

**Quellenlokalisierung der P300**  
**mit Hilfe der**  
**Kombination von EEG und fMRT**

**Christoph Bledowski**

---

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades**  
**der Naturwissenschaften**

**vorgelegt beim Fachbereich Psychologie**  
**der Johann Wolfgang Goethe-Universität**  
**in Frankfurt am Main**

**von**

**Christoph Bledowski**  
**aus Wodzisław Śląski**

**Frankfurt am Main (2005)**

**(D30)**

vom Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften der Johann Wolfgang Goethe  
– Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dieter Zapf

Gutachter: Prof. Dr. Ruxandra Sireteanu  
Priv.-Doz. David Linden

Datum der Disputation: 08.11.2006

# INHALTSVERZEICHNIS

<i>Danksagung</i> .....	7
1 EINLEITUNG.....	9
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	12
2.1 <i>Das EEG</i> .....	12
2.1.1 Mechanismen postsynaptischer Potentialveränderung.....	12
2.1.2 Neuronale Dipole .....	13
2.1.3 Kortikale Feldpotentiale.....	14
2.1.4 Signalerfassung und Artefakte .....	15
2.1.5 Das ereigniskorrelierte Potential (EKP) .....	16
2.2 <i>EKP-Komponenten</i> .....	17
2.3 <i>Lokalisierung der EKP-Komponenten</i> .....	19
2.3.1 Multivariate Analyseverfahren .....	20
2.3.2 Quellenanalyse .....	21
2.3.3 Lokalisierung mit Hilfe der fMRT .....	23
2.3.4 Lokalisierung durch die Kombination von EKP und fMRT.....	25
2.4 <i>EKP und die mentale Chronometrie</i> .....	26
2.5 <i>P300</i> .....	28
2.5.1 Die P3b .....	29
2.5.1.1 Determinanten der P3b .....	30
2.5.2 Die Neuheits-P3/P3a.....	33
2.5.2.1 Determinanten der Neuheits-P3/P3a .....	35
2.5.3 Funktionelle Bedeutung der P300 .....	38
2.5.3.1 Kognitive Modelle der P3b.....	38
2.5.3.2 Kognitive Modelle der P3a.....	42
2.5.4 Weitere P300-Subkomponenten .....	44
2.6 <i>Lokalisation der P300-Quellen</i> .....	49
2.6.1 Hirnschädigungsstudien und Studien mit intrakraniellen Ableitungen ...	49

2.6.2	Quellenanalyse .....	51
2.6.3	Funktionelle Bildgebungsstudien (fMRT) .....	52
2.6.4	fMRT-geleitete Quellenanalyse .....	56
2.7	<i>Zusammenfassung des Forschungsstandes</i> .....	57
3	FRAGESTELLUNG .....	60
4	EXPERIMENT 1: ODDBALL-STUDIE MIT FMRT-ANALYSE .....	63
4.1	<i>Methoden</i> .....	63
4.1.1	Versuchspersonen .....	63
4.1.2	Studiendesign .....	63
4.1.3	fMRT-Messung .....	65
4.1.4	fMRT-Analyse .....	66
4.1.5	EKP-Kontrollmessung .....	68
4.1.6	EKP-Analyse .....	68
4.2	<i>Ergebnisse</i> .....	69
4.2.1	Verhaltensdaten .....	69
4.2.2	FMRT-Ergebnisse .....	70
4.2.3	Ergebnisse der EKP-Kontrollmessung .....	73
4.3	<i>Diskussion</i> .....	74
4.3.1	Aufmerksamkeitsnetzwerke .....	75
4.3.1.1	Ventrales frontoparietales Netzwerk .....	75
4.3.1.2	Dorsolaterales frontoparietales Netzwerk .....	76
4.3.2	Gedächtnisbezogene Regionen .....	76
4.3.2.1	Inselregion und ventrolateraler Präfrontalkortex .....	76
4.3.2.2	Präfrontaler Kortex (PFC) .....	77
4.3.3	Medialer Frontallappen (MFC) .....	78
4.3.4	Hippocampus .....	78
5	EXPERIMENT 2: ODDBALL-STUDIE MIT QUELLENANALYSE .....	80
5.1	<i>Methoden</i> .....	80
5.1.1	Versuchspersonen .....	80

