



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

206 323

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) A 61 B 5/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 B/ 2348 366

(22) 13.11.81

(44) 25.01.84

(71) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN;DD;

(72) BARTSCH, PETER,DOZ. DR. SC. MED.;DD;ANZORANDIA, CARLOS S., DR.MED.,CU

(73) siehe (72)

(74) HUMBOLDT-UNI BERLIN BEREICH MEDIZIN BFN 1040 BERLIN SCHUMANNSTR. 20/21

(54) VERFAHREN ZUR ANALYSE RAEUMLICH-ZEITLICHER PROZESSE DER HOEHEREN NERVENTAETIGKEIT

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Nachweis und zur Analyse räumlich-zeitlicher Prozesse der höheren Nerventätigkeit im Gehirn des Menschen und der Tiere. Ziel der Erfindung ist es, aus den mehrkanaligen invasiven oder nichtinvasiven Ableitungen der bioelektrischen Aktivität des Gehirns mit Hilfe von Makroelektroden räumlich-zeitliche Wechselwirkungen sowohl in ihrer Qualität wie in ihrer Quantität zwischen den verschiedenen Hirnstrukturen zu erfassen, um sie erkenntnistheoretisch und zum Zwecke der Diagnose und Therapiekontrolle nutzbar zu machen. Diese Analyse verwendet dazu verschiedene Verfahrensschritte, die zum Teil bekannt sind (Averaging, Akkumulation von Potentialwellen nach Maßgabe ihrer Latenzzeit nach einem evozierenden Reiz und ihrer Amplitude in einem gleichverteilten Amplitudenhistogramm und der Vergleich gleichartiger Histogramme nach Änderung des Bedingungsgefüges nach bekannten statistischen Testverfahren), zum Teil erfindungsgemäß ein diskretes Merkmal gewinnen, indem das einzelne bioelektrische Signal aus einer statistischen Grundgesamtheit mit deren signifikanten Veränderungen koinzidiert, wodurch diskrete Koinzidenzen entstehen, die für viele gleichartige einzelne evozierte Potentiale zum post-stimulus-Histogramm aufsummiert und pro Einzelsignal als Koinzidenzrate bestimmt werden können. Wesentlich ist der Vergleich von Koinzidenzen simultaner verschiedenartiger Ableitungen, die, sofern sie in bestimmten interpretierbaren Zeitintervallen eintreffen, die Richtung und — unter Berücksichtigung ihres Vorzeichens — die Qualität dieser räumlich-zeitlichen Beziehung im Gehirn anzeigen. Die Erfassung interstruktureller Koinzidenzen gestattet die Abgrenzung biologisch relevanter, in Raum, Zeit und Wirkung definierter Signale aus einem verhältnismäßig stark verrauschten Hintergrund und ist daher als Signalselektionsverfahren mit a-priori-Kennntnis zu bezeichnen.

## Koinzidenzanalyse räumlich-zeitlicher Prozesse der höheren Nerventätigkeit

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Nachweis und zur Analyse räumlich-zeitlicher Prozesse der höheren Nerventätigkeit. Die höhere Nerventätigkeit des Menschen und der Tiere vollzieht sich in einer unbeschreibbaren Zahl von Nervenzellen, die über das gesamte Gehirn verteilt sind und zeitweilig durch simultan und sukzessiv ablaufende Prozesse der Erregung und Hemmung zu informatorischen Einheiten der Größenordnung von  $1 \times 10^5$  bis  $1 \times 10^6$  Nervenzellen verschaltet sind, um danach als funktionelle Elemente in anderen informatorischen Einheiten mit geändertem semantischen Inhalt zu fungieren.

Dank dieser äußerst variablen Beziehung der Nervenzellen untereinander ist beispielsweise das menschliche Gehirn mit seinen rund 10 Milliarden Neuronen in der Lage, maximal  $0,9 \times 10^{15}$  bit zu speichern, was einer Speicherkapazität von 90 000 bit/Neuron entspricht, obgleich der Zustand eines einzelnen Neurons nur zwischen erregt (L) und nicht erregt (0) wechselt. Die Semantik der höheren Nerventätigkeit (Informationsspeicherung, Informationsreproduktion, Gedanken, Gefühle, Motivationen usw.) ist somit an die räumlich-zeitliche Organisation des voraussetzenden Nervenprozesses gebunden. Die Bedeutung eines solchen Verfahrens zum Nachweis und zur Analyse räumlich-zeitlicher Prozesse der höheren Nerventätigkeit besteht z. B. in der Schaffung besserer erkenntnistheoretischer Voraussetzungen zur Erforschung der höheren Nerventätigkeit des Menschen und der Tiere und in einer Verbesserung von Diagnostik und Therapiekontrolle neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind Verfahren bekannt, die den Nachweis und die Analyse räumlich-zeitlicher Wechselwirkungen im Gehirn des Menschen und der Tiere gestatten. Durch Ableitung bioelektrischer Signale mit Mikroelektroden, die in die zu untersuchende Hirnstruktur eingeführt werden, ist es möglich, die Aktivität einzelner Neurone (single-unit-activity) oder mehrerer Neurone (multiple-unit-activity) zu erfassen und mit entsprechenden simultanen Ableitungen in anderen Strukturen zu vergleichen, um aus dem Vergleich der Zeitfolgen neuronaler Entladungen kooperative Wechselwirkungen zu analysieren. Diese Methode wurde wegen ihres invasiven Charakters fast nur im Tierexperiment angewendet. Sie führt auch nur dann zu Ergebnissen, wenn aufgrund bekannter anatomischer Beziehungen zwischen den abgeleiteten Hirnstrukturen eine funktionelle Kooperation als wahrscheinlich vorausgesetzt werden kann, wie z. B. innerhalb des visuellen Analysators, des auditorischen Analysators usw. Dagegen sind Ergebnisse zwischen nur zeitweilig kooperierenden integrativ tätigen Hirnbereichen, die u. a. für Emotionen, Motivationen, Gedächtnisprozesse usw. wesentlich sind, durch ein hohes Maß an Unsicherheit gekennzeichnet, was diese Methode für diagnostische Zwecke unbrauchbar macht.

Die simultane mehrkanalige Ableitung bioelektrischer Signale mit Makroelektroden über der zu untersuchenden Hirnstruktur (wie z. B. Skalpelelektroden beim EEG) oder in diese versenkt (wie z. B. mit implantierten Elektroden beim ECG) erfaßt elektrische Potentialschwankungen größerer Zellpopulationen. Die abgeleiteten Potentialschwankungen spiegeln aber nur bedingt wahre Zellaktivitäten wider, weil sich die so erfaßten elektrischen Momente aus einer unbekanntem Zahl von Erregungs- und Hemmungsprozessen zusammensetzen, die verschiedenen informativen Einheiten und aktivitätsregulierenden Systemen angehören und in ihrer Gesamtheit möglicherweise das allgemein bekannte EEG-Signal bedingen. Der Nachweis einer auf einen evozierenden Reiz ausgelösten Antwort (evoziertes Potential) mit simultanen mehrkanaligen Makroelektrodenableitungen macht deshalb im ersten Schritt die Abtrennung des Nutzsignals vom EEG-Hintergrundrauschen, im zweiten Schritt die Analyse kooperativer Eigenschaften zwischen simultan abgeleiteten Potentialverläufen erforderlich.

Es ist üblich, daß man zur Gewinnung des Nutzsignals den evozierenden Reiz endlich mal wiederholt, die resultierenden evozierten Potentiale nach dem Averaging-Verfahren aufsummiert und unter der Annahme den Mittelwert errechnet, daß sich die stochastisch um Null verteilten EEG-Signale eliminieren. Die simultan abgeleiteten evozierten Potentiale verschiedener Hirnstrukturen werden mit Kreuzkorrelationsfunktionen oder Kohärenzfunktionen hinsichtlich des Grades an Kooperation eingeschätzt.

Der Nachteil dieses allgemein üblichen Verfahrensweges besteht darin, daß der nach dem Averaging-Verfahren errechnete Mittelwert eines evozierten Potentials eine Fiktion ist, weil das einzelne evozierte Potential nicht mit dem wahrscheinlichsten Amplituden-Zeit-Templat der evozierten Reizantwort übereinstimmt, dafür aber in starker Weise von Artefakten abhängt, deren Eliminierung dort eine Grenze findet, wo sich das artefizielle Signal weder im Frequenzinhalt noch in der Amplitude vom Nutzsignal unterscheidet. Zum anderen wird durch die notwendige häufige Wiederholung des evozierenden Reizes die Hintergrundaktivität des EEG-Signals verändert, so daß die Stationarität infrage gestellt ist und auch die Verteilung der Meßwerte verändert wird. Die Errechnung von Korrelationen und Kohärenzen zwischen solchen simultan abgeleiteten und gemittelten Zeitfunktionen gibt daher nur in angenäherter Weise Aufschluß über den Grad an Kooperation. Eine direkte Analyse räumlich-zeitlicher Teilprozesse zwischen simultanen Potentialen ist nicht möglich.

