

Aus dem Institut für Hirnforschung
und der Kinderklinik
der Universität Zürich

Computeranwendung in der Hirnforschung

K. Akert
M. Wiesendanger
J. P. Villoy
G. Dumermuth

Separatabdruck
aus der «Neuen Zürcher Zeitung»,
Beilage Technik vom 3. April 1968

Einleitung

Von Konrad Akert, Zürich

Die Tatsache, daß neuerdings elektronische Rechenanlagen auch in der Hirnforschung zur Anwendung gelangen, dürfte in Anbetracht der strukturellen und funktionellen Komplexität des Gehirns kaum überraschen. Die Zahl der Nervenzellen beträgt beim Menschen rund 10 Milliarden, wobei jedes Element mit 10^2 bis 10^3 andern Nervenzellen netzförmig verschaltet ist. Die Nachrichtenübermittlung scheint über einen Impulscode zu erfolgen, wobei die Entladungsfrequenz (Zahl der Nervimpulse) einer einzelnen Nervenzelle mehrere hundert pro Sekunde betragen kann. Selbst unter den kontrollierbaren Bedingungen eines Forschungsexperimentes führt diese Situation zu einem schwer zu bewältigenden Datenanfall. Ebenso komplex wie der interne Betrieb sind aber auch die äußeren Auswirkungen der Gehirntätigkeit, vor allem auf das Verhalten des Menschen als Individuum und als Sozialpartner. Demzufolge steht die Analyse der heute immer bedeutsameren Korrelation zwischen Gehirnfunktion und Verhalten vor fast unlösbaren Aufgaben. Als Hilfsmittel bietet sich das «elektronische Gehirn» an, welches bereits in vielen andern Belangen zur unentbehrlichen Stütze seines Schöpfers geworden ist. Die bisherige Anwendung von Rechenanlagen erstreckt sich auf drei Gebiete: 1. Auswertung der während der Forschungsarbeit pro Zeiteinheit anfallenden Daten; 2. unmittelbare Anpassung des Forschungsexperimentes an die fortlaufend eingehenden Resultate (sogenannte Prozeßsteuerung); 3. Computersimulation von Hirnfunktionen im theoretischen Modell. Aus dieser Uebersicht geht bereits mit aller Deutlichkeit hervor, daß der Computer eindeutig als Instrument zur Ergänzung und Entlastung des Forschers bestimmt ist und nicht als Initiator schöpferischer Leistungen. Die Computeranwendung in der Hirnforschung steht noch in den Anfängen und befaßt sich vorläufig zur Hauptsache mit technischen Problemen. Mindestens ein wichtiges Resultat darf bereits verzeichnet werden: Die Forschungsarbeiten selbst müssen mit Rücksicht auf die Computerprogrammierung noch strenger durchdacht und konsequenter durchgeführt werden als früher. Das kann sich auf lange Frist nur vorteilhaft für alle Beteiligten auswirken. — Die folgenden Beiträge stammen von Mitarbeitern des Instituts für Hirnforschung sowie der Elektroencephalographischen Untersuchungsstation des Kinderspitals der Universität Zürich. Die Tatsache, daß sie zum Teil auf eigenen Erfahrungen beruhen, ist hochehrfrohlich; denn sie zeigt, daß auch schweizerische Fachleute an dieser wichtigen Entwicklung teilzunehmen in der Lage sind. Sie verdanken dies einerseits der seit langer Zeit gepflegten Zürcher Tradition in der Hirnforschung, anderseits der stets aufgeschlossenen Mitarbeit der neurologischen, neurochirurgischen, psychiatrischen und pädiatrischen Kliniken sowie dem fördernden Interesse der Rechenzentren beider Hochschulen.

Spezialcomputer im «On-line»-Einsatz für einfache Mittelungsverfahren

Von Mario Wiesendanger, Zürich

Die Verwendung von elektronischen Rechnern in neurophysiologischen Experimenten erfolgt in vier Etappen:



Die ersten zwei Prozesse erfolgen selbstverständlich im Laboratorium, während die letzten beiden aus finanziellen und betriebsökonomischen Gründen gewöhnlich einem Rechenzentrum zugeordnet sind. Immerhin wurde vielerorts die Erfahrung gemacht, daß die Bearbeitung relativ kleiner und spezialisierter Analysen beide Beteiligten unnötig belasten kann. In den letzten zehn Jahren sind deshalb für neurologische Fragestellungen sogenannte Spezialcomputer entwickelt worden, welche den Ablauf sämtlicher vier Prozesse im Laboratorium gewährleisten. Diese verfügen über ein «Gedächtnis», führen aber nur einige wenige Rechenoperationen aus; andererseits sind sie in der Lage, Analogsignale, das heißt elektrisch registrierte Nervimpulse, entgegenzunehmen. Im Gerät erfolgt deren Umwandlung in eine Sequenz von Impulsen, welche in entsprechenden Adressen gespeichert und als «Counts» aufaddiert werden. Nach Beendigung der Analyse

können die Werte (Anzahl Counts pro Adresse) wieder in analoge Form zurückverwandelt und mittels eines XY-Kathodenstrahl-Oszilloskopes oder eines XY-Schreibers in Kurvenform dargestellt werden. Die digitalen Werte lassen sich aber auch durch Lochstreifenstanzer oder Schreibmaschine ausgeben. Diese Spezialcomputer haben den Vorteil, daß sie den Laborbetrieb wenig belasten und noch während des Experimentes («on-line») Routineanalysen bequem und rasch ausführen, welche früher tagelange Handarbeit beanspruchten.*

Problemstellung

Im folgenden seien drei Probleme kurz umrissen, deren Lösung durch den CAT 400B in den weiteren Abschnitten behandelt wird. Es geht dabei um die Analyse 1. der Impulsintervalle, 2. ihres zeitlichen Eintreffens nach wiederholter experimenteller Reizung und 3. um die Mittelung von evozierten Potentialen.

In der Neurophysiologie befaßt man sich besonders häufig mit der Analyse von elektrischen

* Wir stützen uns auf eine zweijährige Erfahrung mit dem TMC-Computer of Average Transients (CAT 400B), welcher mit Mitteln des Schweizerischen Nationalfonds für die wissenschaftliche Forschung angeschafft werden konnte.

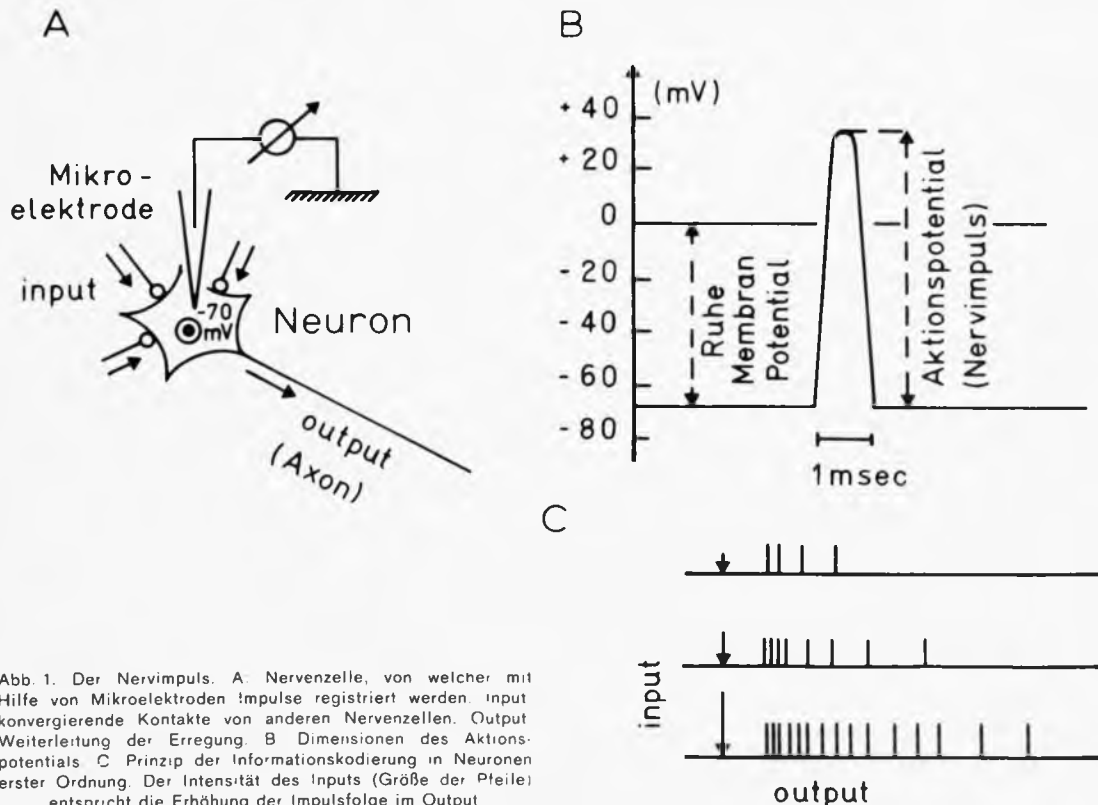


Abb. 1. Der Nervimpuls. A. Nervenzelle, von welcher mit Hilfe von Mikroelektroden Impulse registriert werden. Input konvergierende Kontakte von anderen Nervenzellen. Output Weiterleitung der Erregung. B. Dimensionen des Aktionspotentials. C. Prinzip der Informationskodierung in Neuronen erster Ordnung. Der Intensität des Inputs (Größe der Pfeile) entspricht die Erhöhung der Impulsfolge im Output

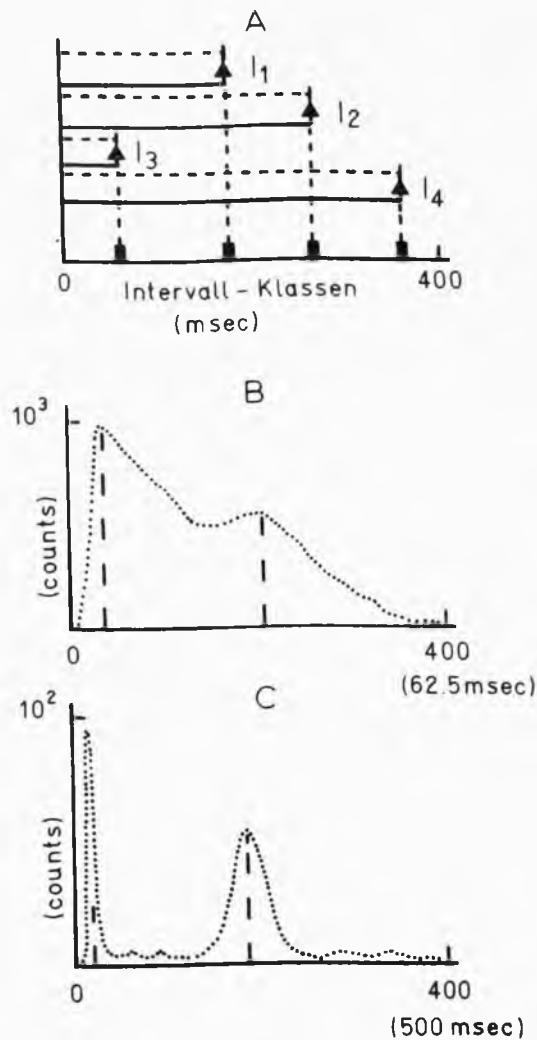


Abb. 2. Intervallanalyse A: Sortierung der Impulsintervalle nach Klassen, die den 400 Adressen zugeordnet werden. B: Beispiel einer analysierten Entladungsfolge. Das Intervallhistogramm entspricht beinahe einer Poisson-Verteilung. C: Beispiel eines Intervallhistogramms mit bimodaler Häufigkeitsverteilung.

Potentialschwankungen im Gehirn, im Rückenmark oder in den peripheren Nerven. Wenn eine Nervenzelle, das Bauelement des Nervensystems, genügend erregt wird, bilden sich am Abgang des Neuritenfortsatzes (output) sogenannte Aktionspotentiale (vgl. Abb. 1 A, B). Diese werden mit einer Frequenz von bis zu 500 Hz als «Nervimpulse» mit einer Geschwindigkeit bis zu etwa 100 m pro Sekunde entlang der Nervenfasern propagiert. Jeder Nervimpuls besteht aus einer rasch ablaufenden transmembranalen Potentialschwankung von ungefähr 100 mV Amplitude. Wichtig ist die Tatsache, daß sich bei den sensorischen Neuronen erster Ordnung (z. B. Nervenleitung von den Tastkörperchen der Haut zum Rückenmark) die Intensität des physikalischen Reizes (z. B. die Amplitude der Hautdeformation) in der Frequenz der repetitiv sich bildenden Nervimpulse ausdrückt (vgl. Abb. 1 C). An diesem Beispiel zeigt sich, daß die *Impulsintervalle* Information enthalten und deshalb für die Entschlüsselung der im Nervensystem übermittelten Signale von grundlegender Bedeutung sind (*Intervallanalyse*).

In den Neuronen höherer Ordnung (Rückenmark, Hirnstamm, Klein- oder Großhirn) sind die Verhältnisse viel komplexer. Anstelle einer einzelnen Sinneszelle ist der zu untersuchende Nervenzelle eine Vielzahl von Neuronen vorgeschaltet (Prinzip der Konvergenz), welche die Impulsübertragung, die zum Beispiel über einen Eingang erfolgt, im hemmenden oder baldenden Sinne mitbestimmen und gleichzeitig für die dauernde Tätigkeit (sog. Spontanaktivität) der Nervenzelle verantwortlich sind. Diese Spontanaktivität wird in der Sprache der Informationstheorie als «Rauschen» bezeichnet. Unter solchen Bedingungen ist es oft schwer zu beurteilen, ob ein experimenteller Reiz das Entladungsgeschehen einer Nervenzelle beeinflusst oder nicht. Eine wichtige Aufgabe der Analyse besteht deshalb darin, die einzelnen Nervimpulse in *Funktion der Zeit* oder in *Funktion der Ordnung ihres Eintreffens* nach einem experimentellen Reiz darzustellen (*Zeithistogramm*).

Ein weiteres Problem für die Datenverarbeitung ergibt sich, wenn Potentialschwankungen, statt von einzelnen Nerven-elementen (Mikroelektrode), mit einer größeren Elektrode gleichzeitig von einer großen Population von Nervenzellen abgeleitet werden. Die so erfaßte Aktivität ist nicht pulsformig umschrieben, sondern besteht aus langsamen Wellen, wie sie aus der Elektroenzephalographie des Menschen bekannt sind. Mit dieser Art der Registrierung lassen sich die sogenannten *Summenpotentiale* (d. h. die evozierte Aktivität von vielen Einzelneuronen) erfassen, die auf experimentelle Reize hin im Gehirn gebildet werden. Ein Beispiel dafür ist das Summenpotential der Sehsphäre (im Hinterhauptgebiet) nach Reizung der Augen mit Lichtblitzen. Solche Ereignisse werden jedoch im wachen Gehirn vom Rauschpegel ganz massiv überdeckt, so daß sie oftmals ohne Mittelungsverfahren kaum mit Sicherheit erkannt werden können. Im Mittelungsverfahren erhalten die reizbedingten Potentiale gegenüber dem Zutallsgeschehen erheblich mehr Gewicht. Auf diese Weise können auch kleine Profilvarianten des Summenpotentials auf ihre Kohärenz mit dem Reizereignis geprüft werden.

Die Intervallanalyse

Das Modell CAT 400B hat 400 Speicherplätze oder «Adressen», für welche je eine Intervalllänge zugeordnet werden kann, zum Beispiel!

Adresse 1 = Intervalle von 0 bis 5 ms

Adresse 2 = Intervalle von 5 bis 10 ms

usw.

Das Analogsignal, das heißt der Nervimpuls, wird zunächst bis auf eine Amplitude von etwa 1 V verstärkt und in den Eingang des Computers gegeben. Das Niveau eines Amplitudendiskriminators wird so eingestellt, daß gerade das gewünschte Signal (und nicht etwa das Rauschen) erfaßt wird. Mittels eines Schmitt-Triggers entsteht ein idealisierter Impuls. Mit jedem eintreffenden Impuls beginnt die Zeitmessung; sie wird beim Eintreffen des nächstfolgenden beendet. Entsprechend der Dauer des Intervalles wird in der betreffenden Adresse ein Count deponiert. Der gleiche Impuls triggert sofort wieder eine neue Zeitmessung bis zum übernächsten Impuls usw. Ein elektronischer Zähler gibt die Anzahl gemessener

Das Zeithistogramm

Die Nervimpulse werden wie beim Intervallhistogramm durch einen Amplitudendiskriminator

sener Intervalle an. Die Counts addieren sich auf. Der Readout liefert dann die Verteilungskurve für die 400 Intervallklassen. Das Prinzip ist in der Abbildung 2 veranschaulicht. Zeigt die Nervenzelle ein ganz unregelmäßiges Entladungsmuster, so dürfte die entsprechende Verteilungskurve eine Poisson-Verteilung aufweisen. Dies deutet darauf hin, daß die Entladungen zufällig erfolgen. Es besteht eine Begrenzung in Richtung der kurzen Intervalle wegen der Refraktärperiode des Neurons (jedes Neuron ist für eine kurze Zeit [etwas mehr als 1 ms] nach erfolgtem Aktionspotential unerregbar). Manchmal kommen aber in der Intervallkurve ein oder mehrere Gipfel, das heißt Intervallpräferenzen, zum Vorschein. Abbildung 2 zeigt zwei Beispiele von Verteilungskurven: In B eine Poisson-ähnliche Verteilung mit superponierter «Nase»; in C eine Kurve mit 2 Maxima, ein erster Gipfel auf der Seite der kleinsten Intervalle und ein weiteres Maximum mit relativ kleiner Streuung auf der Seite der größeren Intervalle. Dieses Neuron feuerte ziemlich regelmäßig und hatte daneben noch von Zeit zu Zeit Doppelentladungen mit sehr kurzen Intervallen.