5.1.2	EEG-Ableitung .....	80
5.1.3	EKP-Analyse .....	81
5.1.4	Quellenanalyse .....	81
5.2	<i>Ergebnisse</i> .....	84
5.2.1	EKP-Ergebnisse.....	84
5.2.2	Quellenanalyse .....	86
5.2.2.1	P3b-Quellen .....	86
5.2.2.2	P3a-Quellen .....	88
5.2.2.3	Weitere Quellen.....	88
5.3	<i>Diskussion</i> .....	90
5.3.1	Generatoren der P3a und P3b Komponenten .....	90
5.3.2	Vergleich zu früheren Quellenlokalisierungsstudien .....	91
5.3.3	P3b und die sensorische Modalität.....	92
5.3.4	P3a und P3b im Scalp- und intrakraniellen EEG .....	92
5.3.5	Die funktionelle Bedeutung der P3a und P3b Komponenten .....	95
6	EXPERIMENT 3: ARBEITSGEDÄCHTNIS-STUDIE .....	99
6.1	<i>Methoden</i> .....	99
6.1.1	Versuchspersonen .....	99
6.1.2	Stimuli und Aufgabe .....	99
6.1.3	EEG- und fMRT Messung .....	102
6.1.4	EEG-Analyse .....	102
6.1.5	fMRT-Analyse .....	103
6.1.6	Quellenanalyse .....	105
6.1.6.1	Erstellung des Quellenmodells .....	105
6.1.6.2	Analyse der Quelleninteraktionen.....	106
6.1.6.3	Oberflächenprojektionen und Quellendifferenzkurven .....	106
6.2	<i>Ergebnisse</i> .....	107
6.2.1	Verhaltensdaten .....	107
6.2.2	EKP.....	108

6.2.3	fMRT .....	110
6.2.4	Quellenanalyse .....	113
6.3	<i>Diskussion</i> .....	117
6.3.1	Quellenaktivitäten.....	118
6.3.2	Quellenlokalisierung der P3b.....	121
6.3.3	Gedächtnislastbezogene Aktivität.....	122
7	ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION .....	123
7.1	<i>Quellenlokalisierung der P300</i> .....	123
7.2	<i>Korrespondenz zwischen fMRT- und EKP-Signal</i> .....	126
7.3	<i>Fazit</i> .....	128
8	AUSBLICK.....	130
9	LITERATUR .....	136

## ***Danksagung***

Die vorliegende Arbeit umfasst drei kombinierte EEG/fMRT-Studien. Die Ergebnisse der beiden ersten Studien wurden bereits letztes Jahr in den Zeitschriften *Neuroimage* bzw. *Journal of Neuroscience* publiziert. Die dritte Studie wurde dieses Jahr zur Publikation im *Journal of Neuroscience* akzeptiert. An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Koautoren, namentlich David Linden, David Prvulovic, Kathrin Cohen Kadosh, Karsten Hoechstetter, Michael Scherg, Michael Wibral, Rainer Goebel, Benny Rahm, Robert Bittner, Friedhelm Zanella und Konrad Maurer, bedanken, die an der Realisierung der Studien mitgewirkt haben. Besonders hervorheben möchte ich David Prvulovic (gleichberechtigter Erstautor), dem ich für die sehr enge Zusammenarbeit bei der Realisierung des ersten Oddball-Experiments danke, sowie Kathrin Cohen Kadosh, die im Rahmen ihrer Diplomarbeit im Fach Psychologie einen wesentlichen Beitrag zur Datenerhebung für das Arbeitsgedächtnisexperiment (dritte Studie) geleistet hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch Frau Prof. Ruxandra Sireteanu und Privatdozenten David Linden für die ausgezeichnete Betreuung und die fachliche Unterstützung bei der Umsetzung meines Dissertationsvorhabens. Bedanken möchte ich mich auch bei den zuständigen Direktoren, Prof. Konrad Maurer und Prof. Wolf Singer, für die Möglichkeit der Nutzung des Labors für Neurophysiologie und Neuroimaging der Universitätsklinik für Psychiatrie in Frankfurt am Main und der Ressourcen des Tandemprojekts mit dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung. Mein Dank gilt auch der Alzheimer Forschungsinitiative e.V. (AFI) für die finanzielle Unterstützung.

