiden, wurden einige Namen vor der Testung individuell ausgeschlossen: derartige Namen umfassten die Namen von Familienmitgliedern, nahen Bekannten und Mitarbeitern in der unmittelbaren Krankenversorgung.

Jeder Name wurde zusammen mit den anderen Namen in randomisierter Reihenfolge 15 Mal vorgespielt. Daraus ergaben sich 75 präsentierte Namen pro EEG-Aufnahme. Das Interstimulus-Intervall (ISI) zwischen zwei Namen betrug drei Sekunden. Sowohl die aktive als auch die passive Bedingung wurden jeweils dreimal innerhalb einer Sitzung aufgezeichnet. Patienten absolvierten die gesamte Testung wiederholt an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mit einem zeitlichen Abstand von zwei bis vier Wochen.

### 3.2.2 Passive Bedingung

In der passiven Bedingung des Paradigmas wurden die Patienten und Kontrollen dazu aufgefordert einer Gesamtzahl von fünf unterschiedlichen Namen zuzuhören. Neben dem SON wurden den Probanden vier UN vorgespielt. Einer dieser UN war der in der aktiven Bedingung als TN eingesetzte Name (<sub>späterer</sub>TN), der zum Zeitpunkt der Aufnahme der passiven Bedingung jedoch ebenfalls unbekannt war. Es wurde keine Aufforderung zu einer aktiven Betätigung erteilt. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, im Wachzustand rein passiv zuzuhören. Die passive Bedingung bestand ebenfalls aus drei Messepisoden, in der jeder der fünf unterschiedlichen Namen wiederum 15 Mal wiederholt wurde. Die Reihenfolge der Namen war ebenfalls ungeordnet. Die passive Bedingung wurde immer vor der aktiven Bedingung durchgeführt.

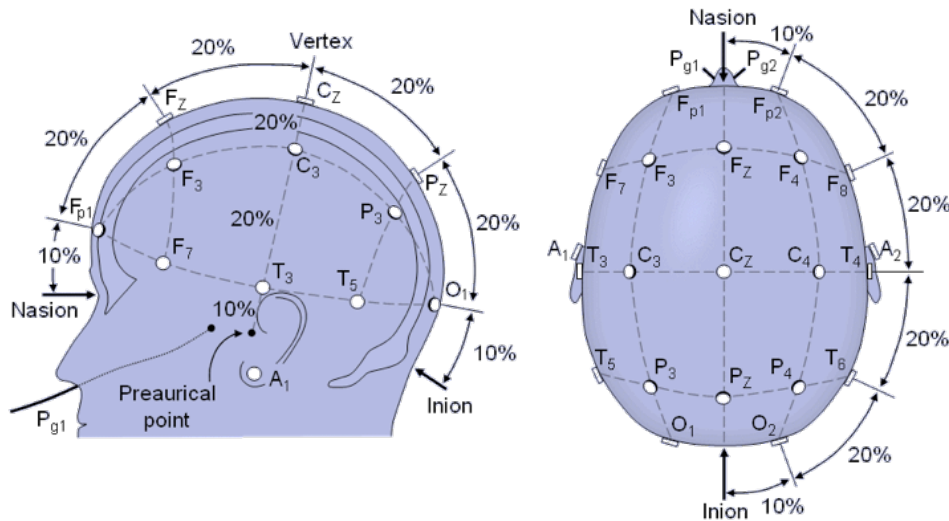
### 3.3 Datenerhebung und Aufbereitung

Das EEG wurde von 19 Kopfhaut-Positionen mittels Ag/AgCl<sup>28</sup>-Elektroden abgeleitet und mit einem *BrainAmp* Verstärker (*Brain Products GmbH*, Gilching, Deutschland) aufgezeichnet. Die Abtastfrequenz betrug  $f = 500$  Hz. Es wurde versucht die Kopfhautwiderstände unterhalb von 5 k $\Omega$  zu halten. Ein Kerbfilter

---

<sup>28</sup> Ag/AgCl-Elektroden sind Elektroden mit einer Silber- und Silberchloridschicht. Sie sind Standardelektroden der Elektroenzephalographie (ZSCHOCKE & HANSEN 2012).

wurde für Frequenzen von 50 Hz eingesetzt um störende Anteile der Netzspannung zu unterdrücken. Die Positionen der Kopfhautelektroden wurden nach dem internationalen 10-20 System an den Ableitungen F3, F4, FC5, FC6, C3, C4, P3, P4, T3, T4, F7, F8, PO7, PO8, Fz, FCz, Cz, Pz und Oz angebracht (siehe Abbildung 8).



*Abbildung 8: Elektrodenpositionen gemäß dem 10-20-System  
(aus MALMIVUO & PLONSEY 1995, S. 259  
nach JASPER 1958, S. 372)*

Die Signale wurden gegen FCz referenziert und später gegen beide Mastoid-Elektroden A1 und A2 re-referenziert. Ein vertikales und horizontales Elektrookulogramm (EOG) wurde mittels vier Elektroden aufgezeichnet, davon war jeweils eine Elektrode an beiden Schläfen sowie je eine Elektrode über- und unterhalb eines Auges angebracht. Zwei weitere Elektroden wurden mental und submental angebracht um weitere elektromyographische (EMG) Artefakte zu messen. Darüber hinaus wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) sowie thorakale und abdominelle Atembewegungen aufgezeichnet.

Die im Paradigma präsentierten, unterschiedlichen auditorischen Stimuli wurden synchron zur EEG-Ableitung in Form von eindeutigen Markern in der EEG-Sequenz vermerkt.

Eine Prä-Prozessierung der EEG-Signale wurde im *BrainVision Analyzer 2.0* (*Brain Products GmbH*, Gilching, Deutschland) vor der Berechnung der EEG-Parameter durchgeführt. Dabei wurde zunächst eine Unterabtastung auf eine Abtastfrequenz von  $f = 200$  Hz vorgenommen. Ein Filter mit unendlicher Impulsantwort (IIR) und einer Flankensteilheit von 48 dB wurde als Bandpassfilter für Frequenzen zwischen 0,5 Hz und 40,0 Hz eingesetzt. Korrekturen der EEG-Signale bezüglich elektromyographischer Störungen (EKG, EOG, EMG) wurden mithilfe einer Unabhängigkeitsanalyse (ICA) ebenfalls im *BrainVision Analyzer 2.0* durchgeführt. Die Signale wurden anschließend visuell begutachtet und nach verbliebenen muskulären und anderen Artefakten durchsucht.<sup>29</sup>

Die Ausgabe und Speicherung der bereinigten EEG-Signale erfolgte in Form von Textdateien. Pro Patient und Aufnahmesequenz wurde eine neue Textdatei angelegt. Die Art des Markers und seine Position im EEG-Signal wurden in separaten Dateien ebenfalls als Textdateien ausgegeben.

### 3.4 Prozessierung in LabVIEW

Nach der Datenaufnahme und Aufbereitung der EEG-Signale im Rahmen der Prä-Prozessierung erfolgten die Weiterverarbeitung und die Berechnung der Entropieparameter in *LabVIEW 2012* (*National Instruments*, Austin, TX, USA). Dazu wurden die EEG-Sequenzen in *LabVIEW* eingelesen und anschließend die PeEn- und STEn-Werte berechnet, zusammengefasst, analysiert und visualisiert. Die statistische Auswertung erfolgte zu Teilen ebenfalls in eigenständigen Auswertungsprogrammen in *LabVIEW*.<sup>30</sup> Daneben erfolgte eine Ausgabe der berechneten Parameter zur weiteren statistischen Analyse. Abbildung 9 zeigt den schematischen Ablauf der gesamten Datenverarbeitung.

---

<sup>29</sup> Ein exemplarischer EEG-Abschnitt mit den zugehörigen Entropiewerten findet sich in Anhang A.6.

<sup>30</sup> Für eine methodische Darstellung der statistischen Verfahren siehe Abschnitt 3.5.

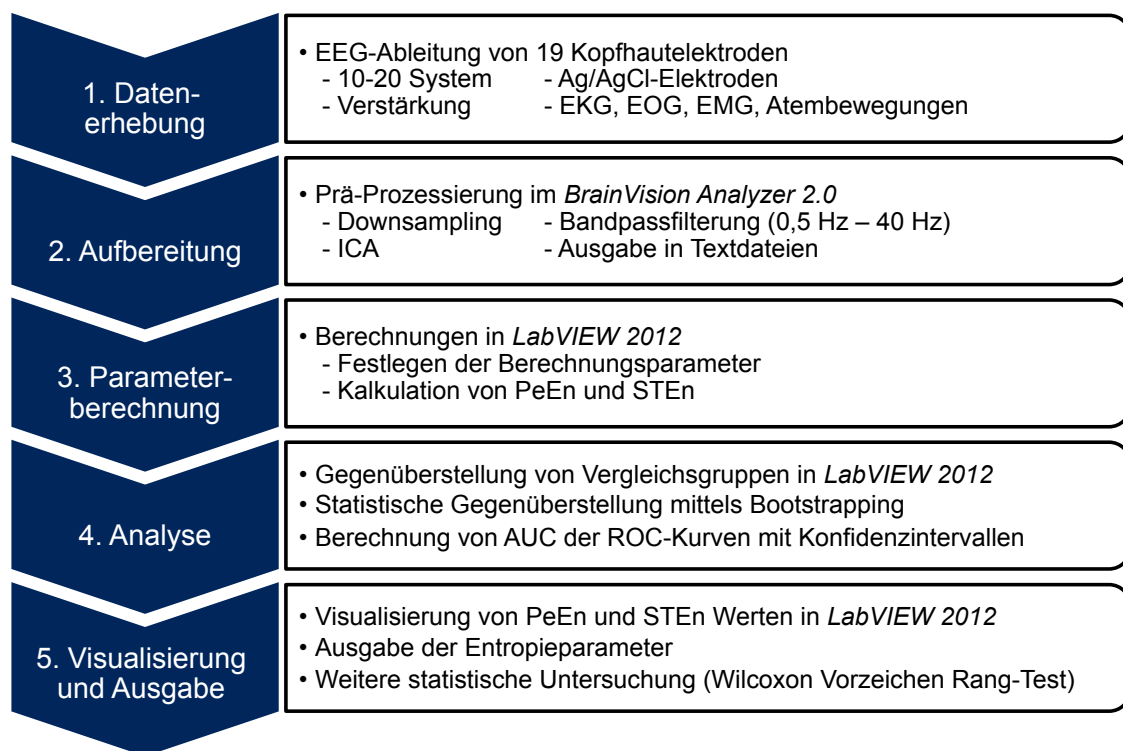


Abbildung 9: Schematischer Ablauf der Datenverarbeitung von der Datenerhebung bis zur Visualisierung und Ausgabe

*LabVIEW* ist eine graphische Programmieroberfläche der Programmiersprache G, welche in dieser Arbeit dazu genutzt wurde, um die Entropieparameter der aufbereiteten EEG-Daten zu berechnen, zu analysieren und zu visualisieren. *LabVIEW* umfasst eine Bibliothek vorgefertigter Anwendungen und Module, welche den Datenimport, die Signalverarbeitung und Signalanalyse erleichtern.

Die Verarbeitung der bereinigten EEG-Sequenzen in *LabVIEW* bestand aus zwei Abschnitten, welche in unterschiedlichen Programmteilen ausgeführt wurden. Im ersten Schritt wurden, unter einer Auswahl geeigneter Berechnungseinstellungen (siehe Abschnitt 3.4.1), die Entropieparameter berechnet (siehe Abschnitt 3.4.2; Abbildung 9 - Punkt 3). Anschließend wurden die berechneten Entropieparameter analysiert, visualisiert und ausgegeben (siehe Abschnitt 3.4.3; Abbildung 9 - Punkte 4,5).

### 3.4.1 Berechnungseinstellungen

Zur Berechnung der Entropie-Werte wurde eine Auswahl geeigneter Berechnungseinstellungen getroffen. Diese Auswahl hatte einen relevanten Einfluss auf die Kalkulation und Aussagekraft der Entropieparameter. Einstellungen, die zur Berechnung der PeEn und der STEn festgelegt wurden, sind bereits in den Abschnitten 2.3.2.1 zur PeEn und 2.3.2.2 zur STEn vorgestellt worden, werden hier jedoch noch einmal im Hinblick auf ihre Auswirkung bezüglich der Aussagekraft der Entropieparameter erläutert.

Die Einbettungsdimension  $n$  gibt die Anzahl an Werten im Signal an, die zur Bildung eines Symbols verwendet werden. Die Einbettungsdimension bestimmt damit die Komplexität der betrachteten Muster im EEG-Signal sowie den technischen Berechnungsaufwand. Aus praktischen Gründen empfehlen BANDT & POMPE (2002) die Wahl einer Einbettungsdimension  $n$  zwischen drei und sieben. Außerdem stellen sie aus stochastischen Gründen die Forderung nach  $n! \ll T \cdot f$ , da andernfalls keine verlässliche, der tatsächlichen Verteilung der Symbole im Signal entsprechende, Verteilung zu erwarten ist.

Der Sample-Abstand<sup>31</sup>  $\delta$  erweitert die Analyse des Signals dahingehend, dass zur Bildung von Symbolen im Signal nicht nur benachbarte, sondern auch um den Sample-Abstand voneinander entfernte Werte genutzt werden können. Dies entspricht einem in Abhängigkeit der Signalfrequenz  $f$  gegebenen Zeitintervall zwischen zwei Werten. Damit lassen sich auch bei niedriger Einbettungsdimension  $n$ , Symbole in niedrigeren Frequenzen abbilden. Zu kleine Sample-Abstände  $\delta$  ergeben eine starke Korrelation der Werte innerhalb eines Symbolvektors, womit die Aussagekraft des Vektors abnimmt. Große Sample-Abstände  $\delta$  führen hingegen zu unkorrelierten Signalvektoren, welche im Vergleich miteinander unabhängig erscheinen (KANTZ & SCHREIBER 2004).

---

<sup>31</sup> engl.: sample lag

Ein weiterer Einstellungsparameter ist die Latenzzeit<sup>32</sup>  $\tau$ . Diese entspricht der Zeit zwischen dem Auftreten von zu vergleichenden Symbolen im betrachteten System, beziehungsweise bei der STEn in den beiden betrachteten Systemen. Die Latenzzeit muss, damit der Entropieparameter eine hohe Aussagekraft besitzt, den dynamischen Gegebenheiten der Signalentstehung gerecht werden. Spezifisch zur Berechnung der STEn, der eine Betrachtung zweier Zeitreihen an unterschiedlichen Elektroden zugrunde liegt, muss die Latenzzeit auch der räumlichen Kopplung der Elektrodenpaare beim Vergleich der Symbole gerecht werden. Hierbei ist insbesondere der Elektrodenabstand maßgeblich.

In Zusammenhang mit der Latenzzeit  $\tau$  steht die Transferverzögerung  $k$ . Diese drückt den Abstand zwischen den zu vergleichenden Symbolen in den beiden Signalen nicht als Zeit, sondern, unter Berücksichtigung der Signalfrequenz  $f$ , in Form eines Sample-Abstandes der Messpunkte aus.

Weiterhin legt die Analysezeit  $T$  die Länge des untersuchten EEG-Abschnitts fest, für den jeweils ein Entropie-Wert berechnet wird. Die Einstellung einer oberen Grenzfrequenz  $f_o$  und unteren Grenzfrequenz  $f_u$  erfolgt zur weiteren Bandpassfilterung und ermöglicht die Analyse bestimmter Frequenzspektren des EEG. Bei der Frequenzbandfilterung ist zusätzlich die Flankensteilheit über die Filterordnung festlegbar. Eine zusätzliche Filterung von Störeinflüssen ist über einen Amplituden-Grenzwert<sup>33</sup> zu erreichen, welcher EEG-Abschnitte mit Amplituden oberhalb der Grenzspannung  $U_o$  (in  $\mu V$ ) aus der Parameterberechnung ausschließt.

Abbildung 10 zeigt die *LabVIEW* Oberfläche zur Einstellung der Parameter für die Entropie-Wert-Berechnung.

---

<sup>32</sup> engl.: time lag

<sup>33</sup> Die neuronale Aktivität liegt ungefähr im Bereich zwischen 10 bis 100  $\mu V$  (THAKOR & TONG 2004).

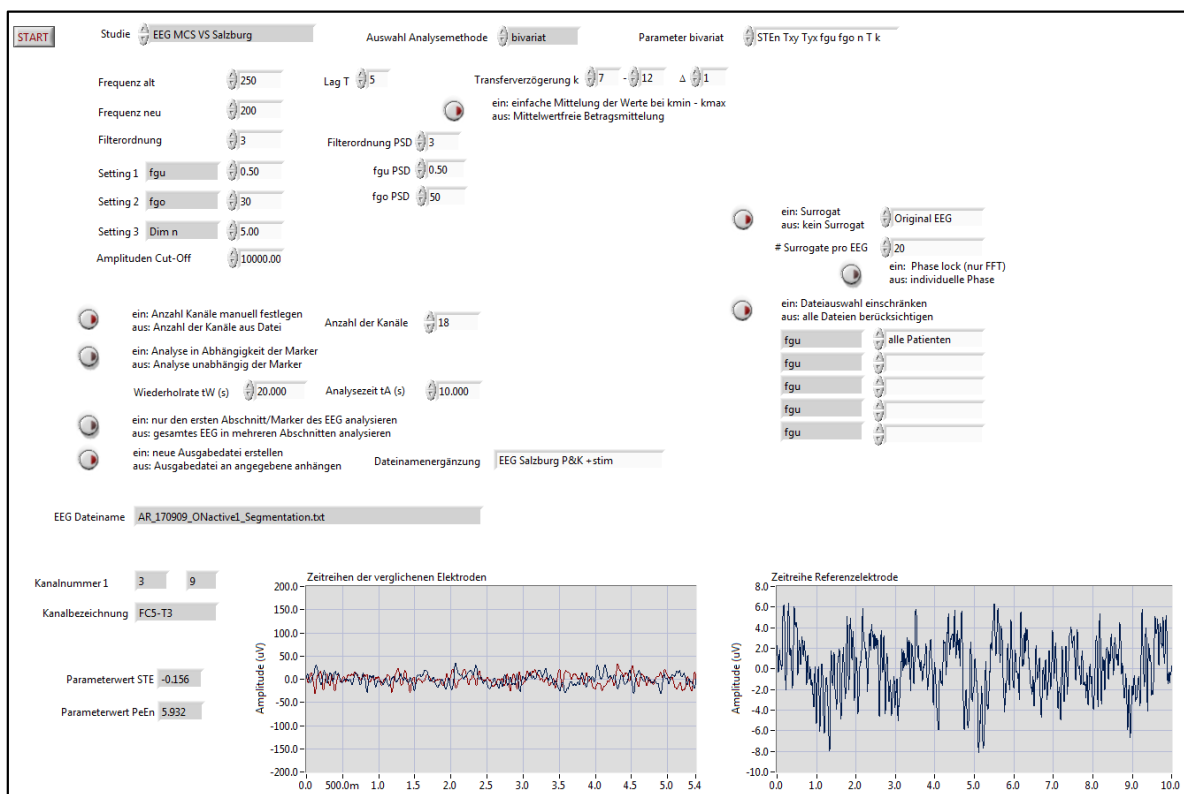


Abbildung 10: LabVIEW Oberfläche zur Berechnung der EEG-Entropiewerte

### 3.4.2 Parameterberechnung

Die Berechnungen wurden auf zwei verschiedene Weisen durchgeführt, die den späteren Analysen entsprachen. Einerseits wurde, mit dem Ziel einer Untersuchung der Hirnaktivität und Konnektivität der unterschiedlichen klinischen Gruppen, eine stimulusunabhängige Berechnung durchgeführt, bei der die auditorische Stimulation im Paradigma nicht näher berücksichtigt wurde. Andererseits erfolgte eine stimulusabhängige Berechnung der Entropieparameter, um die Reaktionen der unterschiedlichen Probanden innerhalb des Paradigmas untersuchen zu können. Für die Berechnung der stimulusabhängigen Entropie-Werte wurde neben den EEG-Daten zusätzlich die jeweilige Textdatei mit den Positionen der Marker in *LabVIEW* genutzt.



Die PeEn wurde für jeden EEG-Kanal, entsprechend jeder der 18 referenzierten Kopfhautelektroden, über mehrere Zeitabschnitte berechnet. Dazu wurden die vorverarbeiteten Signale erneut mithilfe eines Bandpass-Filters auf den für die EEG-Analyse relevanten Frequenzbereich von 0,5 Hz bis 30,0 Hz gefiltert. Für die stimulusunabhängige Betrachtung wurde eine Signallänge von  $T = 10$  s festgelegt. Die Berechnung der PeEn in der stimulusabhängigen Betrachtung erfolgte aufgrund des Interstimulus-Intervalls von drei Sekunden ebenfalls über Signallängen von  $T = 3$  s. Die Einbettungsdimension wurde auf  $n = 5$  festgesetzt und entsprach in beiden Betrachtungen der Forderung nach einer ausreichenden Signallänge.

Andere Parametereinstellungen umfassten einen Sample-Abstand von  $\delta = 5$  für die stimulusunabhängige Berechnung und, aufgrund der kürzeren Signallänge, einen Sample-Abstand von  $\delta = 1$  für die stimulusabhängige Betrachtung. Nach der Berechnung wurden die PeEn-Werte jedes EEG-Kanals über alle Zeit-Segmente eines Probanden gemittelt. Eine weitere Zusammenfassung der PeEn-Werte erfolgte über die unterschiedlichen Hirnareale, dabei wurde zwischen frontalen (F3, F4, F7, F8, Fz), zentralen (C3, C4, FC5, FC6, Cz), temporalen (T3, T4), parietalen (P3, P4, Pz) und okzipitalen (PO7, PO8, Oz) Elektroden unterschieden. Weiterhin wurde für jeden Probanden eine Zusammenfassung über alle Messzeitpunkte, die Hemisphären und die gesamte Oberfläche des Cortex durchgeführt.