Abbildung 3 liefert für die Intervallanalyse ein instruktives Beispiel bei einem Neuron in der Hörbahn der Katze. Oben im Oszillogramm erscheinen die Entladungen, unten sind die mit verschiedenen Frequenzen durchgeführten akustischen Reizungen (Clicks) durch Punkte markiert. Während die Beziehung zwischen Reizung und Antwort bei einer Reizfrequenz von 10/s noch augenfällig in Erscheinung tritt, sind die Verhältnisse bei größeren Frequenzen nicht mehr übersehbar, das heißt es läßt sich nicht mehr eindeutig feststellen, ob das Neuron zufällig entlädt oder vom akustischen Reiz beeinflusst wird. Die Verteilungskurven zeigen aber mit großer Klarheit, daß bis zu einer Frequenz von 100/s tatsächlich noch eine systematische Beeinflussung stattfindet. Diese drückt sich in den Häufigkeitsmaxima aus, die offensichtlich eine Beziehung zur jeweiligen Reizfrequenz aufweisen. Erst bei einer Reizung von 200/s ähnelt das Histogramm demjenigen der Spontanaktivität. Während die Gipfel in den Histogrammen direkt abgelesen werden können, müßte man zur statistischen Erfassung der Streuung weitere Verfahren benützen, die nicht mehr im Repertoire des Spezialcomputers verfügbar sind.

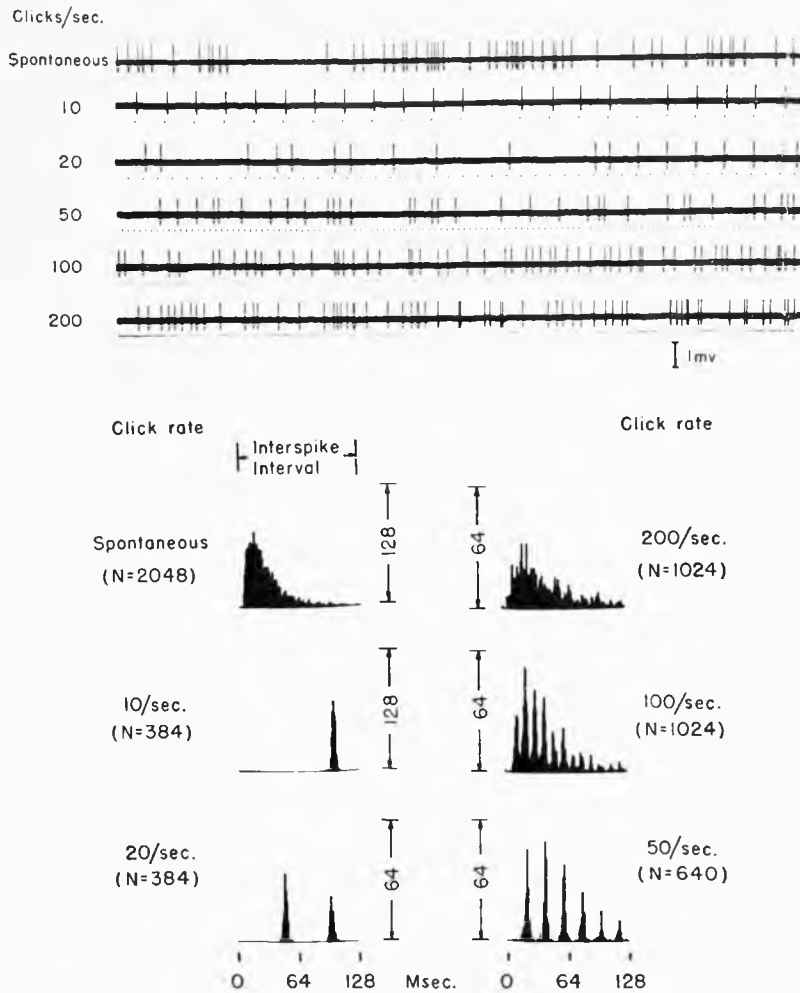


Abb. 3. Intervallanalyse bei einer Nervenzelle aus der Hörbahn nach Gerstein und Kiang, 1960. Erläuterungen siehe Text.

und Schmitt-Trigger in einen idealisierten Impuls umgewandelt. Im Gegensatz zum Intervallhistogramm wird beim Zeithistogramm die Zeitmessung durch ein elektronisch-externes Reizsignal ausgelöst, sie dauert bis zum nächstfolgenden Reiz. Alle Impulse werden entsprechend der Zeit ihres Eintreffens nach dem Reizsignal gezählt und auf der Abszisse eingeordnet. Die Analysezeit kann gewählt werden, und eine Adresse entspricht dann $1/400$ der Analysezeit (vgl. Abb. 4 A). Ein sogenanntes «Post-stimulus-Zeithistogramm» ergibt sich nach wiederholter Reizung und Aufaddierung der Counts. Die Kurve spiegelt die Entladungswahrscheinlichkeit des betreffenden Neurons in Funktion der Zeit nach dem Reiz (vgl. Abb. 4 B). Abbildung 4 C zeigt ein Beispiel eines spontan aktiven Neurons, welches Information von der Haut zur Hirnrinde übermittelt. Eine repetitive elektrische Reizung der Hirnrinde erzeugte eine deutliche Hemmung der Spontanaktivität. Dieses Resultat spricht dafür, daß die Informationsverarbeitung unter der Kontrolle übergeordneter Hirnzentren steht.

Derartige Analysen liefern selbstverständlich zuverlässigere Daten als die konventionelle Regi-

strierung weniger Reizfolgen mit Hilfe des Kathodenstrahloszilloskopes. Dafür tauchen andere Probleme auf: Es braucht sehr viel Zeit, bis von einem einzelnen Neuron genügend Daten für den Computer angefallen sind, und es kann manchmal recht schwierig sein, eine Nervenzelle während des Experimentes mit der Mikroelektrode störungsfrei über genügend lange Zeit zu «halten». Ferner muß auch berücksichtigt werden, daß im Nervensystem bei oft wiederholter Reizung adaptative Vorgänge (Ermüdung) auftreten. Diese Information geht beim Zeithistogramm verloren, kann aber mit einer Analyse ermittelt werden, welche die Reihenfolge der Ereignisse berücksichtigt (sog. sequentielle Analyse).

Die Mittelung von «evoked potentials»

Diese Operation ist ähnlich wie die im vorausgehenden Beispiel. Das Analogsignal besteht jetzt nicht mehr aus diskreten Einzelimpulsen, sondern aus einer unregelmäßigen Kurve. Der entscheidende Parameter ist die *Amplitude* der Potentialschwankungen in Funktion der Zeit nach einem von außen gegebenen Reiz. Das Analogsignal löst proportional zu seiner momentanen Amplitude für jeden Speicherplatz eine Anzahl von Impulsen (Counts) aus. Bei wiederholter Reizung addieren sich diese Counts ebenfalls auf. Wichtig ist nun, daß die Spontanaktivität (Rauschen), welche also nicht reizgebunden ist, sich nur mit der Quadratwurzel der Anzahl Reizfolgen N aufaddiert. Das mit dem Reiz kohärente

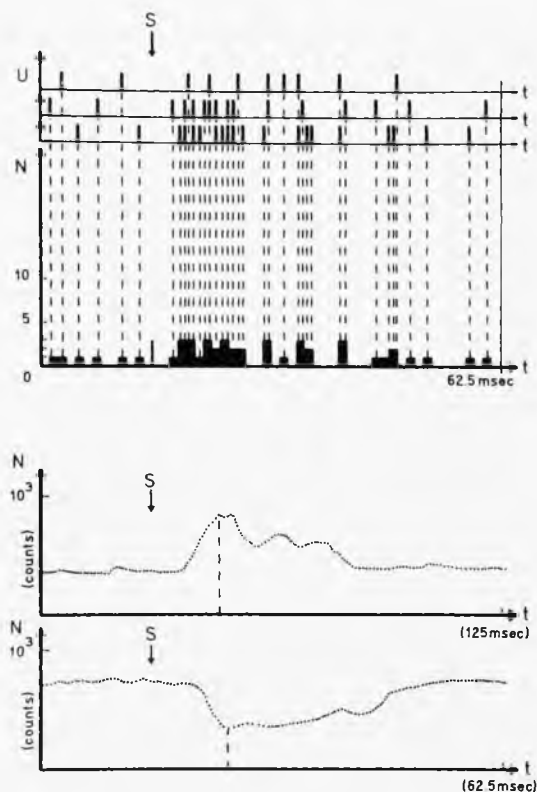


Abb. 4. Post-stimulus-Zeithistogramm. Obere Kurve: Darstellung des Verrechnungsverfahrens, wobei oben die nach einem Reiz (S) eintreffenden Nervenimpulse auf 3 Oszillogrammen übereinanderliegen und unten die Zahl der Impulse (N) pro Zeiteinheit im Histogramm klassenweise aufaddiert ist. U = Spannung des idealisierten Nervimpulses. Untere Kurven: Beispiele von Post-stimulus-Zeithistogrammen. Erläuterung siehe Text.

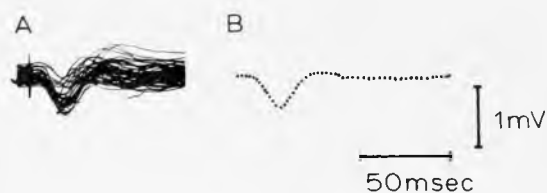


Abb. 5. Mittelung von «evoked potentials». Registrierung aus der motorischen Hirnrinde nach Reizung peripherer Nerven. A: Photographische Ueberlagerung von 50 Antworten auf dem Bildschirm des Kathodenstrahlzillographen. B: Resultat der Analyse des gleichen Materials durch die Mittelungsanlage.

Signal addiert sich aber direkt proportional zur Anzahl Reizfolgen auf. Man erhält so eine Verbesserung des Verhältnisses von Signal zu Rauschen um den Faktor \sqrt{N} . Der analoge «readout» ergibt eine Kurve, bei der eine exakte Messung der Latenzzeit und der Amplitude der verschiedenen Komponenten möglich ist. Die Mittelwerte der Amplituden für jeden Zeitwert erhält man durch Division mit N . Auch hier muß berücksichtigt werden, daß die Information über adaptative Vorgänge und über die Variabilität der Reizantwort verlorengeht. Wir haben deshalb bei unseren Versuchen meistens die gleiche Anzahl von Reizfolgen am Oszillographen photographisch superponiert (vgl. Abb. 5).

Mit Hilfe des hier beschriebenen Typus eines Spezialcomputers ist es gelungen, auch beim Menschen zerebrale «evoked potentials» oder Summenpotentiale von peripheren Nerven, welche nur wenige Mikrovolt betragen, sichtbar zu machen. Das Rauschen kann in solchen Fällen um ein Vielfaches größer sein, und die Antwort ist bei der direkten Registrierung überhaupt nicht zu sehen. Allerdings sind gewisse Täuschungsmöglichkeiten bekannt geworden, die den anfänglichen Enthusiasmus etwas gedämpft haben. So hat man zum Beispiel beobachtet, daß bei der Registrierung der visuellen «evoked potentials» beim Abgriff vom Hinterkopf kleinste reflektorisch ausgelöste Muskelpotentiale vom Nacken das Bild der neuronalen Antwort verfälschen können. Diese Fehlerquelle liegt aber bei der Datengewinnung und darf nicht dem Computer zur Last gelegt werden. Somit steht fest, daß auch die an den Spitälern tätigen Neurophysiologen ein leistungsfähiges Gerät zur Verfügung haben. Wie weit es in der Neurologie für diagnostische Zwecke anwendbar ist, muß eine umfassende kritische Prüfung erst noch zeigen. Für den experimentellen Hirnforscher ist dagegen der Spezialcomputer zum unentbehrlichen Laborgerät geworden.

Literatur

- A. L. Hodgkin: The conduction of the nervous impulse. Liverpool University Press, 1964.
 G. L. Gerstein and N. Kiang: Y-S. An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons. Biophys. J. 1: 15—28 (1960).

Mehrzweckcomputer für «On-line»-Datenanalyse und Prozeßsteuerung

Von Jean-Pierre Villos, Zürich

Problemstellung

Im Gegensatz zur vorstehend beschriebenen Mittelungsanlage bringt der seit 1962 immer mehr verbreitete Laboratory Instrument Computer (LINC) die Möglichkeit, das ganze Experiment oder gewisse Routinephasen desselben durch den Computer steuern zu lassen, so daß sich die menschliche Kontrolle auf die ausschlaggebenden, das heißt kreativen, Phasen konzentrieren kann (vgl. Abb. 1). Darüber hinaus bietet aber dieser Prozeßrechner noch weitere Möglichkeiten, die ihn eher mit einer Großanlage vergleichbar machen. Der Laborprozeßrechner, welcher im folgenden etwas eingehender beschrieben wird, wurde in jahrelanger engster Zusammenarbeit zwischen der Digital-Computer-Gruppe des Lincoln Laboratory und der Communication-Biophysics-Gruppe am Massachusetts Institute of Technology entwickelt. Im Pflichtenheft sind vor allem die folgenden Wünsche der sich zumeist aus Nichtcomputerfachleuten rekrutierenden Benützer berücksichtigt: 1. Einfache Handhabung im Gebrauch und Unterhalt. 2. Einbau eines Analog-Digital-Umwandlers, der die direkte Eingabe von analogen Signalen aus dem Experiment ermöglicht. 3. Schnelle Daten-

verarbeitung. 4. Rechner und Prozeß (Experiment) können von einer Konsole aus überwacht werden. 5. Versabilität mit Bezug auf Eingabe- und Ausgabemöglichkeit von Signalen, inklusive direkter Zugriff zum Akkumulator. 6. Vernünftiger Anschaffungspreis und geringer Raumbedarf.

Der LINC setzt sich aus sechs modulartigen Komponenten zusammen: 1. Zentraleinheit. 2. Steuerkonsole. 3. Magnetbandspeicher. 4. Anschlußkasten für Eingangs- und Ausgangssignale. 5. Anzeigegerät: Kathodenstrahloszillograph. 6. Schreibtastatur (vgl. Abb. 2). Gegenüber Großrechenanlagen besitzt der LINC als Mehrzweckcomputer eine vielseitige Grundausüstung, ist diesen aber mit Bezug auf rechnerische Leistungen unterlegen. Eine kurze Orientierung über die wichtigsten Merkmale der Komponenten zeigt, daß der LINC eine brauchbare *Kompromißlösung* darstellt, bei der auf Kosten von Zykluszeit, Wortlänge und Kernspeichergröße die Möglichkeit einer Direktsteuerung von wissenschaftlichen Experimenten und eine relativ schnelle Datenausgabe erkauft wurden.

Technische Daten

Zentraleinheit: Der Kernspeicher enthält insgesamt 2048 Speicherregister für 12-bit-Wörter. Von diesen können die ersten 16 als Indexregister verwendet werden; nur die ersten 1024 Register sind direkt adressierbar. Zykluszeit: 8 μ s. Multiplikation von zwei vorzeichenbehafteten 11-bit-Zahlen liefert ein 22-bit-Produkt in 120 μ s.

Magnetbandspeicher: Dieser besteht aus zwei Einheiten mit einer Gesamtkapazität von 262 144 Wörtern. Die Magnetbänder sind in 512 nummerierte Blocks unterteilt; damit werden der Zugang zur Information und die Koordination mit dem Kernspeicher erleichtert. Start-Stop- und Umkehrzeit: 100 ms, Transferzeit pro Block: 40 ms.

Analog-Digital-Umwandler: Dieser besitzt einen Multiplexer mit 16 Kanälen; diesem nachgeschaltet ist ein Halteverstärker, der ein Überlappen zwischen Abtasten und Umwandeln ge-

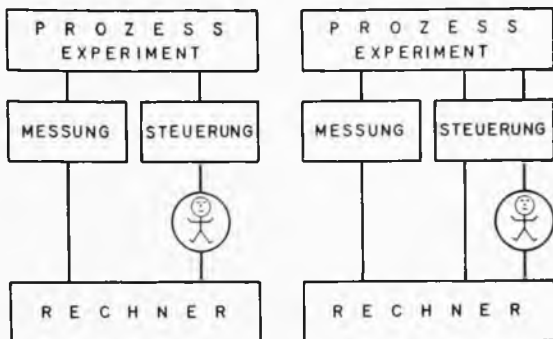


Abb. 1. Mensch, Rechner und Prozeß. Links steuert der Mensch den Prozeß (Experiment) auf Grund der ihm durch den Computer zufließenden Information. Rechts übernimmt der Computer teilweise auch den Steuerungsprozeß. In beiden Fällen steht der Computer im «On-line»-Einsatz, das heißt seine Leistungen kommen der Durchführung eines Forschungsexperimentes zugute.