Ich möchte mich darüber hinaus bei allen Mitarbeitern, Diplomanten und Praktikanten aus dem Labor für Neurophysiologie und Neuroimaging für Hilfe jeglicher Art

bedanken, insbesondere bei Jutta Mayer, Harald Mohr, Alex Sack und Vincent van de Ven. Weiterhin möchte ich Dr. Corinna Haenschel und Prof. Jochen Kaiser für die Möglichkeit danken, meine Doktorarbeit mit der erforderlichen Sorgfalt abschließen zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Lebensgefährtin Maria Manteuffel, sowie meinen Eltern, Andreas und Anna Bledowski, und meinen Geschwistern, Alexander und Beate Bledowski, die mich über die Jahre hinweg in allen Belangen unterstützt haben und ohne die diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.



## 1 EINLEITUNG

In den letzten 20 Jahren ist ein steigendes Interesse der Kognitionswissenschaft an der Funktionsweise des Gehirns zu beobachten. Die moderne Neuropsychologie als eine Teildisziplin der kognitiven Neurowissenschaften ist ein Forschungsgebiet, das sich mit der Beziehung zwischen den Gehirnfunktionen und dem Verhalten mit Hilfe der Untersuchungs- und Auswertungsmethoden der experimentellen Psychologie befasst. Ihre Forschungsergebnisse liefern einen wichtigen Beitrag sowohl zur Validierung und Modifikation von bestehenden kognitiven Modellen als auch zur Formulierung geeigneter neuronal fundierter Theorien in der kognitiven Psychologie (Sturm et al., 2000).

Die Erfassung von Hirnströmen mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) hat in der kognitiven Neurowissenschaft bereits eine lange Tradition (Rugg und Coles, 1996). Die exzellente zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich, die gerade für die Untersuchung von kognitiven Prozessen wichtig ist, als auch die Nähe des EEG-Signals zur neuronalen Erregung, machen das EEG zu einer der wichtigsten Techniken der modernen Neurowissenschaften. Diesen Vorteilen stehen Probleme der niedrigen räumlichen Auflösung und der damit zusammenhängenden Überlappung der Hirnquellensignale auf der Kopfoberfläche gegenüber. Diese Signalüberlappung macht es schwierig, die ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) des EEG für die Modellbildung in den kognitiven Neurowissenschaften uneingeschränkt zu nutzen.

Seit einigen Jahren werden enorme Anstrengungen unternommen, aus der gemessenen Oberflächenaktivität das Quellensignal mathematisch zu erschließen und im Kortex zu lokalisieren (Picton et al., 2000). Diese klassische Quellenanalyse stößt jedoch aufgrund des sog. „inversen Problems“ an Grenzen. Das inverse Problem beinhaltet, dass eine unendlich große Anzahl von Quellenkonfigurationen das EEG-

Signal gleichwertig erklären kann. Deshalb ist eine Einschränkung des Lösungsraums aufgrund möglichst objektiver Daten notwendig. Vorzugsweise stammen diese aus ergänzenden Untersuchungen mittels einer anderen Methode, wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Die fMRT bietet im Vergleich zur EEG-Methode eine sehr gute dreidimensionale Auflösung im Millimeterbereich. Mit einer fMRT-geleiteten Quellenanalyse können die Vorteile des fMRT- und des EEG-Verfahrens (gute räumliche Auflösung der fMRT und die zeitliche Auflösung des EEG) kombiniert werden.