Analog zur PeEn wurde die STEn mit unterschiedlichen Einstellungen für die stimulusabhängige und die stimulusunabhängige Betrachtung berechnet. Es erfolgte ebenfalls eine zweite Bandpass-Filterung auf den Frequenzbereich von 0,5 Hz bis 30,0 Hz. Die Signallängen wurden analog zur PeEn mit  $T = 10$  s für die stimulusunabhängige und mit  $T = 3$  s für die stimulusabhängige Betrachtung festgelegt. In der stimulusunabhängigen Betrachtung erfolgte die Berechnung ebenfalls mit einer Einbettungsdimension von  $n = 5$ , einem Sample-Abstand von  $\delta = 5$  und variierenden Transferverzögerungen von

$k = 7 - 12$  zwischen den betrachteten Elektrodenpaaren. Diese Transferverzögerung entsprach bei der beibehaltenen Signalfrequenz von  $f = 200$  Hz einer Latenzzeit von  $\tau = 35$  ms – 60 ms, mit einem Inkrement von  $\Delta\tau = 5$  ms. Durch die Variation der Transferverzögerung wurde versucht den cortico-corticalen Informationstransfer bestmöglich abzubilden und den Einfluss einer festen Latenz zu vermeiden (vgl. JORDAN ET AL. 2013A).

Die STEn wurde für jede Elektrode in Bezug zu jeder anderen Elektrode berechnet, wobei sich STEn-Werte für gleiche Elektrodenpaare je nach Richtung der Betrachtung durch ihr Vorzeichen unterschieden.<sup>34</sup> Insgesamt ergaben sich in der Berechnung der STEn für die 18 betrachteten Elektroden 324 Elektrodenkombinationen mit je einem Parameterwert pro Segment.

Die Zusammenfassung der STEn-Werte der unterschiedlichen Elektrodenkombinationen, Segmente und Probanden erfolgte zunächst durch die Bildung von corticalen Netzwerken. Dazu wurden, analog zur Aufteilung bei der PeEn-Berechnung, die Kopfhautelektroden den Cortexarealen zugeordnet. Anschließend wurden zwischen den so gebildeten Gruppen Netzwerke gebildet. Frontale (F3, F4, F7, F8, Fz) und zentrale Elektroden (C3, C4, FC5, FC6, Cz) wurden in dieser Betrachtung zu einem Bereich zusammengefasst. Im Wesentlichen ergaben sich so ein fronto-temporales, ein fronto-parietales, ein fronto-okzipitales, ein temporo-parietales, ein temporo-okzipitales und ein parieto-okzipitales Netzwerk. Weiterhin wurde ein fronto-posteriore Netzwerk durch Zusammenschluss der frontalen und zentralen sowie der parietalen und okzipitalen Elektroden gebildet. Die temporalen Elektroden (T3, T4) wurden in der Betrachtung des fronto-posterioren Netzwerks nicht berücksichtigt. Anschließend erfolgte eine Zusammenfassung der STEn-Werte für jeden Probanden durch eine Mittelwertbildung der unterschiedlichen Signalabschnitte.

---

<sup>34</sup> STEn-Werte für Elektroden im Vergleich mit sich selbst ergaben stets Werte von 0.

### 3.4.3 Analyse und Visualisierung

Zur Analyse der berechneten PeEn-Werte bestand die Möglichkeit, in vordefinierten Auswahlmasken, zwei Vergleichsgruppen gegenüberzustellen. Als Selektionskriterien standen die Probanden (alle Patienten, Kontrollen, MCS, VS, einzelner Proband), die Bedingung des Paradigmas (beide, aktiv, passiv), die Art des Stimulus (alle, SON, TN, UN), der Messzeitpunkt (erste Messung, zweite Messung), der Messabschnitt (erste Wiederholung, zweite Wiederholung, dritte Wiederholung) sowie die Ursache der Schädigung (traumatisch, nichttraumatisch) zur Bildung der Vergleichsgruppen zur Verfügung. Abbildung 11 zeigt die Programmoberfläche zur PeEn-Auswertung mit den Auswahlmöglichkeiten zur Bildung von Vergleichsgruppen und der automatischen Visualisierung als Balkendarstellung und 3D-Modell.

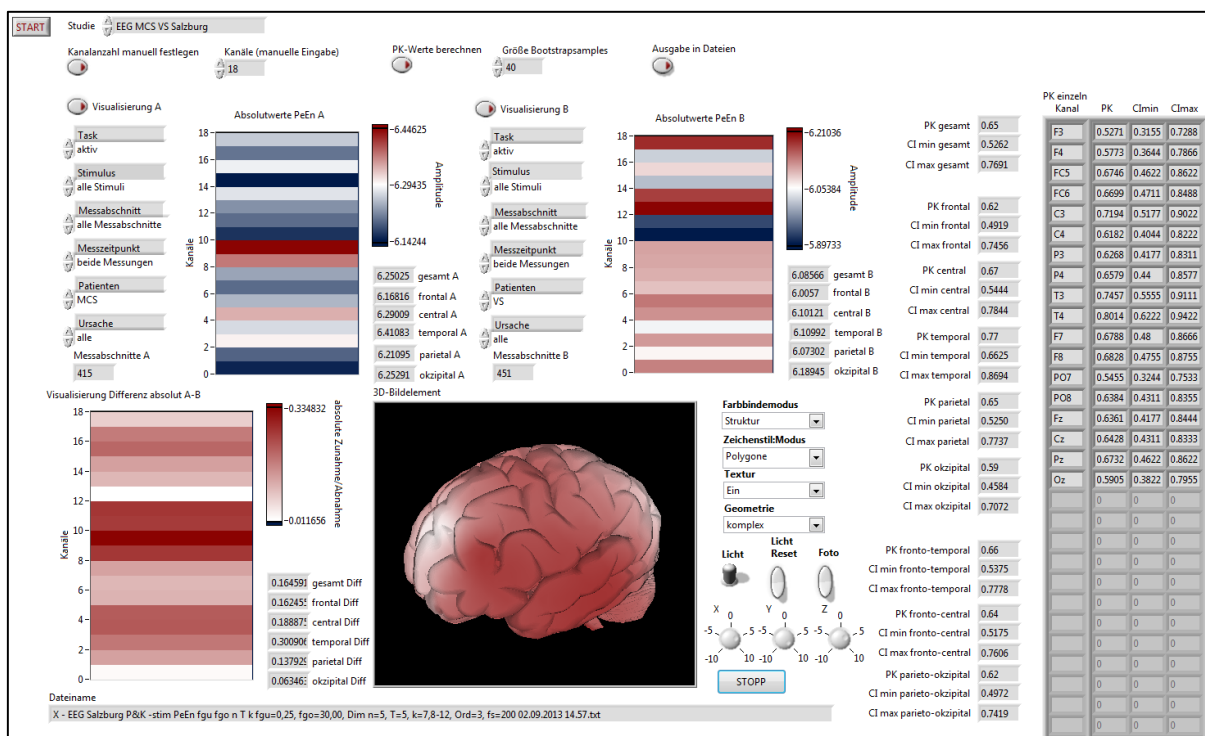
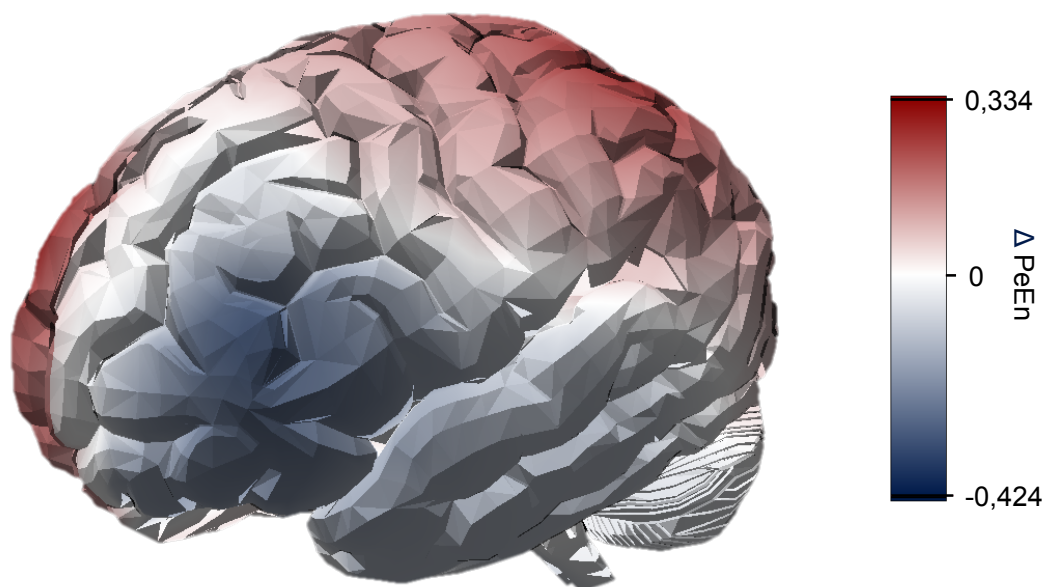


Abbildung 11: PeEn Auswertung in LabVIEW: Darstellung der PeEn in Balkendarstellung je Elektrode, Gegenüberstellung zweier untersuchter Kollektive sowie Darstellung der PeEn-Differenz mit statistischer Auswertung

Zusätzlich erfolgte die Visualisierung der Ergebnisse in *LabVIEW*. Bei jedem Vergleich wurden sowohl die PeEn-Werte der beiden einzelnen Gruppen als absolute Werte visualisiert, wobei jeweils ein Balken den PeEn-Wert der zugehörigen Elektrode darstellt. Rote Balken zeigten innerhalb des Vergleichs überdurchschnittliche, blaue Balken unterdurchschnittliche PeEn-Werte. Darüber hinaus wurde die PeEn-Differenz jeder Elektrode der beiden Vergleichsgruppen als absoluter Wert ebenfalls in Form einer Balkendarstellung visualisiert.

Außerdem wurden die absoluten Differenzen der PeEn zwischen den Vergleichsgruppen auch anhand eines dreidimensionalen Modells des Gehirns visualisiert (siehe Abbildung 12). Dabei stellten, wie in der Balkendarstellung der PeEn, rote Farben eine erhöhte Aktivität im Referenzkollektiv dar, wohingegen blaue Farben eine verminderte Aktivität des Referenzkollektivs gegenüber dem Vergleichskollektiv zeigten.



*Abbildung 12: Automatisierte PeEn-Darstellung am dreidimensionalen Modell des Gehirns*

Die statistische Auswertung der Entropiewerte erfolgte in *LabVIEW* mit einem Bootstrapping-Verfahren und einem darauf aufbauenden statistischen Verfahren.<sup>35</sup> Eine Untersuchung auf statistische Signifikanz erfolgte sowohl auf der Ebene einzelner Elektroden zwischen den beiden Vergleichsgruppen, als auch über die zusammengefassten und gemittelten Hirnareale. Eine weitere Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen erfolgte auf Ebene aller zusammengefasster Elektroden, sowie auf Ebene beider Hemisphären.

Im Anschluss an die Berechnung der Entropie-Werte erfolgte eine automatisierte Ausgabe als Textdatei. Für die PeEn wurden die einzelnen Werte je betrachtetem Zeitpunkt und Probanden für die festgelegten Cortexareale in Tabellenform ausgegeben.

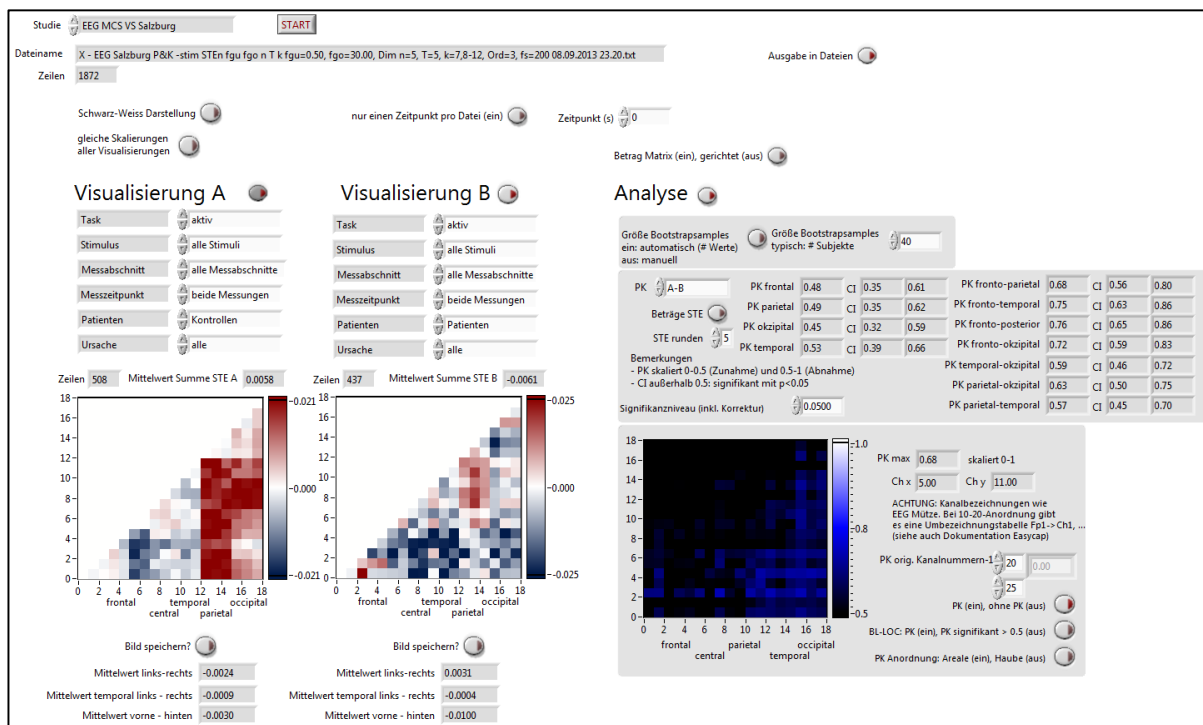
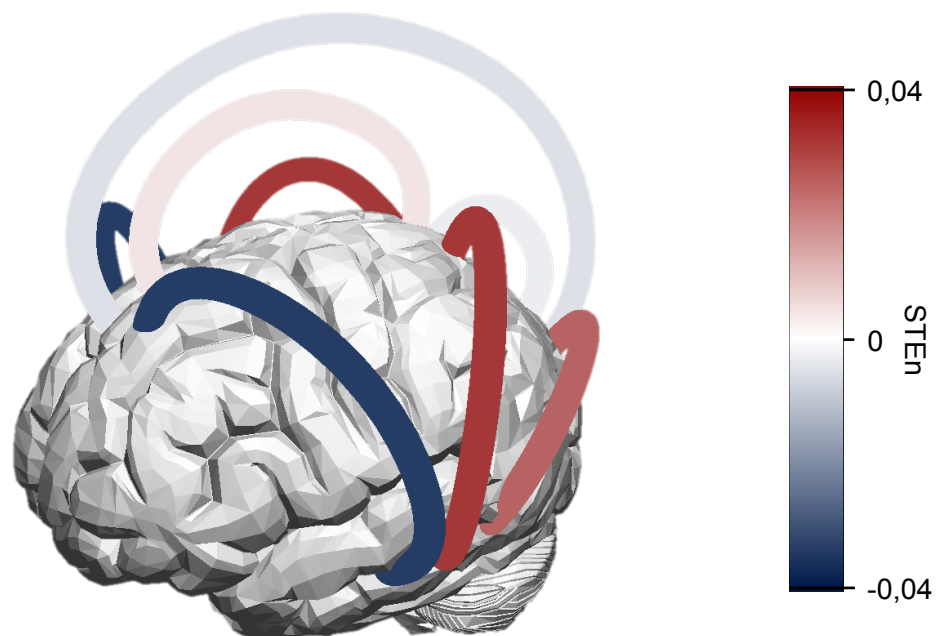


Abbildung 13: STEN Auswertung in LabVIEW: Darstellung der STEN in Matrixform mit allen Elektrodenpaaren, Gegenüberstellung zweier Kollektive

<sup>35</sup> Siehe Abschnitt 3.5.1 für eine Darstellung des Bootstrapping-Verfahrens und Abschnitt 3.5.2 für die Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve.

Die Analyse der STEn-Werte erfolgte ebenfalls durch den Vergleich zweier unterschiedlicher Kollektive. Als Auswahl standen die gleichen Kategorien wie bei der Untersuchung der PeEn zur Verfügung. Die Darstellung der STEn erfolgte in Form einer Matrix, bei der alle 324 Elektrodenpaarungen aufgetragen wurden, jedoch nur in einer Richtung, sodass sich eine Diagonalmatrix ergab (siehe Abbildung 13). Dabei stellten rote Farben eine positive STEn dar (entsprechend eines Netto-Informationsflusses von den auf der y-Achse aufgetragenen Elektroden zu den auf der x-Achse). Die umgekehrte Richtung des Netto-Informationsflusses wurde in blau dargestellt.

Die in den betrachteten Netzwerken zusammengefassten Elektroden wurden darüber hinaus automatisch als dreidimensionales Modell dargestellt (siehe Abbildung 14). Auch dabei wurde die farbliche Codierung zur Angabe der Richtung des Informationsflusses genutzt, indem rote Farben Netzwerke mit einem Netto-Informationsfluss von frontal nach dorsal und blaue Verbindungen einen Netto-Informationsfluss in die umgekehrte Richtung darstellten.



*Abbildung 14: Automatisierte STEn Darstellung in den betrachteten Netzwerken am dreidimensionalen Modell*

Wie bei der PeEn erfolgte die statistische Auswertung der STEn-Werte ebenfalls in *LabVIEW* mit den in den folgenden Abschnitten beschriebenen Verfahren.

Die Ausgabe der STEn-Werte zur weiteren statistischen Testung erfolgte in den betrachteten cortico-corticalen Netzwerken für jeden Proband und Zeitpunkt zusammengefasst. Die Ausgabe erfolgte ebenfalls in Tabellenform als Textdatei.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der PeEn und der STEn im Vergleich der klinischen Gruppen untereinander und innerhalb der klinischen Gruppen der MCS-Patienten, UWS/VS-Patienten sowie Kontrollen wurde auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt. In der stimulusunabhängigen Betrachtung wurde für den Vergleich der Gruppen untereinander ein Bootstrapping-Verfahren eingesetzt und die Fläche unter der Kurve (AUC, Area Under the Curve) der Receiver Operating Characteristic (ROC) als Gütekriterium der Methode verwendet. In der stimulusabhängigen Untersuchung erfolgte die statistische Auswertung bei Vergleichen innerhalb der Gruppen mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Wertepaare und bei Vergleichen zwischen den Gruppen mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Parallelgruppen.

#### **3.5.1 Bootstrapping**

Bootstrapping wurde in dieser Arbeit zur statistischen Analyse der PeEn- und STEn-Werte in der stimulusunabhängigen Betrachtung eingesetzt. Bootstrapping bezeichnet eine statistische Methode, die auf einem Resampling einer Stichprobe beruht. Dabei wird eine vorhandene Stichprobe als repräsentativer Vertreter der Grundgesamtheit angenommen. Anschließend werden wiederholt auf deren Basis neue Stichproben durch zufälliges Ziehen von Werten mit Zurücklegen generiert. Mit zunehmender Anzahl an

Wiederholungen werden zufällige Fehler bei der Bildung neuer Stichproben verringert. Als Stichprobenumfang eines Bootstraps dient der ursprüngliche Umfang unabhängiger Werte. Auf diese Weise kann, ohne vorhergehende Kenntnis der Grundgesamtheit, die zugrundeliegende Verteilung als empirische Verteilungsfunktion approximiert werden und deren Lagekennzahlen und Variabilitätsmaße, insbesondere auch deren Konfidenzintervalle (CI), berechnet werden (HELD ET AL. 2013). Abbildung 15 zeigt schematisch den Ablauf des Bootstrapping-Verfahrens.