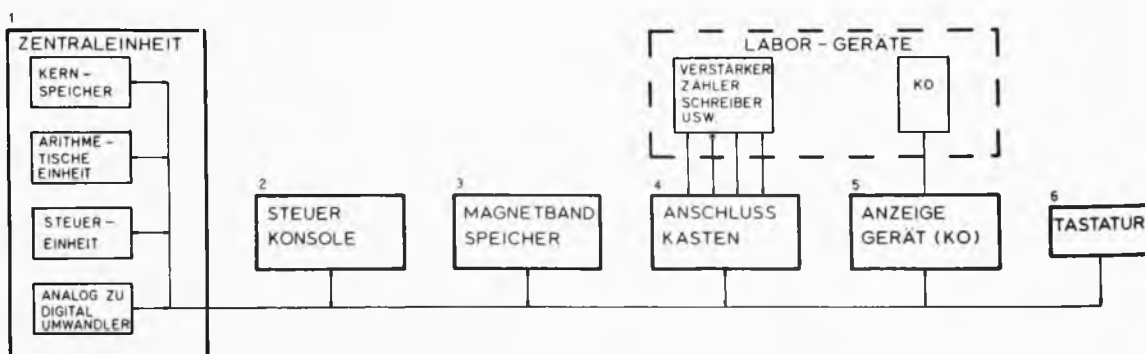
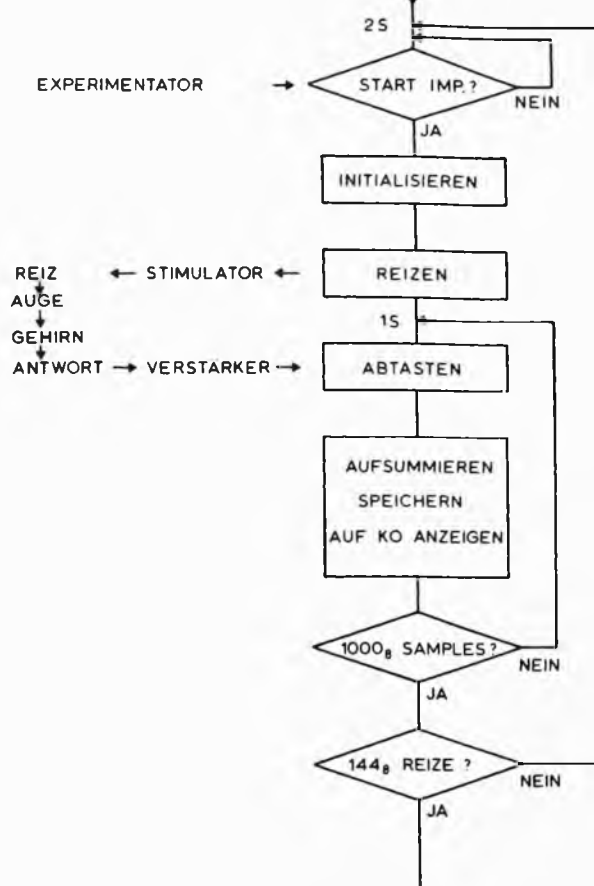


Abb. 2. Die Komponenten des Laboratory Instrument Computer (LINC) charakterisieren dieses Instrument als Mehrzweckcomputer.

EXPERIMENT

FLUSSDIAGRAMM

PROGRAMMABLAUF ZEITABLAUF



```

****
[START IMPULS ?
2S  SXL 10
[NEIN: ZURÜCK 2S
JMP 2S
[JA: INITIALISIERE
[1000 SAMPLES
SET I 10
-1000
[TRIGGER ZU REIZ-
[GERÄT
OPR I 1
[EINE A-D UMWAND-
[LUNG = SAMPLE
1S  SAM I 10          24 µs
[ADDITION UND
[SPEICHERUNG
ADM I 10            32 µs
[DISPLAY
DIS 10              32 µs
DIS 10              32 µs
DIS 10              32 µs
[VERZÖGERUNG 16 µs
NOP                  16 µs
[1000 SAMPLES ?
XSK 10              16 µs
[NEIN: NÄCHSTES
[SAMPLE
JMP 1S              16 µs
[JA: 144 REIZE ?    200 µs
XSK I 11
[NEIN: NÄCHSTER
[REIZ
JMP 2S
[JA
****
    
```

Abb. 3. Beispiel der Programmierung der «On-line»-Datenverarbeitung für ein einfaches neurophysiologisches Experiment im Rahmen des kortikalen «pattern recognition»

währleistet und Fehler verunmöglicht, die sich durch Änderung des Eingangssignals während der Umwandlung ergeben könnten. Kenndaten des Umwandlers: 40 000 Umwandlungen pro Sekunde, Eingangssignal ± 1 Volt maximal, Auflösungsvermögen: $1/512$.

Anzeigegerät. Der Kathodenstrahl-Oszillograph enthält einen Bildschirm, der in ein Feld von 512×512 Punkten eingeteilt ist. Ein entsprechender Befehl kann jeden beliebigen Punkt zum Aufleuchten bringen, so daß es möglich ist, eine Funktion graphisch als eine Punktfolge mit einer Geschwindigkeit von 10 000 bis 20 000 Punkten pro Sekunde wiederzugeben. Das bedeutet eine Wiedergabe von 40 Darstellungen pro Sekunde, die photographisch festgehalten werden können (die Aufnahme erfolgt über einen Relaisbefehl, der im gewünschten Moment den Kameraverschluss betätigt). Die aufleuchtenden Punkte können aber auch zur Darstellung von Zahlen und Buchstaben (4000 Zeichen pro Sekunde) verwendet werden.

Ein- und Ausgabe (Anschlußkasten): Der Anschlußkasten enthält je 2mal 12 Leitungen zum Akkumulator. Eingabeseits können über diese Leitungen binärkodierte 12-bit-Wörter (zum Beispiel Zählerstand) in den Akkumulator gebracht werden. Ausgabeseits ergibt sich durch diesen direkten Zugriff zum Akkumulator die Möglichkeit, daß von seinem Inhalt während der Datenverarbeitung über ein externes Zusatzgerät (zum Beispiel Zähler) eine Zwischenbilanz erstellt wer-

den kann. Die Eingabe und Ausgabe erfolgt mit einer Geschwindigkeit von 40 000 Wörtern pro Sekunde. Im weiteren bestehen eingabe- und ausgabeseits je 16 Anschlüsse, über welche Zustände externer Apparaturen (zum Beispiel Start-Flip-Flop, Stimulator usw.) abgefragt bzw. eingestellt werden können. Schließlich bestehen an der Ausgabeseite noch 6 Relaisanschlüsse.



Abb. 4. Programmwiedergabe im Anzeigegerät (Kathodenstrahl-oszillograph).

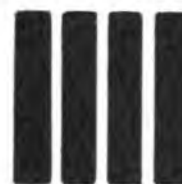
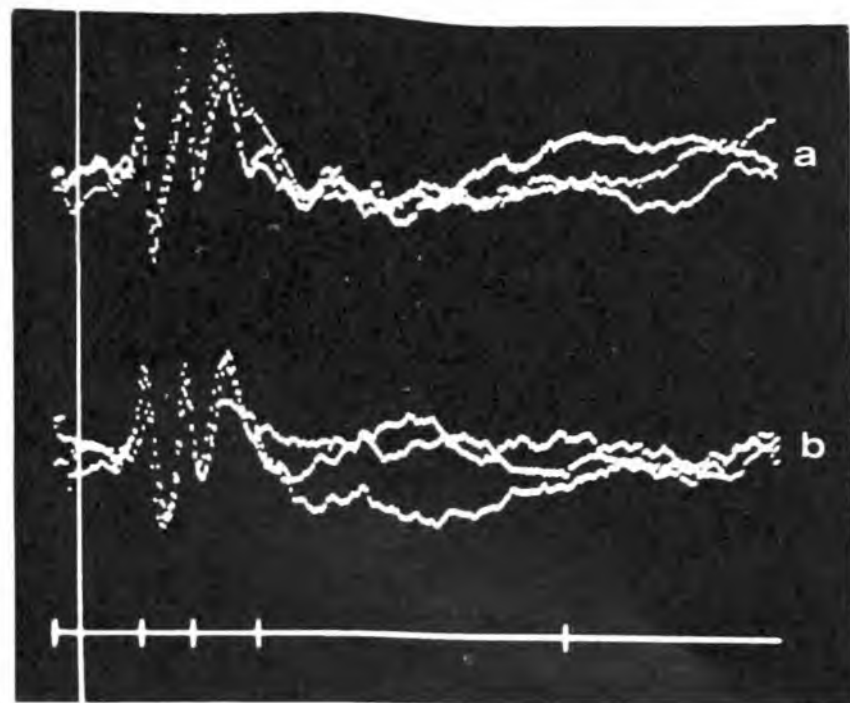
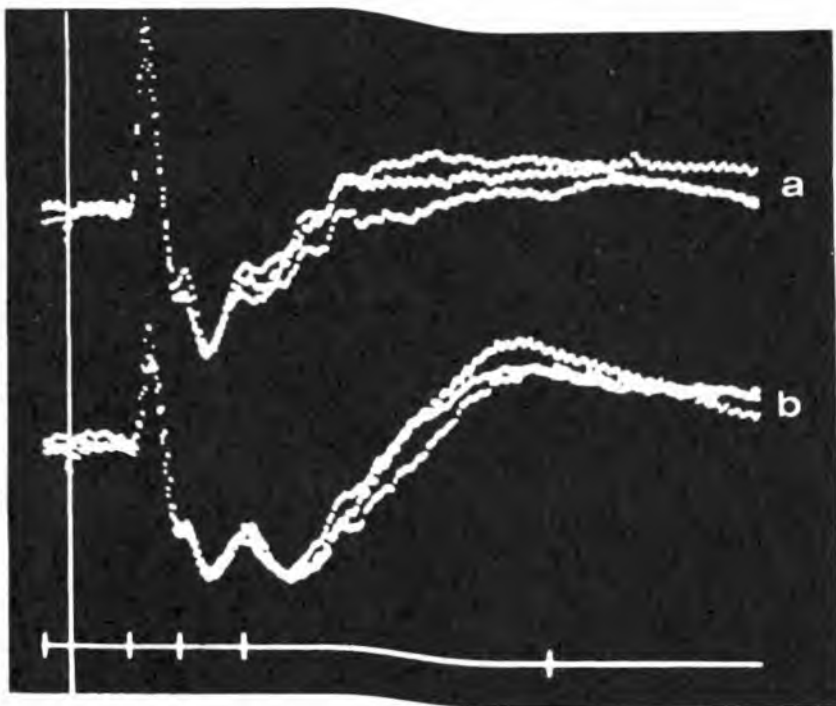
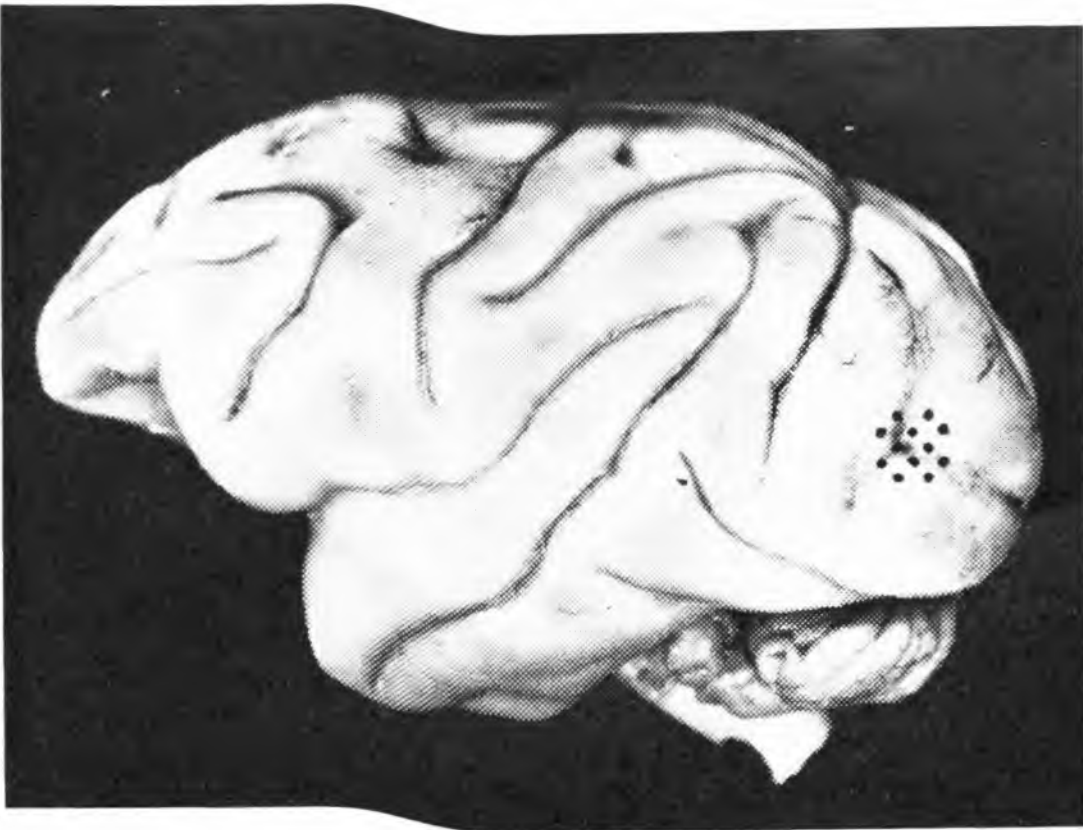


Abb. 5. Auffinden von Punkten in der Sehrinde des Rhesusaffen, die sich mit dem Erkennen von Formunterschieden befassen. Oben: Gehirn des Versuchstieres mit Punktraster im Projektionsgebiet des schärfsten Sehens, welches die Position der Registrierstellen wiedergibt. Darunter: Die Resultate von zwei Punkten, die auf das Formunterscheidungsvermögen geprüft wurden. Mitte: Der gleiche Punkt reagiert verschieden auf die beiden Reizmuster (schwarze Scheibe bzw. schwarze Vertikalstreifen). Unten: Ein anderer Punkt produziert Potentiale, die sich voneinander nicht unterscheiden lassen. Er kann also den Formunterschied nicht «erkennen». Mit «Punkt» ist hier eine innerhalb eines punktförmigen Rindenareals sich befindende Population von (einigen tausend) Nervenzellen gemeint. Die Summenpotentiale sind aus 100 Reizantworten pro Reizmuster gemittelt. (Nach Spinelli, 1967.)

Programmierung

Das Programm wird in einer englischen Symbolsprache geschrieben, welche zwei wichtigen Bedingungen genügt: optimale Ausnützung des Kernspeicherplatzes (besonders wichtig für Kleincomputer) und zeitliche Kontrolle des Programmablaufes (unentbehrlich bei Prozeßsteuerung). Die Verwendung dieser Symbolsprache setzt allerdings einige Computerkenntnisse und gute Disziplin beim Programmieren voraus. Für die Programmierung des Rechners stehen 58 Befehle zur Verfügung, von denen im folgenden fünf kurz erläutert werden sollen, damit das Beispiel in Abbildung 3 verständlicher wird:

SAM i n: ist der Abtastbefehl (SAM = sample), er bezieht sich auf ein Analogsignal, das in einem der n Kanäle zur Umwandlung aufgerufen wird. Für diese Operation sind im Maximum $24 \mu s$ vorgesehen. Will man Zeit sparen, so kann der nächste Befehl schon nach $8 \mu s$ erfolgen, sofern er die noch im Gang befindliche Konver-

sion des Analogsignals nicht stört. In einem solchen Fall wird $i = 0$ gesetzt. Wenn $i = 1$, beginnt die Ausführung des nächsten Befehls erst nach $24 \mu s$.

DIS i β : reguliert die Punktdarstellung auf dem Leuchtschirm des Anzeigergerätes (DIS = display), wobei β die Abszisse des Punktrasters durch Abrufen von Werten aus dem Indexregister bestimmt. Je nach dem Wert von i wird das Register um 1 erhöht ($i = 1$) oder nicht erhöht ($i = 0$).

SXL i n: ist ein sogenannter Sprungbefehl (skip instruction), das heißt er gibt die Möglichkeit, gegebenenfalls den nächsten Befehl im Programm zu überspringen. Ist die Spannung im Kanal $n = -3$ Volt, so wird im Fall $i = 0$ der nächste Befehl übersprungen, jedoch bei $i = 1$ nicht übersprungen.