Im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften hat die Untersuchung des P300-Potentials einen besonderen Stellenwert erlangt. Die P300 tritt zwischen 300 und 900 ms nach sensorischer Reizdarbietung auf und ist seit ihrer Entdeckung von Sutton und Kollegen (1965) eines der am häufigsten untersuchten ereigniskorrelierten Potentiale. Psychophysiologisch wird die P300 als Korrelat von Evaluationsprozessen bei der Reizverarbeitung betrachtet und üblicherweise mit Hilfe des sog. „Oddball“-Paradigmas studiert (Donchin und Coles, 1988). Auch zeigen umfangreiche Studien an neurologischen und psychiatrischen Patientenpopulationen, dass die Amplitude und die Latenz der P300 systematisch mit kognitiven Leistungen bei bestimmten psychiatrischen Krankheitsbildern, wie z.B. der Alzheimer Demenz, korrelieren (Polich und Herbst, 2000). Wegen der bedeutsamen Rolle der P300 in der kognitiven Forschung mit gesunden Probanden und psychiatrischen Patienten kommt der Suche nach ihren neuronalen Generatoren ein hoher Stellenwert zu. Man geht im Allgemeinen davon aus, dass sie kein einheitliches Potential darstellt und von mehreren weit verstreuten Quellen generiert wird (Kok, 2001). Die Fragen nach der genauen Anzahl der P300-Subkomponenten, ihrer Lokalisierung sowie den ihnen zugrunde liegenden kognitiven Prozessen sind jedoch nach wie vor ungelöst.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist, mit Hilfe der Kombination von EEG- und fMRT-Methoden die P300 in ihre Subkomponenten zu untergliedern und deren Quellen

zu lokalisieren. Zu diesem Zweck werden drei kombinierte EEG/fMRT-Studien durchgeführt. Die zwei ersten Studien beinhalten eine abgewandelte Form des klassischen Oddballparadigmas. Bei der dritten Studie handelt es sich um ein Arbeitsgedächtnisexperiment. Da die Kombination der EEG- mit der fMRT-Methode bisher selten oder nur unzureichend erfolgt ist, ist es notwendig ein neues Verfahren einer fMRT-geleiteten Quellenanalyse zu entwickeln, das auch auf Aufgaben angewandt werden kann, die spezifisch höhere kognitive Funktionen untersuchen.

## 2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

Nachfolgend soll auf die Grundlagen des EEG-Signals, der EKP-Bestimmung sowie der Methodik der Quellenanalyse eingegangen werden. Anschließend wird die P300 in ihren Determinanten und kognitiven Interpretationen beschrieben. Zum Abschluss der theoretischen Grundlagen wird ein Überblick über die bisherigen Ergebnisse von Lokalisierungsstudien gegeben.

### 2.1 *Das EEG*

Unter dem Elektroenzephalogramm (EEG) versteht man eine nicht invasive Methode, mit der die Spannungsänderungen der unter der Schädeldecke liegenden Kortexschichten mit Hilfe von Elektroden erfasst werden können (Heil und Rösler, 2000). Das EEG-Signal stellt sich in annähernd regelmäßigen Schwingungen dar, die unterschiedliche Frequenz- und Amplitudenmuster aufweisen können. Der häufig untersuchte Frequenzgehalt des Signals erstreckt sich über den Bereich von 0 bis ca. 70 Hz, die Amplituden können maximale Werte von 250 Mikrovolt erreichen. Die Grundlagen des EEG-Signals können folgendermaßen beschrieben werden (Nunez, 1985b).

#### 2.1.1 **Mechanismen postsynaptischer Potentialveränderung**

Die Aktivierung einer Synapse führt in Abhängigkeit von deren Erregungstyp (Synapsen können erregend oder hemmend wirken) zu einer Reduktion (Depolarisation) oder Erhöhung (Hyperpolarisation) des Potentials der nachgeordneten Zellmembran. Im Fall einer erregenden (exzitatorischen) Synapse werden dabei unspezifisch die verschiedenen Ionenkanäle für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  geöffnet, und die Ionen können frei die Kanäle durchqueren, um die Konzentrationsunterschiede zwischen

intra- und extrazellulärem Raum auszugleichen. Dabei kommt es besonders zu einem Einstrom von  $\text{Na}^+$  in das Zellinnere, die Konzentration positiver Ionen an der Zellaußenseite wird vermindert, wodurch schließlich das Ruhemembranpotential verringert wird: Die subsynaptische Membran depolarisiert. Im Fall einer hemmenden (inhibitorischen) Synapse werden hingegen meist die Ionenkanäle für  $\text{K}^+$  geöffnet, und  $\text{K}^+$  strömt aus der Zelle aus. Die Konzentration positiver Ionen an der Zellaußenseite wird erhöht, was zu einer Erhöhung des Ruhemembranpotentials führt: Die subsynaptische Membran hyperpolarisiert. Die so entstandenen subsynaptischen Potentiale führen selbst zu einer Potentialveränderung der angrenzenden postsynaptischen Membran. Eine Depolarisierung der subsynaptischen Membran bewirkt ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP), während eine Hyperpolarisierung der subsynaptischen Membran ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) nach sich zieht.