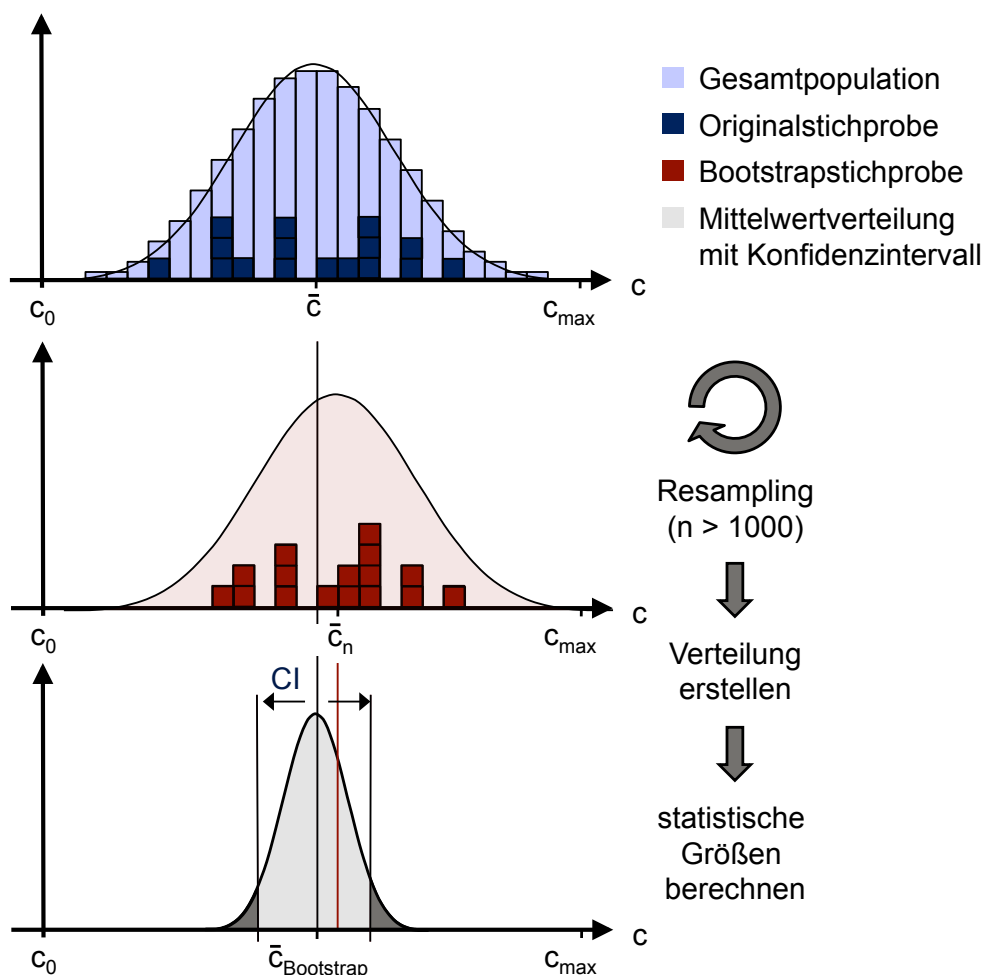


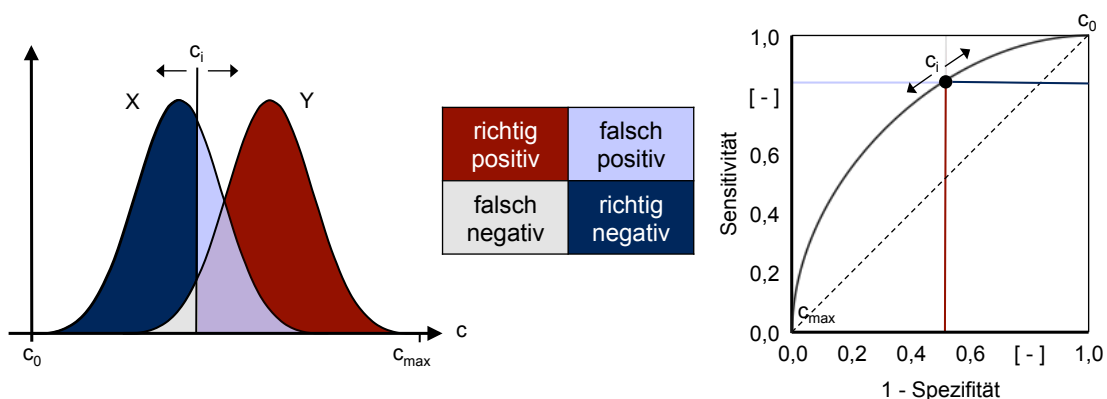
Abbildung 15: Ablauf des Bootstrapping-Verfahrens  
(nach HELD ET AL. 2013, S. 92)



Die Bootstraps wurden in dieser Arbeit mit jeweils 40 Samples und 5000 Wiederholungen durchgeführt. Diese Auswahl schien bei der kleinsten Untersuchungsgruppe von sieben MCS-Patienten mit jeweils sechs unabhängigen Messungen gerechtfertigt.<sup>36</sup> Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgesetzt.

### 3.5.2 Fläche unter der Receiver Operating Characteristic Kurve

Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven geben die Trennschärfe eines diagnostischen Tests oder eines logistischen Regressionsmodelles an. Logistische Regressionsmodelle untersuchen den Einfluss eines oder mehrerer stetiger Merkmale auf eine binäre Zielgröße und geben die (logarithmische) Auftrittswahrscheinlichkeit der Zielgröße in Abhängigkeit des stetigen Merkmals, beziehungsweise bei mehreren Merkmalen, des prognostischen Index, an. ROC-Kurven lassen sich in dieser Weise empirisch aufstellen, indem für eine Kenngröße  $c$ , beziehungsweise den prognostischen Index, die Sensitivität und Spezifität anhand der binären Zielgröße ausgedrückt wird (HELD ET AL. 2013, S. 297).



*Abbildung 16: Anschauliche Darstellung der Erstellung einer ROC-Kurve über eine Vier-Felder-Tafel anhand einer Kenngröße  $c$  und einer binären Zielgröße*

<sup>36</sup> Drei unterschiedliche Messungen (je aktiv und passiv) zu zwei Zeitpunkten.

Abbildung 16 zeigt das Zustandekommen einer empirisch ermittelten ROC-Kurve. Für jeden Wert der Kenngröße  $c$  ergibt sich eine neue Verteilung der Verhältnisse in der Vier-Felder-Tafel und damit ein Punkt der ROC-Kurve.

Die Area Under the Curve (AUC) einer ROC-Kurve ist ein Maß für die Güte eines Tests, beziehungsweise der Güte eines logistischen Regressionsmodells. Maximal können Werte von 1,0 erreicht werden, dies entspricht einer vollständigen Trennschärfe beziehungsweise Voraussagbarkeit des diagnostischen Tests oder des Regressionsmodells. Ein Wert von 0,5 besagt, dass der Test die Gruppen nicht unterscheiden kann, beziehungsweise das Regressionsmodell keine Vorhersagekraft besitzt (siehe Abbildung 17) (GAUS & MUCHE 2014).

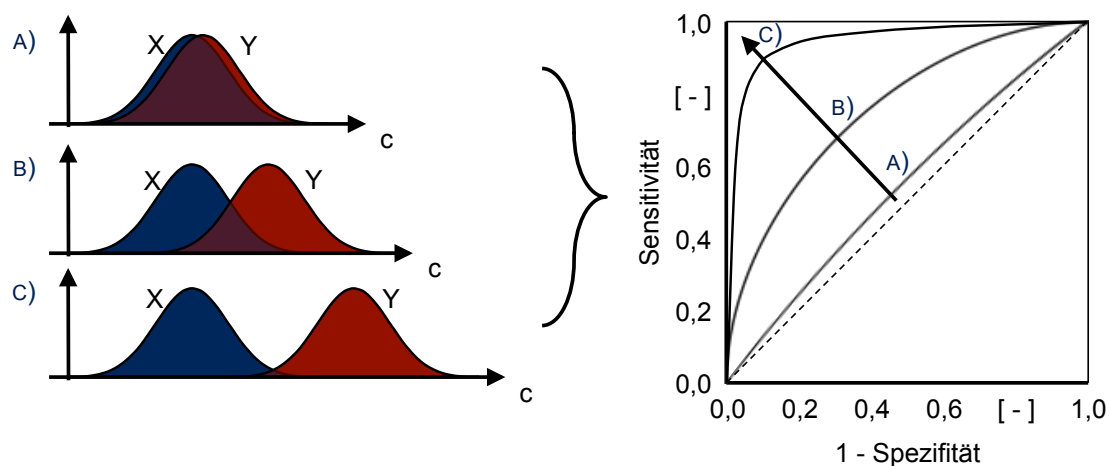


Abbildung 17: Formen und Aussagekraft der Area Under the Curve (AUC)  
(nach GAUS & MUCHE 2014, S. 143)

Der Betrachtung in dieser Arbeit liegt ein einfaches logistisches Regressionsmodell mit dem Entropiewert als stetiger Einflussgröße zugrunde. Die binäre Zielgröße entspricht in diesem Fall der klinischen Diagnose, die, je nach der Auswahl zur Gegenüberstellung zweier Vergleichsgruppen, die Zustände krank versus gesund oder klinische Gruppe 1 versus klinische Gruppe 2 (beispielsweise MCS versus UWS/VS) annimmt. Die ROC-Kurven

wurden in dieser Arbeit empirisch ermittelt, indem für jeden Wert der PeEn oder STEn die Sensitivität und Spezifität der Zuteilung in die klinisch diagnostizierte Gruppe untersucht wurde. Anschließend wurde die Fläche unter der ROC-Kurve inklusive eines Konfidenzintervalles (CI) berechnet, um eine Aussage über die Unterscheidbarkeit der klinischen Gruppen anhand der Entropie treffen zu können.

### 3.5.3 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test<sup>37</sup> wurde in dieser Arbeit zur statistischen Analyse in der stimulusabhängigen Betrachtung eingesetzt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist ein statistischer Test, der dazu dient, die Signifikanz des Unterschiedes zwischen zwei Verteilungen festzustellen. Da es sich um einen parameterfreien Test handelt, muss a priori keine Aussage über die Form der Verteilung getroffen werden, insbesondere ist die Annahme einer Normalverteilung keine notwendige Voraussetzung (GAUS & MUCHE 2014).

Der Test untersucht die Nullhypothese, dass beide Verteilungen zur selben Grundgesamtheit gehören, mit der Alternative, dass sich die beiden Verteilungen signifikant voneinander unterscheiden. Dabei kann eine einseitige (größer, kleiner) oder eine zweiseitige Testung (größer oder kleiner) erfolgen.

Der Testablauf besteht zunächst aus einer Übertragung der stetigen Merkmale der Vergleichsgröße beider Gruppen in ordinale Ränge. Dabei werden beide Gruppen bei der Rangvergabe entsprechend ihrer Werte gleichzeitig berücksichtigt. Ist ein Wert in beiden Gruppen in gleicher Ausprägung vorhanden, liegt eine sogenannte Bindung vor, wobei dann für beide Gruppen der mittlere Rang für diesen Wert vergeben wird. Die Reihenfolge der Rangzuteilung von großen zu kleinen Werten oder umgekehrt spielt keine Rolle

---

<sup>37</sup> Der auch als Rangsummentest bezeichnete Test ist äquivalent zum Mann-Whitney-Test (GAUS & MUCHE 2014).

bei der Berechnung. Durch Addition aller Ränge innerhalb einer Gruppe ergibt sich die beobachtete Rangsumme der jeweiligen Gruppe.

Unter der Annahme keines statistischen Unterschiedes zwischen den Gruppen und damit der Annahme der Nullhypothese, ergibt sich für jede der beiden Gruppen zusätzlich eine erwartete Rangsumme. Diese errechnet sich als Summe beider beobachteter Rangsummen, die im Verhältnis zu den Fallzahlen der beiden Gruppen aufgeteilt wird. Die Testgröße des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests entspricht dem Betrag der Differenz von beobachteter und erwarteter Rangsumme und ist für beide Gruppen gleich groß.

Die statistische Signifikanz des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ergibt sich aus dem Vergleich der Testgröße mit den für die Wilcoxon-Verteilung tabellierten kritischen Schranken<sup>38</sup> eines bestimmten Signifikanzniveaus  $\alpha$ . Für große Fallzahlen lässt sich die kritische Schranke unter Zuhilfenahme der Standard-Normalverteilung berechnen (GAUS & MUCHE 2014).

In dieser Arbeit wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test in der stimulusabhängigen Analyse zum Vergleich innerhalb einer Gruppe in einer Abwandlung für Wertepaare verwendet. Dabei wird die Differenz der Wertepaare eines Probanden als Testgröße verwendet. Vergleiche zwischen den klinischen Gruppen wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Parallelgruppen durchgeführt. In dieser Arbeit wurde jederzeit eine zweiseitige Hypothesentestung mit einem globalen Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt.

---

<sup>38</sup> Für eine tabellierte Übersicht kritischer Schranken, siehe GAUS & MUCHE (2014) S. 306 für Parallelgruppen und S. 310 für Wertepaare.

### 3.5.4 Korrektur für multiples Testen

Aufgrund der multiplen Testungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, wurde die Holm-Bonferroni-Methode zur Korrektur für multiples Testen angewendet. Bei der Holm-Bonferroni-Methode handelt es sich um ein Verfahren um das globale Signifikanzniveau  $\alpha$  in Abhängigkeit der Anzahl der Hypothesen beziehungsweise Einzeltests  $m$  anzupassen (HOLM 1979). Dazu werden die p-Werte der Einzeltest einer Testfamilie in absteigender Reihenfolge geordnet und das globale Signifikanzniveau durch den Rang des entsprechenden p-Wertes  $p_i$  geteilt:

$$\alpha_{\text{lokal}} = \frac{\alpha_{\text{global}}}{\text{Rang}(p_i)} \quad \text{für alle } i \in (1, \dots, m) \quad (9)$$

Das sich so ergebende lokale Signifikanzniveau zu jeder Hypothese wird wiederum, beginnend beim kleinsten p-Wert, dem jeweiligen p-Wert  $p_i$  gegenübergestellt. Die Nullhypothesen  $H_0^{(i)}$  werden abgelehnt, solange gilt:

$$p_i < \frac{\alpha_{\text{global}}}{m+1-i} \quad (10)$$

wobei  $m$  die Anzahl der Einzeltests in einer Testfamilie ist. Sobald diese Forderung nicht mehr gültig ist, d.h.  $p_i$  das lokale Signifikanzniveau übersteigt, werden alle weiteren Nullhypothesen angenommen (HOLM 1979).

In dieser Arbeit wurden zur Korrektur des multiplen Testens mehrere Testfamilien gebildet. Als Testfamilie wurde eine Gruppe von Tests zusammengefasst aus deren einzelnen Hypothesen eine gemeinsame Aussage getroffen wurde. Die Testfamilien in dieser Arbeit waren die Vergleiche zwischen Kontrollen und MCS-Patienten, Kontrollen und UWS/VS-Patienten sowie MCS- und UWS/VS-Patienten, jeweils für Untersuchungen der PeEn und der STEn. Bei explorativen Untersuchungen, insbesondere den stimulusabhängigen Untersuchungen, wurde keine Korrektur durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse gliedern sich, entsprechend den in dieser Arbeit behandelten Entropieparametern, in zwei Abschnitte. Abschnitt 4.1 stellt die Ergebnisse der PeEn-Analyse vor, wobei in Abschnitt 4.1.1 die stimulusunabhängigen und in Abschnitt 4.1.2 die stimulusabhängigen Ergebnisse vorgestellt werden. Analog werden unter Abschnitt 4.2 die Ergebnisse der STEn-Analyse präsentiert, mit der stimulusunabhängigen Betrachtung in Abschnitt 4.2.1 und der stimulusabhängigen Betrachtung in Abschnitt 4.2.2. Zusätzlich erfolgt in Abschnitt 4.3 eine Darstellung von jeweils einer beispielhaften Fallstudie pro klinischer Gruppe.

### 4.1 Lokaler Informationsgehalt in DOC

Die PeEn ist ein Maß des Informationsgehaltes des EEG-Signals und wurde in dieser Arbeit als Surrogatparameter der lokalen Informationsverarbeitung betrachtet. Ziel der PeEn-Untersuchung war es, Korrelate der Bewusstseinsstörungen bei DOC-Patienten darzulegen. Hinsichtlich dieser Bewusstseinsstörungen der Patienten wurde hypothetisiert, dass sich anhand der PeEn, Veränderungen im lokalen Informationsgehalt des EEG erkennen lassen. Durch die Aufteilung der Analyse in einen stimulusunabhängigen und einen stimulusabhängigen Teil wurden zwei Fragen adressiert: erstens, ob sich bereits unter unspezifischer auditorischer Reizung Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen zeigen (siehe Abschnitt 4.1.1) und zweitens, inwieweit sich die Reaktionen auf spezifische auditorische Stimuli in Veränderungen des Informationsgehalts widerspiegeln (siehe Abschnitt 4.1.2). Für beide Betrachtungen wurden jeweils die gesamten EEG-Aufnahmen der Probanden mit den in Abschnitt 3.4.2 genannten Einstellungen berücksichtigt.

#### 4.1.1 Korrelation der PeEn mit der klinischen Klassifikation

Alle DOC-Patienten wiesen, in Korrelation zu ihrem eingeschränkten Bewusstsein, eine reduzierte PeEn auf. Insbesondere zeigten UWS/VS-Patienten eine, im Vergleich zu MCS-Patienten, reduzierte PeEn. Die über den gesamten Cortex gemittelten PeEn-Werte offenbarten signifikante Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen: zwischen Kontrollen und MCS-Patienten (AUC 0,72; CI 0,60 – 0,83), zwischen Kontrollen und UWS/VS-Patienten (AUC 0,84; CI 0,75 – 0,92) und zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten (AUC 0,63; CI 0,50 – 0,75).<sup>39</sup> Damit konnte eine Korrelation zwischen einer verminderten PeEn des EEG-Signals und der Schwere der klinischen Schädigung des Gehirns gezeigt werden. Abbildung 18A zeigt die im Vergleich zu den Kontrollen reduzierten PeEn-Werte bei MCS- und UWS/VS-Patienten für alle Hirnregionen. Die berücksichtigten Werte wurden über alle Zeitabschnitte und Probanden einer Gruppe gemittelt.

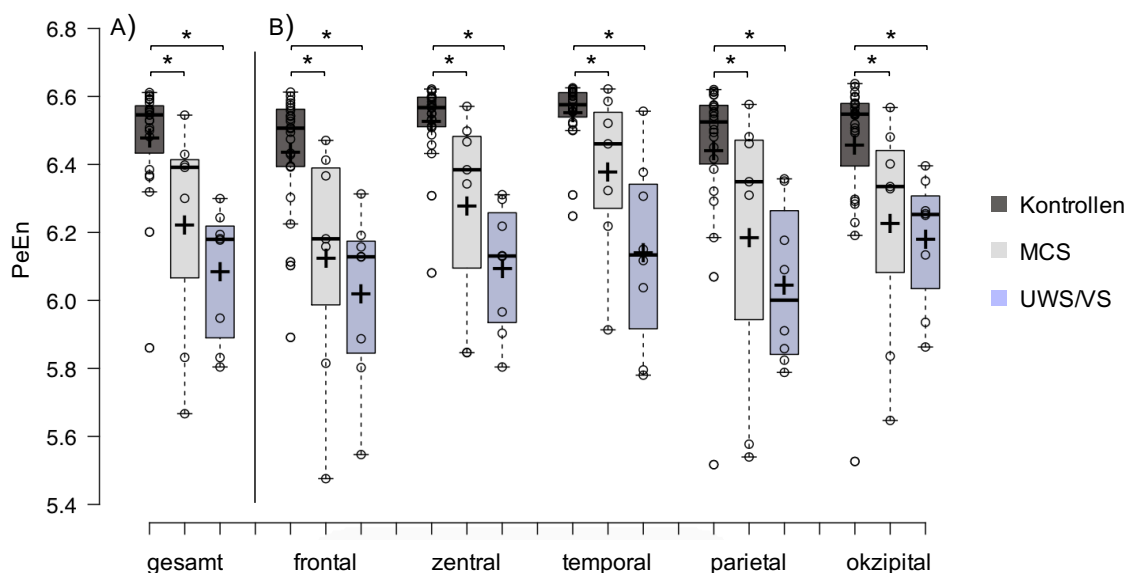


Abbildung 18: Lokaler Informationsgehalt des EEG anhand der PeEn;

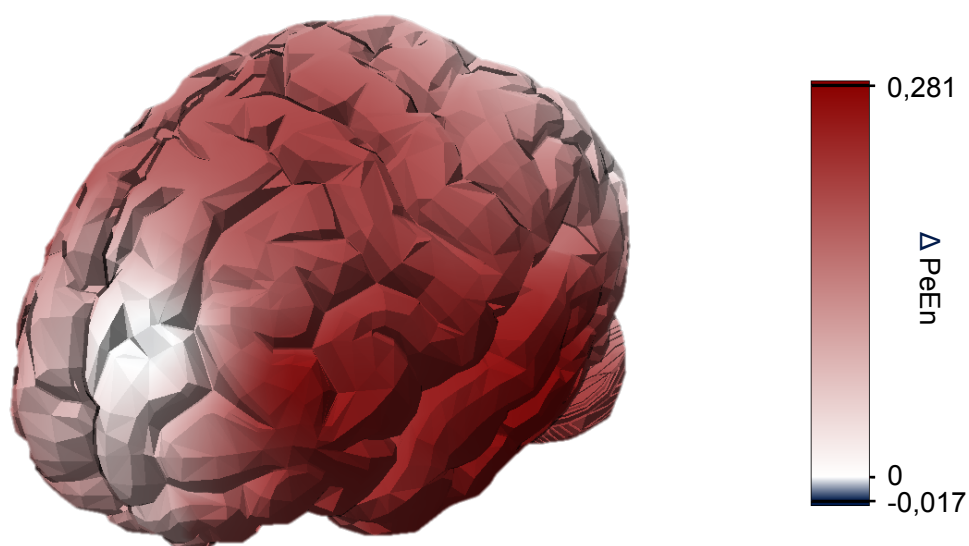
A) globale Betrachtung; B) nach Hirnregionen;

\* signifikante Unterscheidbarkeit der AUC mit  $p < 0,05^{**}$

\*\* korrigiert nach Holm-Bonferroni (siehe Abschnitt 3.5.4)

<sup>39</sup> Nicht signifikant nach Holm-Bonferroni-Korrektur (siehe Abschnitt 3.5.4).