OPR i n: ist ein allgemeiner Ausgabebefehl (OPR = operate), mit welchem je nach den Werten von i und n die verschiedensten Operationen ausgelöst werden können. Zum Beispiel Einschal-

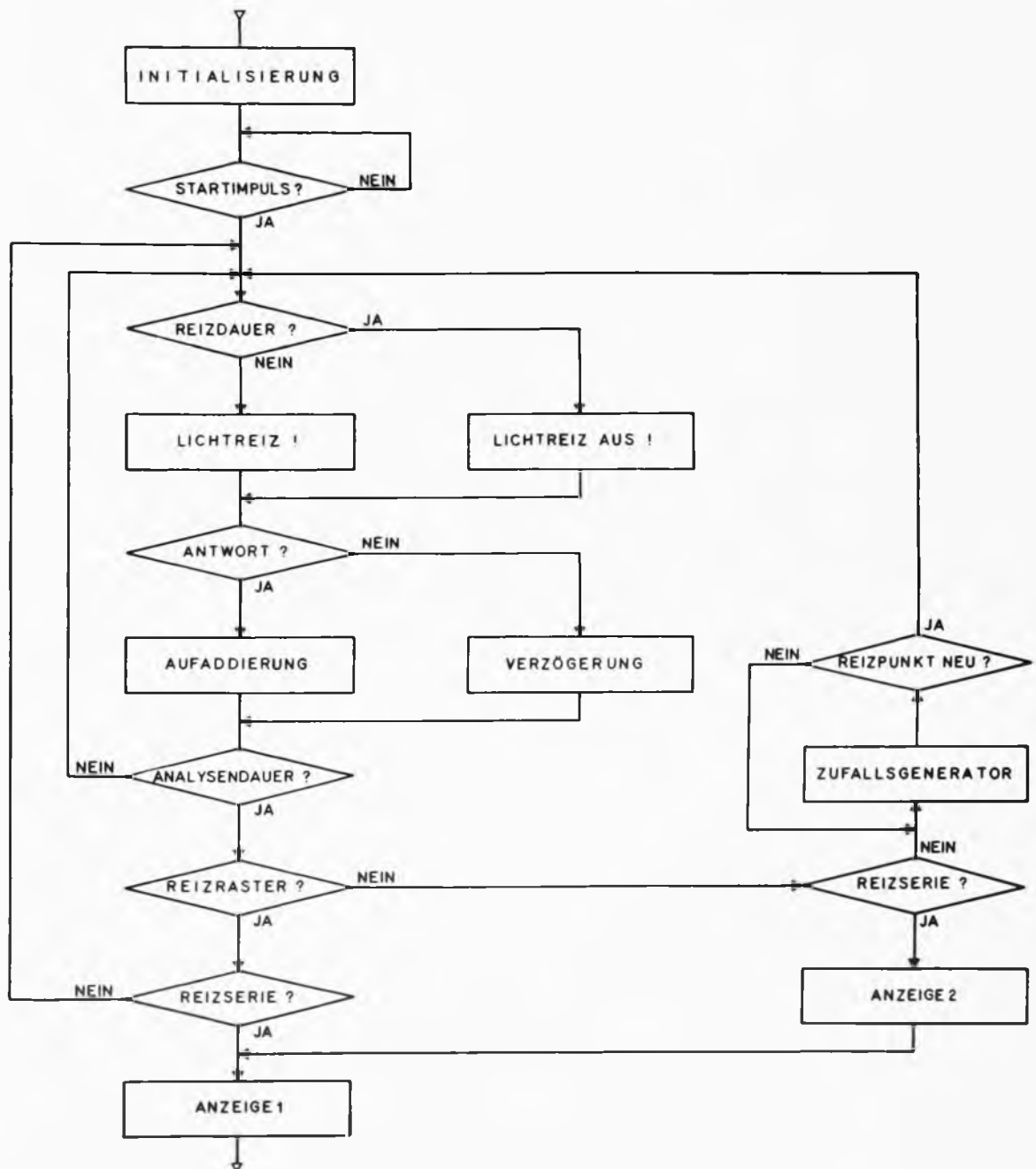


Abb. 6. Flußdiagramm eines neurophysiologischen Experimentes mit partieller Prozeßsteuerung und «On-line»-Datenanalyse durch den Computer (Resultate siehe Abb. 8).

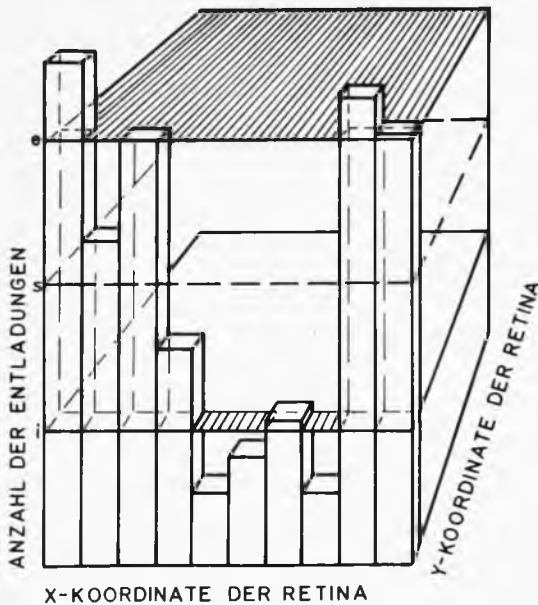


Abb. 7. Schema des gemäß Abbildung 8 durch den Computer verwirklichten Darstellungsverfahrens. Die Grundfläche des dreidimensionalen Diagramms (XY-Koordinaten) repräsentiert den Reizpunkttraster über einem Feld von 25° mal 25° der Retina, wobei die punktförmigen Lichtreize einen Durchmesser von $0,2^\circ$ besitzen. In der Vertikalachse sind die Entladungen der Ganglienzellen säulenartig aufaddiert. Parallel zur Grundfläche liegt (dunkel schraffiert) die exzitatorische «Diskriminator»-Ebene (e), deren Höhe einer Entladungszahl entspricht, die signifikant größer ist als die Spontanaktivität (s). Säulen, welche diese Ebene durchstoßen, werden als helle Quadrate angezeigt und erscheinen als «erregende Punkte» der Retina in den Feldrastern von Abbildung 8. Im umgekehrten Sinne entstehen «hemmende Punkte» als dunkle Quadrate im hellen inhibitorischen «Diskriminator»-Feld (i), welches entsprechend unterhalb derjenigen der Spontanaktivität (s) liegt

tung einer bedingten Pause, Erzeugung von Ausgangsimpulsen, Transfer von Information zwischen Akkumulator und externen Registern in beiden Richtungen usw.

$XSK \ i \ \beta$: ist ein bedingter Sprungbefehl (XSK = index and skip), wobei der nächste Befehl übersprungen wird, sofern der Inhalt des Indexregisters β die Größe (z. B. $1777_8 = 1024_{10}$) erreicht hat. Solche Befehle werden dann benötigt, wenn auf die Fortführung eines zyklischen Programmablaufs (Schleife) nach einer bestimmten Zahl von Durchgängen, zum Beispiel 1000, verzichtet werden soll.

Jedes Programm besteht aus zwei Teilen: einem mit Symbolsprache geschriebenen Programmablauf und einer Zeiteinteilung für die einzelnen Befehlsausführungen. Vorgängig erstellt man ein *Flußdiagramm* (Abb. 3, links), welches die Beschreibung der Schritte der Verarbeitung und ihre logische Verknüpfung enthält. Auffällig sind darin die «Schleifen», welche bestimmte Prozesse zur wiederholten Abwicklung veranlassen. Eine wichtige Schleife (1 S) in Abbildung 3 sorgt zum Beispiel dafür, daß jedes Hirnpotential in einzelne Abschnitte zerlegt und analysiert wird. Dieses «Abtasten» erfolgt im Rahmen der Analog-Digital-Umwandlung. Die Schleife wird 1000mal absolviert, wobei jede Abtastung einen Platz im Kernspeicher enthält und im Anzeigegerät als Punkt aufleuchten wird. Der Befehl: «1000 samples» bezieht sich auf das Oktalsystem des Computers und bedeutet 512 Umwandlungen im Dezimalsystem. Eine weitere solche Schleife

(2 S) kontrolliert die Zahl der Reizantworten, die für die Analyse benötigt werden. Im Beispiel von Abbildung 3 muß diese Reizantwortschleife 144_8 durchlaufen werden, das entspricht der Mittelung von 100_{10} Summenpotentialen pro Ableitungspunkt in der Sehsphäre.

Im *Programmablauf* (Abb. 3, Mitte) fallen neben den in Symbolsprache ausgedrückten Befehlen die eingeklammerten Ausdrücke auf. Diese dienen lediglich zur Information des Programmierers und beeinflussen den Rechnungsablauf nicht. Die Berechnung des *Zeitablaufs* der einzelnen Operationen geht von der Gesamtzeit des Analysezyklus aus. Im vorliegenden Fall bedingt das Experiment eine Abtastfrequenz von 5000 Umwandlungen pro s. Demzufolge stehen für einen Analysezyklus 200 μs zur Verfügung. Die in Abb. 3 vorgeschriebenen Hauptoperationen (SAM, ADM, XSK und JMP) beanspruchen insgesamt nur 88 μs , so daß weitere 96 μs für die Abbildung auf dem Anzeigegerät zur Verfügung stehen. Die Aufrundung auf 200 μs besorgt der NOP-Befehl (non operate, 16 μs).

Die Eingabe des Programms erfolgt von der Schreibastatur aus, wobei über ein Steuerprogramm LAP4 Zeile um Zeile eingetippt und im Anzeigegerät zur Sichtprüfung abgebildet wird (Abb. 4). Das fehlerfreie Programm kann im Magnetband zur späteren Verfügung gespeichert werden. Jetzt erfolgt die Übersetzung des Programms in die Maschinensprache, wobei immer noch das Steuerprogramm LAP4 zuständig ist. Das nächste Steuerprogramm (GUIDE) beschränkt sich auf die Maschinensprachprogramme und sorgt u. a. für die Einreihung im Katalog und die Speicherung in der Programmbibliothek (Magnetbandspeicher). Von dort kann ein in Maschinensprache verfaßtes Programm jederzeit, das heißt wenn das betreffende Experiment gemacht wird, aufgerufen werden.

Die «On-line»-Datenverarbeitung am Beispiel des kortikalen «Pattern recognition»

Das folgende Experiment bezweckt das Auffinden von Zellpopulationen in der kortikalen Sehsphäre (Area 17 von Brodman), welche die in den visuellen Erregungen enthaltene Information in bezug auf Unterschiede in Formmuster analysieren. Das Auffinden solcher Rindenareale wird durch die *während* des Versuchs stattfindende Datenanalyse erleichtert. Diese Art Einsatz des Computer geht prinzipiell nicht über das hinaus, was die schon im vorausgehenden Aufsatz erwähnte Mittelungsanlage leistet. Das bedeutet, daß der Mensch als Versuchsleiter den «Prozeß» steuert. Einen Fortschritt bedeutet hingegen die Tatsache, daß die Mittelungen im vorliegenden Falle auch im «On-line»-Betrieb statistisch überprüft werden können. Zudem wird das Suchverfahren nach Formdetektoren erleichtert, wenn die Auswertungsergebnisse bereits *während* des Experiments bekannt werden.

Das Experiment selbst ist einfach: Es werden die Summenpotentiale Punkt für Punkt von der Hirnrinde der Sehsphäre bei einem Rhesusaffen abgeleitet. Als Reize dienen je eine schwarze Scheibe und ein vertikales Streifenmuster, die mit Bezug auf Flächenintegral und Helligkeitswert identisch sind und sich also ausschließlich in der *Form* unterscheiden. *D. H. Spinelli* (Stanford University, Kalifornien) hat kürzlich über solche

Experimente berichtet: Die sehr feinen Ableitelektroden haben einen gegenseitigen Abstand von 3 mm (Abb. 5, oben). Die Programmierung des LINC für die «On-line»-Datenverarbeitung bei einem solchen Experiment ist in Abb. 3 dargestellt und wurde im vorausgehenden Abschnitt bereits weitgehend erläutert. Tatsächlich fand Spinelli, daß sich in einigen wenigen Punkten die Antworten in signifikanter Weise unterscheiden, das heißt also, daß es in der Sehsphäre vereinzelte Regionen gibt, welche sich mit der Erkennung von Formmustern befassen. Abbildung 5 zeigt die Resultate von 2 Punkten. Im mittleren Bild erkennt man deutliche Unterschiede von gemittelten Summenpotentialen, die vom Scheiben-

bzw. Streifenmuster ausgelöst wurden. Demgegenüber sind die entsprechenden Signale an einem andern Punkt (Abb. 5, unten) voneinander nicht verschieden. Im Bereich des ersten Punktes hat also die Verarbeitung der von der Netzhaut übermittelten visuellen Information bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Ohne Computerhilfe wäre es kaum möglich gewesen, die diskriminierenden Punkte aus der überwiegenden Zahl von unempfindlichen Stellen heraus zu isolieren. Natürlich wissen wir auch jetzt noch nichts über das Wie des Erkennungsvorganges, aber wenn einmal das Wo bekannt ist, so steht wenigstens der weitere Weg zur funktionellen Analyse offen.

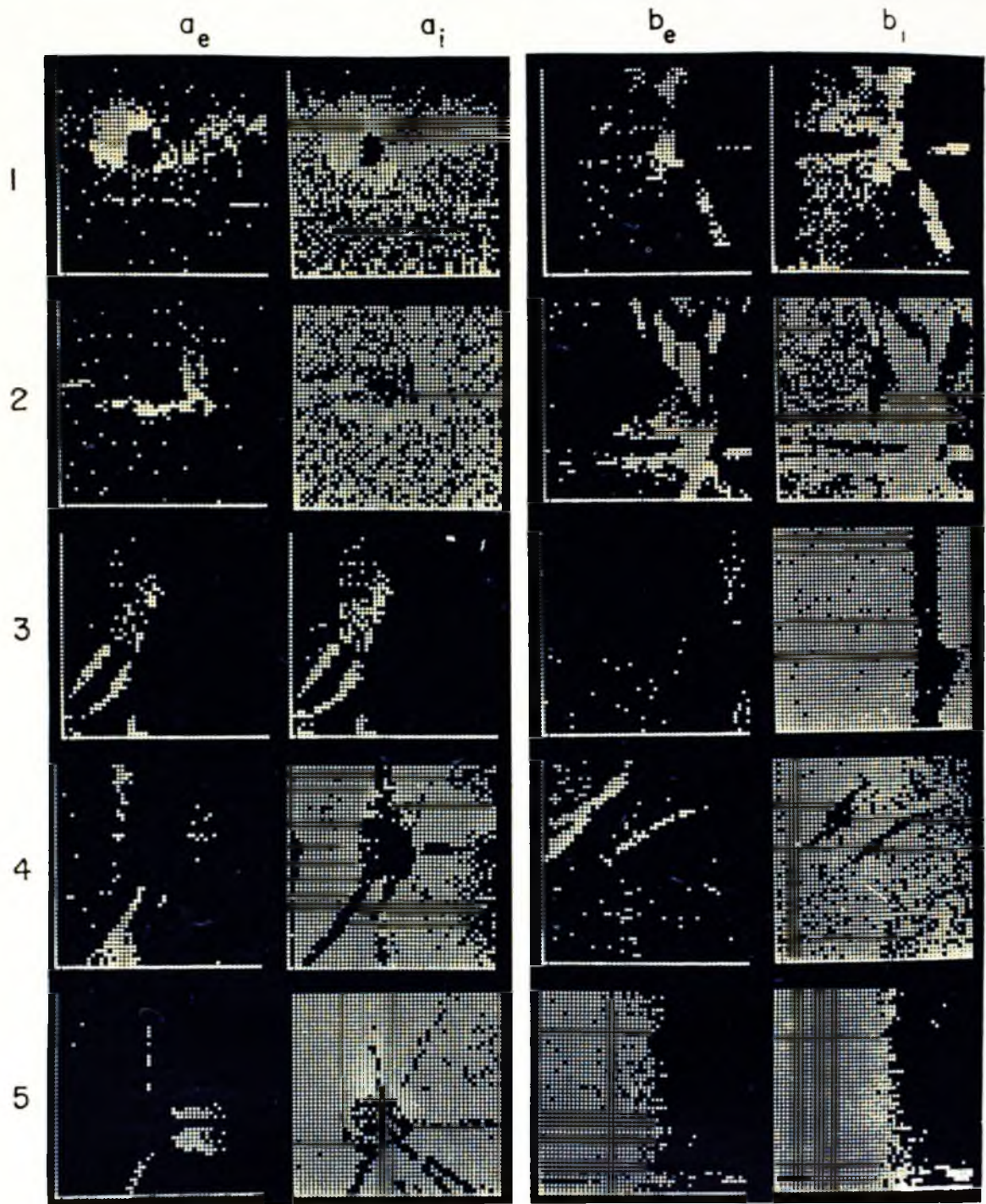


Abb. 8. Die mit *a* (links) und *b* (rechts) bezeichneten Kolonnen zeigen die rezeptiven Felder von insgesamt 10 Ganglienzellen der Retina. Die hellen Punkte der Kolonnen *a_e* und *b_e* im Reizraster stellen exzitatorische Felder, die dunklen Punkte der Kolonnen *a_i* und *b_i* stellen inhibitorische Felder dar. Das Darstellungsverfahren ist in Abbildung 7 erklärt. Die Konfiguration der rezeptiven Felder der Netzhaut steht im Zusammenhang mit der Informationsverarbeitung, speziell des Formerkennungsvermögens (pattern recognition). In diesem Forschungsexperiment hat der Computer nicht nur die «On-line»-Datenanalyse vollzogen, sondern durch Führung der Lichtpunktreizung der Retina auch einen Teil der Prozeßsteuerung übernommen. (Nach Spinelli, 1966.)

Prozeßsteuerung im neurophysiologischen Experiment

Von Prozeßsteuerung im engeren Sinn spricht man dann, wenn der Rechner nicht nur Daten verarbeitet, sondern gleichzeitig den Ablauf eines Prozesses, das heißt in unserem Zusammenhang ein Experiment ganz oder teilweise ohne menschliches Eingreifen kontrolliert (siehe Abb. 1, rechts). Wir unterscheiden bei der Prozeßsteuerung drei Phasen: In der ersten ist die Funktion des Rechners vollständig vorprogrammiert, das heißt Datenverarbeitung und Experiment werden durch den Computer nach einem starren Programm ausgeführt, ohne daß sich die beiden direkt beeinflussen können. In der zweiten Phase werden die auf Grund der erarbeiteten Resultate erforderlichen Entscheidungen teilweise dem Computer überlassen. Vollends selbständig wird der Computer in der dritten Phase, wenn er in der Lage ist, während des Prozeßablaufes neue Strategien zu entwickeln, das heißt neue Probleme zu formulieren und deren Lösungen zu finden. In der Hirnforschung steht die Prozeßsteuerung am Übergang von der ersten zur zweiten Phase. Das folgende Experiment soll dazu ein Beispiel liefern:

Prozeß: Es handelt sich auch hier um eine Untersuchung am visuellen System. Dabei geht es um das sogenannte «rezeptive Feld» einer Nervenzelle (sogenannten Ganglienzelle) der Netzhaut. Mit diesem Begriff ist jener Netzhautabschnitt bzw. die darin befindlichen Rezeptoren (Stäbchen und Zapfen) gemeint, welche die Erregung der betreffenden Ganglienzelle entweder im exzitatorischen (Entladungen werden vermehrt) oder inhibitorischen (Entladungen werden vermindert) Sinne beeinflußt. Das rezeptive Feld ist also eine Art «Einzugsgebiet» einer Zelle, und seine Konfiguration ist für deren Formerkennungsvermögen (form detection) von ausschlaggebender Bedeutung. Im Prinzip besteht die ganze Retina aus einem Muster von sich überlappenden rezeptiven Feldern, deren Größe und Form anscheinend sehr verschieden sind. In der vorliegenden Versuchsanordnung, die wiederum von *D. H. Spinelli* stammt, sollen Lichtpunkte ein bestimmtes Netzhautfeld bei der Katze rasterförmig (50×50 Punkte) belegen, wobei die Punktreize entweder zeilenweise geordnet einander auflösen oder in zufälligem Wechsel aufeinander treffen können. Die Wirkung der punktwisen Ableuchtung der Netzhaut auf die Ganglienzellen wird durch elektrische Registrierung der Entladungen einzelner Sehnervenfasern untersucht.