Aussichtsreicher ist dagegen ein Verfahren, welches die räumliche Dynamik isoelektrischer Zustände oder aufeinanderfolgender Nulldurchgänge in simultanen mehrkanaligen EEG-Ableitungen zum Gegenstand hat. Da die EEG-Ableitungen Wechselspannungsschwankungen zwischen 0 und 35 Hz sind, deren Amplituden über einen längeren Zeitraum symmetrisch um Null verteilt sind, wird eine solche Aussage nur dann sinnvoll, wenn durch Stimulation (elektrische, optische, akustische, ...) hervorgerufene Rhythmusänderungen in den simultanen EEG-Ableitungen untersucht werden. Eine derartige Stimulation setzt jedoch die Kenntnis der Phasenlage des EEG-Signals voraus, um davon deutlich abweichend die Reize zu applizieren. Eine Ableitung als Bezugssignal muß daher willkürlich erklärt werden, weil sich die Phasenlage räumlich verschiedener EEG-Ableitungen unterscheidet.

## Ziel der Erfindung

Ziel des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, bei nicht invasiver und/oder invasiver Ableitung der bioelektrischen Aktivität des Gehirns des Menschen und der Tiere mit Makroelektroden die bekannten Nachteile des Averaging-Verfahrens zu überwinden und den Vergleich simultaner evozierter Potentiale schon auf der Ebene einzelner evozierter Potentiale in der Weise zu ermöglichen, daß diskrete zeitliche interstrukturelle Beziehungen, auch in Abhängigkeit von ihrer erregenden oder hemmenden Wirkung analysiert werden können. Dies soll auch für mehrkanalige EEG-Ableitungen möglich sein.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, daß die in herkömmlicher Weise mit Makroelektroden abgeleiteten, simultan und mehrkanalig erfaßten, in EEG-Verstärkern verstärkten und auf Magnetband zwischengespeicherten evozierten Potentiale oder zeitlich begrenzten EEG-Aufzeichnungen in handelsüblichen programmierbaren Computern nach besonderem Verfahren ausgewertet werden.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die folgenden, z. T. bekannten Verfahrensschritte gelöst:

In einem ersten bekannten Schritt wird die endliche Zahl der simultan in den Hirnstrukturen A und B abgeleiteten evozierten Potentiale oder EEG-Abschnitte für jeden Kanal getrennt aufsummiert, in der Amplitude normiert und auf isoelektrische Ausgangsbedingungen bezogen. Da die bioelektrischen Potentialschwankungen in der Zeit symmetrisch um Null verteilt sind, wird für ein interessierendes Zeitintervall die Standardabweichung bestimmt. Nach Division durch die Anzahl der aufsummierten bioelektrischen Ereignisse entsteht ein gemittelttes Amplituden-Zeit-Templat, welches für visuelle Vergleiche mit den später zu erarbeitenden Ergebnissengespeichert wird.

In einem zweiten bekannten Schritt wird die endliche Zahl dieser simultan erfaßten Ereignisse der Hirnstrukturen A und B für jede Struktur getrennt in einem Amplitudenhistogramm erfaßt. Zur Bildung dieser Histogramme zu jeweils 32 (oder t) ausgewählten diskreten Zeitpunkten wird der gesamte Amplitudenbereich in 16 (oder l) Amplitudenklassen unterteilt. Eine Aufteilung in jeweils 16 oder l Amplitudenklassen gleicher Breite

hat den Nachteil, daß die Aufgliederung in der Nähe von Null zu grob ist, so daß geringfügige Abweichungen des evozierten Potentials oder des EEG von der Nulllinie anhand des Histogramms nicht mehr erkannt werden können. Prinzipiell kann jede beliebige Klassenteilung in Anwendung kommen, die diesen Nachteil überwindet, sofern sie bei der weiteren Verarbeitung der Histogramme berücksichtigt wird. Aus naheliegenden Gründen wurde jedoch eine Klassenteilung nach der Gauss'schen Normalverteilung gewählt, deren Klassenbreite so ausgelegt ist, daß bei normalverteilten Meßwerten jede Klasse eine gleiche Auftrittswahrscheinlichkeit aufweist. Damit wird erreicht, daß bei kleinen Amplituden eine feinere Aufgliederung in verschiedene Klassen erfolgt, als bei größeren Amplituden.

Für die praktische Bildung der Histogramme wurde die Form der Normalverteilung

$$N(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{x-\mu}{s} \right)^2}$$

verwendet, wobei  $x$  die Amplitude in  $\mu V$ ,  $s$  die Standardabweichung der Werte (in  $\mu V$ ) um einen Mittelwert  $\mu$  (in  $\mu V$ ) ist. Für eine symmetrische Klassenteilung um den Wert Null wird  $\mu = 0$ , so daß als einziger Parameter die Streuung  $s$  bleibt.  $s$  bestimmt so die Form der entnormierten Normalverteilung.

Um bei kleinen oder großen evozierten Potentialen oder kleinen oder großen EEG-Wellen eine etwa gleiche Klassenauffächerung bezüglich der größten auftretenden Amplituden zu erreichen, wird als  $s$  in obiger Normalverteilung die Streuung des aus  $n$  einzelnen evozierten Potentialen errechneten mittleren evozierten Potentials um den Wert Null respektive die Streuung der aus  $n$  EEG-Abschnitten errechneten EEG-Mittelwerte um den Wert Null verwendet.

Die normierten Klassengrenzen  $u$  bei  $l = 16$  Amplitudenklassen gleicher Auftrittswahrscheinlichkeit sind:

Klasse	$u_{\min}$	$u_{\max}$
0	$-\infty$	-1.5884
1	-1.5884	-1.1526
2	-1.1526	-0.8886
3	-0.8886	-0.6754
4	-0.6754	-0.4894
5	-0.4894	-0.3190

Klasse	$u_{\min}$	$u_{\max}$
6	-0.3190	-0.1574
7	-0.1574	0
8	0	+0.1574
9	0.1574	+0.3190
10	+0.3190	+0.4894
11	+0.4894	+0.6754
12	+0.6754	+0.8886
13	+0.8886	+1.1526
14	+1.1526	+1.5384
15	+1.5384	$+\infty$

Angenommen, die mittlere Streuung eines mittleren evozierten Potentials sei  $50 \mu\text{V}$ , würde die Klasse 10 innerhalb der Grenzen

$$\begin{aligned} X_{9/10} &= +0.3190 \times 50 \mu\text{V} = 15,95 \mu\text{V} \\ X_{10/11} &= +0.4894 \times 50 \mu\text{V} = 24,47 \mu\text{V} \text{ liegen.} \end{aligned}$$

Wählt man für  $l = 16$  Amplitudenklassen und für  $t = 32$  ausgewählte Zeitpunkte, ergeben sich 512 Werte je Histogramm.

In einem dritten bekannten Schritt werden die so in Amplitude, Streuung und isoelektrische Ausgangswerte bezogenen 512 Werte eines Histogramms der Hirnstruktur A mit einem gleichartig gebildeten Histogramm der Struktur A' verglichen, entsprechend die Histogramme der Struktur B und B'. A und B sind für beide Hirnstrukturen gleichermaßen gültige Ausgangs- oder Kontrollbedingungen, die nach oder während der Wirkung bekannter Einflußgrößen zu A' bzw. B' geändert werden.

Durch den Vergleich der Klassenbesetzung aller 512 Adressen des Histogramms A bzw. B mit den gleichen 512 Adressen des Histogramms A' bzw. B' mit Hilfe eines geeigneten statistischen Prüfverfahrens (wie z. B. der  $\chi^2$ -Test) werden diejenigen Adressen ermittelt, deren Klassenbesetzung sich infolge der Änderung des Bedingungsgefüges von A bzw. B zu A' bzw. B' signifikant geändert haben. Dabei werden in erster Näherung signifikante Steigerungen der Auftrittswahrscheinlichkeit in negativen Klassen als "Erregung", in positiven Amplitudenklassen als "Hemmung" und vice versa signifikante Erniedrigungen der Auftrittswahrscheinlichkeit in negativen Amplitudenklassen als "Hemmung", in positiven Amplitudenklassen als "Erregung" interpretiert.

In einem 4. Schritt wird analysiert, in welcher Weise die bioelektrischen Einzelereignisse 1...n in der Hirnstruktur A' bzw. in der Hirnstruktur B' mit den jeweiligen signifikanten Änderungen ihrer Grundgesamtheiten beim Übergang von A zu A' bzw. bei Übergang von B zu B' koinzidieren. Man erhält dadurch für jedes Einzelereignis 0...k diskrete Koinzidenzmerkmale (kurz: Koinzidenzen), die sich in ihrer Latenzzeit zum evozierenden Reiz, in ihrer Interpretation in "Erregung" und "Hemmung" unterscheiden. Da in der Neurophysiologie die Begriffe "Erregung" und "Hemmung" mit bestimmten Veränderungen des Membranpotentials der Neurone verbunden sind, diese hier genannten Veränderungen der Auftrittswahrscheinlichkeit jedoch nur mittelbare Folge solcher zellulärer Membranpotentialänderungen sind, werden im Folgenden "Erregungen" als positive Koinzidenzen, "Hemmungen" als negative Koinzidenzen bezeichnet.

Für das bioelektrische Einzelereignis gestatten diese Koinzidenzen eine Reihe von Aussagen und Schlußfolgerungen. Pro Einzelereignis summiert zur fortlaufenden Koinzidenzrate sind sie als Maß für die Stetigkeit des Übergangs A zu A' bzw. B zu B' geeignet. Über der Latenzzeit nach dem evozierenden Reiz aufsummiert lassen sich die evozierten Potentiale der Hirnstrukturen A' bzw. B' als post-stimulus-time-Koinzidenz-Histogramm abbilden.