Abbildung 18B zeigt die PeEn der klinischen Gruppen in den unterschiedlichen Hirnregionen. Die Unterschiede der PeEn zwischen Kontrollen und Patienten waren am deutlichsten über dem zentralen Cortex (AUC 0,82; CI 0,72 – 0,90) und den Temporallappen (AUC 0,79; CI 0,69 – 0,89). Die Unterschiede der PeEn zwischen Kontrollen und MCS-Patienten waren in den fronto-zentralen Ableitungen am markantesten (AUC 0,74; CI 0,62 – 0,84), wohingegen Kontrollen und UWS/VS-Patienten sich über den Temporallappen am deutlichsten unterschieden (AUC 0,91; CI 0,84 – 0,97). Zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten waren die Unterschiede der lokalen PeEn wiederum an den zentralen und temporalen Elektroden betont, mit der deutlichsten Ausprägung über den Temporallappen (AUC 0,74; CI 0,63 – 0,85)<sup>40</sup>. Abbildung 19 zeigt eine farbcodierte Darstellung der PeEn-Differenzen zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten, wobei rote Farbtöne das Überwiegen der PeEn bei MCS-Patienten anzeigen. Dabei zeigt sich der, insbesondere in temporalen und zentralen Hirnabschnitten, erhöhte Informationsgehalt im EEG der MCS-Patienten.



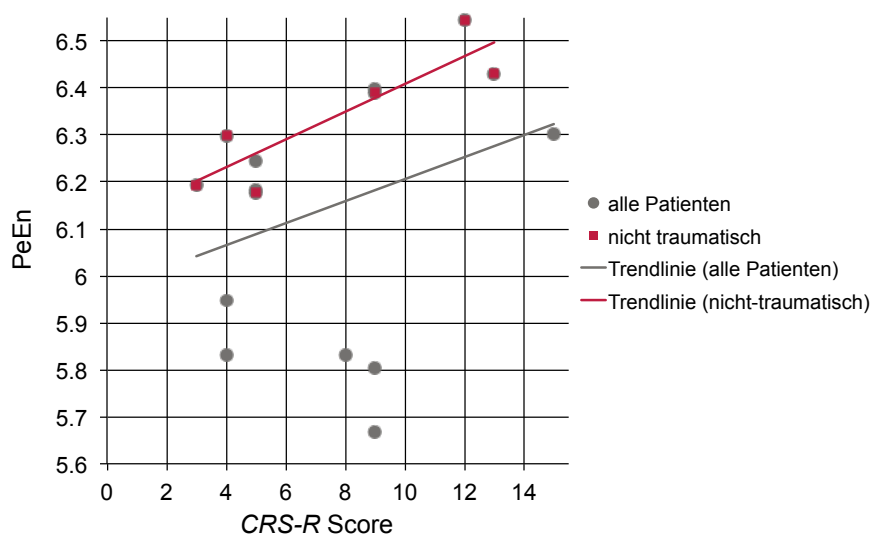
*Abbildung 19: Temporal und zentral betonte, signifikante Unterschiede der PeEn zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten*

<sup>40</sup> Nicht signifikant nach Holm-Bonferroni-Korrektur (siehe Abschnitt 3.5.4).



Beim Vergleich der PeEn von EEG-Aufnahmen der aktiven und der passiven Bedingung, ohne Berücksichtigung der Stimuli, zeigten sich bei den Patienten leicht erhöhte, jedoch nicht signifikante PeEn-Werte in der aktiven Bedingung. Hingegen zeigten Kontrollen eine reduzierte PeEn in der aktiven Bedingung.<sup>41</sup> Die reduzierte PeEn der Kontrollen in der aktiven Bedingung war ebenfalls nicht signifikant.

Als weitere Betrachtung wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem *CRS-R* Score und der PeEn vorgenommen.<sup>42</sup> In der Betrachtung aller Patienten ergab sich eine schwache positive Korrelation zwischen den Variablen (Pearson-Korrelationskoeffizient  $r = 0,32$ ). Die Untergruppe der nicht traumatisch geschädigten Patienten ( $N_{\text{atrauma}} = 6$ ) zeigte hingegen eine deutliche Korrelation zwischen *CRS-R* Score und PeEn (Pearson-Korrelationskoeffizient  $r = 0,88$ ) (siehe Abbildung 20).



*Abbildung 20: Korrelation zwischen CRS-R Score und PeEn bei allen Patienten (grau) sowie bei nichttraumatischen Hirnschädigungen (rot)*

<sup>41</sup> Die reduzierte PeEn bei Kontrollen im aktiven Task wurde durch den SON und die UN verursacht (siehe Abschnitt 4.1.2). Möglicherweise liegt diesem Effekt eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den TN zugrunde (siehe Abschnitt 5.1.1 der Diskussion).

<sup>42</sup> Die methodische Problematik dieses Ansatzes wird in Kapitel 5.2 ausführlich diskutiert.

### 4.1.2 PeEn im Paradigma

In der stimulusabhängigen Untersuchung, in welcher der Beginn der einzelnen Stimuli bei der Parameterberechnung berücksichtigt wurde, zeigte der Informationsgehalt des EEG zwischen aktiver und passiver Bedingung deutlichere Unterschiede. Kontrollen zeigten insgesamt eine verminderte PeEn in der aktiven Bedingung. Dieser insgesamt nicht signifikante Effekt wurde durch den SON und die UN, nicht jedoch durch den TN ausgelöst. So zeigten sich in der Reaktion zum SON in der aktiven Bedingung signifikant reduzierte PeEn-Werte über dem okzipitalen Cortex im Vergleich zur passiven Bedingung (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$ ). Ähnlich war der Effekt auf die PeEn der Kontrollen in der aktiven Bedingung in der Reaktion gegenüber den UN. Dabei war die PeEn über dem parietalen Cortex signifikant reduziert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$ ).

Der Effekt einer verminderten PeEn in der aktiven Bedingung trat jedoch nur bei Kontrollen auf. Im Gegensatz dazu zeigten MCS- und UWS/VS-Patienten einen Anstieg der PeEn in der aktiven Bedingung verglichen mit der passiven Bedingung. Dieser Effekt war bei MCS-Patienten signifikant für den gesamten Cortex sowie in den frontalen Cortexarealen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$ ). Der Anstieg der PeEn bei MCS-Patienten, im aktiven gegenüber dem passiven Task, konnte für alle Namen gleichsam nachvollzogen werden und war damit nicht spezifisch für einen Stimulus.

Bei UWS/VS-Patienten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der PeEn zwischen aktiver und passiver Bedingung.<sup>43</sup>

Bei der Untersuchung der Reaktionen auf einzelne Stimuli wurden anhand der PeEn deutliche Unterschiede der untersuchten klinischen Gruppen erkennbar. Insbesondere bei Kontrollen konnte in der aktiven Bedingung eine deutliche

---

<sup>43</sup> Die PeEn-Unterschiede zwischen der aktiven und der passiven Bedingung über dem gesamten Cortex und einzelner Hirnareale sind im Anhang B.1 dargestellt.

Reaktion auf den TN gesehen werden. Diese äußerte sich in einem signifikanten Anstieg der PeEn. Der PeEn-Anstieg in Reaktion auf den TN zeigte sich bei Kontrollen in allen Hirnbereichen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,01$ ) außer dem frontalen. Am deutlichsten ausgeprägt war diese Reaktion über den Temporallappen. Ein Vergleich der Reaktion gegenüber dem TN mit den Reaktionen auf die anderen Stimuli (UN und SON) im aktiven Task zeigte gleichartige Ergebnisse. Gegenüber den UN kam es über allen Cortexarealen außer dem frontalen zu einem signifikanten Anstieg der PeEn (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,01$ ). Analog konnte ein signifikanter PeEn-Anstieg der Kontrollen auch im Vergleich zum SON nachvollzogen werden, der ebenfalls über dem frontalen und okzipitalen Cortex nicht signifikant war (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,01$ ). Insgesamt war der PeEn-Anstieg in Reaktion gegenüber dem TN im Vergleich zum SON jedoch geringfügiger ausgeprägt als im Vergleich zu den UN. Abbildung 21A zeigt die Veränderungen der PeEn in der Reaktion der klinischen Gruppen gegenüber dem TN im Vergleich zu den anderen Stimuli in der aktiven Bedingung (für eine Darstellung einzelner Hirnbereiche siehe auch Anhang B.2).

In der aktiven Bedingung zeigten sich bei MCS-Patienten keine signifikanten Unterschiede der PeEn in der Reaktion gegenüber dem TN, weder im Vergleich zu den UN, noch im Vergleich zum SON.

UWS/VS-Patienten zeigten ebenfalls keine signifikante Reaktion gegenüber dem TN als spezifischem Stimulus in der aktiven Bedingung (siehe Abbildung 21A).

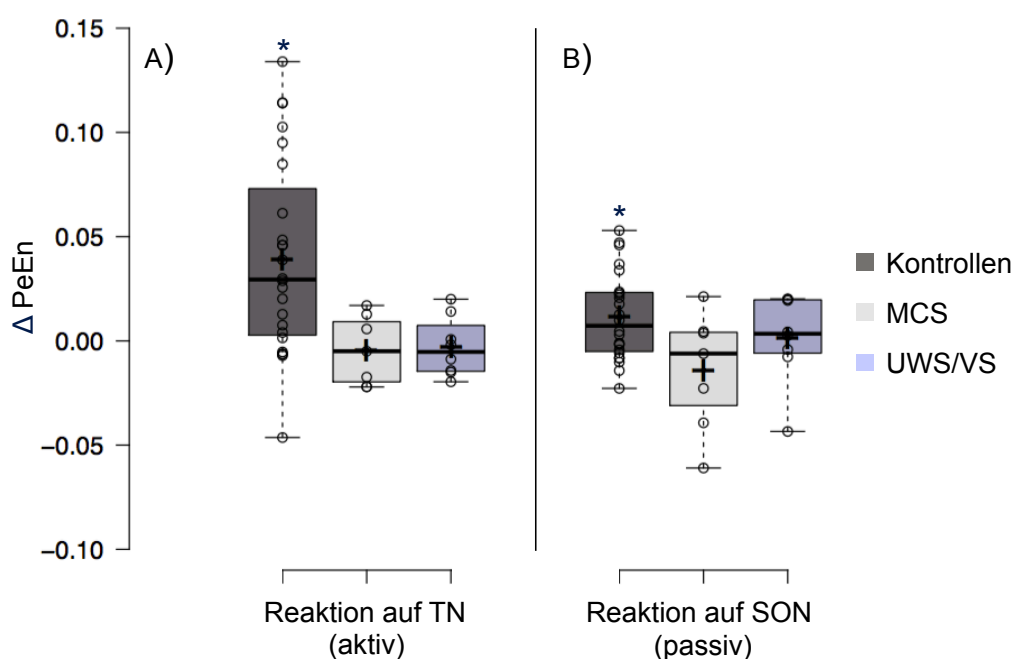


Abbildung 21: Veränderung der PeEn in Reaktion A) auf den TN in der aktiven und B) auf den SON in der passiven Bedingung; \* signifikante Unterschiede mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$

In der aktiven Bedingung konnte ebenfalls eine Reaktion der Kontrollen auf den SON festgestellt werden. Diese zeigte sich in signifikanten PeEn-Zunahmen über dem gesamten, dem frontalen und parietalen Hirnbereich (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$ ). Diese PeEn-Zunahmen der Kontrollen gegenüber dem SON waren jedoch geringer als gegenüber dem TN, auf den die Probanden in der aktiven Bedingung ihre Aufmerksamkeit richten sollten.

Die Reaktionen auf den SON konnten deshalb methodisch am besten in der passiven Bedingung im Vergleich zu den UN und dem <sub>späteren</sub> TN nachvollzogen werden. Dabei zeigten sich gegenüber dem SON in der passiven Bedingung in allen klinischen Gruppen ähnliche Effekte wie gegenüber dem TN in der aktiven Bedingung. Kontrollen zeigten erhöhte PeEn-Werte gegenüber dem SON, sowohl über dem gesamten Cortex, als auch in frontalen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$ ) und okzipitalen Hirnregionen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,01$ ). Diese Ergebnisse waren einzeln, sowohl gegenüber den UN als

auch gegenüber dem <sub>späteren</sub>TN nachvollziehbar. Abbildung 21B zeigt die Unterschiede der über den gesamten Cortex gemittelten PeEn-Werte in der Reaktion der klinischen Gruppen auf den SON (siehe auch Anhang B.3).

MCS- und UWS/VS-Patienten zeigten keine signifikanten Reaktionen gegenüber dem SON, weder in der aktiven Bedingung noch in der passiven Bedingung (siehe Abbildung 21B).

Unterschiede in der Reaktion der Kontrollen, MCS-Patienten und UWS/VS-Patienten zwischen den UN und dem <sub>späteren</sub>TN innerhalb der passiven Bedingung zeigten sich erwartungsgemäß nicht. Beide Stimuli hatten in dieser Bedingung keine Bedeutung für die Probanden und sollten ihre Aufmerksamkeit daher nicht in Anspruch nehmen.

## 4.2 Funktionelle Konnektivität in DOC

Die STEn ist ein Parameter zur Quantifizierung der gerichteten Konnektivität zwischen Signalen. In dieser Arbeit wurde die STEn analysiert, um die Bewusstseinsstörungen der Patienten anhand einer veränderten funktionellen Konnektivität von Cortexarealen zu beschreiben und zu objektivieren. Auf Grundlage der Erkenntnisse von schlafenden und narkotisierten Patienten wurde hypothesisiert, dass Veränderungen der corticalen Konnektivität auch bei DOC-Patienten ein potentiell Korrelat für die Einschränkungen des Bewusstseins darstellen. Insbesondere wurde eine eingeschränkte fronto-parietale Feedback-Konnektivität angenommen (vgl. BOLY ET AL. 2011). Im Folgenden werden die Besonderheiten der corticalen Konnektivität der Patienten anhand der stimulusunabhängigen Untersuchung in Abschnitt 4.2.1 und der stimulusabhängigen Untersuchung in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

#### 4.2.1 Korrelation der STEN mit der klinischen Klassifikation

Zur quantitativen Untersuchung der corticalen Konnektivität in den klinischen Gruppen wurden, in Abhängigkeit der klinischen Präsentation, die STEN-Werte aller Elektrodenpaare unabhängig vom Beginn der Stimuli berechnet und dargestellt. Alle Patienten zeigten deutlich reduzierte Feedback-Konnektivitäten ( $STEN_{X \rightarrow Y}$ ) insbesondere von frontalen zu posterioren Elektroden (d.h. zwischen fronto-zentralen und parietalen Elektroden sowie zwischen fronto-zentralen und okzipitalen Elektroden). Besonders stark ausgeprägt waren diese Abnahmen des fronto-posterioren Feedbacks bei UWS/VS-Patienten. Abbildung 22 zeigt die gerichteten Konnektivitäten aller Elektrodenpaare in Form von Diagonalmatrizen. Dazu sind auf beiden Diagrammachsen der Reihenfolge nach, in Abhängigkeit ihrer Position auf der Kopfoberfläche von frontalen zu okzipitalen Elektroden, die 18 referenzierten Elektroden aufgetragen (frontal: 1-5; zentral: 6-10; temporal: 11-12; parietal: 13-15; okzipital: 16-18). Rote Farbtöne bedeuten eine gerichtete Konnektivität von Elektroden auf der y-Achse zu Elektroden auf der x-Achse ( $STEN_{X \rightarrow Y}$ ), blaue Farbtöne zeigen eine gerichtete Konnektivität in die entgegengesetzte Richtung ( $STEN_{Y \rightarrow X}$ ).

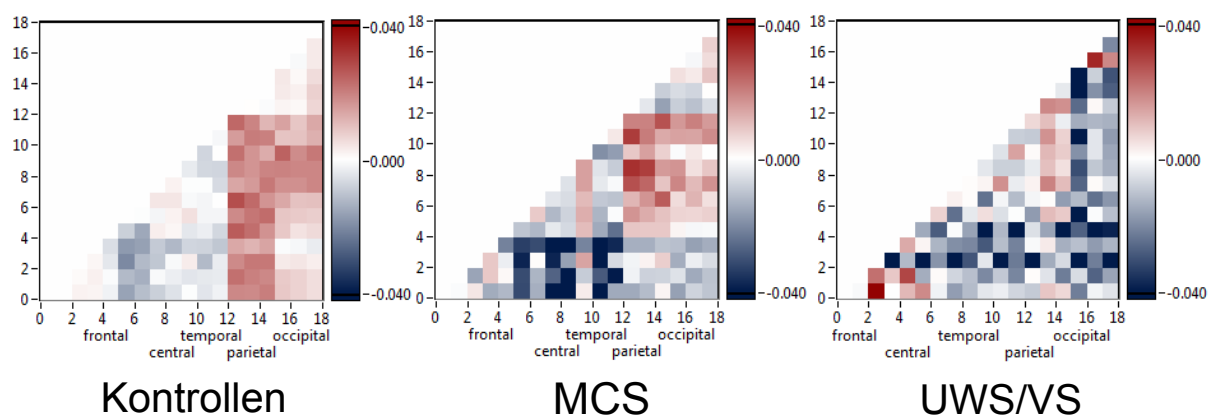


Abbildung 22: Darstellung der STEN bei Kontrollen, MCS-Patienten und UWS/VS-Patienten zwischen jedem Elektrodenpaar

Um die Konnektivitäten zu quantifizieren wurden die STEn-Werte relevanter cortico-corticaler Netzwerke zusammengefasst. Alle fronto-posteriores (f-post) Verbindungen waren in Übereinstimmung mit der Schwere der DOC reduziert. Dabei zeigten UWS/VS-Patienten geringere STEn-Werte als MCS-Patienten, welche wiederum geringere STEn-Werte als Kontrollen aufwiesen. Die Analyse der STEn-Werte des fronto-posteriores Netzwerkes ermöglichte eine Unterscheidung der Kontrollen von der Gruppe der MCS-Patienten (AUC 0,70; CI 0,58 – 0,81)<sup>44</sup> und der Gruppe der UWS/VS-Patienten (AUC 0,77; CI 0,65 – 0,88). Abbildung 23A zeigt den Wechsel von einer vornehmlich fronto-posteriores Feedback-Konnektivität bei Kontrollen ( $STEn > 0$ ) zu einem weniger betonten Feedback bei MCS-Patienten ( $STEn \approx 0$ ) und zu einem markanten fronto-posteriores Feedforward bei UWS/VS-Patienten ( $STEn < 0$ ), das durch ein vermindertes Feedback ( $STEn_{x \rightarrow y}$ ) verursacht wurde.

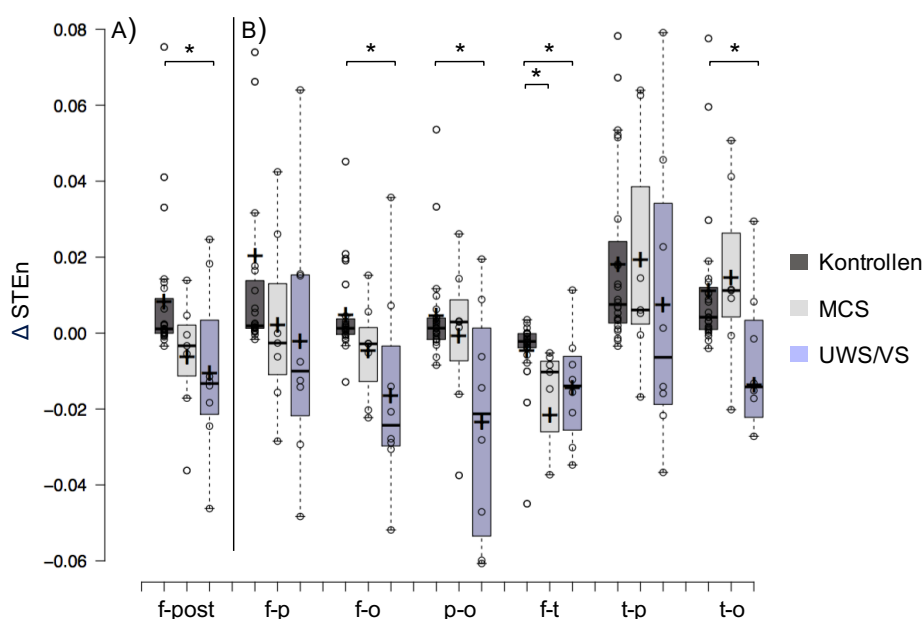


Abbildung 23: STEn-Werte der klinischen Gruppen in der stimulusunabhängigen Betrachtung A) im fronto-posteriores Netzwerk; B) in weiteren cortico-corticaler Netzwerken  
 \* signifikante Unterscheidbarkeit der AUC mit  $p < 0,05^{**}$   
 \*\* korrigiert nach Holm-Bonferroni (siehe Abschnitt 3.5.4)

<sup>44</sup> Nicht signifikant nach Holm-Bonferroni-Korrektur (siehe Abschnitt 3.5.4).

Abbildung 23B zeigt die STEn-Verteilungen der weiteren untersuchten cortico-corticalen Netzwerke. Die Zusammenschau aller Netzwerke zeigte jeweils ein charakteristisches Muster der STEn für jede klinische Gruppe. Neben der reduzierten Feedback-Konnektivität in der fronto-posterioren Verbindung konnte eine Unterscheidung der klinischen Gruppen auch anhand der Konnektivität der Temporallappen erfolgen.

Eine signifikante Unterscheidung der Kontrollen und Patienten war dabei in den fronto-posterioren Netzwerken, d.h. im fronto-parietalen Netzwerk (f-p) (AUC: 0,67; CI: 0,55 – 0,78) und im fronto-okzipitalen Netzwerk (f-o) (AUC: 0,69; CI: 0,56 – 0,80), möglich. Bezüglich der Konnektivität der Temporallappen unterschieden sich Kontrollen und Patienten im fronto-temporalen Netzwerk (f-t) mit einer AUC: 0,74 (CI: 0,62 – 0,85). Darüber hinaus unterschieden sich Kontrollen und MCS-Patienten in diesem Netzwerk mit einer AUC: 0,80 (CI: 0,70 – 0,90) hinsichtlich ihrer STEn am deutlichsten voneinander. UWS/VS-Patienten zeigten gegenüber Kontrollen in der fronto-temporalen Konnektivität hingegen geringere Unterschiede (AUC: 0,68; CI: 0,54 – 0,80). Kontrollen und UWS/VS-Patienten ließen sich am besten im fronto-okzipitalen Netzwerk (AUC: 0,80; CI: 0,69 – 0,90) unterscheiden.