Inhibitorische Synapsen befinden sich mehr in der Nähe der Neuronenzellkörper. Inhibitorische Potentiale tragen kaum zur Genese von Feldpotentialen bei, da die bei hemmenden Potentialen fließenden Ströme pro Zeiteinheit sehr viel kleiner sind als die für EPSP erforderlichen Ströme. Auch Aktionspotentiale spielen kaum eine Rolle für das EEG, wohl aber die sie auslösenden EPSPs. Für die Generierung der elektrischen Spannungsänderungen im EEG spielen die apikalen Dendriten und die unspezifischen Afferenzen im Vergleich zu den übrigen Zellanteilen eine dominierende Rolle. Gliazellen, die sowohl Soma wie auch Dendriten umgeben, bewirken –neben einer Reihe von anderen Vorgängen- eine Verstärkung und Ausbreitung der extrazellulären negativen Potentiale.

### **2.1.2 Neuronale Dipole**

Beim Einlaufen einer afferenten Impulssalve an den Dendriten aus dem Thalamus oder anderen Kortextbereichen wird die extrazelluläre Region der apikalen Dendriten

negativ, da durch den  $\text{Na}^+$ -Einstrom in die Dendriten ein negatives Feldpotential an dieser Stelle entsteht. Die positiven Ladungsträger fließen ins Zellinnere. Von der außen an der Schädeloberfläche angebrachten Elektrode bewegt sich somit der elektrische Strom weg in Richtung Zellsoma. Der elektrische Widerstand der nicht erregten Membran ist so groß, dass sich der Strom entlang der gesamten Längenausdehnung des Dendritenbaumes und Somas verteilen muss. Die Stelle des Stromeintritts (an den apikalen Dendriten) wird Senke genannt, da sie als negativer Pol positive Ladungen (z.B.  $\text{Na}^+$ ) anzeigt. Die Orte des Stromaustritts (wo positive Ladungsträger die Zellen verlassen) werden Quellen genannt. Extrazellulär fließt der Strom also immer von Regionen geringer Depolarisation (hier Soma) in Richtung der Depolarisation (hier apikale Dendriten). Die Polarität extrazellulärer Spannung ist daher an der Senke relativ zur Quelle negativ. Eine solche polare Struktur (Quellen-Senke-Konfiguration) wird als elektrischer Dipol bezeichnet.

### **2.1.3 Kortikale Feldpotentiale**

Trotz regionaler Unterschiede in der Schichtung des Kortex ist die Grundstruktur der kortikalen Schichtung identisch (6 Schichten). Die Dendriten der Pyramidenzellen liegen superior in den Schichten I und II, während die Zellkörper der Neurone weiter inferior in den Schichten III, IV und V zu finden sind. Abgesehen von den Gliazellen spielen die übrigen Zellarten bei der Generierung der an der Kortexoberfläche messbaren Spannungsschwankungen nur eine geringfügige Rolle.

Die Verteilung dieser Feldpotentiale in der Hirnrinde wird theoretisch am besten mit einer so genannten Dipolstruktur beschrieben. An den apikalen (nach oben gerichteten) Dendriten in den Schichten I und II enden primär exzitatorische Fasern aus den unspezifischen thalamischen Kernen sowie Kommissuren- und lange Assoziationsfasern. Die spezifischen sensorischen thalamischen Afferenzen und kurze Fasern von benachbarten Kolumnen enden in tieferen Schichten (III und IV).