In einem fünften Schritt wird analysiert, welcher Zusammenhang zwischen den 0...k Koinzidenzen der bioelektrischen Einzelereignisse 1...n der Hirnstruktur A' und den 0...k Koinzidenzen der simultan abgeleiteten bioelektrischen Einzelereignisse 1...n der Hirnstruktur B' besteht. Ein kausaler Zusammenhang von A' zu B' oder umgekehrt kann nur dann angenommen werden, wenn ein Zusammenhang zwischen bestimmten Koinzidenzmerkmalen eines i-ten Einzelereignisses 1...n von A' mit Koinzidenzmerkmalen des simultanen i-ten Einzelereignisses zwischen 1...n von B' solcher Art existiert, daß zwischen diesen eine Zeitverzögerung liegt, deren Größe sich im Bereich physiologischer Leitungs- und Synapsenzeiten zwischen A' und B' verhält.

Analysiert man z. B. Struktur A' gegen Struktur B', sind positive Zeitdifferenzen interstruktureller Koinzidenzen mit der Richtung von A' zu B', negative Zeitdifferenzen dagegen mit Richtung von B' zu A' verbunden. Unter Berücksichtigung o. g. Interpretationen positiver und negativer Koinzidenzen (+k und

-k) lassen sich die weiteren Differenzierungen aus den Gesetzen der Kombinatorik herleiten:

+k<sub>A'</sub> zu +k<sub>B'</sub>, und umgekehrt,  
+k<sub>A'</sub> zu -k<sub>B'</sub>, und umgekehrt,  
-k<sub>A'</sub> zu +k<sub>B'</sub>, und umgekehrt,  
-k<sub>A'</sub> zu -k<sub>B'</sub>, und umgekehrt,

wobei bei vordergründiger Betrachtung der Wirkungsweise alle von A' ausgehenden Koinzidenzen, die zu +k<sub>B'</sub>, oder -k<sub>B'</sub>, und alle von B' ausgehenden Koinzidenzen, die zu +k<sub>A'</sub>, oder -k<sub>A'</sub>, führen, zusammengefaßt werden können.

Die so erhaltenen interstrukturellen Koinzidenzen können pro Einzelereignis als interstrukturelle Koinzidenzrate Auskunft über die Stetigkeit der Beziehungen verschiedener Hirnstrukturen untereinander geben. Über der Latenzzeit nach dem evozierenden Reiz aufsummiert geben sie Auskunft über die interstrukturelle Wechselwirkung verschiedener Hirnstrukturen sowohl in quantitativer, als auch in qualitativer Weise. Die spektrografische Erfassung dieser interstrukturellen Koinzidenzen über den ihnen inhärent innewohnenden Zeitverzögerungen zwischen A' und B' und umgekehrt gibt Hinweise über das Faserspektrum der Leitungswege und über mögliche synaptische Verschaltungen und deren Modifizierung durch das zu untersuchende Gefüge von Einflußgrößen.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat gegenüber den bekannten Verfahren folgende Vorteile:

Die Akkumulation evozierter Potentiale oder entsprechender EEG-Abschnitte im Amplitudenhistogramm (Schritt 2), normiert nach Amplitude, isoelektrischem Ausgangswert und Streuung, erfordert keine Stationarität der EEG-Grundaktivität, weil die Koinzidenzrate (Schritt 4 bzw. 5) unmittelbar die Stationarität anzeigt, so daß gegebenenfalls spätere Auswahlkriterien gegeben sind.

Eine Artefaktausblendung ist nicht unbedingt erforderlich, weil die Wahrscheinlichkeit des Entstehens signifikanter Veränderungen aufgrund artefizieller Beeinflussung sehr gering ist, z. B. bei 16 Amplitudenklassen und einer Prüfgröße von  $\chi^2$  größer 5.02 ist  $p_{\min} = 0.00001516$ ,  $p_{\max} = 0.0117$ .

Das einzelne evozierte Potential wird als Folge einer zeitabhängigen Häufung von positiven und negativen Koinzidenzen abgebildet. Durch die interstrukturellen Koinzidenzen werden die zeitlichen quantitativen und qualitativen Wechselbeziehungen in der Raum-Zeit-Struktur elektrophysiologisch erfaßter Hirnstrukturen dargestellt.

#### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel erläutert werden. Es gilt, die Wirkung eines motivationellen Erregungszustandes eines biologischen Objektes (Ratte) auf die durch eine Serie von Lichtreizen hervorgerufenen Nervenprozesse der Hirnstrukturen A (visueller Kortex) und B (Area hypothalamica lateralis) und auf die kooperativen Wechselwirkungen zwischen A und B zu untersuchen, um nach endlicher Wiederholung solcher Untersuchungen an gleichen und andersartigen biologischen Objekten aussagefähige Ergebnisse mit dem Ziel zu erhalten, solche meßtechnisch sehr schwer zugänglichen inneren Erregungszustände objektiv nachweisen und einschätzen zu können. Deshalb wurden vor der Ableitung der bioelektrischen Aktivität in Form des Elektroenzephalogramms in die genannten Hirnstrukturen Makroelektroden implantiert. Die Lichtreizung erfolgte im zeitlichen Abstand von jeweils einer Sekunde 240 mal unter verschiedenen Bedingungen mittels augennah installierter lichtemittierender Dioden. Der motivationelle innere Erregungszustand wurde durch die Einspielung von Nagegeräuschen erzeugt, weil Ratten durch diese Geräusche geweckt und zur Nahrungsaufnahme auch dann bewegt werden, wenn sie unmittelbar zuvor eine Nahrungsaufnahme beendet hatten. Während der Ableitung der bioelektrischen Hirnaktivität war eine Nahrungsaufnahme jedoch nicht möglich, weil die durch Kauen hervorgerufenen bioelektrischen Muskelaktivitäten die EEG-Ableitung gestört hätten. Die bioelektrische Aktivität der Hirnstrukturen A und B wurde gemeinsam mit dem Trigger bzw. Reizsignal auf getrennten Kanälen eines mehrkanaligen Magnetbandspeichers gespeichert und off-line ausgewertet. Die Wirkung der Nagegeräusche auf die lichtevozierte Nerventätigkeit wurde durch Vergleiche von EEG-Ableitungen mit und ohne Lichtreiz mit entsprechenden EEG-Abschnitten mit und ohne Lichtreiz bei Einspielung von Nagegeräuschen analysiert.

Wie Fig. 1 zeigt, werden jeweils 240 EEG-Abschnitte einer Dauer von 500 ms vor dem Lichtreiz (EEG<sub>0</sub>-Abschnitte) und 240 EEG-Abschnitte einer Dauer von 500 ms nach dem Lichtreiz (EP<sub>0</sub>-Abschnitte) einer jeden Hirnstruktur getrennt gemittelt (Averaging), im Falle des ausschließlichen EEGs nur die Standardabweichung  $\pm S_{EEG}$  gebildet, im Falle des EEG nach Lichtreizung die Standardabweichung  $\pm S_{EP_0}$  und das mittlere evozierte Potential  $aEP_0$ .

Die EEG-Abschnitte werden unter Berücksichtigung der Amplitudeneichung (Amplitudennormierung) und  $\pm S_{EEG}$  in einem Amplitudenhistogramm  $AH_{EEG}$  akkumuliert. Dieses Amplitudenhistogramm besteht beispielsweise aus 32 Zeitklassen (Binweite 10 ms) und 16 äquiplanaren Amplitudenklassen einer von der Normalverteilung abgeleiteten Gleichverteilung. Analog wird mit den EP<sub>0</sub>-Abschnitten verfahren. Durch Vergleich der 1. - 512. Adresse des  $AH_{EEG}$  mit der 1. - 512. Adresse des  $AH_{EP_0}$  mit Hilfe eines statistischen Testes ( $\chi^2$ -Test) werden diejenigen Adressen ermittelt, die sich durch die Wirkung des Lichtreizes signifikant in ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit geändert haben. Es entsteht die Koinzidenzmatrix  $K_0$ -Matrix, mit deren Hilfe diejenigen Adressen des  $AH_{EP_0}$  eruiert werden, die als Summe aller signifikanten Veränderungen über der Latenzzeit nach dem Lichtreiz als Post-stimulus-Histogramm  $PSH_0$  total zusammengefaßt werden. Wird berücksichtigt, daß eine signifikante Erhöhung der Auftretenswahrscheinlichkeit in negativen Amplitudenklassen oder eine signifikante Erniedrigung der Auftretenswahrscheinlichkeit in positiven Amplitudenklassen als "Erregung" und vice versa gegenteilige Veränderungen der Auftretenswahrscheinlichkeit als "Hemmung" interpretiert werden können, entsteht das interpretierte Poststimulushistogramm  $PSH_0$  interpret.

In gleicher Schrittfolge wird mit analogen EEG- bzw. EP-Abschnitten verfahren, wenn unter dem zusätzlichen Einfluß von Nagegeräuschen die bioelektrischen Aktivitäten erfaßt werden (vgl. Fig. 2). Im Ergebnis entstehen die Amplitudenhistogramme  $AH_{EEG-NG}$  und  $AH_{EP-NG}$  und nach ihrem statistischen Vergleich die Koinzidenzmatrix  $K_{NG}$  Matrix, ein totales Poststimulushistogramm  $PSH_{NG}$  und ein interpretiertes Poststimulushistogramm  $PSH_{NG}$  interpret, sowie ein gemittelttes photisch evoziertes Potential  $aEP_{NG}$  für den visuellen Vergleich.