Steuerung: Im Flußdiagramm (Abb. 6) wird gezeigt, daß der Computer insofern in den Prozeß eingreift, als er 1. ein komplexes Reizmuster errechnet (geordnete oder zufällige Lage der Reizpunkte), 2. die Reizung selbsttätig veranlaßt, wobei der Bildschirm des Anzeigergerätes als optischer Stimulator dient, und 3. die Reizantwort musterbezogen erfaßt und verarbeitet. Wie dann das Resultat der Datenanalyse die nächstfolgende Reizserie beeinflußt, hängt nicht vom Computer, sondern vom Versuchsleiter ab. Eine unmittelbare Interaktion ist unseres Wissens noch nicht realisiert worden.

Datenverarbeitung: Die Zahl der Entladungen pro Zeiteinheit einer Nervenzelle (70 ms Dauer) wird pro Punktreiz säulenförmig aufaddiert. Die Säulen erheben sich über einer Grundfläche, welche den retinalen Reizraster darstellt (Abb. 7).

Als Kriterium der Exzitation dient eine vom Mittelwert der Spontanaktivität um eine dreifache Standardabweichung höhere Entladungsrate. Dieser Grenzwert ist in Abb. 7 zur Erläuterung des Analyseverfahrens als eine parallel zur Grundfläche gelegte Ebene erkennbar. Säulen, welche sie durchstoßen, erscheinen als helle Punkte in einer dunklen Matrix und repräsentieren in Abb. 8 die exzitatorischen rezeptiven Felder. Auf Grund dieser neuartigen Darstellung konnte zum erstenmal gezeigt werden, daß neben konzentrischen Feldern (a-1) auch häufig nicht konzentrische vorkommen (konzentrisch heißt, daß jedes exzitatorische Feld von einem inhibitorischen und umgekehrt umschlossen wird). Aus den Konfigurationen der in Abbildung 8 abgebildeten rezeptiven Felder kann gefolgert werden, daß zum Beispiel die Ganglienzelle b_i-3 auf eine dunkle Linie, b_i-5 auf eine dunkle Kante besonders empfindlich reagieren. Das entspricht ganz den bekannten Forschungsergebnissen von *Hubel* und *Wiesel* (1964) und von *Baumgartner* und Mitarbeitern (1965). Daneben lassen sich aber noch andere Formdetektoren erkennen, wie zum Beispiel das sternförmig rezeptive Feld von b_i-4 zeigt.

Die weitere Entwicklung

Schon eingangs wurden beim Vergleich mit Großrechenanlagen die Leistungsgrenzen des LINC kurz erwähnt. Auf Grund der bisherigen Betriebserfahrungen in der Hirnforschung und in der experimentellen Medizin überhaupt sind unter anderem die folgenden Ergänzungen und Verbesserungen wünschbar: Erweiterung der Speicherkapazität und der Wortlänge, Verkürzung der Zykluszeit, Anschluß für Schreibmaschine und Plattenspeicher usw., Programmierung mittels höherer Sprache. Solche Anforderungen können entweder durch die Kombination des LINC mit einem leistungsfähigeren Rechner (z. B. PDP-8) oder durch einen entsprechenden Ausbau anderer Rechner (z. B. IBM 1130) befriedigt werden. Diese Entwicklung ist in letzter Zeit im vollen Gange und hat bereits zur Schaffung leistungsfähigerer Laborecomputer geführt. Die Grenzen dieser Entwicklung liegen nicht so sehr in den technischen als vielmehr in den finanziellen und betriebsökonomischen Möglichkeiten, die bei einem Laborgerät zwangsläufig enger sind als bei einer zentralen Großanlage.

Literatur

G. Baumgartner, J. L. Brown und A. Schulz: Responses of single units of the cat visual system to rectangular stimulus patterns. *J. Neurophysiol.* 28: 1—18, 1965.

W. A. Clark und C. E. Molnar: The LINC: A description of the laboratory instrument computer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 115: 653—68, 1964.

D. H. Hubel und T. N. Wiesel: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. In: L. Uhr (Ed). *Pattern recognition.* New York, Wiley, 1966.

D. H. Spinelli: Receptive fields in the cat's retina: complications. *Science* 152: 1768/69, 1966.

D. H. Spinelli: Evoked responses to visual patterns in area 17 of the Rhesus monkey. *Brain Research* 5: 511—14, 1967.

Der Computer in der Elektroencephalographie

Von G. Dumermuth, Zürich

Statistische Analyse des Elektroencephalogramms (EEG)

Einleitung

Bis vor wenigen Jahren haben auch niederfrequente neuroelektrische Daten (0 bis 200 Hz), das heißt langsame Aktivität von Mikro- oder Makroelektroden, einer quantitativen Analyse weitgehend getrotzt und mußten rein deskriptiv

vorliegenden elektroencephalographischen Meßwerte müssen zunächst in die für den digitalen Computer notwendige Zahlenform übergeführt werden. Die mit den heute zur Verfügung stehenden digitalen Rechenanlagen kompatiblen Analog-Digital-Umwandlungssysteme erlauben bei Vorschaltung eines Multiplexers zur Umwandlung mehrerer paralleler Kanäle und bei fortlaufender Speicherung auf Magnetband eine totale Umwandlungsrate von etwa 15 bis 30 kHz (Wortlänge

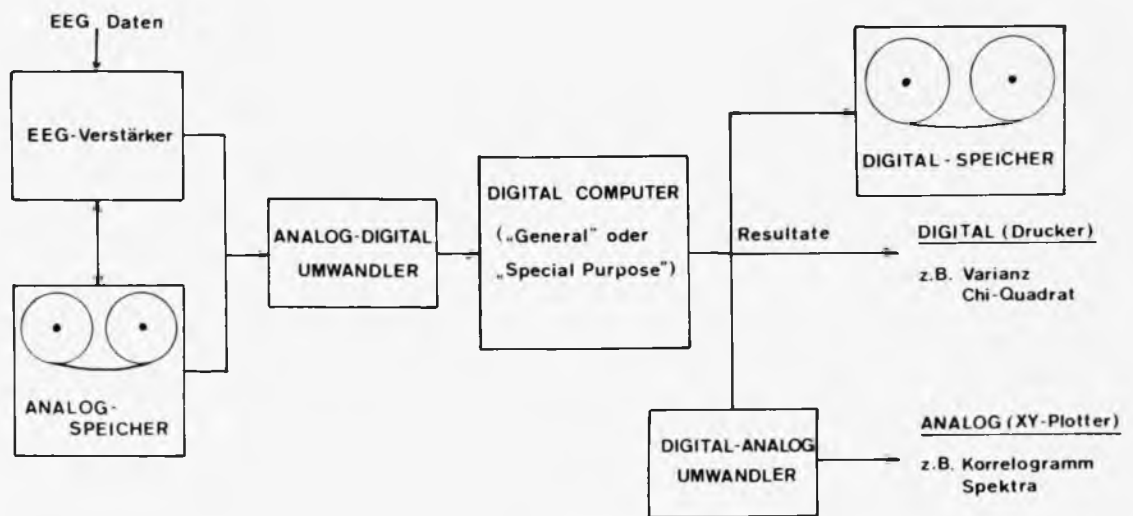


Abb. 1. Blockschema eines elektronischen Datenverarbeitungssystems für EEG-Analysen.

bearbeitet und ausgewertet werden. Die Quantifizierung solcher Daten wie auch die Trennung der informativen Komponenten (Signale) von solchen für die spezielle Fragestellung ohne Informationsgehalt (Rauschen) bildet ein allgemeines weitverbreitetes Problem. Insbesondere finden wir es auch bei den Geophysikern (zum Beispiel ozeanographische und seismographische Daten), in der Raketentechnik (Raketenvibration), in der Ökonomie (zum Beispiel Schwankungen von Börsenkursen), aber auch in all den andern Wissenschaften, welche fortlaufende Messungen irgendeiner nicht streng regelmäßigen, sondern mehr zufällig schwankenden Größe im Verlauf der Zeit aufzeichnen. Solche Daten werden von den mathematischen Statistikern mit den Methoden der Zeitreihenanalyse (Time Series Analysis) bearbeitet. Die Anwendung dieser statistischen Verfahren ist jedoch auf die Verfügbarkeit eines modernen Computers angewiesen, welcher für die Bewältigung des beträchtlichen Rechenaufwandes unentbehrlich ist.

Das für die Analyse von Elektroencephalogrammen erforderliche elektronische Datenverarbeitungssystem ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Art, Größe und Standort des Computers sind in diesem Schema nicht berücksichtigt. Die nach etwa 10 000facher elektronischer Verstär-

Amplitudenhistogramm

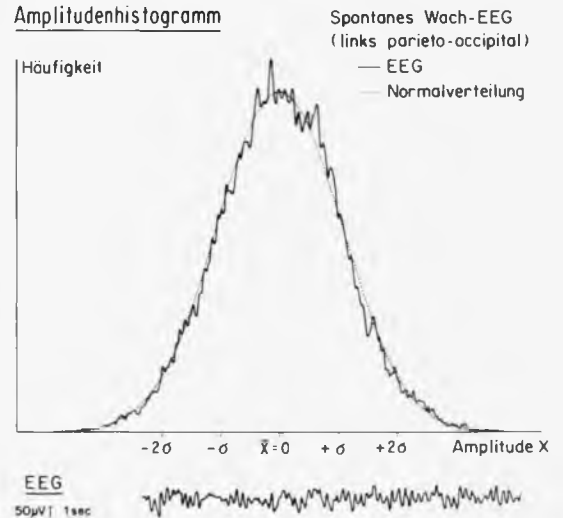


Abb. 2. Amplitudenhistogramm der EEG-Aktivität eines gesunden 9-jährigen Mädchens. Das Histogramm zeigt die mit dem TMC-CAT-System der EEG-Abteilung des Kinderspitals Zürich über eine Zeitepoche von 40 s berechnete Amplitudendichte. Überlagert ist die mit gleichem Mittelwert und Standardabweichung am IBM-360/40-Computer des Rechenzentrums der Universität Zürich berechnete Gauss'sche Verteilungskurve. Die Abweichungen sind nur geringfügig.

10 bis 16 bit). Diese Umwandlungsrate genügt ohne weiteres für 12 bis 16 Kanäle EEG (obere Grenzfrequenz etwa 150 bis 200 Hz). Eine kurze Ueberschlagsrechnung zeigt, daß enorme Datenmengen anfallen, welche auch einen größeren digitalen Computer stark strapazieren.

Nach der Verarbeitung wird ein großer Teil der Analysenresultate wiederum in Kurvenform benötigt, da endlose Tabellen unübersichtlich und somit schwer verwertbar sind. Der digitale Output des Computers muß deshalb mindestens teilweise wieder in analoge Form zurückgeführt werden. Häufig ist es von Vorteil, wenn auch Zwischenresultate auf einem Bildschirm eingesehen werden können und allfällige notwendige Eingriffe in das Programm möglich sind. Das in vielen Rechenzentren übliche «Closed shop»-Prinzip ist deshalb hier weniger geeignet.

Im sogenannten «On-line»-Betrieb werden die Daten während ihrer Registrierung direkt dem Computer zugeführt, der sie verarbeitet und die Resultate noch während der Untersuchung zur Verfügung stellt. Bei «Off-line»-Verarbeitung müssen die Daten zunächst auf analogem Magnetband gespeichert, in einem getrennten Prozeß in die digitale Form übergeführt und dann durch den Computer verarbeitet werden. Diese Methode bringt es mit sich, daß die Resultate erst später zur Verfügung stehen und zudem, wenn sie eine Aenderung der Untersuchungsparameter erfordern, eine Wiederholung der Untersuchung notwendig machen.

Das Amplitudenhistogramm

Die relative Häufigkeit der Amplitudenwerte während einer bestimmten Zeitepoche ergibt bereits wichtige Auskünfte über die Charakteristik der Daten. Aus diesem sogenannten Amplitudenhistogramm können arithmetisches Mittel, Streuung (Varianz) und Standardabweichung berechnet werden. Von besonderer Bedeutung ist, ob das Histogramm einer normalen (Gausssehen) Verteilung entspricht. Nach dem Zentraler Grenzwertsatz der Statistik (Central Limit Theorem) nähert sich nämlich die Summe einer genügend großen Zahl zufälliger Prozesse beliebiger individueller Amplitudenverteilung einer Normalverteilung, sofern die einzelnen Prozesse voneinander unabhängig sind oder wenn eine nichtlineare Abhängigkeit vorliegt. Die Verteilung der Amplituden des Summenprozesses ist somit unempfindlich auf Veränderungen in der statistischen Charakteristik der Grundprozesse, solange diese sich nicht gegenseitig beeinflussen.

Elul am Brain Research Institute der University of California in Los Angeles (UCLA) registrierte simultan die intrazelluläre Aktivität eines kortikalen Neurons sowie das Oberflächen-EEG in dessen unmittelbarer Nähe. Während die Amplituden der individuellen Neuronenaktivität (auch nach Elimination der Spikes mittels einer linearen Interpolationsprozedur) keiner Normalverteilung folgten, zeigte das EEG in Ruhe eine starke Annäherung an die Gauss-Verteilung (vgl. Abb 2).

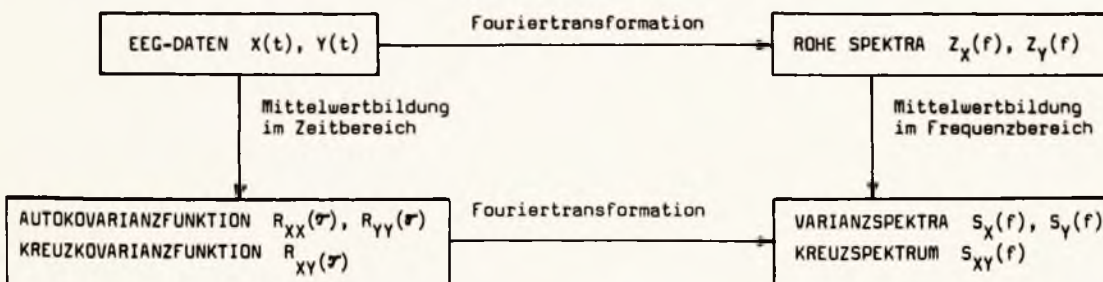


Abb 3. Beziehung zwischen EEG, Kovarianzfunktionen und Spektren.

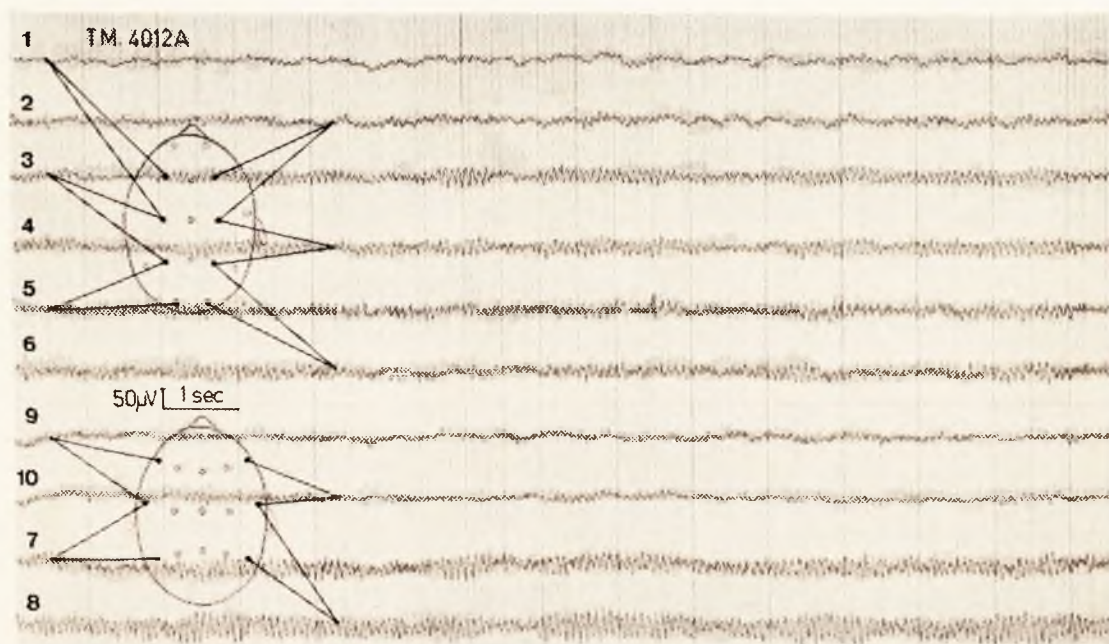


Abb. 4 A. Spektralanalyse von 10 simultanen Kanälen spontaner EEG-Aktivität bei einer 23jährigen gesunden Probandin (Aus Dumermuth und Flüeler 1967, EEG-Aufnahmen am Kinderspital Zürich, Berechnungen mit der Anlage CDC 1604 A/160 A am Rechenzentrum der ETH.) Ausschnitt aus der direkt registrierten EEG-Kurve

Anwendung von sensorischen Reizen beeinflusste jedoch signifikant die Amplitudenverteilung des EEG. Wenn letzteres als zeitliche Schwankungen des Summenpotentials zahlreicher individueller neuronaler Generatoren betrachtet wird, so kann bei Anwendung des Zentralen Grenzwertsatzes die Normalverteilung des spontanen Oberflächen-EEG nur durch eine Unabhängigkeit der Generatoren oder dann durch eine nichtlineare Abhängigkeit erklärt werden. Abweichungen von der Normalverteilung zeigen somit eine Modifikation in den Beziehungen zwischen den Generatoren des EEG auf. Diese Betrachtungsweise gilt auch für die Annahme der Dendritenaktivität als Quelle des EEG.