Eine auf der Schädeloberfläche angebrachte Elektrode kann diese elektrischen Veränderungen in einem einzelnen Neuron nicht detektieren, da die Potentiale zu gering sind und außerdem die Entfernung von der Zelle zur Schädeloberfläche zu groß ist. Zwei Eigenschaften des Kortex erlauben es jedoch, das elektrische Potential des Gehirns abzuleiten. Zum einen sind die Pyramidenzellen parallel angeordnet und liegen senkrecht zur Kortexoberfläche. Die gleiche Ausrichtung von Dendriten und Axonen führt zur Ausbildung von sogenannten „offenen Feldern“ oder „offenen Quellen“. Zum anderen sind sehr viele Zellen synchron aktiviert. Dadurch ist es möglich, dass sich die Dipole tausender Zellen summieren und somit starke Potentialfelder erzeugen, die an der Schädeloberfläche abgeleitet werden können. Die durch die Elektroden detektierte synchrone Aktivität stammt hauptsächlich aus in den Gyri (Hirnwindungen) liegenden Neuronen, da sich die kortikalen Dipole in den Sulci (Fissuren) gegenseitig auslöschen können.

#### **2.1.4 Signalerfassung und Artefakte**

Die schwachen elektrischen Spannungsschwankungen des Gehirns werden mittels der an der Kopfoberfläche angebrachten Elektroden abgeleitet und registriert. Die Ableitpositionen der Elektroden werden dabei in der Regel analog zum Internationalen 10-20 System bestimmt (Jasper, 1958). Mittels eines Differenzverstärkers wird die Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden gemessen. Von einer bipolaren Ableitung spricht man, wenn die beiden Elektroden über elektrisch aktiven Regionen platziert werden. Befindet sich eine Elektrode an einem elektrisch relativ inaktiven Ort (z.B. Ohrläppchen), so spricht man von unipolaren Ableitungen. Wird das EEG simultan von sehr vielen Positionen abgeleitet, so bietet sich die Umrechnung auf eine Durchschnittsreferenz an. Hierbei wird zu jedem Zeitpunkt von jeder Ableitung der Mittelwert sämtlicher Kanäle abgezogen. Es bildet sich somit nur die relative Spannungsverteilung ab, die den räumlichen Gleichstrom auf Null setzt und so die gemessenen Elektrodenwerte in referenz-unabhängige Werte transformiert. Das EEG

setzt sich aus verschiedenen Signalanteilen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude zusammen. In Abhängigkeit vom interessierenden Signal oder zwecks Artefaktkorrektur ist es sinnvoll, bestimmte Signalanteile mittels Filterungsprozeduren zu unterdrücken oder hervorzuheben. Insbesondere aufgrund der geringen Amplituden des EEG-Signals ist es notwendig biologische Artefakte wie z.B. Bewegungsartefakte von Lid und Augen zu kontrollieren. Bei gleichzeitiger Aufzeichnung des EOGs (Elektrookulogramm) ist eine Kontrolle oder eine Korrektur der Lid- und Augenbewegungsartefakte möglich. Der häufig verwendete Korrekturalgorithmus mittels linearer Regression kann jedoch zu einer erheblichen Verzerrung des EKP-Signals führen, da man nicht davon ausgehen kann, dass Artefakt- und Hirnaktivität exakt orthogonale Oberflächentopographien erzeugen. Neuere Verfahren wie z.B. die räumliche Filterung mittels der Hauptkomponentenanalyse ermöglichen eine gute Trennung zwischen der Hirn- und Artefakttopographie (Ille et al., 2002).

### **2.1.5 Das ereigniskorrelierte Potential (EKP)**

Während das Spontan-EEG die ständige Aktivität des Gehirns abbildet, können die ereigniskorrelierten Potentiale (EKPs) als spezifische Antworten des Gehirns auf definierte Ereignisse angesehen werden (Picton et al., 2000). Die EKPs bilden den Anteil der im EEG messbaren Spannungsveränderungen, der vor, während und nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis zeitsynchron und phasenstarr auftritt. Die EKPs sind in ihrer Amplitude sehr viel kleiner als das Spontan-EEG und werden daher von diesem überlagert. Mit Hilfe der Mittelung von EEG-Zeitabschnitten äquivalenter Ereignisse, so die Annahme, werden die unabhängig von diesem Ereignis variierenden Aktivitäten herausgemittelt, während die elektrokortikalen Antworten, die mit gleicher Form und Phase auftreten, als gemittelt Potential sichtbar werden. Ein Nachteil der Mittelungsprozedur ist, dass sie keine direkte Messung des EKPs liefert, welches durch ein individuelles Ereignis erzeugt wird. Ein direkter



Vergleich des gemittelten EKPs mit anderen Messungen, die von individuellen Durchgängen erfasst werden können (z.B. Reaktionszeiten), ist folglich nicht möglich.