Fig. 3 zeigt als Ergebnisbeispiel totale und interpretierte Poststimulushistogramme  $PSH_0$  und  $PSH_{NG}$  der Hirnstruktur A bei An- und Abwesenheit von Nagegeräuschen. Ein visueller Vergleich zeigt eine gute Übereinstimmung von elektrischen Potentialverläufen und totalen bzw. interpretierten Poststimulushistogrammen. Fig. 4 zeigt in analoger Weise Ergebnisse mit Hirnstruktur B.

Der Einfluß der Nagegeräusche auf den photisch evozierten Nervenprozeß in den Hirnstrukturen A und B läßt sich deutlicher abbilden, wenn man die nach Fig. 1 und Fig. 2 ermittelten Amplitudenhistogramme  $AH_{EP-0}$  und  $AH_{EP-NG}$  statistisch miteinander vergleicht, wonach man die Koinzidenzmatrix  $K_{\Delta NG}$ -Matrix erhält. Durch Darstellung derjenigen Anteile des  $AH_{EP-NG}$ , die durch die Koinzidenzmatrix  $\Delta NG$  gekennzeichnet sind, erhält man das  $PSH_{\Delta NG}$  total bzw. das  $PSH_{\Delta NG}$  interpret. Ein visueller Vergleich mit der Differenz der zugehörigen gemittelten evozierten Potentiale  $aEP_{NG} - aEP_0$  zu  $aEP_{\Delta NG}$  ergibt wiederum eine gute Übereinstimmung, wie auf Fig. 6 dargestellt ist.

Mit jedem visuellen Vergleich wird deutlich, daß sich die gemittelten Potentialverläufe nach der vorgestellten Methode stets als unausgeglichene Bilanz positiver und negativer Koinzidenzen abbilden. Dadurch wird auf dieser Stufe der Datenumformung eine wesentliche Erweiterung der Aussage erreicht. Darüber hinaus kann durch den nachfolgenden Vergleich der 240 Einzel-EP bei Nagegeräuschen (1...500 ms  $EP_{NG}$ ; vgl. Fig. 2) mit der Koinzidenzmatrix  $K_{\Delta NG}$ -Matrix (vgl. Fig. 5) untersucht werden, welche diskreten Anteile eines jeden einzelnen evozierten Potentials mit der statistisch signifikanten Veränderung, hervorgerufen durch Nagegeräusche, koinzidieren (vgl. Fig. 7). Man erhält dadurch o...k Koinzidenzen  $\Delta NG$ , die pro Einzel-EP ohne weitere Wertung aufsummiert als Koinzidenzrate (Koinzidenzrate  $\Delta NG$ ) ein Maß für die zeitliche Beeinflussung des Tieres durch Nagegeräusche abgeben. Mit dieser Koinzidenzrate wäre beispielsweise auch eine nachträgliche Selektion einzelner Versuchsabschnitte möglich.

Die wesentlichste Aussageerweiterung wird aber erst dadurch möglich, daß mit dem zeitlichen Vergleich der o...k Koinzidenzen  $\Delta NG$  der Hirnstruktur A und der o...k Koinzidenzen  $\Delta NG$  der Hirnstruktur B - beide wurden simultan abgeleitet - Voraussetzungen für die Analyse einer interstrukturellen Koinzidenz ge-

geben sind, die die Wechselbeziehungen zwischen den Hirnstrukturen A und B zum Gegenstand hat (vgl. Fig. 7). Sofern positive oder negative Koinzidenzen der 0...k Koinzidenzen  $\Delta_{NG}$  der Hirnstruktur A und 0...k Koinzidenzen  $\Delta_{NG}$  der Hirnstruktur B in einem Zeitraum zeitlich zusammenfallen, der größer als 0 ms ist und mit Leitungs- und Synapsenzeiten zwischen A und B interpretiert werden kann, können bei positiven Zeitverzögerungen Wirkungen angenommen werden, die von A ausgehen und B beeinflussen. Bei negativen Zeitverzögerungen müssen hingegen Wirkungen angenommen werden, die von B ausgehen und A beeinflussen.

Die Aufsummierung solcher durch die Richtung diskriminierter interstruktureller Koinzidenzen über der Latenzzeit nach dem evozierenden Reiz führt zu totalen Poststimulushistogrammen PSH total  $K_{\Delta_{NG}} A \rightleftharpoons B$ . Unter Beachtung der Interpretation negativer und positiver Koinzidenzen gelangt man zu einer Reihe von Teilkoinzidenzbeziehungen:

$$\begin{aligned} + K_A &\rightleftharpoons + K_B \\ - K_A &\rightleftharpoons + K_B \\ + K_A &\rightleftharpoons - K_B \\ - K_A &\rightleftharpoons - K_B \end{aligned}$$

Stehen bei der Auswertung nur die Wirkungen im Vordergrund, können die interstrukturellen Koinzidenzbeziehungen vereinfacht werden zu

$$\begin{aligned} \pm K_A &\rightarrow - K_B \\ \pm K_A &\rightarrow + K_B \\ \pm K_B &\rightarrow - K_A \\ \pm K_B &\rightarrow + K_A \end{aligned}$$

Unabhängig vom latenzzeitabhängigen Erscheinen dieser interstrukturellen Koinzidenzen können auch Häufigkeitsverteilungen über ihrer Zeitverzögerung zur Charakterisierung der Wechselbeziehungen gebildet werden, wie z. B.  $\Delta t H_{total} K_{\Delta_{NG}} A \rightleftharpoons B$   $\Delta t H_{\pm K_A \rightarrow + K_B}$  usf. Ebenso kann eine interstrukturelle Koinzidenzrate  $\Delta_{NG} A \rightleftharpoons B$  gebildet werden, um eine Zeitfunktion dieser Wechselwirkungen im Verlaufe verschiedener aufeinander folgender evozierter Potentiale zu erhalten.

Die folgenden Figuren zeigen das Ergebnis einer solchen Analyse. Fig. 8 bildet das totale Poststimulushistogramm interstruktureller Koinzidenzen zwischen den Hirnstrukturen A und B ab.

Die von A nach B verlaufenden Wirkungen wurden mit offenen Säulen, die von B nach A verlaufenden Wirkungen mit geschlossenen Säulen dargestellt. Rechts im Bild befindet sich die histogrammatische Häufigkeitsverteilung dieser Koinzidenzen über ihrer zeitlichen Verzögerung, die sich aus Leitungs- und Synapsenzeiten zusammensetzt.

Fig. 9 zeigt interpretierte Poststimulushistogramme interstruktureller Koinzidenzen in komplexer Form: nach oben positive Koinzidenzen als Ausdruck einer gerichteten Erregung, nach unten negative Koinzidenzen als Ausdruck einer gerichteten Hemmung. Die Richtungssymbolik entspricht der auf Fig. 8 angegebenen. Die Abbildung zeigt in dieser Form Bereiche wahrscheinlicher Mit- und wahrscheinlicher Gegenkopplung. Rechts im Bild die komplexe Häufigkeitsverteilung dieser interpretierten Koinzidenzen über ihrer Zeitverzögerung.

Fig. 10 zeigt als Beispiel die interstrukturelle Koinzidenzrate  $\Delta_{NG} A \Leftrightarrow B$  über 240 Einzel-EP. Man sieht im Anfangs- und Endteil eine deutliche Häufung, im mittleren Abschnitt eine geringere Koinzidenzrate.

## Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Analyse räumlich-zeitlicher Prozesse der höheren Nerventätigkeit in n verschiedenen Strukturen des Gehirns nach endlich wiederholten evozierenden Reizen und/oder n-kanaliger simultaner Ableitung der bioelektrischen Potentialschwankungen mit Makroelektroden, der Verstärkung dieser Signale in n-kanaligen EEG-Verstärkern und der n-kanaligen Zwischenspeicherung auf Magnetband, Auswertung mit handelsüblichen programmierbaren Rechnern, gekennzeichnet dadurch, daß die endliche Menge bioelektrischer Einzelereignisse des Gehirns gemäß ihrer normierten und auf den ausgangswertbezogenen Amplitude und bezogen auf ein einheitliches Streuungsmaß, getrennt nach Ableitort und Meßbedingung in eine definierte Anzahl von Amplitudenklassen gleicher Auftrittswahrscheinlichkeit für ein Zeitintervall über endlich viele Zeitpunkte histografisch sortiert werden, um im Vergleich von Histogrammen gleicher Ableitorte, aber verschiedenen Bedingungen, von diesen ausgehende signifikante Änderungen zu ermitteln, deren Koinzidenz mit den zugehörigen Einzelereignissen dieser Grundgesamtheit zu diskreten Merkmalen führt, die pro Einzelereignis aufsummiert zur Koinzidenzrate in der zeitlichen Abfolge der Einzelereignisse die Stetigkeit der Einflußgröße widerspiegeln, die über der Zeit nach der jeweiligen Änderung der oftmals wiederholten Zustandsänderung (z. B. evozierende Reize) ein post-stimulus-Histogramm dieser Koinzidenzen ergeben, die zur Analyse kausaler Zusammenhänge von simultan abgeleiteten Hirnstrukturen geeignet sind, wenn zwischen den Koinzidenzmerkmalen simultaner Einzelereignisse Zeitdifferenzen liegen, die physiologisch mit Synapsen und Leitungszeiten beschreibbar sind, die die Richtung eines solchen Zusammenhanges anzeigen, die über der Latenzzeit nach evozierenden Reizen aufsummiert ein post-stimulus-Histogramm interstruktureller Koinzidenzen ergeben, wodurch quantitative und - nach "Erregung" und "Hemmung" interpretiert - auch qualitative Zusammenhänge zwischen den kooperierenden Hirnstrukturen sichtbar werden, deren Häufung über der interstrukturellen Zeitverzögerung Auskunft gibt über mögliche Leitungs- und Synapsenzeiten.