MCS-Patienten und UWS/VS-Patienten zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede der STEn im fronto-okzipitalen (AUC 0,70; CI 0,59 – 0,81)<sup>45</sup>, darüber hinaus auch im parieto-okzipitalen (p-o) (AUC 0,65; CI 0,52 – 0,77)<sup>45</sup> und im temporal-okzipitalen (t-o) (AUC 0,71; CI 0,59 – 0,82)<sup>45</sup> Netzwerk.

Abbildung 24 zeigt die cortico-corticalen Konnektivität anhand der STEn für die ausgewählten Netzwerke. Dabei zeigen Pfeile die Stärke und die Richtung der Verbindung an. Rote Pfeile bezeichnen einen Informationsfluss von anterioren zu posterioren Gehirnregionen ( $STEn_{X \rightarrow Y}$ ), blaue Pfeile einen Fluss in die entgegengesetzte Richtung ( $STEn_{Y \rightarrow X}$ ).

---

<sup>45</sup> Nicht signifikant nach Holm-Bonferroni-Korrektur (siehe Abschnitt 3.5.4).



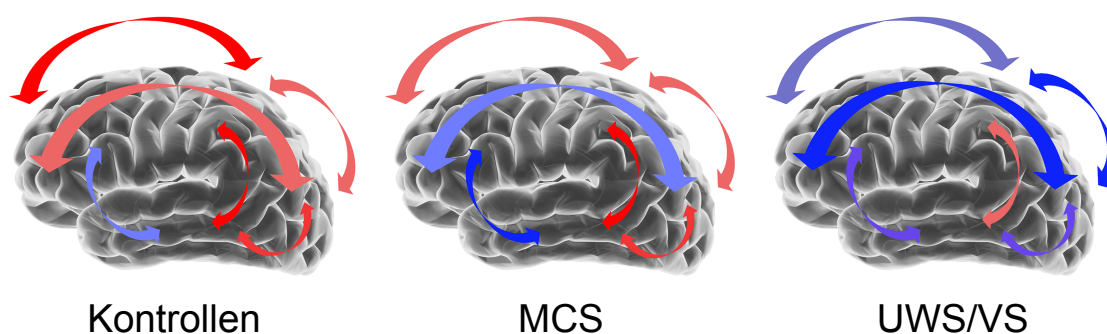


Abbildung 24: Farbcodierte Darstellung der funktionellen Konnektivität des cerebralen Cortex anhand der STEn

Eine unidirektionale Betrachtung der gerichteten Konnektivitäten, d.h. die gesonderte Betrachtung von  $STEn_{X \rightarrow Y}$  oder  $STEn_{Y \rightarrow X}$ , zeigte insgesamt höhere absolute STEn-Werte zwischen gepaarten Elektroden bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollen.<sup>46</sup>

Ohne Berücksichtigung einzelner Stimuli konnten keine signifikanten Veränderungen der STEn zwischen der aktiven und der passiven Bedingung in den klinischen Gruppen gefunden werden. Eine Ausnahme stellt die temporo-okzipitale STEn bei Kontrollen dar, die im aktiven Task signifikant höher als im passiven Task war (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ).

#### 4.2.2 STEn im Paradigma

Bei Berücksichtigung des Einsatzzeitpunktes der Stimuli konnten weitere Unterschiede zwischen aktivem und passivem Task erkannt werden. Bei Kontrollen zeigte sich in der aktiven Bedingung neben der STEn-Zunahme im

<sup>46</sup> Dieses Phänomen kann durch den unterschiedlichen Informationsgehalt der EEG-Signale der Individuen der unterschiedlichen klinischen Gruppen sowie den Berechnungsalgorithmus der STEn erklärt werden. Aufgrund weniger komplexer EEG-Zeitreihen bei Patienten (niedrigere PeEn) kommt es bei der Berechnung der STEn zu höheren Übertragungswahrscheinlichkeiten bei dem Vergleich mit dem Signal der gepaarten Elektrode. Entsprechend zeigen sich bei gesunden Probanden mit komplexeren Signalen niedrigere Übertragungswahrscheinlichkeiten. Dementsprechend ist eine unidirektionale Betrachtung von  $STEn_{X \rightarrow Y}$  oder  $STEn_{Y \rightarrow X}$  nicht aussagekräftig um die Konnektivität der Elektroden zwischen den Individuen unterschiedlicher klinischer Gruppen zu vergleichen. Unidirektionale Größen der STEn wurden in dieser Arbeit daher ausschließlich verwendet um intra-individuelle Veränderungen festzustellen.

temporo-okzipitalen Netzwerk, ebenfalls eine STEn-Zunahme im temporo-parietalen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ) und fronto-okzipitalen Netzwerk (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,01$ ).<sup>47</sup>

Die Reaktionen der klinischen Gruppen auf die, während des Paradigmas genannten Namen, wurden ebenfalls stimulusabhängig hinsichtlich Unterschieden der STEn untersucht. Kontrollen zeigten dabei eine verminderte STEn im fronto-parietalen Netzwerk in Reaktion auf den TN gegenüber den anderen Namen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,01$ ) (siehe Abbildung 25A und Anhang B.5).

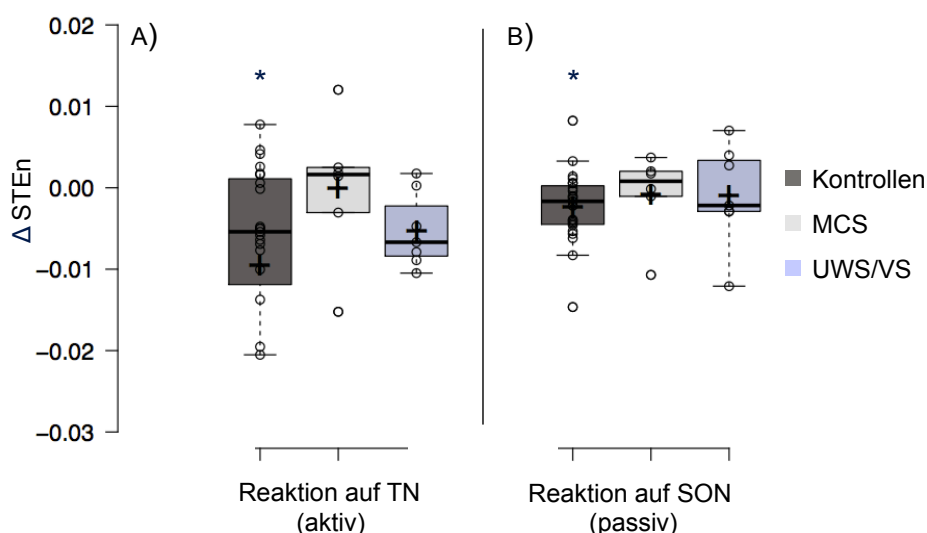


Abbildung 25: STEn im fronto-parietalen Netzwerk in Reaktion A) auf den TN sowie B) auf den SON; \* signifikante Unterschiede mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$

Diese Verminderung der STEn wurde bei der Aufforderung, das Auftreten des TN zu zählen, aufgrund einer Reduktion des feed-backward gerichteten Informationsflusses ( $STEn_{X \rightarrow Y}$ ) von frontal nach parietal verursacht, wohingegen der feed-forward gerichtete Informationsfluss ( $STEn_{Y \rightarrow X}$ ) keine maßgebliche Veränderung zeigte. Die Reduktion der STEn in Reaktion auf den TN im aktiven Task war auch gegenüber dem SON signifikant (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-

<sup>47</sup> Für die STEn-Unterschiede zwischen aktiver und passiver Bedingung, siehe Anhang B.4.

Test  $p < 0,05$ ). Ebenso bestand der Effekt einer verminderten STEn im aktiven Task beim Vergleich des TN mit den UN. Dabei zeigte sich ebenfalls eine, diesmal besonders ausgeprägte STEn-Reduktion im fronto-parietalen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ) und im fronto-posterioren Netzwerk (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,01$ ).

Der SON führte bei Kontrollen in der aktiven Bedingung, ähnlich wie der TN, ebenfalls zu einer Verminderung der STEn im fronto-posterioren (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ) und im fronto-okzipitalen Netzwerk (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ). Erneut wurde dieser Effekt durch eine reduzierte feed-backward gerichtete  $STEn_{X \rightarrow Y}$  bedingt, während die feed-forward gerichtete  $STEn_{Y \rightarrow X}$  nur leicht reduziert war.

Auch in der passiven Bedingung zeigten Kontrollen in Reaktion auf den SON, eine verminderte STEn im fronto-posterioren (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,01$ ) und fronto-parietalen Netzwerk (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,01$ ) (siehe Abbildung 25B und Anhang B.6). Wie erwartet bestand dieser Effekt auch einzeln im Vergleich zum UN als auch zum späteren TN.

Andere cortico-corticale Netzwerke zeigten bei Kontrollen keine kohärenten Effekte in Reaktion auf die unterschiedlichen Stimuli, sodass das fronto-parietale und das fronto-posteriore Netzwerk zur weiteren Untersuchung der Patientengruppen verwendet wurden. In Tabelle 4 sind die STEn-Werte der stimulusabhängigen EEG-Aufnahmen für die klinischen Gruppen in diesen beiden betrachteten Netzwerken dargestellt.

Obwohl einige Individuen der Patientengruppen ähnliche STEn-Muster wie die Kontrollen zeigten, waren deren Reaktionen auf die auditorischen Reize in der aktiven Bedingung insgesamt nicht signifikant. Eine Ausnahme stellten dabei die UWS/VS-Patienten im aktiven Task dar, welche ähnlich den Kontrollen, eine STEn-Abnahme auf den TN im fronto-posterioren Netzwerk zeigten (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test  $p < 0,05$ ).

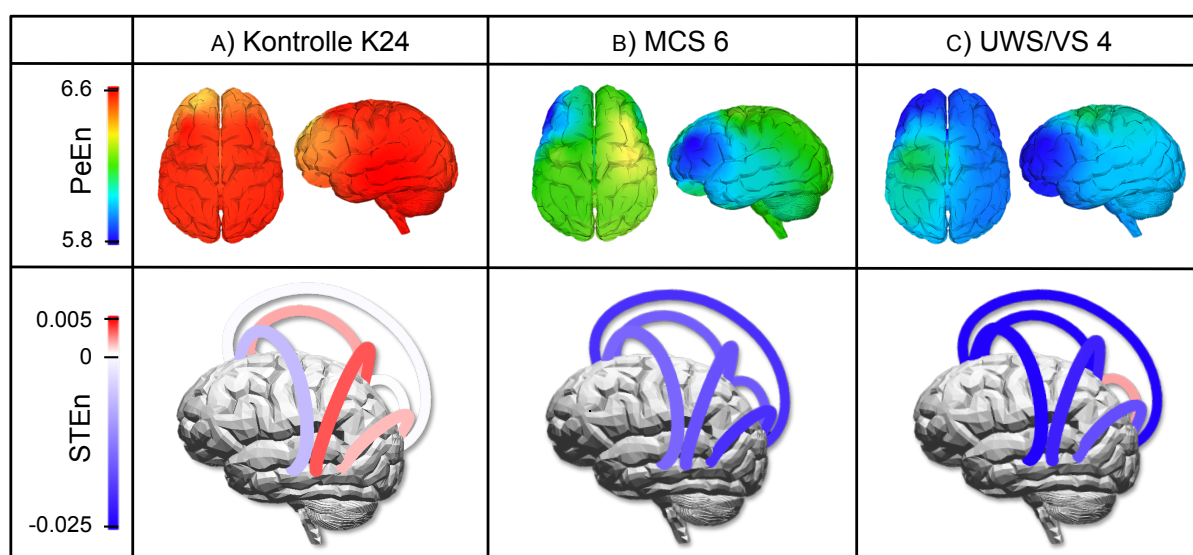
Auch in der passiven Bedingung zeigten MCS- und UWS/VS-Patienten, im Gegensatz zu den Effekten bei Kontrollen, in keinem der untersuchten Netzwerke eine signifikante Veränderung der STEn in Reaktion auf den SON im Vergleich zu den anderen präsentierten Namen (UN und <sub>späterer</sub> TN).

Stimulus	Referenz	Netzwerk	STEn (p-Werte)		
			Kontrollen	MCS	UWS/VS
<b>A) aktive Bedingung</b>					
TN	SON/UN	f-p	-0,0090** (p = 0,005)	-0,0010	-0,0048
		f-post	-0,0040* (p = 0,015)	-0,0014	-0,0031* (p = 0,024)
SON	UN	f-p	-0,0017	0,0018	-0,0007
		f-post	-0,0016* (p = 0,046)	0,0003	0,0008
<b>B) passive Bedingung</b>					
SON	<sub>späterer</sub> TN /UN	f-p	-0,0024** (p = 0,007)	0,0000	-0,0017
		f-post	-0,0017** (p = 0,007)	-0,0001	0,0004
			f-p: fronto-parietales Netzwerk f-post: fronto-posteriores Netzwerk * Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,05^{***}$ ** Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,01^{***}$ *** korrigiert nach Holm-Bonferroni		

*Tabelle 4: Darstellung der STEn-Werte und p-Werte in Abhängigkeit der einzelnen Stimuli in der A) aktiven und B) passiven Bedingung*

### 4.3 Fallstudien

Bei der Betrachtung der PeEn und STEn auf der Ebene einzelner Probanden konnten interindividuelle Unterschiede im lokalen Informationsgehalt des EEG und in der corticalen Konnektivität festgestellt werden. In diesem Abschnitt werden dazu die PeEn- und die STEn-Analysen der stimulusunabhängigen Parameterberechnung von drei Probanden, jeweils einem aus jeder klinischen Gruppe, dargestellt, um beispielhaft den Nutzen der eingesetzten Methode bei einzelnen Probanden aufzuzeigen. Abbildung 26 zeigt eine Übersicht der PeEn-Verteilungen über die gesamte Cortexoberfläche sowie eine Übersicht der STEn in den betrachteten Netzwerken der drei ausgewählten Probanden.



*Abbildung 26: Einzelfallanalysen von drei Probanden mit Darstellung der PeEn sowie der Konnektivität anhand der STEn*

Die Analyse der PeEn eines 72-jährigen, männlichen Probanden aus der Kontrollgruppe (K24) zeigte eine insgesamt homogene Verteilung des lokalen Informationsgehalts im EEG über alle Hirnbereiche mit einem frontalen Minimum und einer Akzentuierung über den Temporallappen (siehe Abbildung 26A). Die STEn-Analyse zeigte einen ausgeglichenen Informationsfluss zwischen frontalen und posterioren Hirnregionen mit STEn-Werten von

ungefähr null. Ähnlich stellte sich die Konnektivität des Frontalhirns mit den Temporallappen dar, mit einem nahezu ausgeglichenen Feedforward- und Feedback-Informationsfluss, wobei der Feedforward-Fluss leicht überwog. Hingegen bestand bei diesem Probanden ein ausgeprägter Feedback-Informationsfluss des Temporallappens zu den parietalen und okzipitalen Hirnbereichen. Dieses Konnektivitätsmuster entsprach mit großer Ähnlichkeit dem gemittelten Muster der Konnektivitäten aller Kontrollen, wie es in Abbildung 24 dargestellt ist.

Abbildung 26B zeigt die PeEn- und STEn-Verteilung bei einer 50-jährigen MCS-Patientin, welche im Rahmen eines gewalttätigen Angriffs ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) erlitt. Die PeEn-Auswertung zeigte eine lokalisierte Verminderung des Informationsgehaltes über dem linken frontalen Cortex. Diese Veränderung stand in Übereinstimmung mit der Verletzung der Patientin, einem in Folge der Gewalteinwirkung entstandenen frontalen, subduralen Hämatom über der linken Hemisphäre. Die Betrachtung der STEn-Verteilung zeigte reduzierte Feedback-Konnektivitäten in den fronto-posterioren Verbindungen und, im Vergleich zu den Kontrollen, ein Ungleichgewicht des Informationsflusses in der funktionellen Einbindung der Temporallappen, zugunsten eines Feedforward-Informationsflusses.

Bei einem 52-jährigen männlichen UWS/VS-Patienten mit einem akuten subduralen Hämatom der rechten Hemisphäre nach einem Sturzereignis zeigte sich ein deutlich reduzierter Informationsgehalt in den EEG-Ableitungen auf dieser Seite. Der Patient war darüber hinaus am Tag der Schädigung einer frontal-temporal-parietalen Trepanation der rechten Schädeldecke unterzogen worden. Das PeEn-Verteilungsmuster entsprach wiederum der anatomischen Lokalisation der Schädigung (siehe Abbildung 26C). Das Muster der STEn-Verteilung wich bei diesem Patienten ebenfalls deutlich von dem der gesunden Kontrollen ab, mit stark reduzierten Feedback-Konnektivitäten, welche insbesondere im fronto-posterioren Netzwerk ausgeprägt waren.

## 5 Diskussion

Dieses Kapitel umfasst die kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen dieser Arbeit im Kontext aktueller Forschung. Dabei werden in Abschnitt 5.1 die wesentlichen Ergebnisse vor dem Hintergrund ihres Beitrages zur Unterscheidung der klinischen Zustände der DOC diskutiert und in den Rahmen aktueller Forschung eingebettet. Insbesondere werden dazu die Reaktionen der klinischen Gruppen im auditorischen Paradigma genauer betrachtet und gedeutet. In Abschnitt 5.2 erfolgt eine Diskussion der studienspezifischen Limitationen. Anschließend wird in Abschnitt 5.3 ein Ausblick auf weitere Fragestellungen bei der Anwendung von Entropieparametern in der DOC-Diagnostik gegeben.

### 5.1 Entropien zur Unterscheidung von DOC

Nichtlineare Analyseverfahren des EEG sind bereits erfolgreich in der DOC-Diagnostik eingesetzt worden. Parameter, die die Entropie des lokalen EEG zugrunde legen sowie auf der Entropie basierende Parameter der Konnektivität zeigten dabei eine Korrelation mit dem Grad des Bewusstseins bei DOC-Patienten (WU ET AL. 2011, GOSSERIES ET AL. 2011, KING ET AL. 2013, SITT ET AL. 2014).<sup>48</sup>

In dieser Studie wurden die PeEn, als ein Parameter des lokalen Informationsgehalts, und erstmalig die STEn, als ein Parameter der direktionalen Konnektivität zwischen unterschiedlichen Hirnregionen, in der DOC-Diagnostik eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass beide Entropieparameter graduell mit der klinischen Diagnose der Patienten, MCS beziehungsweise UWS/VS, korrelierten und sich die Patientengruppen anhand der Kennwerte signifikant voneinander unterscheiden ließen. Beide Parameter

---

<sup>48</sup> Siehe auch Abschnitt 2.4.2.

dienten in der Analyse als Surrogatparameter für die Fähigkeit der Probanden Informationen lokal und in ausgedehnten corticalen Netzwerken zu verarbeiten. Insgesamt schienen diese Fähigkeiten in den Patientengruppen reduziert oder sogar vollständig erloschen zu sein. In Abschnitt 5.1.1 werden die bei den Patienten gefunden Besonderheiten der lokalen Informationsverarbeitung und in Abschnitt 5.1.2 die Veränderungen der corticalen Konnektivität diskutiert.

### **5.1.1 Reduzierte Informationsverarbeitung in DOC**

Die PeEn korrelierte mit der Schwere der Schädigung der DOC-Patienten. Beide Patientengruppen zeigten signifikant verminderte Werte im Vergleich zu den Kontrollen. Außerdem zeigte sich eine verminderte PeEn bei UWS/VS-Patienten gegenüber MCS-Patienten (vgl. KING ET AL. 2013, vgl. SITT ET AL. 2014). Bei den Patientengruppen betrafen diese Verminderungen der PeEn die gesamte Cortexoberfläche. Dies weist darauf hin, dass bei DOC-Patienten die Fähigkeit zur lokalen Informationsverarbeitung weitgehend reduziert ist. Diese Ergebnisse korrelieren mit den deutlichen Einschränkungen des cerebralen Metabolismus und Blutflusses auf lokaler und globaler Ebene bei DOC-Patienten (vgl. TOMMASINO ET AL. 1995, vgl. RUDOLF ET AL. 1999, vgl. LAUREYS ET AL. 2000).

Bei Kontrollen und MCS-Patienten konnten darüber hinaus in der regionalen Verteilung der PeEn die höchsten PeEn-Werte über den Temporallappen festgestellt werden. Dieser Effekt ist möglicherweise durch die auditorische Stimulation im Rahmen des Paradigmas während der EEG-Aufnahme bedingt (vgl. BOLY ET AL. 2004). In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass die bewusste (visuelle) Wahrnehmung von sensorischen Reizen, zusätzlich zu räumlich ausgedehnten Feedback-Schleifen, auf einer Ausbreitung der corticalen Aktivierung von primär sensorischen zu anterioren Cortexarealen basiert (DEHAENE ET AL. 2006). Da die größten Unterschiede der PeEn zwischen Kontrollen und MCS-Patienten in fronto-zentralen EEG-Ableitungen



nachgewiesen wurden, scheinen im Kontext des eingesetzten auditorischen Paradigmas bei MCS-Patienten Störungen im Bereich höherer Hirnfunktionen zu bestehen (vgl. LAUREYS ET AL. 2004B). Die größten Unterschiede zwischen Kontrollen und UWS/VS-Patienten konnten hingegen über den Temporallappen gefunden werden, d.h. in Regionen des auditorischen Cortex. Dies ist ein Hinweis auf eine bei UWS/VS-Patienten reduzierte Informationsverarbeitung bereits in primären Cortexarealen und damit in der frühen Informationsverarbeitung (vgl. BOLY ET AL. 2004). Frühere Studien konnten diesbezüglich bei Patienten im PVS mittels bildgebenden Verfahren einen verminderten Glucosemetabolismus (SCHIFF ET AL. 2002) und Blutfluss (BOLY ET AL. 2004) nachweisen, der in posterioren Assoziationsfeldern des Cortex besonders stark vermindert war (LAUREYS ET AL. 1999). Die stimulusabhängigen Ergebnisse der PeEn unterstützen somit die Vorstellung, dass bei UWS/VS-Patienten eine Isolation der primären sensorischen Hirnareale vorliegt (vgl. LAUREYS ET AL. 2002B).