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass das EKP-Signal eine Aktivitätszunahme in einer bestimmten Hirnregion (oder mehreren Regionen) widerspiegelt, die der Ereignisdarbietung folgt. Diese Zunahme an Aktivität zeigt sich als ein Signalausschlag relativ zu dem Ausgangsniveau (Shah et al., 2004). Andere Forscher nehmen dagegen an, dass die Merkmale des EKP-Signals allein aus der Veränderung der Dynamik des spontanen EEG-Signals entstehen (Sayers und Beagley, 1974; Brandt et al., 1991; Makeig et al., 2002). Der beobachtete EKP-Signalausschlag entsteht demnach durch eine Rückstellung (reset) der Phasen oder einer bereits vorhandenen Oszillation in einem Potentialfeld, ohne dass eine Steigerung der Signalstärke angenommen werden muss. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass beide Prozesse, sowohl die Zunahme an Signalstärke als auch die Rückstellung der Phasen, an der Entstehung des EKP-Signals beteiligt sind (Duzel et al., 2005; Fell et al., 2005).

## **2.2 EKP-Komponenten**

Das EKP weist Schwingungen, die als Komponenten bezeichnet werden, in negativer und positiver Richtung auf. Das Ausmaß dieser Komponenten kann als Amplitude gemessen werden. Jede Komponente hat auch eine bestimmte Latenz bezogen auf das sie auslösende Ereignis. Die EKP-Komponenten werden konventionell in zwei Kategorien unterteilt: (1) exogene und (2) endogene Komponenten (Heil und Rösler, 2000). Die exogenen Komponenten hängen von der physikalischen Reizcharakteristik, wie der Reizintensität oder -modalität, ab. Deren Latenz spiegelt die Leitungsgeschwindigkeit der Reizimpulse des jeweiligen Sinnessystems wider. Die endogenen Komponenten sind von den physikalischen Eigenschaften relativ unabhängig und bilden spezifische Informationsverarbeitungsprozesse ab. Während die exogenen Komponenten obligatorisch auftreten, stellen die endogenen

Komponenten optionale, kognitiv beeinflussbare Prozesse dar. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die endogenen Komponenten nicht in den ersten 100 ms nach Reizdarbietung auftreten. Die Trennlinie zwischen den beiden Kategorien ist jedoch unscharf. Es hat sich z.B. gezeigt, dass die exogenen Komponenten ebenfalls durch kognitive Manipulationen wie Aufmerksamkeit modifizierbar sind (Hillyard und Anllo-Vento, 1998). Ebenso können endogene Komponenten durch „exogene“ Parameter, wie z.B. die Sinnesmodalität, in welcher der Stimulus dargeboten wird, beeinflusst werden (Johnson, 1989a, 1989b).

Zu einer eindeutigen Kennzeichnung der einzelnen Komponenten gibt man im Allgemeinen deren Polarität (P = positiv, N = negativ) bezogen auf einen Referenzpunkt und die Ordnungszahl der Komponente an (N1, P2 usw.). Alternativ werden auch die Gipfelatenzen in Millisekunden anstelle der Ordnungszahl gesetzt (N125, P200). Das System der Kennzeichnung der einzelnen Komponenten mit Hilfe der Ordnungszahl oder der Gipfelatenz birgt jedoch ein inhärentes Problem in sich, dergestalt, dass die Potentiale bestimmte Informationsverarbeitungsprozesse repräsentieren, die in Abhängigkeit von experimenteller Manipulation, Alter oder dem klinischen Status der Probanden in ihrem Auftretenszeitpunkt oder -reihenfolge variieren können. Diese Variationen können dann zu erheblicher Verwirrung führen, wenn nicht auf eine klare Unterscheidung zwischen der beobachteten und der theoretischen Terminologie der Komponenten geachtet wird (Picton et al., 2000). Dabei bezieht sich die beobachtbare Terminologie auf die Wellenformigenschaften der EKPs in einem gegebenen Datensatz. Die theoretische Terminologie betrachtet dagegen die EKP -Komponenten als Repräsentanten bestimmter kognitiver Prozesse. So wurden einige EKP-Komponenten mit theoretischen Etiketten wie „mismatch negativity“ oder „processing negativity“ versehen, die sich auf deren angenommene kognitive Funktion beziehen. In anderen Fällen werden Polaritäts-Latenz-Bezeichnungen wie z.B. die P300 oder N400 in einem theoretischen Sinne benutzt,