Hierzu 10 Seiten Zeichnungen

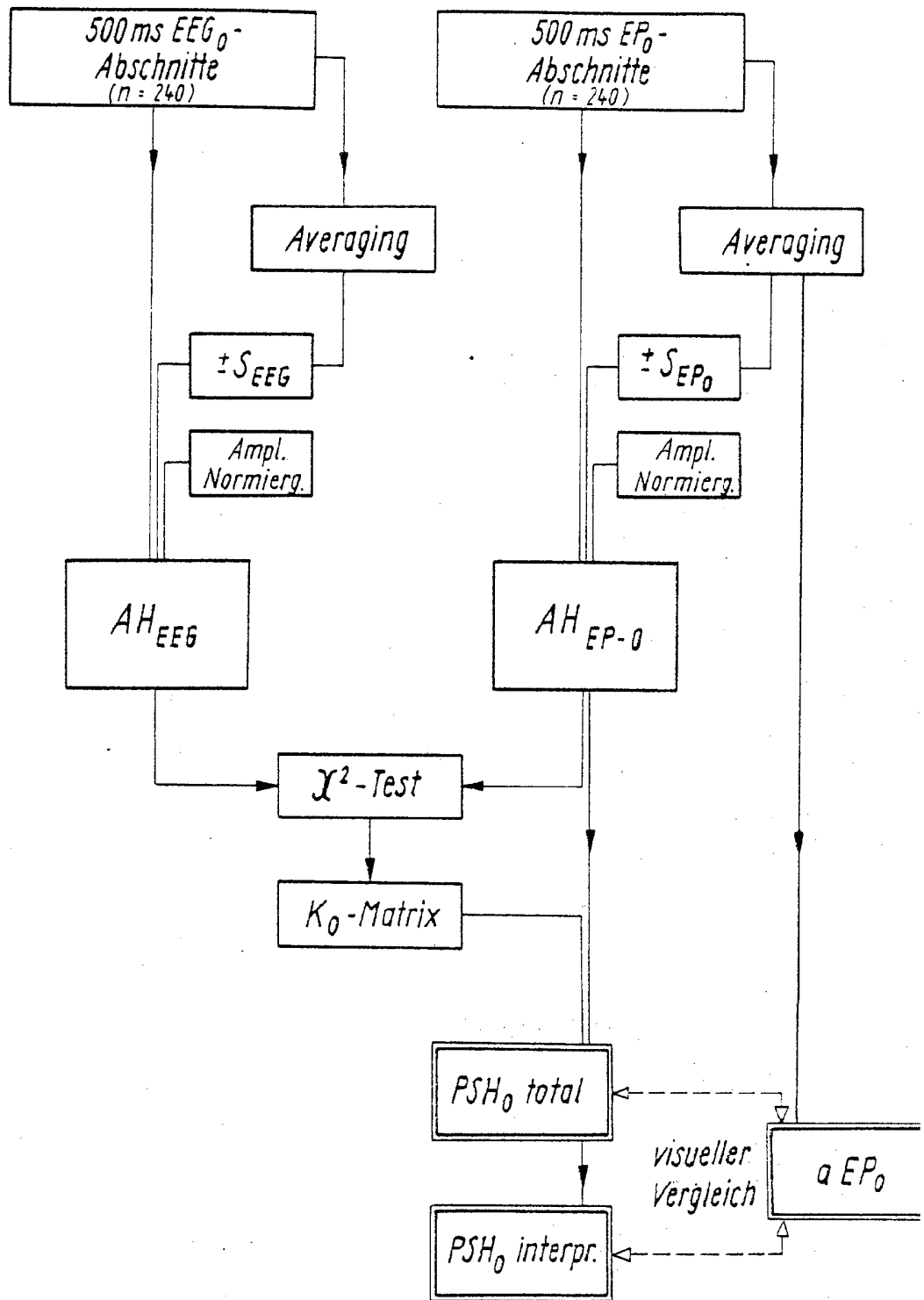


Fig. 1

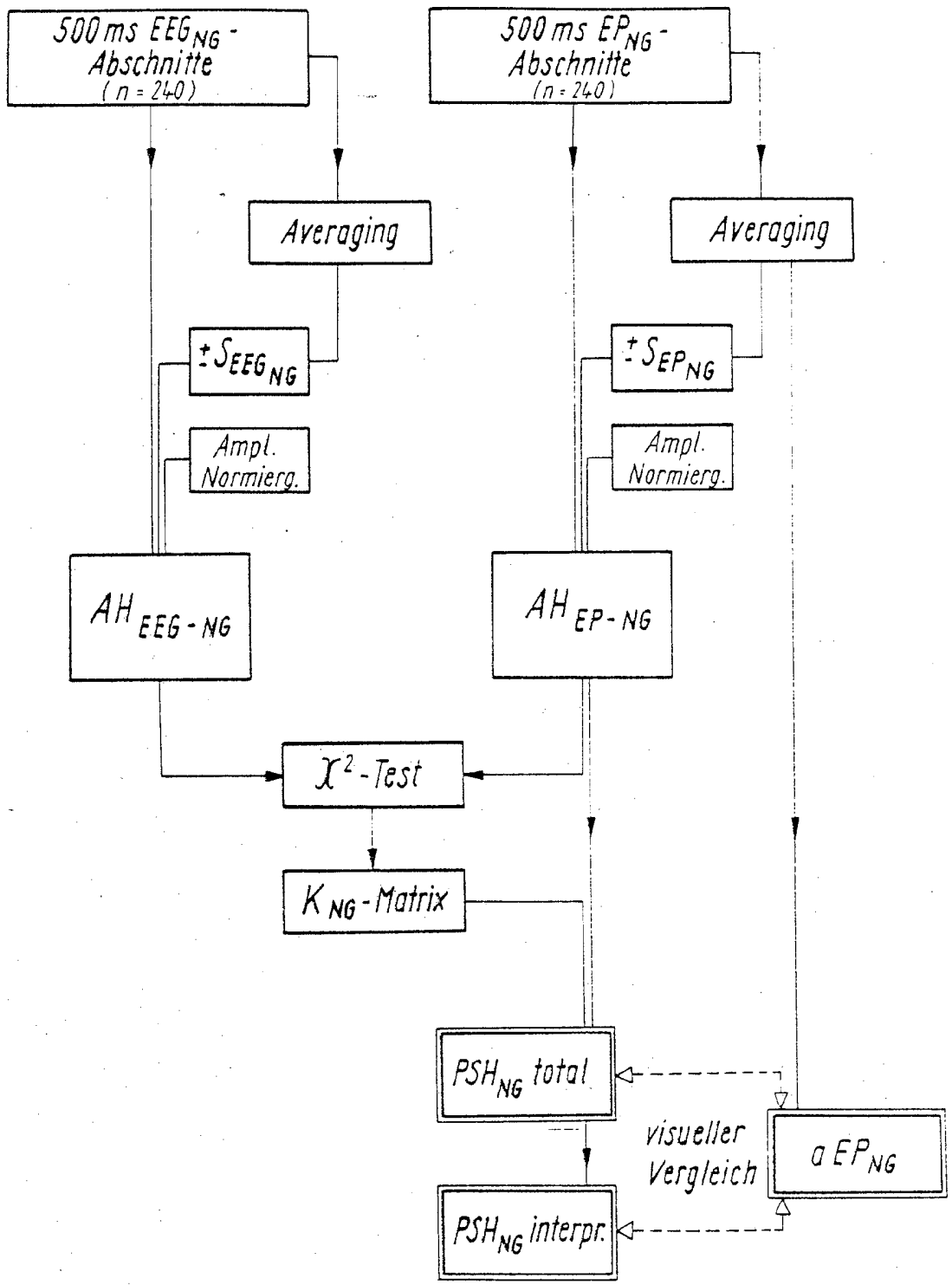


Fig. 2

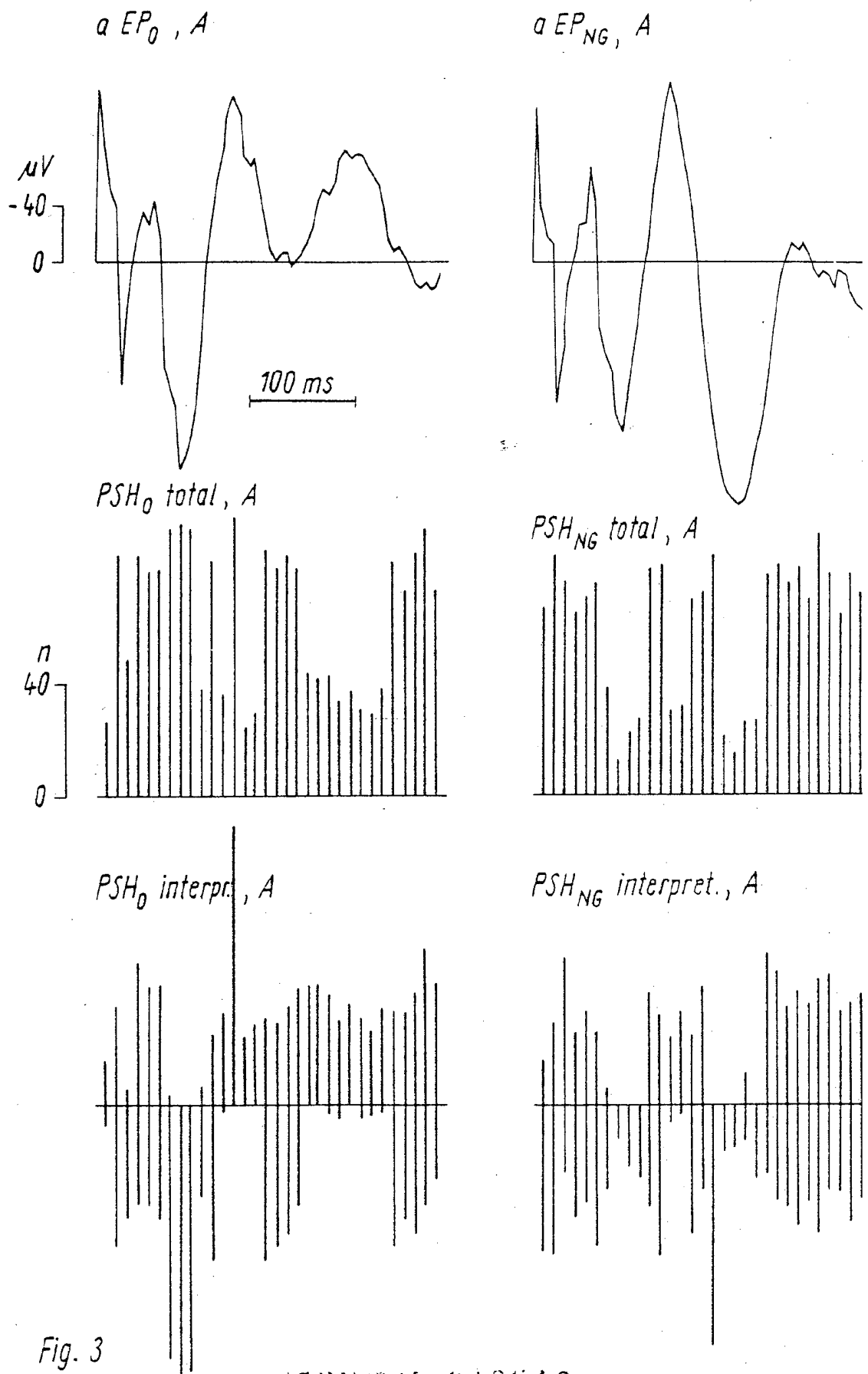