In den drei ausgewählten Fallstudien konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine verminderte PeEn mit der anatomischen Lokalisation der Schädigung übereinstimmt, dass heißt fokale Läsionen mit einer Abnahme des dortigen Informationsgehalts im EEG einhergehen. Inwieweit die PeEn zur Diagnostik fokaler Störungen der Informationsverarbeitung eingesetzt werden kann, bleibt aufgrund der beispielhaften Darstellung dieser Fälle jedoch offen (vgl. DAVEY ET AL. 2000).

Im Paradigma zeigten Kontrollen die höchste PeEn in der aktiven Bedingung in Reaktion auf den TN, auf den die Aufmerksamkeit gerichtet werden sollte (SCHNAKERS ET AL. 2008A). Auch im Vergleich gegenüber dem SON zeigte sich gegenüber dem TN eine signifikante höhere PeEn, die über allen Hirnregionen, außer dem frontalen Cortex, bestand. Der Grund dafür, dass sich keine Unterschiede zwischen TN und SON im frontalen Cortex einstellten, scheint eine erhöhte Aktivierung des frontalen Cortex durch den SON zu sein (vgl.

PERRIN ET AL. 2005). Eine solche Erhöhung der PeEn in Reaktion auf den SON, die sowohl frontal als auch über dem gesamten Cortex signifikant war, zeigte sich bei Kontrollen deutlich in der passiven Bedingung. Auch in der aktiven Bedingung führte der SON, als besonders bedeutungsvoller Stimulus, zu einem signifikanten Anstieg der PeEn, welcher jedoch, verglichen mit dem TN, weniger ausgeprägt war.

Bei MCS-Patienten zeigten sich keine ausgeprägten Reaktionen auf die Stimuli im aktiven oder passiven Task. Jedoch unterschieden sich bei MCS-Patienten der aktive und der passive Task durch eine signifikant erhöhte PeEn im aktiven Task, insbesondere in frontalen und zentralen Ableitungen. Da dieser Effekt für alle Stimuli bestand, ist dies ein Hinweis auf eine insgesamt höhere Aktivierung der MCS-Patienten in der aktiven Bedingung. Bei Kontrollen war eine PeEn-Zunahme zwischen aktivem und passivem Task nur gegenüber dem TN vorhanden, gegenüber den anderen Namen kam es hingegen zu einer PeEn-Abnahme im Vergleich von aktiver zu passiver Bedingung. Dies scheint durch eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf den TN verursacht, die sich durch eine veränderte Komplexität im EEG äußert. Ähnliche Effekte wurden als Synchronisierung im alpha-Band bei gerichteter Aufmerksamkeit beschrieben (SAUSENG ET AL. 2005).

Bei UWS/VS zeigten sich in der PeEn-Analyse weder Unterschiede zwischen der aktiven und der passiven Bedingung, noch Reaktionen gegenüber den Stimuli TN bzw. SON. Dies spricht für das Unvermögen der Patienten ihre Aufmerksamkeit auf den TN zu fokussieren. Auch bezüglich des SON konnte keine Reaktion auf diesen Stimulus nachvollzogen werden. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Kollektiven gezeigt werden, dass MCS- und auch UWS/VS-Patienten in einem gewissen Grad fähig sind, ihren eigenen Namen von anderen auditorisch präsentierten Namen zu unterscheiden (LAUREYS ET AL. 2004B, PERRIN ET AL. 2006, SCHNAKERS ET AL. 2008A, FELLINGER ET AL. 2011). So konnte beispielsweise für UWS/VS-Patienten in Bezug auf emotional

relevante auditorische Stimuli, wie den eigenen Namen, eine stimulusabhängige P300-Komponente nachgewiesen werden (PERRIN ET AL. 2006). Schlussfolgernd war die Analyse des Informationsgehaltes des EEG bei der Stimulation des betrachteten Kollektivs mit dem eigenen Namen nicht in der Lage, differenzierte Reaktionen in MCS- und UWS/VS-Patienten zu detektieren.

In der Korrelationsanalyse zwischen Entropiewerten und den *CRS-R* Scores von Patienten zeigte sich eine leichte, positive Korrelation zwischen diesen beiden Größen.<sup>49</sup> Ein solcher Zusammenhang konnte bereits für DOC-Patienten in der akuten Krankheitsphase (< 1 Monat), jedoch nicht in der chronischen Phase, gezeigt werden (GOSSERIES ET AL. 2011). Nur für die Untergruppe der atraumatisch geschädigten Patienten ergab sich in dieser Untersuchung eine starke Korrelation zwischen *PeEn* und *CRS-R* Score, die möglicherweise durch diffuse Schädigungen der Patienten bedingt ist.

### **5.1.2 Veränderter Informationstransfer in DOC**

Die Analyse der, in der DOC-Diagnostik erstmalig eingesetzten STEn, zeigte, dass die corticale Konnektivität von Patienten sich deutlich von der Konnektivität gesunder Probanden unterscheidet. Insbesondere das fronto-parietale Netzwerk und andere fronto-posteriore Konnektivitäten waren bei Patienten verändert. In Abhängigkeit der klinischen Schwere der Schädigung zeigte sich dabei insbesondere eine Reduktion des fronto-parietalen Feedbacks. Ebenso ließ die Konnektivität der Temporallappen eine Unterscheidung von Patienten und Kontrollen zu, die sich ebenfalls durch ein vermindertes fronto-temporales Feedback bei Patienten äußerte.

Da die EEG-Aufnahmen während einer auditorischen Stimulation erfolgten, zeigten sich erwartungsgemäß Veränderungen der fronto-temporalen

---

<sup>49</sup> Die methodische Problematik dieses Ansatzes wird in Kapitel 5.2 diskutiert.

Konnektivität bei Patienten im Vergleich zu Probanden. BOLD ET AL. (2011) konnten in einer Analyse der corticalen Konnektivität unter auditorischer Stimulation Einschränkungen in der fronto-temporalen Konnektivität von UWS/VS-Patienten nachweisen, insbesondere auch eine reduzierte Feedback-Konnektivität. Damit unterstützen die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse die Annahme, dass der Unfähigkeit zur bewussten Informationsverarbeitung der Patienten ein fehlendes Feedback bzw. eine fehlende top-down Prozessierung zugrunde liegt und somit eine rekurrierende Verarbeitung der auditorischen Stimuli nicht möglich ist (vgl. LAUREYS ET AL. 2000, vgl. BOLD ET AL. 2004, vgl. BOLD ET AL. 2011).

Interessanterweise zeigten die Ergebnisse bei Patienten, neben den fronto-temporalen Veränderungen, auch ein graduell vermindertes fronto-posteriores Feedback. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien der Bewusstseinsforschung (LAUREYS ET AL. 1999, LAUREYS ET AL. 2000, ALKIRE ET AL. 2008, VANHAUDENHUYSE ET AL. 2010, LEE ET AL. 2013) und unterstreicht die besondere Bedeutung des fronto-parietalen Netzwerks in der Entstehung des Bewusstseins. Es wird allgemein angenommen, dass die Integration von Informationen in ausgedehnten<sup>50</sup> corticalen Netzwerken eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung des Bewusstseins ist (BAARS 2002, REES ET AL. 2002, TONONI & KOCH 2008, DEHAENE & CHANGEUX 2011). Dabei besitzen laterale fronto-temporo-parietale Konnektivitäten eine besondere Rolle in der bewussten Wahrnehmung der externen Umgebung, wohingegen die Wahrnehmung der internen Welt insbesondere mit der Konnektivität medialer fronto-parietaler Hirnareale korreliert (DAMOISEAUX ET AL. 2006, LIEBERMAN 2007, BOVEROUX ET AL. 2010). Der intrinsischen Aktivität zwischen medialem präfrontalem Cortex, Precuneus und posterioren Teilen des Cingulum kommt

---

<sup>50</sup> Unter dem Begriff ausgedehnt (engl.: long-range) werden Netzwerke verstanden, welche Assoziationsfelder höherer Ordnung in die Verarbeitung von sensorischen Reizen einbinden (DEHAENE & CHANGEUX 2011).

dabei, als dem sogenannten Default Mode Network (DMN), eine besondere Bedeutung zu (GREICIUS ET AL. 2003). Bei Patienten mit DOC konnte nachgewiesen werden, dass eine Korrelation der Aktivität (Metabolismus und funktionelle Konnektivität) des DMN und dem Bewusstseinsgrad in hirngeschädigten Patienten besteht (VANHAUDENHUYSE ET AL. 2010). Auch während des NREM-Schlafes kommt es zu einer Entkopplung von frontalen und parietalen Hirnarealen im DMN (HOROVITZ ET AL. 2009, SÄMANN ET AL. 2011). Ebenso bestehen bei anderen Ursachen von Bewusstlosigkeit Einschränkungen der fronto-parietalen Konnektivität. So wurde beispielsweise während einer durch Anästhetika induzierten Bewusstlosigkeit ein Verlust der fronto-parietalen corticalen Feedback-Konnektivität nachgewiesen (BOVEROUX ET AL. 2010, KU ET AL. 2011, JORDAN ET AL. 2013A).

Durch das verminderte fronto-posteriore Feedback scheint somit auch bei DOC-Patienten die globale Verarbeitung von Informationen nicht möglich und folglich das Bewusstsein eingeschränkt zu sein. Dieses Ergebnis unterstützt somit die Konzeption des fronto-parietalen Netzwerkes als ein strukturelles Korrelat des Bewusstseins (vgl. FELLINGER ET AL. 2011, vgl. LEHEMBRE ET AL. 2012). Aufgrund der graduellen Unterschiede zwischen der Stärke des Informationstransfers ist außerdem die Annahme von Bewusstsein als einem graduellen Phänomen naheliegend, welches einen intermediären Status als MCS miteinschließt (vgl. CLEEREMANS 2007).

In der stimulusabhängigen Betrachtung konnten im fronto-parietalen und im fronto-posterioren Netzwerk ebenfalls Reaktionen der Kontrollen auf den TN und den SON nachvollzogen werden. Dabei kam es ausschließlich bei Kontrollen und in Abhängigkeit des Stimulus zu einer Abnahme der fronto-parietalen und der fronto-posterioren Konnektivität. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Erkenntnissen zum DMN. Typischerweise zeigt das DMN eine Abnahme der Aktivität bei kognitiver Aktivierung. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass dieses Netzwerk bei einfachen kognitiven Tasks jedoch aktiv

bleibt, was möglicherweise die ausbleibenden Unterschiede zwischen aktiver und passiver Bedingung erklärt (GREICIUS ET AL. 2003).

Vornehmlich erfolgt im DMN eine transiente, ereigniskorrelierte Deaktivierung, welche stimuluspezifisch ist und bei unvorhergesehener bzw. bedeutungsvoller sensorischer Stimulation linear verstärkt wird (SINGH & FAWCETT 2008, HASSON ET AL. 2009, CRONE ET AL. 2011). Dies korreliert bei Kontrollen mit den gefundenen Ergebnissen von graduellen Unterschieden in der fronto-parietalen STEn-Abnahme zwischen dem TN und dem SON sowohl im aktiven als auch im passiven Task.

Dass eine Modulation des Informationstransfers durch die spezifischen Stimuli nur bei Kontrollen nachweisbar war, deutet dies einen eingeschränkten Informationstransfer und, damit einhergehend, eine möglicherweise ebenfalls eingeschränkte bewusste Informationsverarbeitung auf Seiten der Patienten hin (vgl. WU ET AL. 2011). In einer fMRT-Studie mit passiver auditorischer Stimulation von DOC-Patienten konnte gezeigt werden, dass die stimulusabhängige DMN-Deaktivierung bei MCS-Patienten vermindert ist und bei UWS/VS-Patienten, trotz Restaktivität im DMN, nahezu vollständig ausbleibt (CRONE ET AL. 2011).

## 5.2 Limitationen

Bei der Bewertung der Analyseergebnisse, gerade hinsichtlich des auditorischen Paradigmas, ist die grundsätzliche Heterogenität der Patienten zu berücksichtigen. Innerhalb des Patientenkollektivs subsumieren die Diagnosen MCS und UWS/VS eine Vielzahl unterschiedlicher Schädigungsursachen und anatomischer Schädigungsmuster, welche sich in ebenso großen Unterschieden in der klinischen Präsentation widerspiegeln.<sup>51</sup> Während einige

---

<sup>51</sup> Siehe auch Abschnitt 2.2.2.

Patienten lediglich aufgrund ihrer Fähigkeit visuelle Stimuli zu fixieren, als MCS diagnostiziert wurden, waren andere MCS-Patienten in der Lage, verbale Aufforderungen zu verstehen und zu befolgen. Diese Heterogenität trägt zu den variablen Effekten bei, die sich im Patientenkollektiv, insbesondere bezüglich der Reaktionen im auditorischen Paradigma, aber auch beim Vergleich der klinischen Gruppen gezeigt haben. Die Anwendung der Entropieparameter und Durchführung der Analyse ohne Berücksichtigung der individuellen Krankheitsverläufe reflektiert somit die allgemeinen Anforderungen an die klinische DOC-Diagnostik und spiegelt sich in den teilweise deutlich voneinander abweichenden Entropiewerten einzelner Probanden gleicher klinischer Gruppen wider.

Die beobachtete Korrelation der Entropiewerte mit dem *CRS-R* Score führt nicht zu einer Überwindung dieser Problematik. Der *CRS-R* nimmt streng genommen eine nominale Bewertung unterschiedlicher Kategorien vor und bildet daraus eine Gesamtpunktzahl, welche jedoch nicht maßgeblich für die Schwere der Hirnschädigung und auch nicht für die klinische Diagnose ist. Damit ist es anhand der Gesamtpunktzahl des *CRS-R* nicht möglich MCS- und UWS/VS-Patienten eindeutig voneinander abzugrenzen. Folglich ist die Korrelation von Entropiewert und *CRS-R* Score zur sicheren Abgrenzung der klinischen Gruppen von vorneherein ungeeignet.<sup>52</sup>

Daher wurde für die Analyse der Entropieparameter die klinische Diagnose anhand des *CRS-R* der *CRS-R*-Punktzahl vorgezogen. Dies wiederum bedingt, neben der beschriebenen Heterogenität der Patienten, eine methodische Limitation, weil die klinische Diagnose zwar den „Goldstandard“ der DOC-Diagnostik darstellt, aber ebenfalls fehlerbehaftet sein kann. Da die Ergebnisse der Entropieanalyse der klinischen Diagnose gegenübergestellt wurden, haben Fehldiagnosen in der klinischen Testung direkte Effekte auf die Validität des

---

<sup>52</sup> Siehe Korrelationsanalyse von Entropiewert und *CRS-R* Score in Abschnitt 4.1.1.

beschriebenen Ansatzes. Dieser Zusammenhang stellt als Zirkelschluss eine allgemeine Limitation dar. Eine Aussage über die Validität der eingesetzten Methode im Vergleich zur klinischen Diagnosestellung ist somit immer direkt von deren Güte abhängig. Damit ist davon auszugehen, dass eine fehlerfreie klinische Diagnostik auch die Validität der eingesetzten Methode erhöht. In dieser Arbeit wurde versucht, durch die wiederholte Untersuchung der Patienten durch erfahrene Tester, klinische Fehlbeurteilungen weitestgehend zu vermeiden.

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist weiterhin der Einfluss der auditorischen Stimulation zu berücksichtigen. Alle Berechnungen der Entropiewerte erfolgten anhand von EEG-Aufnahmen während der auditorischen Stimulation. Damit berücksichtigen die vorliegenden Ergebnisse gleichzeitig spontane und evozierte Hirnpotentiale bei einer insgesamt erhöhten Vigilanz. Dadurch könnten auch in der stimulusunabhängigen Analyse die Unterschiede zwischen den klinischen Gruppen verstärkt worden sein. Inwieweit die auditorische Stimulation zur Verbesserung der Unterscheidbarkeit beiträgt, kann aus diesen Ergebnisse daher nicht geschlossen werden.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Schädigungsmuster der Patienten ist durch die Mittelung der Elektrodenwerte über die Hirnregionen die lokale Auflösung des EEG nochmals herabgesetzt worden, so dass beispielsweise umschriebene Läsionen nicht direkt auffällig wurden. Um den einzelnen Schädigungsmustern bei der PeEn-Analyse gerecht zu werden, ist eine vollständige Einzelfallbetrachtung notwendig, wie sie beispielhaft in Abschnitt 4.3 durchgeführt wurde.

Ferner ist es möglich, dass die Anwendung von Muskelrelaxantien und anderen zentral wirksamen Medikamenten in unterschiedlichen Dosierungen eine Auswirkung auf die klinische Präsentation und auch auf das EEG der Patienten hatte (vgl. BONHOMME & HANS 2007). Obwohl die Medikation mit zentral



wirksamen Substanzen vor der Testung weitestgehend vermieden beziehungsweise reduziert wurde, stellt dieser Sachverhalt eine potentielle Limitation der Verallgemeinerbarkeit dar.

Nicht zuletzt ist der Einfluss des EMG bei der Bewertung der erhaltenen Ergebnisse zu berücksichtigen. Trotz einer Filterung des EEG auf Frequenzen unterhalb der oberen Grenzfrequenz von  $f_o = 30$  Hz ist ein Einfluss des EMG auf die gemessenen Signale vorhanden (GONCHAROVA ET AL. 2003). Eine unterschiedliche EMG-Grundaktivität der klinischen Gruppen und damit unterschiedlich starke Einflüsse auf das EEG konnten insbesondere im frontalen Bereich der Kopfhaut nachgewiesen werden (SCHNAKERS ET AL. 2008B). Aufgrund der Berechnungsalgorithmen der in dieser Arbeit eingesetzten Entropieparameter ist der Effekt des EMG jedoch als gering anzusehen.

### 5.3 Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die klinische Diagnose einer DOC mit dem Informationsgehalt des EEG und dem Informationsfluss zwischen entfernten Hirnbereichen graduell korreliert. Für eine Validierung dieser Ergebnisse sollten zusätzlich größere Patientenkollektive untersucht werden.

Der Vergleich zwischen aktiver und passiver Bedingung zeigte bei den Patienten nicht eindeutige Ergebnisse. Ein Vergleich der auditorischen Stimulation zu einer Ruhe-EEG-Aufnahme könnte die Unterschiede, insbesondere zwischen MCS- und UWS/VS-Patienten, verdeutlichen und gleichzeitig den Beitrag einer insgesamt höheren Vigilanz durch die auditorische Stimulation quantifizieren.

Als Referenz zur Gegenüberstellung der Entropieparameter wurde in dieser Arbeit die klinische Diagnose ohne eine weitere Spezifizierung, bspw. die zur

Störung des Bewusstseins führende Schädigungsursache, genutzt. Dies entspricht der klinischen Herausforderung der DOC-Diagnostik. An dieser Stelle kann eine weitere, sinnvolle Unterteilung der Diagnosegruppen hilfreich sein. Ein Ansatz bestünde darin, Subscores des *CRS-R* mit in die Analyse einzubeziehen. Möglicherweise lässt sich ein Zusammenhang zwischen den PeEn-Werten und *CRS-R* Subscores in einer Untergruppe der Patienten mit atraumatischen Hirnschädigungen ohne fokale Betonung besser herausarbeiten.

Generell scheint eine Unterteilung der Patienten in Abhängigkeit der Schädigungsursache und Schädigungslokalisierung sinnvoll, um eine Präzisierung der Befunde zu ermöglichen. Dabei könnte die EEG-Analyse der Patienten in Verbindung mit einer funktionellen Bildgebung zusätzliche Erkenntnisse erbringen, insbesondere im Hinblick auf die Frage, inwieweit eine fokale Schädigung einen Einfluss auf die spezifische und allgemeine corticale Konnektivität der Patienten hat (DAVEY ET AL. 2000, DEHAENE & CHANGEUX 2011).

Über DOC hinausgehend sind die beobachteten Effekte einer Reduktion der gerichteten Konnektivität zwischen frontalen und posterioren Cortexarealen von neurophysiologischer Relevanz. Dies betrifft die reduzierte top-down Kopplung von höheren kognitiven und primär sensorischen Hirnarealen im Kontext von gerichteter Aufmerksamkeit. Diesbezüglich wäre es interessant, die beobachteten Effekte in anderen sensorischen Modalitäten zu untersuchen.

### 6 Zusammenfassung

Die Formen der Disorders of Consciousness (DOC) unterscheiden sich in der Fähigkeit der Patienten Informationen über sich selbst und ihre Umgebung wahrzunehmen und bewusst zu verarbeiten. Klinische Einteilungen und Scores um diese Bewusstseinsstörungen zu unterscheiden, basieren teilweise auf der aktiven Interaktion des Patienten mit dem Untersucher. Aufgrund potentieller motorischer Einschränkungen der Patienten sind diese Untersuchungen für eine verlässliche DOC-Diagnostik teilweise unzulänglich.