Im gleichen Institut durchgeführte Untersuchungen am Oberflächen-EEG des Menschen ergaben Normalverteilungen in Ruhe und eine Abweichung davon bei verschiedenen sensorischen Stimuli, bei Durchführung von Denkaufgaben und im Schlaf. Von klinischem Interesse ist die Beobachtung bei einem Epileptiker: Die Aktivität der epileptischen Hemisphäre zeigt bereits im Ruhezustand eine Abweichung von der Normalverteilung. Alle diese Beobachtungen können im Sinne des Zentralen Grenzwertsatzes als Ausdruck von Veränderungen des interneuronalen Zusammenspiels interpretiert werden.

Korrelationsverfahren und Spektralanalyse

In der Korrelationsanalyse werden die statistischen Beziehungen innerhalb einer Datenreihe (Autokovarianzfunktion bzw. Autokorrelationsfunktion) oder zwischen zwei parallelen Datenreihen (Kreuzkorrelation) als Funktion einer Verschiebung in der Zeit dargestellt. Es handelt sich somit um ein zeitliches Mittelungsverfahren. Mit dem Autokorrelogramm können allfällige verdeckte rhythmische (korrelierte) Komponenten ermittelt werden, indem darin die nichtkorrelierten Rauschkomponenten verschwinden. Allerdings geht bei diesem Prozeß die Phaseninformation verloren. Das Kreuzkorrelogramm zeigt nicht nur den Grad der gegenseitigen Beziehungen zweier Datenreihen, sondern zudem die mittlere gegenseitige Phasenlage. Dieser von Norbert Wiener auch für die Elektroencephalographie inspirierten und dann vor allem von Brazier und von Barlow verwendeten Methode wird heute sowohl aus rechnerischen als auch aus statistischen Gründen (das Korrelogramm ist statistisch schwierig zu bearbeiten) die abstraktere Spektralanalyse vorgezogen.

Das Varianzspektrum (Leistungsspektrum, Powerspektrum) ergibt sich aus einer Aufteilung des quadratischen Mittelwertes (σ^2) eines zeitlich begrenzten Datenstückes auf verschiedene Frequenzbänder und stellt somit den quadratischen Mittelwert des EEG als Funktion der Frequenz dar. Rechnerisch erhalten wir das Varianzspektrum durch Transformation der Autokovarianzfunktion oder durch Frequenzmittelung (Glätten) des nach direkter Fourier-Transformation der Daten und nachfolgender Quadrierung erhaltenen Periodogramms (vgl. Abb. 3). Nachdem Cooley und Tukey 1965 ein neues schnelles Rechenverfahren für die Fourier-Transformation (Fast Fourier Transform) eingeführt haben, ist der zweite Berechnungsweg wegen der wesentlich kürzeren Rechenzeit auch für die EEG-Analyse vorzuziehen (Dumermuth und Flüßler). Rhythmische Komponenten treten darin auch bei niedriger Intensität als Peaks oder Gipfel hervor, wenn die Aufzeichnung in logarithmischem Maßstab erfolgt.

Besonders interessant ist das Kreuzspektrum, indem es Informationen über die statistischen Beziehungen (Kovarianz) zwischen zwei simultanen EEG-Aufzeichnungen vermittelt. Diese komplexe Größe setzt sich zusammen aus Amplitude und Phasenwinkel, welcher die durchschnittliche Phasendifferenz der gemeinsamen Frequenzkomponenten zeigt. Die Kohärenz, welche gewissermaßen ein Maß der Korrelation zwischen den beiden EEG im Frequenzbereich darstellt, zeigt unabhängig von der Intensität den Grad der gegenseitigen Beziehungen in den verschiedenen Frequenzbändern auf.

Als Beispiel ist in Abbildung 4 A, B und C die am Computer des Rechenzentrums der ETH berechnete Spektralanalyse des EEG eines gesunden Erwachsenen dargestellt. Als weitere Illustration sind in Abbildung 5 A, B, C und D die EEG und Varianzspektra zweier gesunder Zwillingspaare gezeigt. Beide zeigen im Spektrum den altersgemäßen Gipfel im Alphaband (8 bis 14 Hz) sowie zur Alphaaktivität harmonische Peaks geringerer Intensität im Betaband (Frequenzen über 14 Hz). Die weitgehende Übereinstimmung beim eineiigen und die Verschiedenheit beim zweieiigen Zwillingsspaar ist demonstrativ. Eine am Kinderspital Zürich in Zusammenarbeit mit dem Rechenzentrum am Institut für angewandte Mathematik der ETH durchgeführte Studie ergab mit einer Ausnahme eine identische spektrale Charakteristik bei den monozygoten und verschiedene Spektra bei den dizygoten Zwillingen, was als gewichtiges

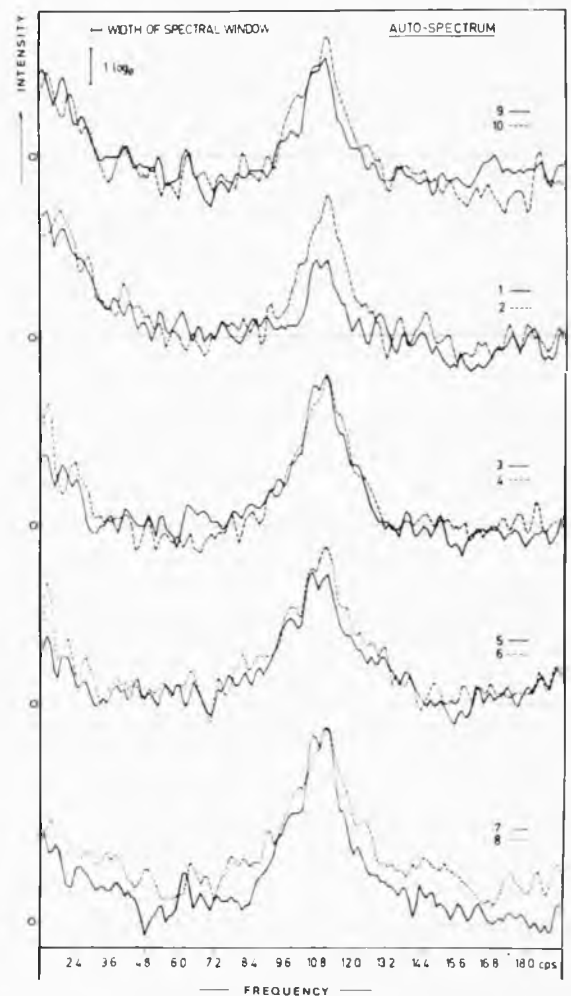


Abb. 4 B. Logarithmische Darstellung der 10 Varianzspektra eines EEG-Abschnittes von 40 s Dauer.

Argument für eine starke genetische Determination des EEG (wenigstens der statistischen Charakteristik der spontanen Wachaktivität) interpretiert werden darf.

Extensiven Gebrauch von der numerischen Spektralanalyse wird von Adey, Walter und Mitarbeitern am Space Biology Laboratory des Brain Research Institute der UCLA gemacht, allerdings mit einem etwas anderen Rechenverfahren (digi-

tale Filtrierung). Nachdem Kellaway und Maulsby in Houston (Texas) von 200 Astronautenkandidaten eine «Normative Library» von EEG-Daten während eines umfangreichen Testprogramms mit verschiedenen psychophysikalischen Aufgaben sowie in verschiedenen Schlaf- und Wachzuständen auf Magnetband gespeichert hatten, wurden 50 dieser Aufzeichnungen am Space Biology Laboratory der UCLA im Detail analysiert. Bemerkens-

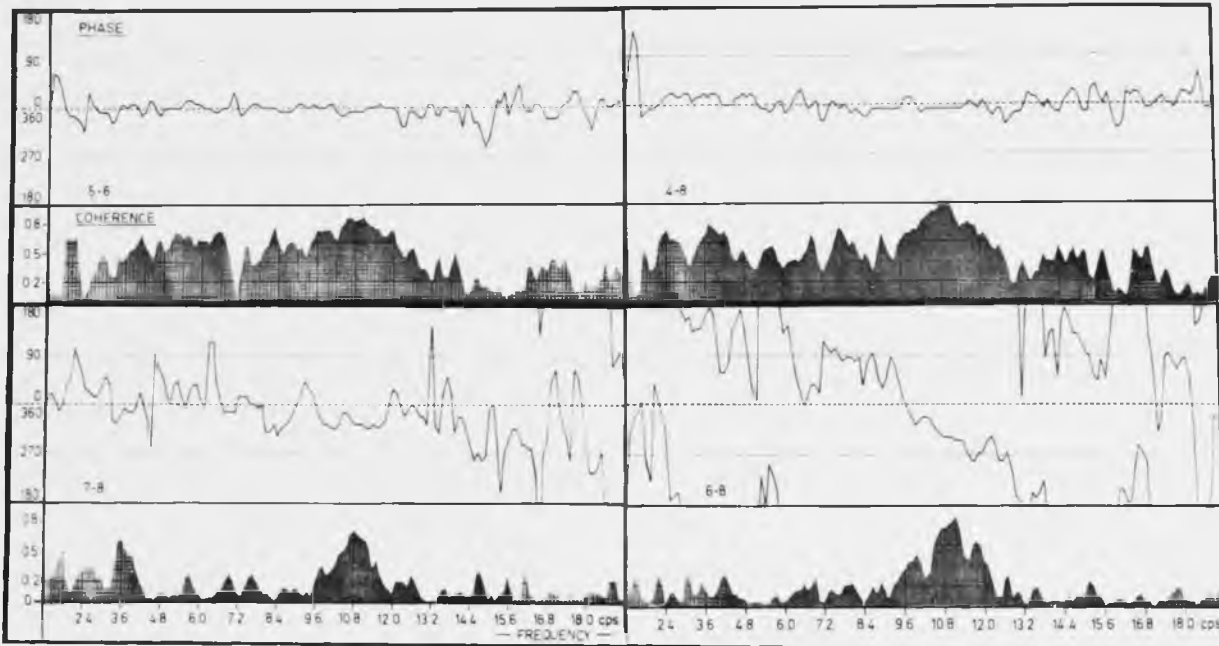


Abb. 4 C. Phase und Kohärenz zwischen der centro-parietalen, parieto-occipitalen und hinteren temporalen EEG-Aktivität. Ein Vergleich zwischen parieto-occipitaler (5-6) und temporalen (7-8) EEG-Aktivität zeigt die (trotz eher geringerer spektraler Intensität) zwischen den parieto-occipitalen Regionen höhere bilaterale Kohärenz im Spektrumabschnitt zwischen 4 und 9 Hz. Während zwischen der rechten centro-parietalen (4) und temporalen Region (8) die Aktivität stark kohärent und in Phase ist, zeigt sich im 7-9-Hz-Band eine starke frequenzabhängige Phasenverschiebung zwischen parieto-occipital (6) und temporal (8). Die Messungen lassen eine bestimmte topographische Organisation des elektrischen Feldes an der Kopfoberfläche vermuten.

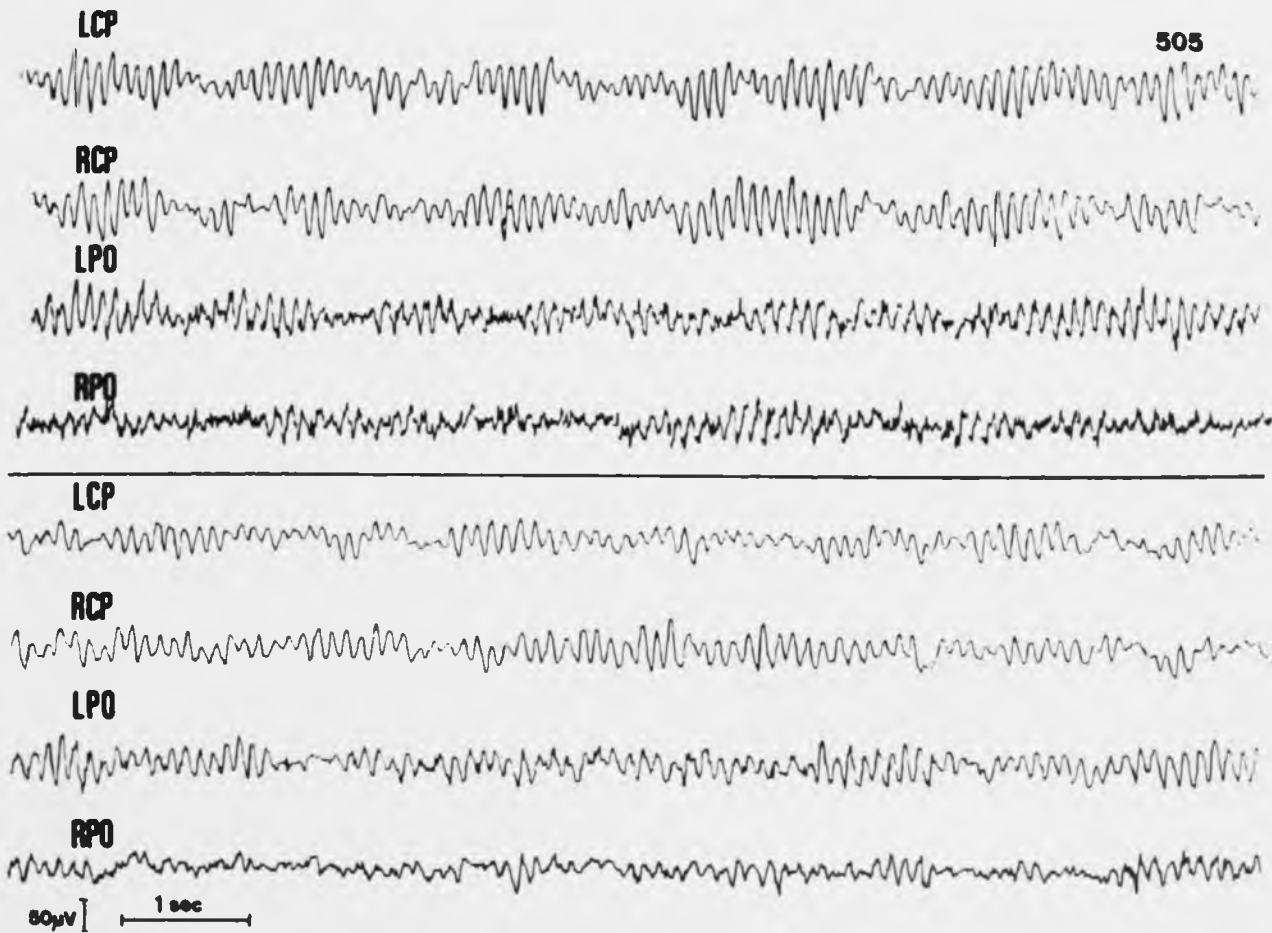


Abb. 5 A. EEG und Varianzspektra eines dizygoten und eines monozygoten Zwillingspaares (aus Dumermuth 1968). Simultane Aufzeichnung der spontanen Wach-EEG bei geschlossenen Augen (LCP, RCP: links bzw. rechts centro-parietal; LPO, RPO links bzw. rechts parieto-occipital). Berechnungen der Spektra am Rechenzentrum der ETH. Ausschnitt aus der EEG-Kurve des zweieiigen Zwillingspaares (vgl. Abb. 5 B)

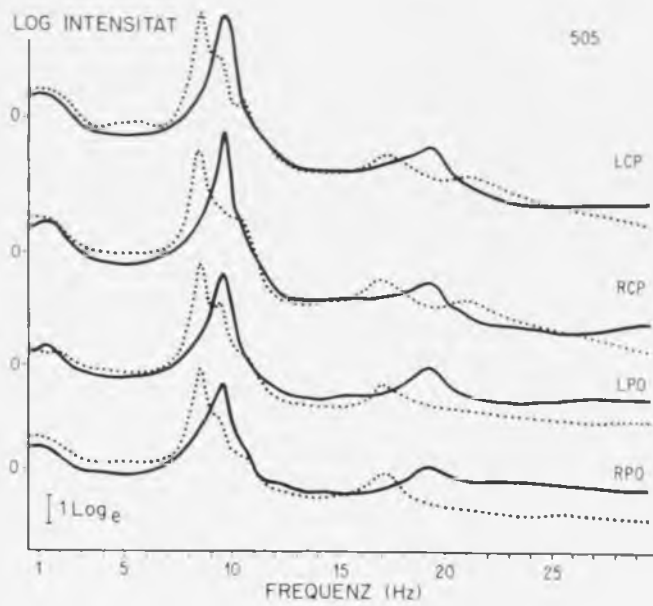


Abb. 5 B. Varianzspektren (Mittelwerte der Spektren von je 6 Ausschnitten von 40 s Dauer) in logarithmischer Aufzeichnung. Die Gipffrequenzen im Alphaband sind stark verschieden (8,5 bis 8,75 Hz bzw. 9,5 bis 9,75 Hz), entsprechend auch diejenigen der schwach ausgeprägten harmonischen Peaks im Betaband.