Fig. 3

17 MAY 1982 \* 010310

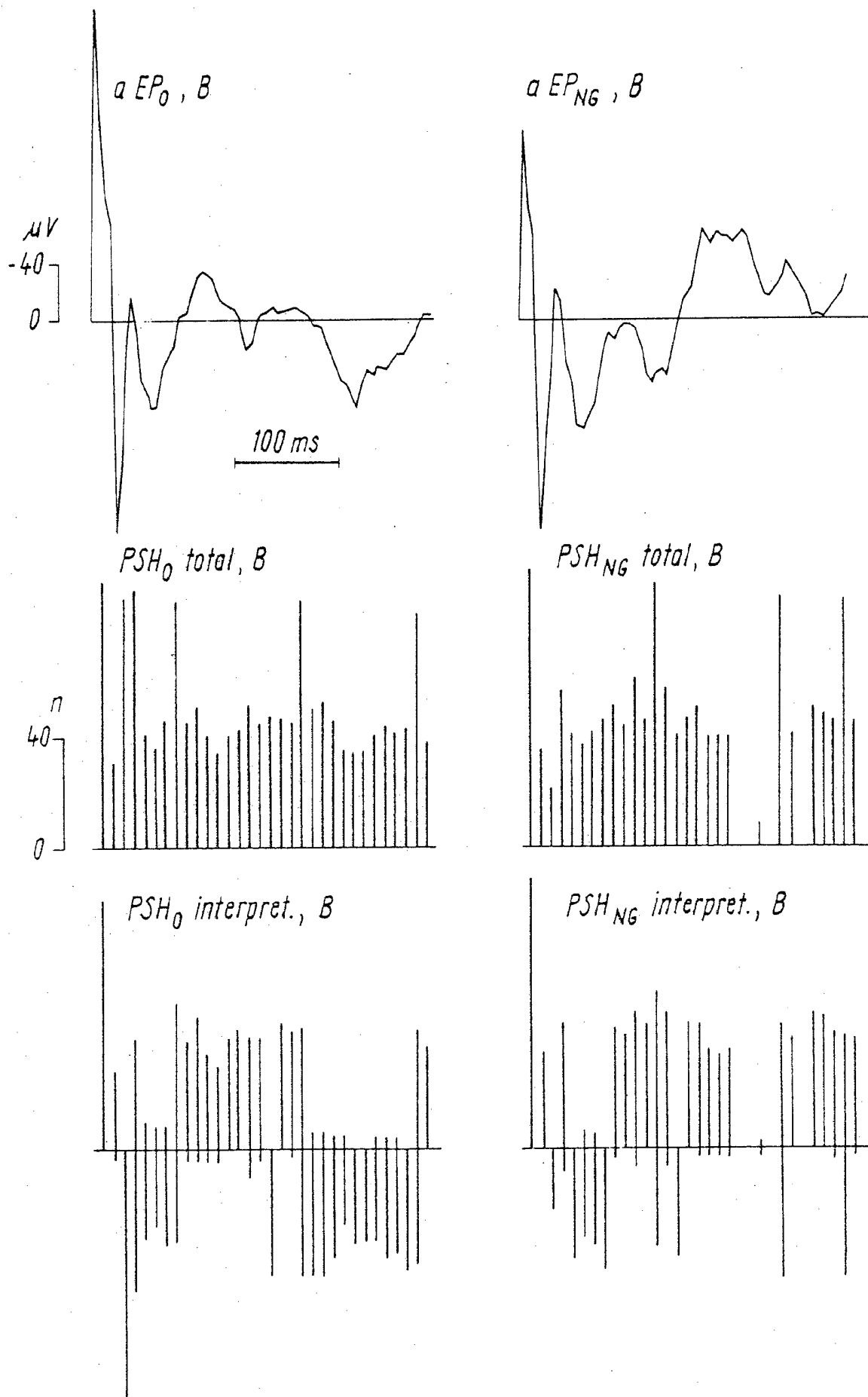


Fig. 4

17.MAI1982\*010812

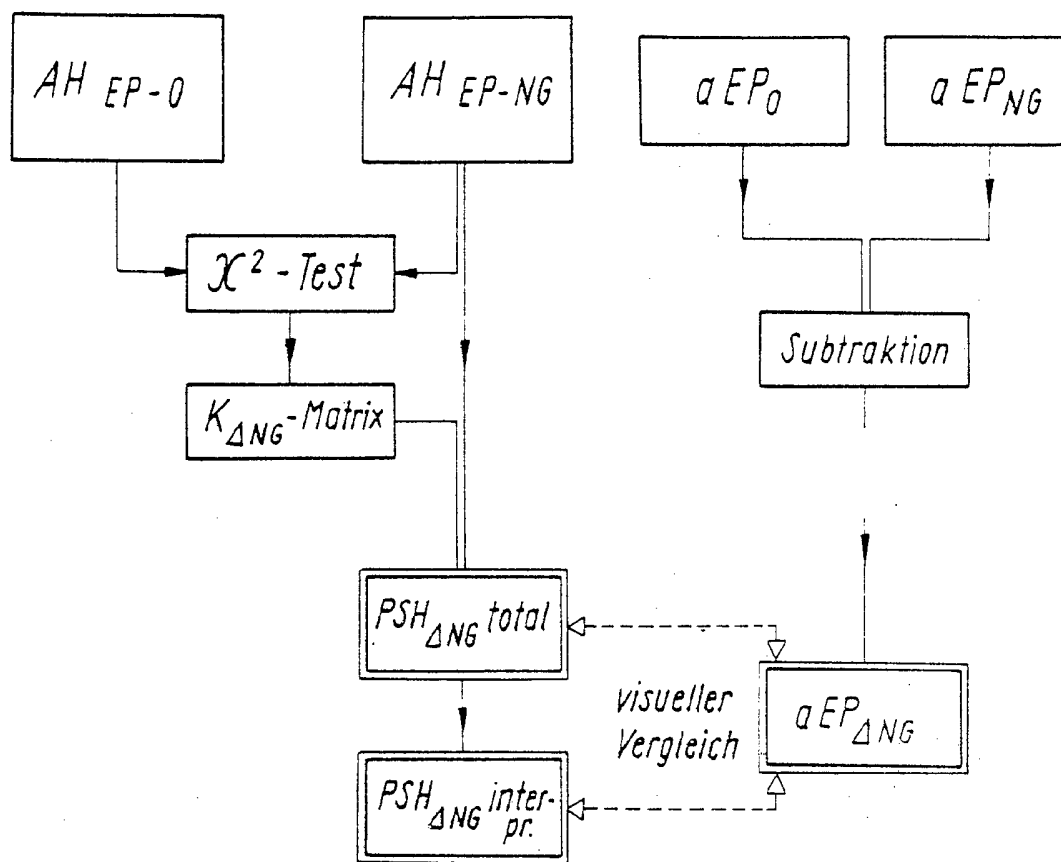


Fig. 5

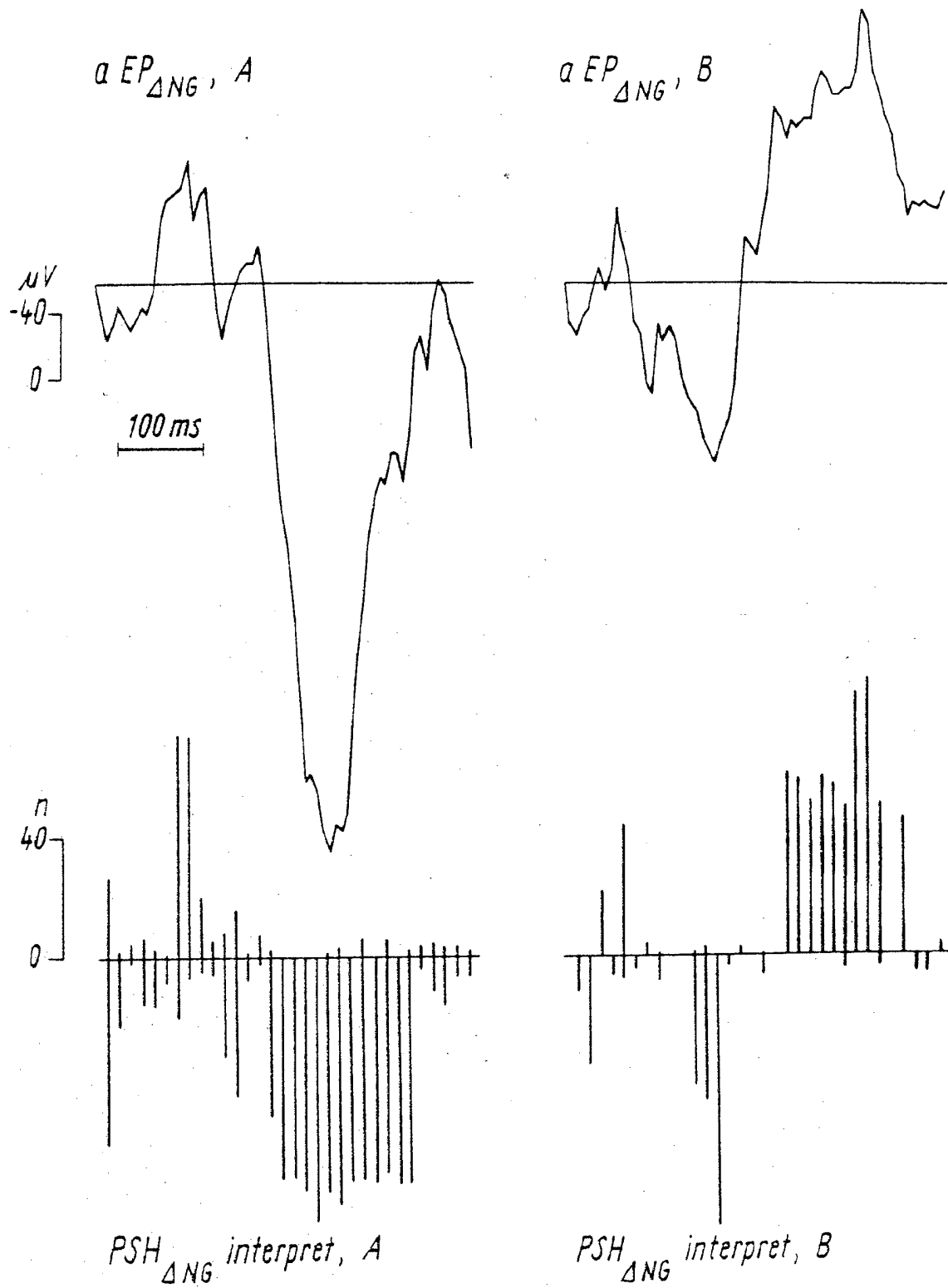