Um die Zustände eines reduzierten Bewusstseins bei DOC-Patienten objektiv unterscheiden zu können, wurde in dieser Studie eine EEG-Untersuchung mithilfe nichtlinearer EEG-Parameter durchgeführt. Dazu wurden die Entropiewerte von 18-Kanal-EEG-Ableitungen von 15 Patienten mit schweren cerebralen Schädigungen analysiert. Als Vergleichsgruppe dienten die EEG-Aufnahmen von 24 gesunden Probanden. Bei den Patienten war zuvor klinisch ein Minimally Conscious State (MCS) oder ein Unresponsive Wakefulness Syndrome (UWS) / Vegetative State (VS) diagnostiziert worden.

Es wurden zwei Entropieparameter zur Differenzierung von DOC untersucht. Die Permutationsentropie (PeEn) wurde genutzt um lokale Unterschiede des Informationsgehaltes im EEG-Signal zu beurteilen. Die Symbolische Transfer Entropie (STEn) wurde eingesetzt um die Konnektivität zwischen unterschiedlichen Hirnarealen zu beurteilen. Beide Parameter dienten als Surrogatparameter der Informationsverarbeitung.

Alle Probanden der Studie wurden während der EEG-Aufnahme einem auditorischen Paradigma unterzogen, mit den Zielen, die Fähigkeit der auditorischen Informationsverarbeitung zu untersuchen und um Korrelate eines bewussten Befolgens von Aufforderungen zu identifizieren. Bei dem Paradigma handelte es sich um ein modifiziertes Eigennamen-Paradigma.

Unter der Hypothese, dass die PeEn bei DOC-Patienten reduziert sein würde, wurde auch hinsichtlich des Paradigmas eine im Vergleich zu den Kontrollen verminderte PeEn-Aktivität der Patienten auf die spezifischen Stimuli angenommen. Hinsichtlich der Analyse der STEn bestand die Hypothese, veränderte cortico-corticale Konnektivitäten bei Patienten beobachten zu können. Ein besonderer Fokus wurde bei der STEn-Analyse auf das fronto-parietale Netzwerk gelegt, da bereits in vorausgehenden Studien eine Verminderung der Konnektivität dieses Netzwerks in Zuständen reduzierten Bewusstseins, beispielsweise in Narkose, nachgewiesen werden konnte.

Die Analyse der PeEn deutete auf eine beeinträchtigte Fähigkeit der lokalen Informationsverarbeitung hin, die in Korrelation zur Schwere der Einschränkung des Bewusstseins stand und die dementsprechend am deutlichsten bei UWS/VS-Patienten ausgeprägt war. Die Analyse der STEn bestätigte einen beeinträchtigten Informationstransfer bei Patienten, insbesondere zwischen frontalen und posterioren Hirnarealen. Dabei zeigten sich vor allem Einschränkungen in Feedback-Konnektivitäten. Die Reaktionen auf die auditorische Stimulation im Rahmen des Paradigmas zeigten bei UWS/VS-Patienten und MCS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen Unterschiede hinsichtlich beider Entropieparameter, die als Hinweise einer verminderten Fähigkeit externe Stimuli aufzunehmen und auf diese zu reagieren, interpretiert wurden.

Insgesamt konnte anhand der eingesetzten Entropieparameter eine Unterscheidung der klinischen Gruppen der DOC-Patienten erfolgen. Damit stellen die untersuchten Entropieparameter einen Ansatzpunkt zur Differenzierung und Objektivierung von DOC dar. Weiterhin unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Ergebnisse von vorausgehenden Studien in der Annahme, dass die Integrität der fronto-posterioren corticalen Konnektivität ein notwendiges Korrelat für die bewusste Verarbeitung von sensorischen Reizen darstellt.

---

## Literaturverzeichnis

- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G: *Consciousness and Anesthesia*. Science. 2008;**322**(5903), S.876–880.
- Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C: *Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit*. BMJ. 1996;**313**(7048), S.13–16.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS: *Anesthesia awareness and the bispectral index*. N Engl J Med. 2008;**358**(11), S.1097–1108.
- Baars BJ: *The conscious access hypothesis: origins and recent evidence*. Trends Cogn Sci. 2002;**6**(1), S.47–52.
- Baehr HD: *Thermodynamik: Grundlagen und technische Anwendungen*. 12. Auflage. Berlin: Springer 2005. ISBN: 3-540-23870-0.
- Bandt C, Pompe B: *Permutation entropy: a natural complexity measure for time series*. Phys Rev Lett. 2002;**88**(17), 174102.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA: *Neuroscience - Exploring the Brain*. 3. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007. ISBN: 978-0-781-76003-4.
- Berger H: *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;**87**(1), S.527–570.
- Boly M, Faymonville M-E, Peigneux P, Lambermont B, Damas P, Del Fiore G, Degueldre C, Franck G, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S: *Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state*. Arch Neurol. 2004;**61**(2), S.233–238.
- Boly M, Garrido MI, Gosseries O, Bruno M-A, Boveroux P, Schnakers C, Massimini M, Litvak V, Laureys S, Friston K: *Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state*. Science. 2011;**332**(6031), S.858–862.
- Bonhomme V, Hans P: *Muscle relaxation and depth of anaesthesia: where is the missing link?* Br J Anaesth. 2007;**99**(4), S.456–460.
- Boveroux P, Vanhauzenhuysse A, Bruno M-A, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueldre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant J-F, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M: *Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness*. Anesthesiology. 2010;**113**(5), S.1038–1053.
- Bruhn J, Röpcke H, Hoefl A: *Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia*. Anesthesiology. 2000;**92**(3), S.715–726.
- Bruhn J, Lehmann LE, Röpcke H, Bouillon TW, Hoefl A: *Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane*. Anesthesiology. 2001;**95**(1), S.30–35.
- Childs NL, Mercer WN, Childs HW: *Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state*. Neurology. 1993;**43**(8), S.1465–1467.

- Cleeremans A: *Consciousness: the radical plasticity thesis*. Prog Brain Res. 2007;**168**(7), S.19–33.
- Crone JS, Ladurner G, Höller Y, Golaszewski S, Trinka E, Kronbichler M: *Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study*. PLoS One. 2011;**6**(10), e26373.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF: *Consistent resting-state networks across healthy subjects*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;**103**(37), S.13848–13853.
- Davey MP, Victor JD, Schiff ND: *Power spectra and coherence in the EEG of a vegetative patient with severe asymmetric brain damage*. Clin Neurophysiol. 2000;**111**(11), S.1949–1954.
- Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J, Sergent C: *Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy*. Trends Cogn Sci. 2006;**10**(5), S.204–211.
- Dehaene S, Changeux JP: *Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing*. Neuron. 2011;**70**(2), S.200–227.
- Faure P, Korn H: *Is there chaos in the brain ? Concept of nonlinear dynamics and methods of investigation*. C R Acad Sci III. 2001;**324**(9), S.773–793.
- Fell J, Röschke J, Mann K, Schäffner C: *Discrimination of sleep stages: A comparison between spectral and nonlinear EEG measures*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1996;**98**(5), S.401–410.
- Fellinger R, Klimesch W, Schnakers C, Perrin F, Freunberger R, Gruber W, Laureys S, Schabus M: *Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses*. Clin Neurophysiol. 2011;**122**(11), S.2177–2184.
- Gaus W, Muche R: *Medizinische Statistik*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer 2014. ISBN: 978-3-7945-2931-5.
- Giacino J, Kalmar K: *The Vegetative and Minimally conscious States: A Comparison of Clinical Features and Functional Outcome*. J Head Trauma Rehabil. 1997;**12**(4), S.36–51.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI: *The minimally conscious state*. Neurology. 2002;**58**(3), S.349–353.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J: *The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility*. Arch Phys Med Rehabil. 2004;**85**(12), S.2020–2029.
- Goncharova II, McFarland DJ, Vaughan TM, Wolpaw JR: *EMG contamination of EEG: Spectral and topographical characteristics*. Clin Neurophysiol. 2003;**114**(9), S.1580–1593.
- Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, Vanhauzenhuysse A, Bruno M-A, Demertzi A, Noirhomme Q, Lehenbre R, Damas P, Goldman S, Peeters E, Moonen G, Laureys S: *Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state*. Funct Neurol. 2011;**26**(1), S.25–30.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V: *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;**100**(1), S.253–258.
- Hansotia P: *Persistent vegetative state: review and report of electrodiagnostic studies in eight cases*. Arch Neurol. 1985;**42**(11), S.1048–1052.

- Hasson U, Nusbaum HC, Small SL: *Task-dependent organization of brain regions active during rest*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;**106**(26), S.10841–10846.
- Held L, Rufibach K, Seifert B: *Medizinische Statistik*. 1. Auflage. Hallbergmoos: Pearson 2013. ISBN: 978-3-86894-100-5.
- Holm S: *A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure*. Scand J Stat. 1979; **6**(2), S.65–70.
- Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, Duyn JH: *Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;**106**(27), S.11376–11381.
- Imas OA, Ropella KM, Ward BD, Wood JD, Hudetz AG: *Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat*. Neurosci Lett. 2005;**387**(3), S.145–150.
- Inouye T, Shinosaki K, Sakamoto H: *Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1991;**79**(3), S.204–210.
- Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki M M, Kamida T, Kobayashi H: *Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness*. Brain Inj. 2002;**16**(8), S.705–712.
- Jasper HH: *Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1958;**10**(2), S.370–375.
- Jennett B, Plum F: *Persistent vegetative state after brain damage*. Lancet. 1972;**299**(7753), S.734–737.
- Jennett B: *The Vegetative State*. 1. Auflage. Cambridge: Cambridge University Press 2002. ISBN: 978-0-511-54553-5.
- Jordan D, Stockmanns G, Kochs EF, Schneider G: *Median frequency revisited: an approach to improve a classic spectral electroencephalographic parameter for the separation of consciousness from unconsciousness*. Anesthesiology. 2007;**107**(3), S.397–405.
- Jordan D, Stockmanns G, Kochs EF, Pilge S, Schneider G: *Electroencephalographic Order Pattern Analysis for the Separation of Consciousness and Unconsciousness*. Anesthesiology. 2008;**109**(6), S.1014–1022.
- Jordan D: *Signalanalysemethoden für das EEG-Narkosemonitoring*. Dissertation. Universität Duisburg-Essen 2010.
- Jordan D, Ilg R, Riedl V, Schorer A, Grimberg S, Neufang S, Omerovic A, Berger S, Untergehrer G, Preibisch C, Schulz E, Schuster T, Schröter M, Spormaker V, Zimmer C, Hemmer B, Wohlschläger A, Kochs EF, Schneider G: *Simultaneous Electroencephalographic and Functional Magnetic Resonance Imaging Indicate Impaired Cortical Top-Down Processing in Association with Anesthetic-induced Unconsciousness*. Anesthesiology. 2013a;**119**(5), S.1031–1042.
- Jordan D, Ilg R, Schneider G, Stockmanns G, Kochs EF: *EEG Measures Indicating Anaesthesia Induced Changes of Cortical Information Processing*. Biomed Tech (Berl). 2013b;**58**(1).
- Kantz H, Schreiber T: *Nonlinear time series analysis*. 2. Auflage. Cambridge: Cambridge University Press 2004. ISBN: 978-0-521-52902-0

- King J-R, Sitt JD, Faugeras F, Rohaut B, El Karoui I, Cohen L, Naccache L, Dehaene S: *Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients*. Curr Biol. 2013;**23**(19), S.1914–1919.
- Kobylarz EJ, Schiff ND: *Neurophysiological correlates of persistent vegetative and minimally conscious states*. Neuropsychol Rehabil. 2005;**15**(3-4), S.323–332.
- Korn H, Faure P: *Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models*. Comptes Rendus - Biol. 2003;**326**(9), S.787–840.
- Ku S-W, Lee U, Noh G-J, Jun I-G, Mashour GA: *Preferential inhibition of frontal-to-parietal feedback connectivity is a neurophysiologic correlate of general anesthesia in surgical patients*. PLoS One. 2011;**6**(10), e25155.
- Kulkarni V, Lin K, Benbadis S: *EEG Findings in the Persistent Vegetative State*. J Clin Neurophysiol. 2007;**24**(6), S.433–437.
- Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G: *Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness*. J Neurol. 1999;**67**(1), S.121–122.
- Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, Janssens N, Aerts J, Franck G, Luxen a, Moonen G, Lamy M, Maquet P: *Auditory processing in the vegetative state*. Brain. 2000;**123** (Pt 8), S.1589–1601.
- Laureys S, Majerus S, Moonen G: *Intensive Care Medicine*. In: Vincent J-L. (Hrsg.): *Intensive Care Medicine*. New York: Springer 2002a, S.715–727. ISBN: 978-1-4757-5553-4.
- Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, Degueldre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, Lamy M, Moonen G, Maquet P: *Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state*. Neuroimage. 2002b;**17**(2), S.732–741.
- Laureys S: *Functional neuroimaging in the vegetative state*. NeuroRehabilitation. 2004;**19**(4), S.335–341.
- Laureys S, Owen A, Schiff N: *Brain function in coma, vegetative state, and related disorders*. Lancet Neurol. 2004a;**3**(9), S.537–546.
- Laureys S, Perrin F, Faymonville M-E, Schnakers C, Boly M, Bartsch V, Majerus S, Moonen G, Maquet P: *Cerebral processing in the minimally conscious state*. Neurology. 2004b;**63**(5), S.916–918.
- Laureys S, Celesia G, Cohadon F: *Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome*. BMC Med. 2010;**8**(68), S.2–5.
- Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA: *Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane*. Anesthesiology. 2013;**118**(6), S.1264–1275.
- Lehembre R, Bruno M-A, Vanhauzenhuyse A, Chatelle C, Cologan V, Leclercq Y, Soddu A, Macq B, Laureys S, Noirhomme Q: *Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states*. Funct Neurol. 2012;**27**(1), S.41–47.
- Lieberman MD: *Social cognitive neuroscience: a review of core processes*. Annu Rev Psychol. 2007;**58**, S.259–289.
- Malmivuo J, Plonsey R: *Bioelectromagnetism*. 1. Auflage. New York: Oxford University Press 1995. ISBN: 0-19-505823-2.



- Neundörfer B: *EEG-Fibel*. 5. Auflage. München: Urban & Fischer 2002.  
ISBN: 978-3-4372-2070-8.
- Perrin F, García-Larrea L, Mauguière F, Bastuji H: *A differential brain response to the subject's own name persists during sleep*. Clin Neurophysiol. 1999;**110**(12), S.2153–2164.
- Perrin F, Maquet P, Peigneux P, Ruby P, Degueldre C, Balteau E, Del Fiore G, Moonen G, Luxen A, Laureys S: *Neural mechanisms involved in the detection of our first name: A combined ERPs and PET study*. Neuropsychologia. 2005;**43**(1), S.12–19.
- Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Brédart S, Faymonville M-E, Lamy M, Moonen G, Luxen A, Maquet P, Laureys S: *Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome*. Arch Neurol. 2006;**63**(4), S.562–569.
- Pincus SM, Gladstone I, Ehrenkranz RA: *A regularity statistic for medical data analysis*. J Clin Monit. 1991;**7**(4), S.335–345.
- Posner J: *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. 4. Auflage. New York: Oxford University Press 2007. ISBN: 0-19-532131-6.
- Rees G, Kreiman G, Koch C: *Neural correlates of consciousness in humans*. Nat Rev Neurosci. 2002;**3**(4), S.261–270.
- Rudolf J, Ghaemi M, Haupt WF, Szeliés B, Heiss W-D: *Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state*. J Neurosurg Anesthesiol. 1999;**11**(1), S.17–24.
- Sämann PG, Wehrle R, Hoehn D, Spoormaker VI, Peters H, Tully C, Holsboer F, Czisch M: *Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep*. Cereb Cortex. 2011;**21**(9), S.2082–2093.
- Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S: *EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task*. Hum Brain Mapp. 2005;**26**(2), S.148–155.
- Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, McCagg C, Fins JJ, Llinás R, Plum F: *Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain*. Brain. 2002;**125**(Pt 6), S.1210–1234.
- Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, Boly M, Vanhauzenhuyse A, Bruno M-A, Moonen G, Laureys S: *Voluntary brain processing in disorders of consciousness*. Neurology. 2008a;**71**(20), S.1614–1620.
- Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B, Lamy M, Boly M, Vanhauzenhuyse A, Moonen G, Laureys S: *Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders*. Brain Inj. 2008b;**22**(12), S.926–931.
- Schnakers C, Vanhauzenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S: *Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment*. BMC Neurol. 2009;**9**(35).
- Schreiber T: *Measuring information transfer*. Phys Rev Lett. 2000;**85**, S.461–464.
- Shannon CE: *A mathematical theory of communication*. Bell Syst Tech J. 1948;**27**(July, October 1948), S.379–423, 623–656.

- Singh KD, Fawcett IP: *Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task*. Neuroimage. 2008;**41**(1), S.100–112.
- Sitt JD, King JR, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, Cohen L, Sigman M, Dehaene S, Naccache L: *Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state*. Brain. 2014;**137**(Pt 8), S.2258–2270.
- Staniek M, Lehnertz K: *Symbolic Transfer Entropy*. Phys Rev Lett. 2008;**100**(15), 158101.
- Takens F: *Detecting strange attractors in turbulence*. In: *Lecture Notes in Mathematics Volume 898*. Berlin: Springer 1981, S.366–381.
- Thakor N V., Tong S: *Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods*. Annu Rev Biomed Eng. 2004;**6**, S.453–495.
- Thomeer EC, Stam CJ, van Woerkom TC: *EEG changes during mental activation*. Clin Electroencephalogr. 1994;**25**(3), S.94–98.
- Thul A, Lechinger J, Donis J, Michitsch G, Pichler G, Kochs EF, Jordan D, Ilg R, Schabus M: *EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness*. Clin Neurophysiol. 2016; ;**127**(2), S.1419–1427.
- Tommasino C, Grana C, Lucignani G, Torri G, Fazio F: *Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients*. J Neurosurg Anesthesiol. 1995;**7**(2), S.109–116.
- Tononi G, Koch C: *The neural correlates of consciousness: an update*. Ann N Y Acad Sci. 2008;**1124**, S.239–261.
- Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ-F, Bruno M-A, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant J-F, Moonen G, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M: *Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients*. Brain. 2010;**133**(Pt 1), S.161–171.
- Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H: *Response entropy increases during painful stimulation*. J Neurosurg Anesthesiol. 2005;**17**(2), S.86–90.
- Wu D, Cai G, Zorowitz RD, Yuan Y, Wang J, Song W: *Measuring interconnection of the residual cortical functional islands in persistent vegetative state and minimal conscious state with EEG nonlinear analysis*. Clin Neurophysiol. 2011;**122**(10), S.1956–66.
- Zschocke S, Hansen H-C: *Klinische Elektroenzephalographie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer 2012. ISBN: 978-3-642-19942-4.

# Anhang

## A - Kapitel 3

JFK COMA RECOVERY SCALE-REVISED Record Form									
Patient:	Date:								
<b>AUDITORY FUNCTION SCALE</b>									
4-Consistent Movement to Command*									
3-Reproducible Movement to Command*									
2-Localization to Sound									
1-Auditory Startle									
0-None									
<b>VISUAL FUNCTION SCALE</b>									
5-Object Recognition*									
4-Object Localization: Reaching*									
3-Visual Pursuit*									
2-Fixation*									
1-Visual Startle									
0-None									
<b>MOTOR FUNCTION SCALE</b>									
6-Functional Object Use <sup>†</sup>									
5-Automatic Motor Response*									
4-Object Manipulation*									
3-Localization to Noxious Stimulation*									
2-Flexion Withdrawal									
1-Abnormal Posturing									
0-None/Flaccid									
<b>OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE</b>									
3-Intelligible Verbalization*									
2-Vocalization/Oral Movement									
1-Oral Reflexive Movement									
0-None									
<b>COMMUNICATION SCALE</b>									
3-Oriented <sup>†</sup>									
2-Functional: Accurate <sup>†</sup>									
1-Non-Functional: Intentional*									
0-None									
<b>AROUSAL SCALE</b>									
3-Attention*									
2-Eye Opening w/o Stimulation									
1-Eye Opening with Stimulation									
0-Unarousable									
<b>TOTAL SCORE</b>									

Abbreviation: w/o, without.  
 \*Denotes MCS.  
<sup>†</sup>Denotes emergence from MCS.