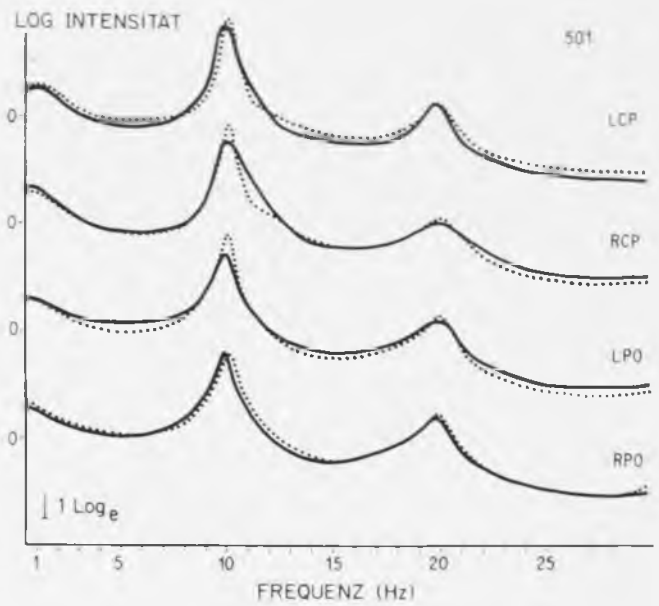


Abb. 5 D. Die Varianzspektren (Mittelwerte der Spektren von je 6 Ausschnitten von 40 s Dauer) zeigen beide einen zum Alphagipfel (um 10 Hz) auffallend intensiven harmonischen Peak im Betaband (um 20 Hz). Signifikante Unterschiede lassen sich nicht objektivieren.

wert ist, daß die Analyse einer Stunde Daten auf der Großrechenanlage IBM 7094 des UCLA Center for Health Sciences pro Prüfling 25 Stunden Rechenzeit benötigte (Walter und Mitarbeiter).

Anläßlich des Gemini-Fluges GT-7 wurde von Astronaut F. Borman das EEG vor und während des Starts und während mehrerer Erdumkreisungen aufgezeichnet und von Adey, Walter und Mitarbeitern analysiert (vgl. Abb. 6). Insgesamt sind etwa 55 Stunden EEG-Aktivität verarbeitet und mit den vorhergehenden Daten derselben Astronauten in der Normative Library sowie einem vorausgegangenen, die Flugbedingungen in der Unterdruckkammer simulierenden Test verglichen worden. Unmittelbar vor und nach dem Start zeigte sich eine bis zehnfache Steigerung der mitt-

leren Intensität des EEG über dem größeren Teil des Spektrums, bei sehr geringer Kohärenz. Diese Beobachtung wird von den Untersuchern als Ausdruck einer starken «antizipatorischen Arousalreaktion» gedeutet. Die EEG während der weiteren Erdumkreisungen zeigten eine stark vermehrte Intensität im sonst aktivitätsarmen Thetaband (4 bis 7 Hz). Auf Grund von EEG-Analysen bei Verhaltensstudien an Katzen wird diese Erscheinung als Symptom starker Orientierungsmechanismen im schwerelosen Zustand interpretiert. Die Analyse der EEG-Aktivität im Schlaf dokumentierte den nur minimalen Schlaf in der ersten «biologischen Nacht» und die vier aufeinanderfolgenden normalen Schlafzyklen zu 90 Minuten während der nachfolgenden «Nacht».

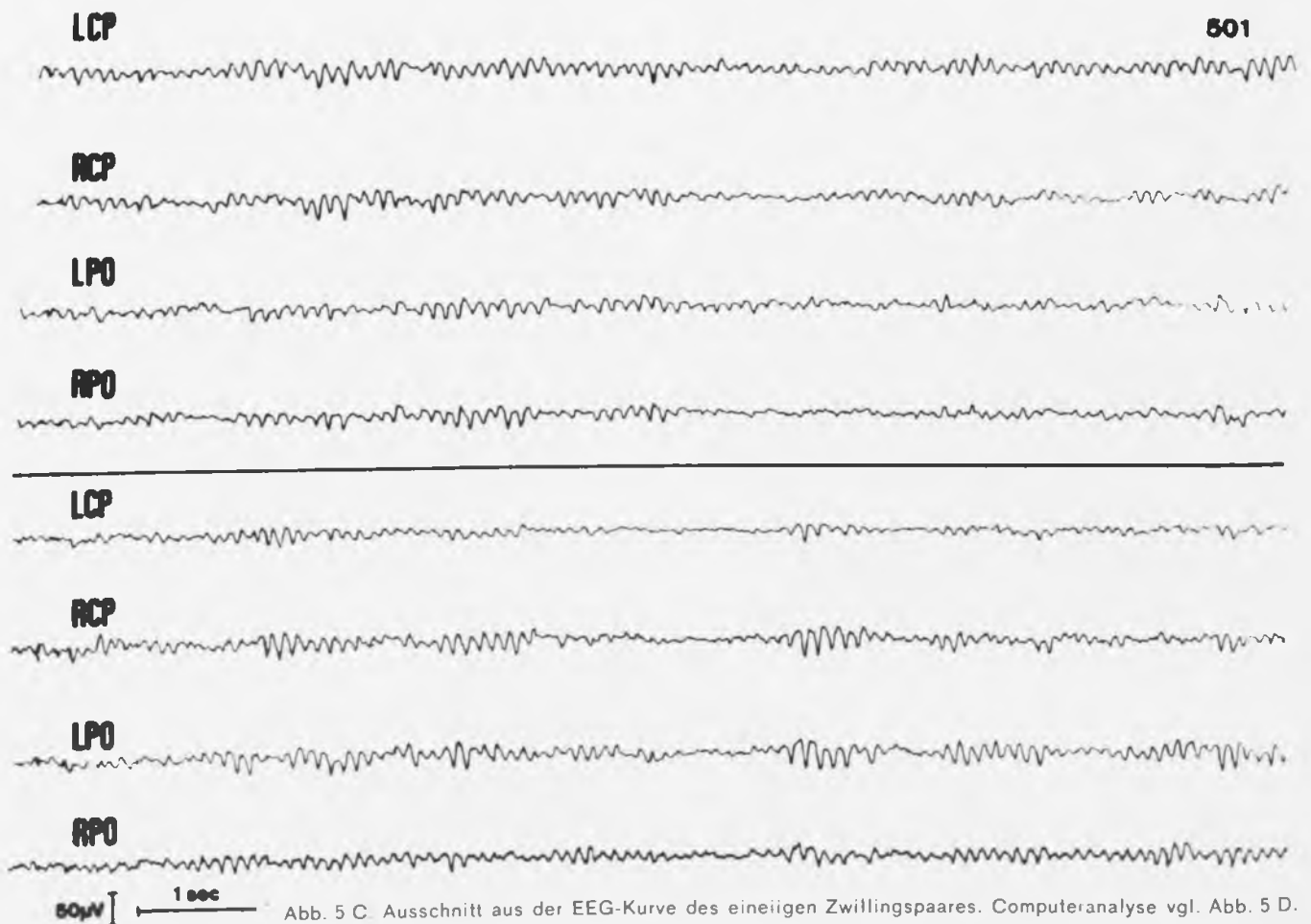


Abb. 5 C. Ausschnitt aus der EEG-Kurve des eineiigen Zwillingspaars. Computeranalyse vgl. Abb. 5 D.

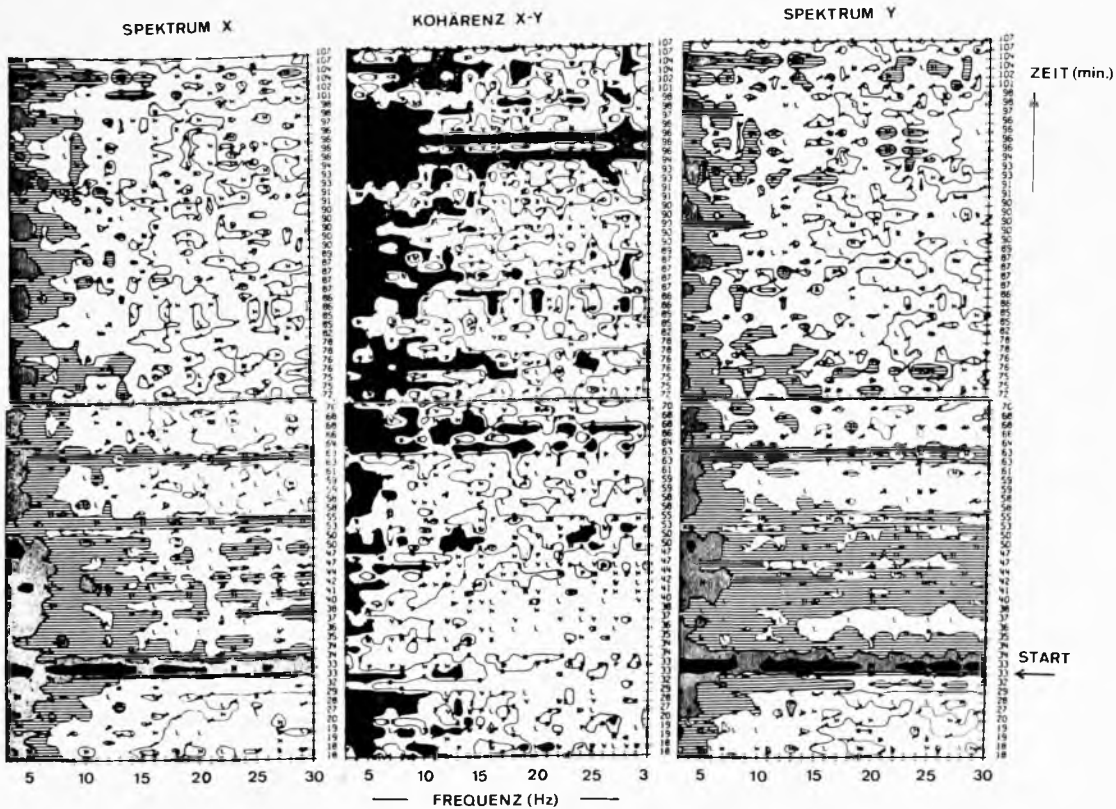


Abb. 6. Spektrumanalyse des EEG von Astronaut F. Borman anlässlich des Gemini-Fluges GT-7 (aus Adey und Mitarbeiter 1967). Es werden die Varianzspektren der EEG-Aktivität von einem medialen (X) und einem lateralen (Y) Elektrodenpaar sowie die Kohärenz vor, während und nach dem Start, während des Eintretens in die Erdumlaufbahn und der Fortsetzung der ersten Erdumkreisung in Form sog. «Contour Plots» dargestellt (siehe Text). Die Contour Plots wurden durch einen an den Computer angeschlossenen Plotter gezeichnet, wobei die Intensität der Spektra und der Grad der Kohärenz durch verschiedene Zeichen angezeigt werden. Die verschiedenen Tönungen verdeutlichen das Bild; Schwarz bedeutet die stärkste spektrale Intensität (über 1000 Mikrovolt²/s/Hz) und einen Kohärenzgrad von über 0.7.

Evozierte Aktivität (Evoked Responses)

Kreuzkorrelation zwischen EEG und einer Reihe von impulsförmigen sensorischen Reizen bestimmter Qualität (visuelle, akustische oder elektrische Stimuli) ergibt eine wesentliche Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zwischen reizgekoppelten Komponenten (Evoked Response = Signal) und der als Rauschen betrachteten reizunabhängigen Grundaktivität. Der Stimulus wird dabei rechnerisch auf einen Einheitsimpuls reduziert.

Zur Ermittlung dieser Average Evoked Responses stehen heute verschiedene Fabrikate von Spezialcomputern mit festverdrahteten Programmen zur Verfügung, welche mit bestimmten in der Nuklearphysik verwendeten Geräten eng verwandt sind. Deren Prinzip besteht darin, die jeweils auf den Stimulus folgenden Datenstücke aufzusummieren. Da die reizunabhängige Aktivität im Mittel nur mit ihrer Standardabweichung addiert wird, ergibt sich eine Verbesserung des Signal-Rausch-Abstandes, welcher etwa proportional zur Quadratwurzel der Anzahl der Stimuli zunimmt.

Der Average Evoked Response bildet ein wichtiges Hilfsmittel für die elektrophysiologische Exploration neuronaler Systeme. Zudem hat er sich zu einem wichtigen Werkzeug in der experimentellen Psychologie und Psychophysik entwickelt. Er verspricht bereits auch wesentliche Fortschritte in einzelnen klinischen Fragestellungen. Da der dazu notwendige kleine Spezialcomputer auch für kleinere Laboratorien durchaus erschwinglich ist, hat diese Untersuchungsmethode zu einer kaum überschaubaren Flut von Einzelmitteilungen in der Literatur geführt.

Verschiedene Studien zeigen, daß die Morphologie bzw. Konfiguration der Evoked Responses unter konstanten allgemeinen Bedingungen wie Bewußtseinslage, Alter, Topographie, Medikamente usw. durch zahlreiche Stimulusparameter beeinflusst wird.

Physikalische Reizparameter (Intensität, Dauer, Qualität des Stimulus usw.) verursachen erwartungsgemäß starke Modifikationen. Beispielsweise wird bei abnehmender Intensität die Amplitude niedriger und die Latenzzeit der einzelnen Gipfel länger. Dieses Verhalten läßt bereits eine klinische Anwendung des Verfahrens zu, nämlich eine objektive Bestimmung der Hörschwelle bei Kleinkindern und Säuglingen (vgl. Abb. 7). Kontrollen bei Erwachsenen durch Cody und Bickford an der Mayo-Klinik ergaben zur audiometrischen Hörschwelle höchstens Abweichungen von ± 5 bis ± 10 dB. Man muß jedoch im Auge behalten, daß mit dieser Methode höchstens dokumentiert wird, mit welcher Intensität akustische Reize bestimmter Frequenzen noch eine Reaktion der im EEG registrierten elektrischen Hirntätigkeit erzeugen, während über das subjektive Hörempfinden vorderhand noch keine bindenden Schlüsse erlaubt sind.

Verschiedene *Informationsinhalte* sensorischer Stimuli können durch verschiedene Konfigurationen des Evoked Response angezeigt werden. So beobachteten John und Mitarbeiter am Hirnforschungsinstitut des New York Medical College bei Verwendung von Quadraten, Rhomben oder Kreisen gleicher physikalischer Intensität als Stimuli verschiedene Evoked Responses, während bloße Veränderung der Größe der Figuren invariante Antworten zeigte. Auch konnten bei Stimulation mit verschiedenen Wörtern gleicher

Buchstabenfläche verschiedene Formen des Evoked Response nachgewiesen werden. Die Untersucher schlossen aus ihren Experimenten mit Recht auf einen Einfluß des Stimulusinhaltes auf die elektrische Makroaktivität des Gehirns.

Zudem zeigen neuere Untersuchungen, daß sich in der Spätphase des Evoked Response auch Lernvorgänge verfolgen lassen. Grey Walter am Burden Neurological Institute in Bristol konnte zeigen, daß, wenn die Versuchsperson beauftragt wird, eine Serie Lichtblitze mittels Tastendruck zu unterbrechen, und wenn die Lichtblitze durch einen vorausgehenden akustischen Reiz angekündigt werden, sich im Anschluß an den Evoked Response eine hohe, als Contingent Negative Variation oder Expectancy Wave bezeichnete, langsame Schwankung ausbildet (vgl. Abb. 8 A, B, C und D). Erstaunlicherweise bleibt nun dieses Phänomen über längere Zeit (eventuell sogar über Monate) erhalten. Sofern nun die Wahrscheinlichkeit, daß dem ankündigenden Reiz die Blitzserie folgt, kleiner als 100 Prozent wird, nimmt die Amplitude dieser Schwankung ab, um bei 50 Prozent Wahrscheinlichkeit zu verschwinden. Hirngeschädigte Kinder und Psychopathen sollen in dieser Erscheinung signifikante Abweichungen gegenüber dem Normalen zeigen.

Eine für die Psychiatrie interessante Studie führten Callaway und Mitarbeiter am Langley Porter Neuropsychiatric Institute in San Fran-

cisco durch. Sie verwendeten in einer Zufallsfolge alternierende akustische Reize von 600 und 1000 Hz und analysierten getrennt die dazugehörenden Evoked Responses. Normale Versuchspersonen zeigen verschiedene Konfigurationen, sofern sie mit einer aktiven Unterscheidung der beiden Töne beauftragt werden. Andernfalls entstehen weitgehend identische Evoked Responses, indem die Differenz der Töne offenbar als bedeutungslos verarbeitet wird. Von erheblicher Bedeutung scheint nun das Ergebnis bei gewissen Formen von Schizophrenie: Bereits ohne besondere Aufgabe werden bei diesem als «Zwei-Ton-Test» bezeichneten Experiment verschiedene Evoked Responses gefunden. Die Autoren schließen aus diesem Ergebnis auf eine Unfähigkeit dieser Patienten zu selektiver Aufmerksamkeit, indem völlig bedeutungslose Unterschiede in äußeren Einflüssen bereits diskriminativ verarbeitet werden. Es wurden auch Beziehungen zwischen individuellen klinischen Symptomen und dem Ergebnis dieser Untersuchung sowie wieder eine Normalisierung des Testergebnisses nach erfolgter Behandlung beobachtet.