Fig. 6

17.MAI1982\*010310

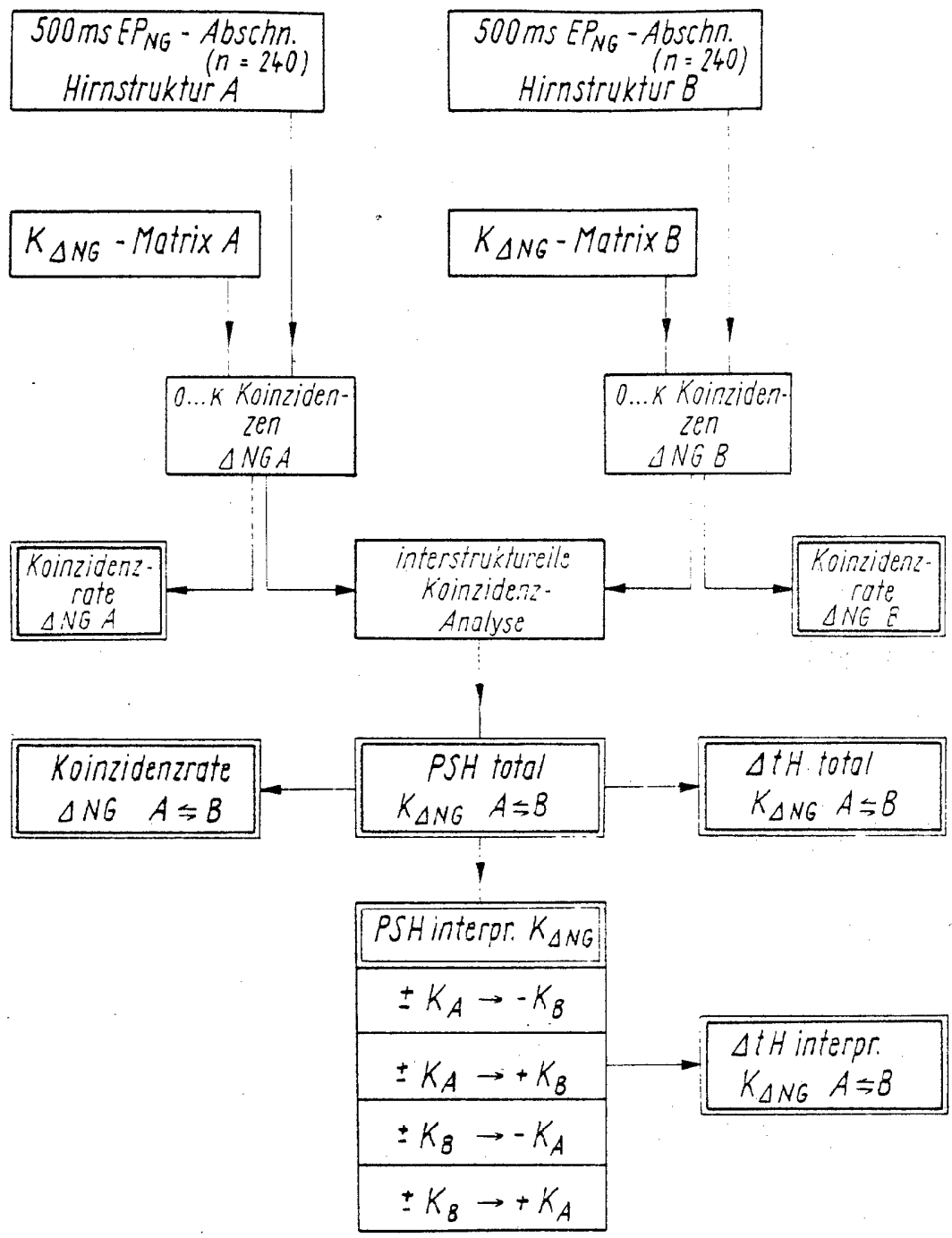


Fig. 7

17.MAI 1982 • 010810

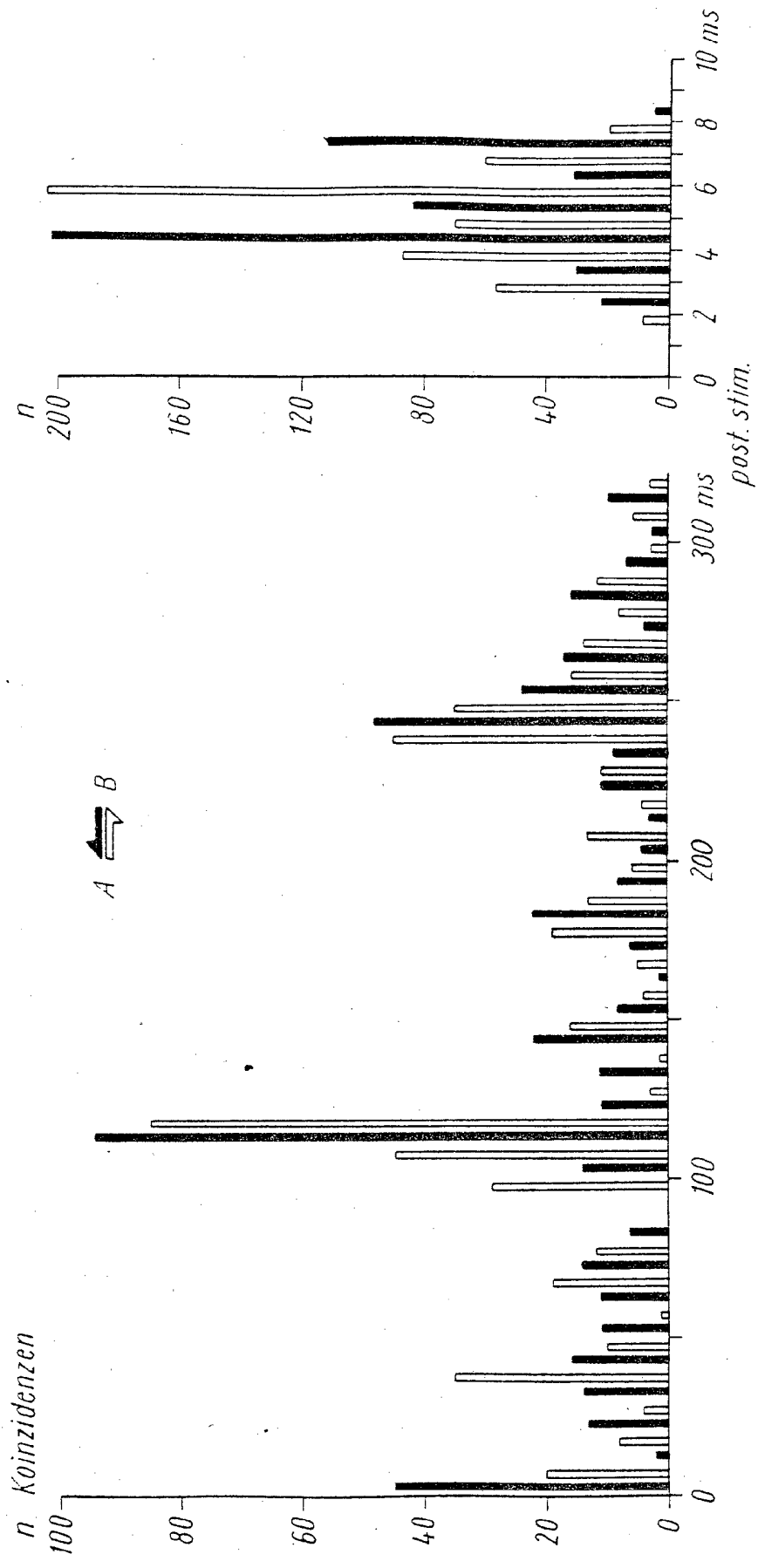


Fig. 8