*Anhang A.1: Datenblatt zur Erhebung des CRS-R Score  
 (GIACINO ET AL. 2004, S. 2029)*

Patient	Patienten ID	Geschlecht	Alter	Dauer (Monate)	Ätiologie
<b>MCS</b>					
BR	MCS1	m	57	135	Hypoxische Schädigung
DH	MCS2	m	45	12	Trauma mit subduralem Hämatom, Subarachnoidalblutung
HS	MCS3	w	56	85	Hypoxische Schädigung
HW	MCS4	m	73	8	Intrazerebrale Blutung
RB	MCS5	m	21	28	Hypoxische Schädigung bei Kreislaufstillstand nach Mischintoxikation
SR	MCS6	w	50	113	Trauma mit subduralem Hämatom nach Gewaltverbrechen
WL	MCS7	m	30	111	Trauma
<b>UWS / VS</b>					
AR	UWS1	m	20	36	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
US	UWS2	w	51	49	Rupturiertes cerebrales Aneurysma, subdurales Hämatom, Hydrozephalus
DS	UWS3	m	48	111	Hypoxische Schädigung
GP	UWS4	m	52	147	Trauma mit subduralem Hämatom und Trepanation
JP	UWS5	m	53	13	Trauma
KG	UWS6	w	58	28	Rupturiertes cerebrales Aneurysma
RF	UWS7	m	62	32	Hypoxische Schädigung bei Kreislaufstillstand
SH	UWS8	w	41	152	Trauma mit Subarachnoidalblutung

Anhang A.2: Demographische Daten der Patienten

Patient	Patienten ID	Medikament (Wirkstoff)	Dosierung
<b>MCS</b>			
BR	MCS1	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	4 x 10 mg
DH	MCS2	-	
HS	MCS3	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	4 x 10 mg
HW	MCS4	-	
RB	MCS5	-	
SR	MCS6	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	6 x 25 mg
WL	MCS7	-	
<b>UWS / VS</b>			
AR	UWS1	<i>Zoldem</i> (Zolpidem), <i>Myolastan</i> (Tetrazepam), <i>Lioresal</i> (Baclofen), <i>Sirdalud</i> (Tizanidinhydrochlorid)	1 x 10 mg, 1 x 75 mg, 4 x 25 mg oder 2 x 25 mg, 4 x 4 mg oder 2 x 4 mg
US	UWS2	<i>Lioresal</i> (Baclofen), <i>Sirdalud</i> (Tizanidinhydrochlorid)	4 x 25 mg oder 2 x 25 mg, 4 x 4 mg oder 2 x 4 mg
DS	UWS3	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	6 x 25 mg oder 3 x 25 mg
GP	UWS4	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	3 x 25 mg
JP	UWS5	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	3 x 10 mg
KG	UWS6	<i>Lioresal</i> (Baclofen)	4 x 25 mg
RF	UWS7	<i>Sirdalud</i> (Tizanidinhydrochlorid)	4 x 4 mg
SH	UWS8	<i>Catapresan</i> (Clonidinhydrochlorid)	2 x 0,15 mg

Anhang A.3: Muskelrelaxantien und deren Dosierung der Patienten

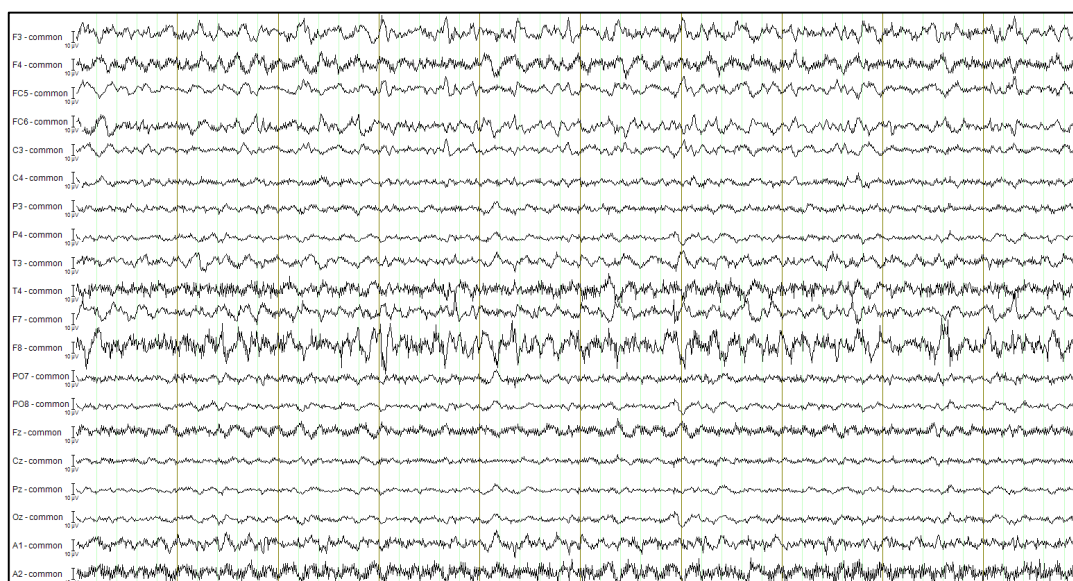
Kontrolle	Kontrolle ID	Geschlecht	Alter
BS	K1	m	21
BW	K2	w	51
CA	K3	w	35
CW	K4	w	27
EF	K5	w	50
EM	K6	w	61
ER	K7	m	50
FK	K8	m	58
GH	K9	w	55
GN	K10	w	51
GW	K11	w	48
HA	K12	w	53
...	...	...	...

Kontrolle	Kontrolle ID	Geschlecht	Alter
...	...	...	...
HB	K13	m	22
JF	K14	m	49
JK	K15	m	45
JS	K16	m	61
JW	K17	w	56
MA	K18	w	28
MC	K20	w	60
MW	K21	w	62
NW	K22	w	26
RG	K23	m	33
RM	K23	w	31
VG	K24	m	72

Anhang A.4: Demographische Daten der Kontrollen

ID	auditorisch	visuell	motorisch	oromotorisch	kommunikativ	erweckbar	gesamt
<b>MCS</b>							
MCS1	3	0	1	3	2	3	<b>12</b>
MCS2	0	2	2	2	0	2	<b>8</b>
MCS3	0	3	2	1	0	3	<b>9</b>
MCS4	1	3	2	2	0	1	<b>9</b>
MCS5	3	3	2	2	0	3	<b>13</b>
MCS6	3	5	2	2	0	3	<b>15</b>
MCS7	1	3	2	1	0	2	<b>9</b>
<b>UWS / VS</b>							
UWS1	0	1	0	2	0	1	<b>4</b>
UWS2	0	0	2	1	0	2	<b>5</b>
UWS3	0	0	2	2	0	1	<b>5</b>
UWS4	0	3	2	1	0	3	<b>9</b>
UWS5	0	0	1	2	0	1	<b>4</b>
UWS6	0	1	0	0	0	3	<b>4</b>
UWS7	0	0	0	1	0	2	<b>3</b>
UWS8	0	2	1	0	0	2	<b>5</b>

Anhang A.5: CRS-R Scores der Patienten



Anhang A.6.1: exemplarischer 10s EEG-Abschnitt eines UWS/VS-Patienten

Elektrode	PeEn	Elektrode	PeEn
F3	6.5368	...	...
F4	6.2471	T4	6.7612
FC5	6.3671	F7	6.4756
FC6	6.5178	F8	6.5253
C3	6.4922	PO7	6.5992
C4	6.5967	PO8	6.4561
P3	6.6068	Fz	6.4199
P4	6.4832	Cz	6.6261
T3	6.3164	Pz	6.4489
...	...	Oz	6.4097

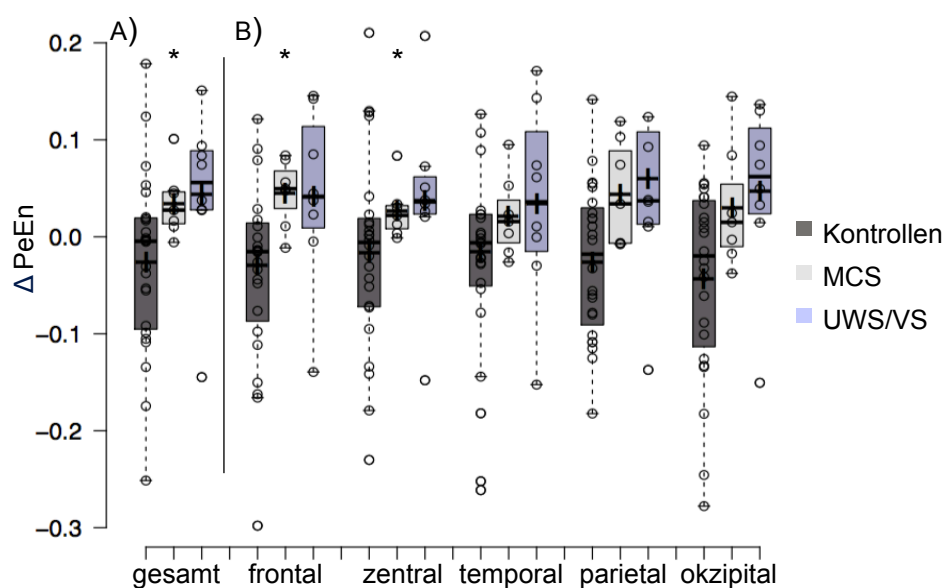
Anhang A.6.2: zu Anhang A.6.1 zugehörige PeEn-Werte



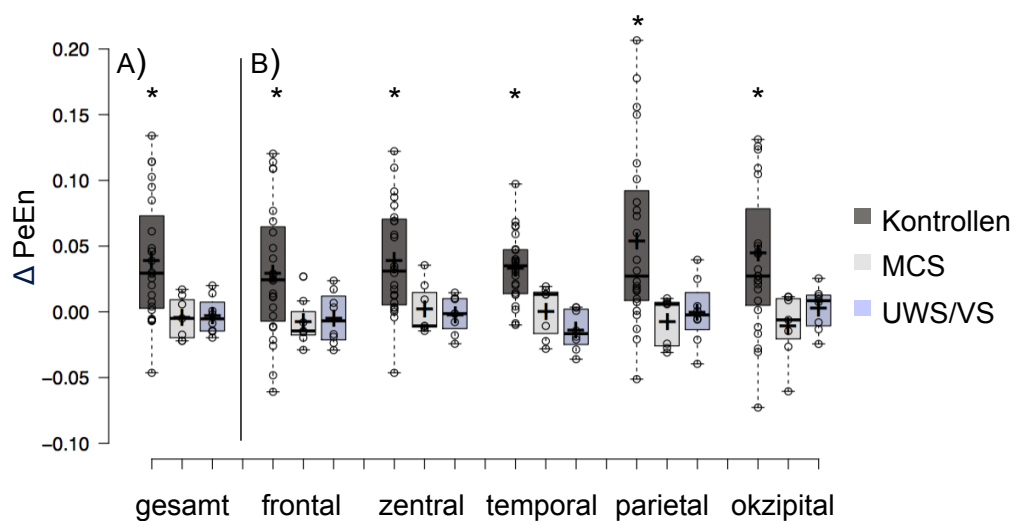
Gepaarte Elektroden	STEn	Gepaarte Elektrode	STEn	Gepaarte Elektrode	STEn
		...	...	...	...
F3-F3	0	F4-F4	0	FC5-FC5	0
F4-F3	0.0105	FC5-F4	-0.0433	FC6-FC5	-0.0133
FC5-F3	0.0143	FC6-F4	-0.0008	C3-FC5	-0.0515
FC6-F3	-0.022	C3-F4	-0.0182	C4-FC5	0.0465
C3-F3	0.042	C4-F4	-0.097	P3-FC5	-0.2479
C4-F3	0.0044	P3-F4	-0.2926	P4-FC5	-0.1515
P3-F3	0.0239	P4-F4	-0.1044	T3-FC5	0.1002
P4-F3	-0.0426	T3-F4	-0.2289	T4-FC5	-0.1612
T3-F3	0.1404	T4-F4	-0.3349	F7-FC5	-0.0467
T4-F3	-0.1838	F7-F4	-0.1671	F8-FC5	0.0433
F7-F3	0.0465	F8-F4	-0.1698	PO7-FC5	-0.179
F8-F3	0.1067	PO7-F4	-0.2513	PO8-FC5	-0.1415
PO7-F3	0.005	PO8-F4	-0.1164	Fz-FC5	-0.1283
PO8-F3	-0.0379	Fz-F4	-0.1598	Cz-FC5	-0.218
Fz-F3	-0.1097	Cz-F4	0.0114	Pz-FC5	-0.0559
Cz-F3	-0.0919	Pz-F4	-0.224	Oz-FC5	-0.0663
Pz-F3	0.0544	Oz-F4	-0.0783	F3-FC6	0.022
Oz-F3	0.0498	F3-FC5	-0.0143	F4-FC6	0.0008
F3-F4	-0.0105	F4-FC5	0.0433	FC5-FC6	0.0133
F3-F3	0	F4-F4	0	FC5-FC5	0
...	...	...	...	...	...

Anhang A.6.3: zu Anhang A.6.1 zugehörige STEn-Werte (Ausschnitt)

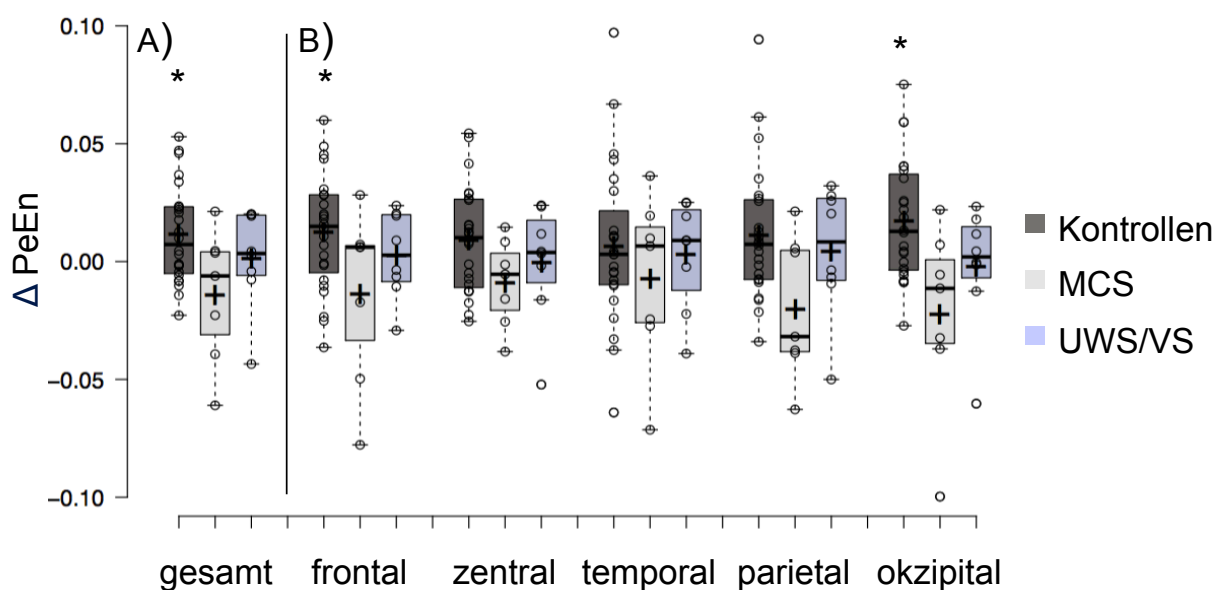
## B - Kapitel 4



Anhang B.1: PeEn-Unterschiede zwischen der aktiven und passiven Bedingung in der stimulusabhängigen Betrachtung;  
\* signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$

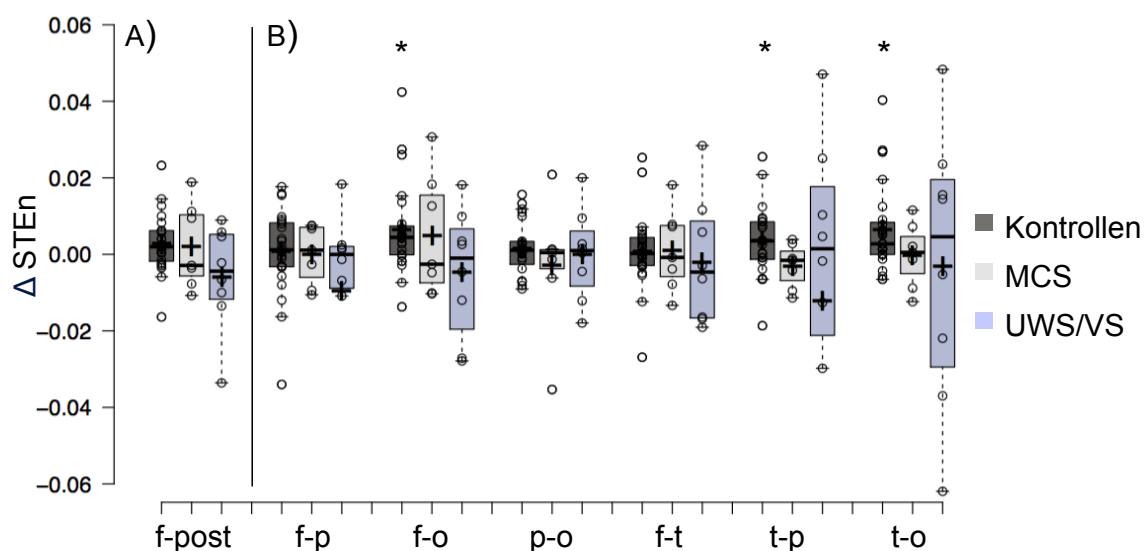


Anhang B.2: PeEn-Unterschiede in Reaktion auf den TN in der aktiven Bedingung;  
\* signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$



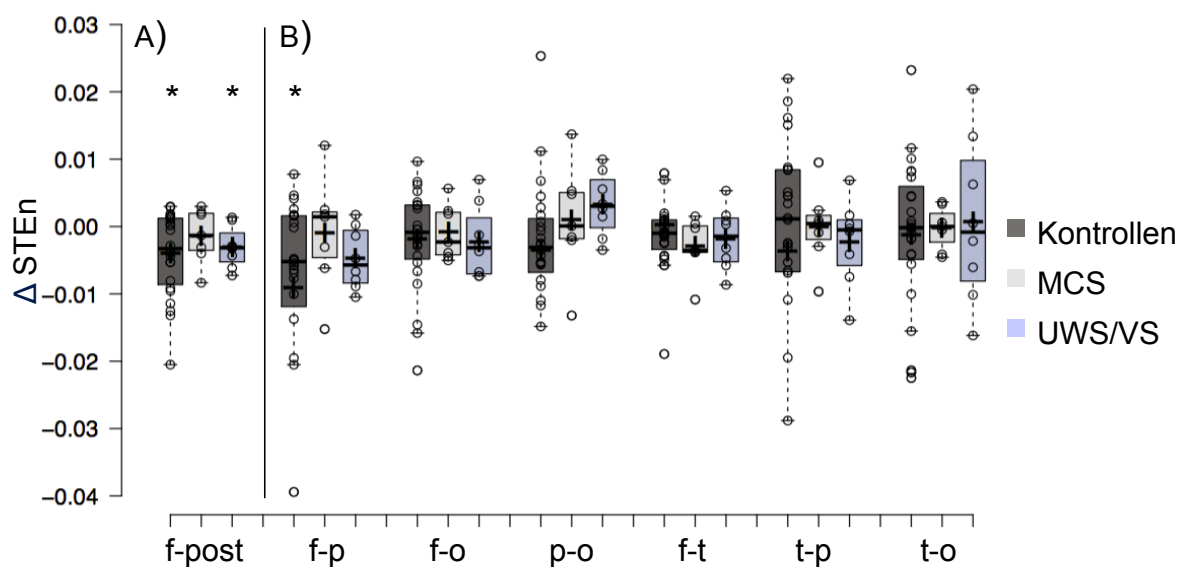
Anhang B.3: PeEn-Unterschiede in Reaktion auf den SON in der passiven Bedingung;

\* signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$



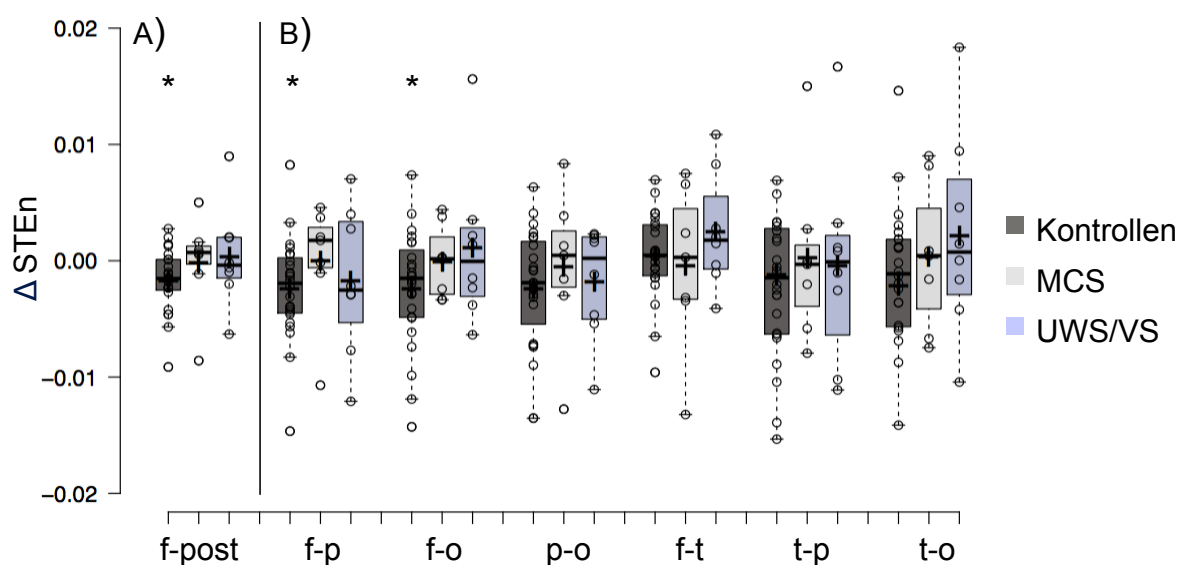
Anhang B.4: STEn-Unterschiede zwischen der aktiven und passiven Bedingung in der stimulusabhängigen Betrachtung;

\* signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$



Anhang B.5: *STEn-Unterschiede in Reaktion auf den TN in der aktiven Bedingung;*

\* *signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$*



Anhang B.6: *STEn-Unterschiede in Reaktion auf den SON in der passiven Bedingung;*

\* *signifikant mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test  $p < 0,05$*


## Eidesstattliche Erklärung

### Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

München, den 03.08.2016



Alexander Benedikt Thul