Weitere Verarbeitung der primären Analyseergebnisse

Die Resultate der verschiedenen oben skizzierten analytischen Verfahren (Histogramme, Kor-

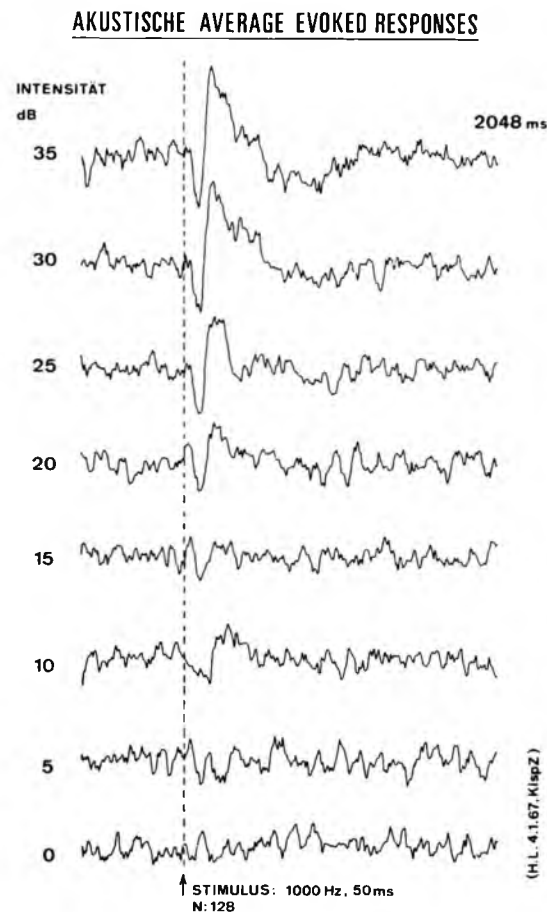


Abb. 7. Average Evoked Responses auf akustische Reize verschiedener Lautstärke bei einer normalhörenden 22jährigen Probandin. Zur subjektiven Hörschwelle relative Lautstärke. Die Serie zeigt die starke Abhängigkeit der Amplitude von der Intensität; nahe der Hörschwelle kann keine sichere Reaktion mehr beobachtet werden. Die Spitzenamplitude bei 35 dB beträgt etwa 20 Mikrovolt.

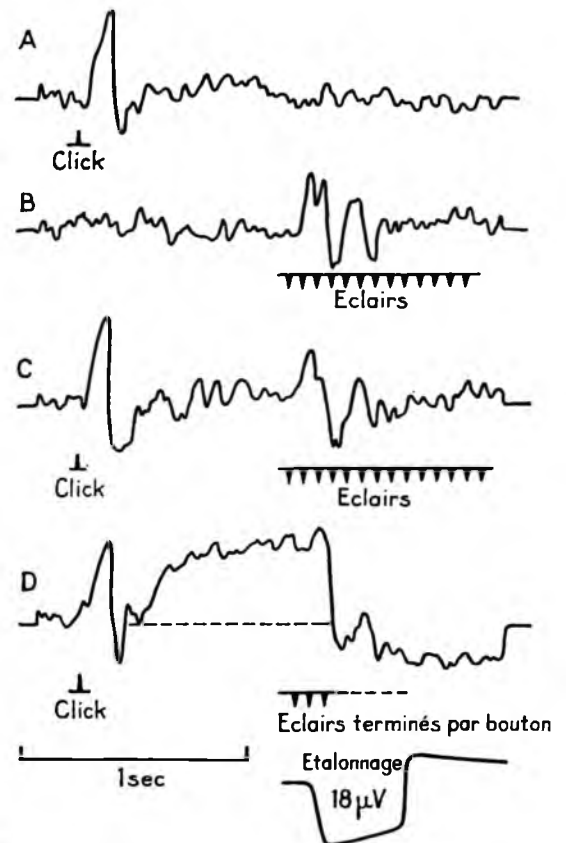


Abb. 8. Expectancy Wave: Mittelwert von 12 Reizapplikationen, Ableitung von Frontal- zur Vertxelektrode.

- A. Average Evoked Response auf Schallreize.
 - B. Reizantwort auf eine Lichtblitzserie.
 - C. Reizantworten auf Schallreiz mit nachfolgender Lichtblitzserie.
 - D. Wenn die Versuchsperson beauftragt wird, die Lichtblitze zu unterbrechen, so baut sich nach dem ersten Reiz eine langsame Schwankung (Expectancy Wave) auf, welche auch die Reizantwort auf die Lichtblitze teilweise überdeckt.
- (Aus Grey Walter und Mitarbeiter, 1964.)

relogramme, Spektrogramme, Average Evoked Responses usw.) sind wiederum statistische Größen, welche noch weiter verarbeitet werden müssen. Beispielsweise sollte das Amplitudenhistogramm auf eine allfällige Abweichung von der Normalverteilung untersucht werden, wofür ein Chi-Quadrat-Test oder auch die Berechnung der Koeffizienten für Schiefe und Excess dienen können. Die Probit-Transformation der kumulativen Amplitudenverteilung, welche für die Normalverteilung eine Gerade ergibt, zeigt besonders augenscheinlich Art und Ausmaß solcher Abweichungen. Auch stellt sich die Frage, ob zwei Spektrogramme signifikant von einander verschieden sind oder nicht. Dieselbe

automatische Diskrimination von psychopathologischen Zuständen.

Walter und Mitarbeiter (UCLA) verwendeten die *Diskriminanzanalyse* für die automatische Zuordnung bestimmter EEG-Parameter zu bestimmten Bewußtseinsgraden und konnten aus nur wenigen aus der Spektrumanalyse hervorgehenden Größen in einem hohen Prozentsatz der Kurven eine korrekte Zuordnung erzielen.

Datendarstellung mit Hilfe des Computers

Die durch die oben besprochenen Analysen erhaltene sehr große Informationsmenge muß auch

in übersichtlicher Form dargestellt werden können. Dafür können wetterkartenartige (z. B. «Nappes spatiotemporelles» von Rémond) oder reliefartige Darstellungen verwendet werden, und die dafür notwendigen, jedoch von Hand langwierigen Transformationen kann der Computer rasch ausführen. Das Resultat kann auf einem elektronischen Bildschirm oder mittels eines elektronischen Zeichengerätes dargestellt werden. An der Mayo-Klinik verwendeten Harris und Bickford für die Topographie von Evoked Responses eine dreidimensionale reliefartige Projektionsdarstellung, wie sie auch bei den Geophysikern Verwendung findet. Am Research Laboratory of Electronics des MIT stellen Burns

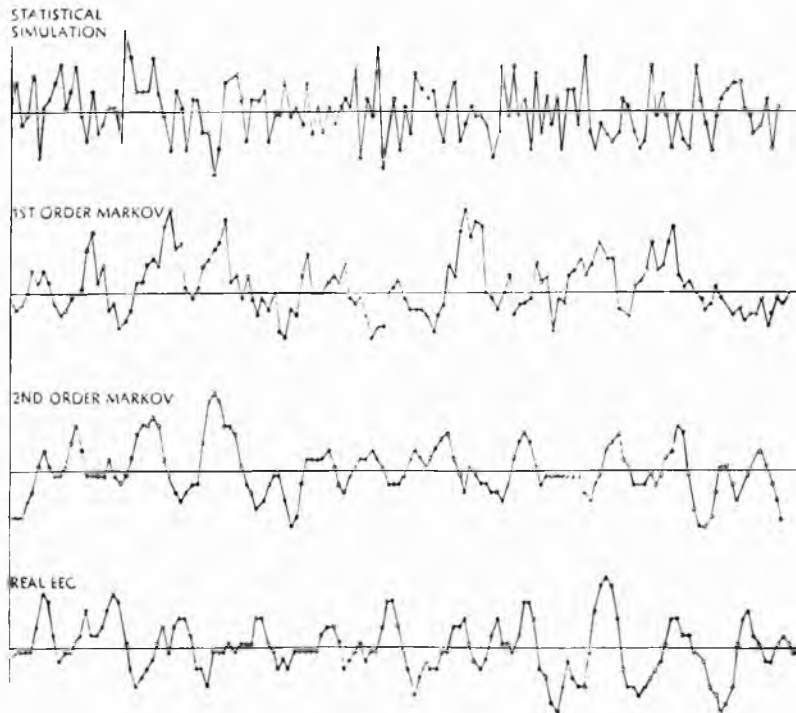


Abb. 9. Vergleich von computersimulierten Markow-Prozessen mit einem echten EEG (aus Bower und Mitarbeiter, siehe Text).

Frage ist auch für Average Evoked Responses von Bedeutung, deren statistische Evaluation (wie auch der Korrelogramme) allerdings noch beträchtliche Schwierigkeiten bietet.

Die analytische Bearbeitung des EEG ergibt eine solche Fülle von Informationen und vielfältigen neuen Beziehungen, daß eine Weiterverarbeitung im Sinne einer Reduktion auf wenige Komponenten biologischer Bedeutung wünschenswert und auf die Dauer sogar unumgänglich ist. Von den verschiedenen Methoden kommen vor allem Faktorenanalysen und die Diskriminanzanalyse in Betracht. Diese sind jedoch mit einem erheblichen Rechenaufwand verbunden und ohne Computer praktisch nicht durchführbar.

Mittels der *Faktorenanalyse* kann versucht werden, die verschiedenen Wellenformen des Average Evoked Response auf wenige Komponenten mit bestimmten Gewichtskoeffizienten zu reduzieren. Verschiedene Arten dieser Methode werden zum Beispiel von Donchin und von John und Mitarbeitern angewendet. Sie erbringen zwar abstrakte Resultate, welche eine biologische Interpretation schwierig machen. Auch Spektrogramme derartigen Analysen unterworfen werden. Defayolle et al. am Centre des Recherches du Service de Santé des Armées in Lyon erwarten davon eine vom Computer auf Grund der vom EEG gelieferten spektralen Information durchführbare

und Mitarbeiter die zeitliche Veränderung der Evoked Responses nach entsprechender Transformation mit einem Kleincomputer dreidimensional auf dem Schirm einer Kathodenstrahlröhre dar. Die Abbildung 6 zeigt die am Space Biology Laboratory der UCLA für die Spektrumanalyse des EEG von Astronaut Borman verwendete kondensierte Darstellung.

Computersimulation des EEG

Zur Erforschung der statistischen Gesetze des EEG kann auch die Simulationstechnik dienen. Die Parameter für einen bestimmten mathematischen Modellprozeß werden zunächst mit Hilfe aktueller Daten geschätzt. Damit kann der Prozeß im Computer generiert und wieder mit der Charakteristik der aktuellen Daten verglichen werden. Kürzlich untersuchten Bower et al. zwei verschiedene Simulationstechniken: Einmal wurde die Zeitfunktion nach einem sogenannten Markow-Prozeß zweiter Ordnung simuliert, nachdem aus den Daten die Amplitudenübergangswahrscheinlichkeit aus je zwei vorhergehenden Amplitudenwerten geschätzt wurde. Diese Methode ergab artefizielle Kurven, welche dem aktuellen EEG sehr ähnlich sind (vgl. Abb. 9). Die zweite Technik beruht auf der Simulation von filtriertem

weißem Rauschen, indem der Output eines Zufallszahlengenerators mit der aus dem Autokorrelogramm der aktuellen EEG-Daten ermittelten Filtertransferfunktion gefaltet wird. Es zeigte sich aber, daß das Autokorrelogramm des filtrierte weißen Rauschens wesentlich mehr der Autokorrelation des tatsächlichen EEG entsprach als das Autokorrelogramm des simulierten Markow-Prozesses. Die Autoren bevorzugen somit das Modell des filtrierte weißen Rauschens und planen dessen Verwendung zur automatischen EEG-Klassifikation mit Hilfe des Computers.

Pattern-Recognition-Technik und EEG

Eine weitere Methode beschäftigt sich damit, komplexe Potentialschwankungen in ihren Grundelementen nach bestimmten Kriterien automatisch zu erkennen und zu klassieren. Diese Pattern-Recognition-Technik stellt sehr hohe Ansprüche nicht nur an den Computer (bzw. an dessen Programmierer), sondern auch an den Neurophysiologen und Elektroencephalographen. Der Computer kann nur erkennen, was ihm genau definiert wird. Die Aufstellung der notwendigen Kriterien ist jedoch alles andere als einfach und erfordert eine eingehende analytische Schulung des Fragestellers. Nachdem Farley et al. bereits 1957 am TX-0-Computer des MIT einen leider nicht mehr weiter verfolgten Ansatz versucht haben, hören wir heute von Leader und Mitarbeitern von einem Versuch, dreizehn definierte EEG-Pattern mit dem Computer automatisch zu erkennen und für die Interpretation des EEG auszuwerten.

Bemerkung: Die eigenen Arbeiten wurden teilweise unterstützt durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und durch die Emil Borell-Stiftung zur Förderung der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung. Wir danken den Herren A. Schai, Prof. P. Läubli, Prof. P. Huber, Dr. Flühler und Dr. Kocher vom Institut für angewandte Mathematik der ETH sowie den Herren Dr. K. Bauknecht und R. Rüegg vom Institut für Operations Research und elektronische Datenverarbeitung der Universität Zürich für die stets bereitwillige Mitarbeit.

* Nr. 2565, 3049, 3782.

Literatur:

- W. R. Adey, E. Elul, R. D. Walter and P. H. Crandall:* The co-operative behavior of neuronal populations during sleep and mental tasks. XXth Ann. Meet. Amer. EEG Society, Denver 1966.
- W. R. Adey, R. T. Kado, D. O. Walter:* Computer analysis of EEG data from Gemini Flight GT-7. Aerospace Med. 1967, 38, 345—359.
- J. S. Barlow:* Autocorrelation and crosscorrelation analysis in electroencephalography. IRE Trans. Med. Electronics 1959, ME-6, 179—183.
- J. S. Bendat and A. G. Piersol:* Measurement and analysis of random data. John Wiley, New York, 1966, 390 p.
- R. B. Blackman and J. W. Tukey:* The measurement of power spectra. Dover Publ. New York, 1958, 190 p.
- E. K. Bower, S. J. Dwyer, G. V. Lago:* A comparison of two digital methods of EEG simulation Simulation 1967, 9, 257—262.
- M. A. B. Brazier:* Some uses of computers in experimental neurology. Exp. Neurol. 1960, 2, 123—143.
- S. K. Burns, A. A. Borbely, R. D. Hall:* Evoked potentials: Three-dimensional display. Science 1967, 157, 457—459.
- E. Callaway, R. T. Jones, R. S. Layne:* Evoked responses and segmental set of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 1965, 12, 83—89.
- D. T. R. Cody, R. G. Bickford:* Cortical audio metry. Mayo Clinic Proceed. 1965, 40, 273—287.
- J. W. Cooley and J. W. Tukey:* An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. Math. Comput. 1965, 19, 297—301.
- M. Defayolle, M. Mourgues, J. Poutier:* Application de l'analyse factorielle à l'exploitation des spectres de fréquence EEG-M. Med. Biol. Engng. 1967, 5, 603—606.
- E. Donchin:* A multivariate approach to the analysis of average evoked potentials. IEEE Trans. Biomed. Engng. 1966, BME 13, 131—139.
- G. Dumermuth:* Variance spectra of electroencephalograms in twins. A contribution to the problem of quantification of EEG background activity in childhood. — Proceed. International Symposium on Clinical EEG in Childhood, Göteborg 1967. (Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1968, 119—154.)
- G. Dumermuth and H. Flühler:* Some modern aspects in numerical spectrum analysis of multichannel electroencephalographic data. Med. and Biol. Engng. 1967, 5, 319—331.
- R. Elul:* Amplitude histograms of the EEG as an indicator of the co-operative behavior of neuronal populations. XXth Ann. Meet. Amer. EEG Soc. Denver 1966.
- B. G. Farley, L. S. Frishkopf, W. A. Clark, J. T. Gilmore:* Computer techniques for the study of patterns in the electroencephalogram. Technical Report R. L. E. Nr. 337, M. I. T. 1957.
- H. Flühler:* Statistische Analyse von Zufallsprozessen mit spezieller Anwendung auf das Elektroencephalogramm. Dissertation Nr. 4001, ETH Zürich 1967.
- J. A. Harris, R. G. Bickford:* Cross sectional plotting of EEG potential fields. XXth Ann. Meet. Amer. EEG Soc. Denver 1966.
- E. R. John, R. N. Herrington, S. Sutton:* Effects of visual form on the evoked response. Science 1967, 155, 1439—1442.
- E. R. John, D. S. Ruchkin, J. Villegas:* Experimental background: Signal analysis and behavioral correlates of evoked potential configurations in cats. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1964, 112, 362—420.
- H. S. Leader, R. Cohn, A. L. Wehrer, C. A. Caccres:* Pattern reading of the clinical electroencephalogram with a digital computer. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1967, 23, 566—570.
- A. Rémond:* Topological aspects of the organization, processing and presentation of data — Symp. on the analysis of central nervous system and cardiovascular data using computer methods, Washington 1964. NASA Report SP-72, Washington 1965, 73—93.
- D. O. Walter, R. T. Kado, J. M. Rhodes, W. R. Adey:* Electroencephalographic baselines in astronaut candidates estimated by computation and pattern recognition technique. Aerospace Med. 1967, 38, 371—379.
- D. O. Walter, J. M. Rhodes, W. R. Adey:* Discriminating among states of consciousness by EEG measurements. A study of four subjects. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1967, 22: 22—29.
- W. G. Walter, V. J. Aldridge, R. Cooper, C. McCallum, J. Cohen:* L'origine et la signification de l'onde d'expectative. Rev. neurol. 1964, 111: 257—273.
- N. Wiener:* Brain waves and self-organizing systems. In: Cybernetics, M. I. T. Press, 1961, 181—203.