17.MAI 1982 \* 010810

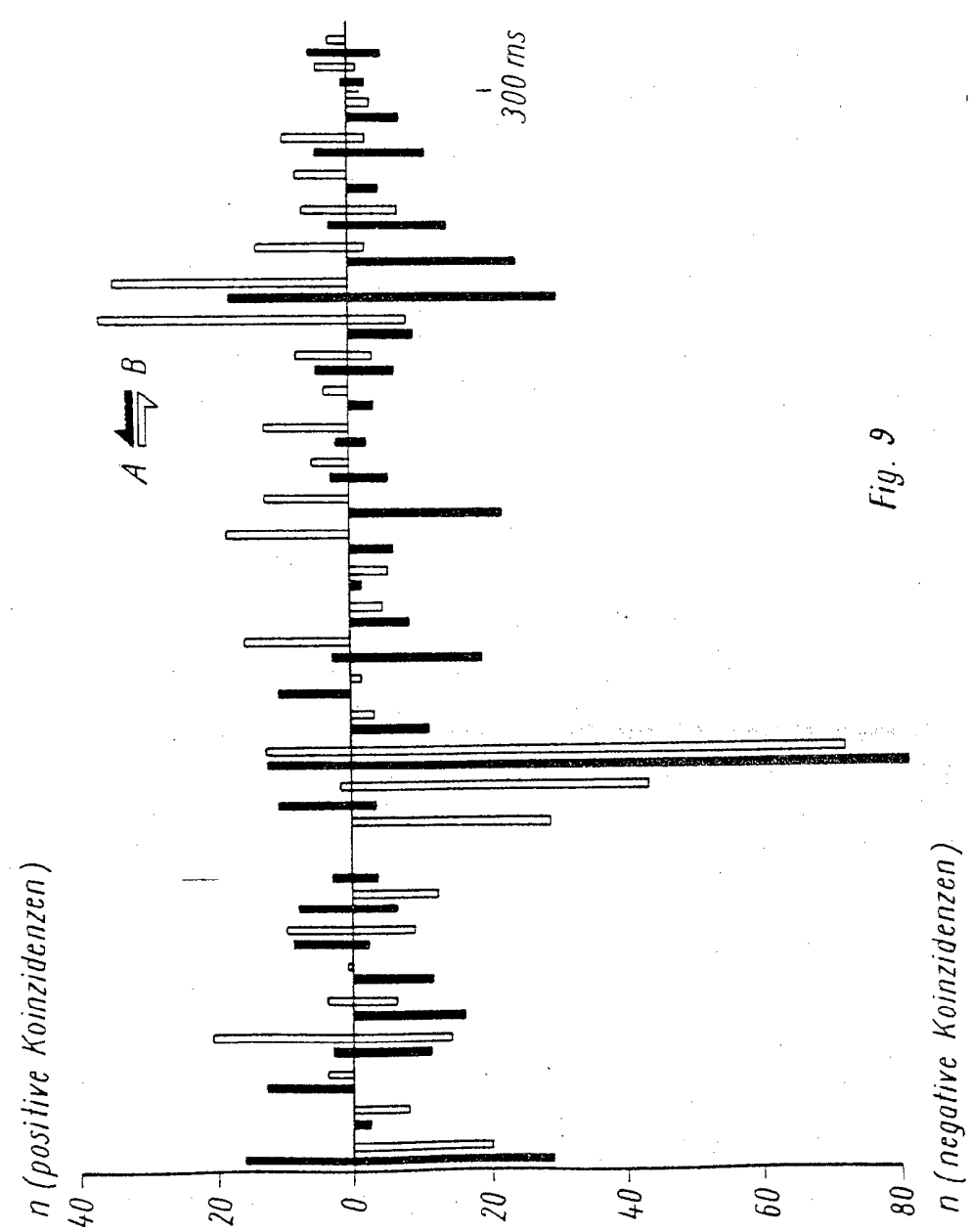
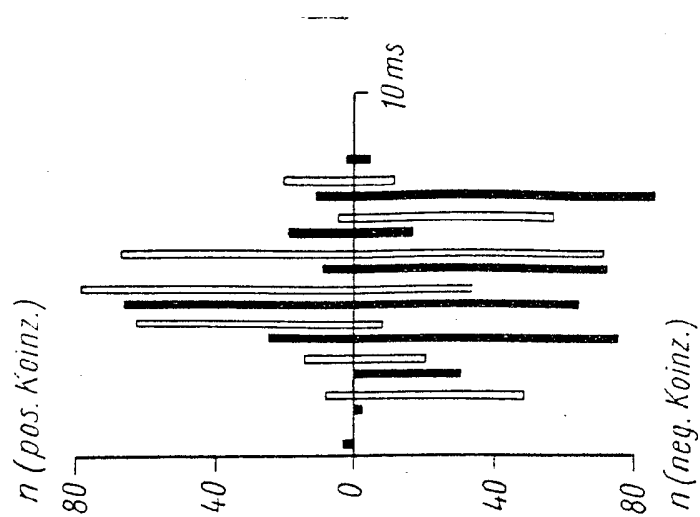


Fig. 9

17MAY1982\*010810

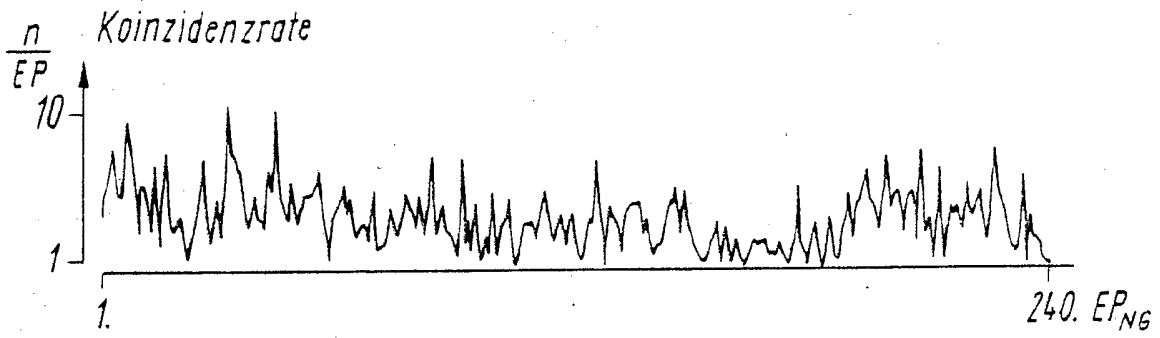


Fig. 10