d.h. sie beziehen sich nicht auf die Wellenformigenschaften, sondern auf die psychophysiologische Entität mit spezifischer funktioneller Bedeutung.

Neben der Amplitudenpolarität und der Latenz kann auch die topographische Verteilung des Signals auf der Kopfoberfläche zur Charakterisierung einer Komponente herangezogen werden. Die Darstellung der räumlichen Verteilung lässt sich am besten mit Hilfe topografischer Oberflächenkarten bewerkstelligen. Dabei werden die Amplituden pro Ableitort (Kanal) in einem Farbwert umgesetzt. Die zwischen den Ableitorten liegenden Werte werden mit Hilfe einer Interpolationsmethode, wie z.B. der sphärischen Spline-Interpolation berechnet. Unabhängig von der spezifischen Interpolationsmethode verbessert sich die Schätzung der Potentialverteilung, je mehr Ableitorte verwendet werden. An die sphärische Spline-Interpolation kann sich die Ermittlung der Stromquellendichte [*current source density* (CSD)] anschließen, die die zweite Ableitung des Potentials nach dem Ort, und damit den Strom darstellt.

### **2.3 Lokalisierung der EKP-Komponenten**

Die Zielsetzung der kognitiv orientierten EKP-Studien ist, durch die Bestimmung von möglichst distinkten Komponenten, die als Maß für bestimmte kognitive Prozesse herangezogen werden, den Fluss des Informationsverarbeitungsprozesses (mentale Chronometrie) zu untersuchen. Ein Hauptproblem dabei liegt in der zeitlichen und räumlichen Überlappung der Komponenten auf der Kopfoberfläche. Diese Überlappung kommt dadurch zustande, dass multiple Hirnprozesse elektrische Felder in einer Entfernung von deren eigentlichen Quellen generieren können (Picton et al., 2000). Die lineare Überlappung dieser elektrischen Felder produziert ein auf der Kopfoberfläche messbares EKP. Eine Spannungsmessung zu einem bestimmten Zeitpunkt *und* an einem bestimmten Ableitort kann somit eine Aktivität multipler EKP-Komponenten repräsentieren.

### 2.3.1 Multivariate Analyseverfahren

Bei dem Versuch das Problem der räumlichen Komponentenüberlappung zu lösen, können grundsätzlich zwei Verfahren unterschieden werden. Eine Möglichkeit liefern lineare und nicht-lineare multivariate Analysemethoden, wie die Principal Component Analysis (PCA) bzw. die Independent Component Analysis (ICA), die eine Zerlegung des zweidimensionalen, multivariaten (Elektroden  $\times$  Zeitpunkte) Oberflächensignals in mathematisch möglichst unabhängige Komponenten ermöglichen.

Die PCA und ICA stellen explorative multivariate Analysetechniken dar. In der EKP-Literatur werden grundsätzlich zwei Typen unterschieden. In der *zeitlichen* PCA/ICA werden die einzelnen Zeitpunkte der ERPs faktor analysiert und die resultierenden Faktorladungen einer Komponente entsprechend als zeitliche Wellenformen angesehen. Der Verlauf der Faktorenladungen gibt Auskunft über die zeitliche Charakteristik einer Komponente. Durch die Berechnung der Faktorenwerte kann die Ausprägung einer Komponente/Faktors in Abhängigkeit von einer experimentellen Manipulation bestimmt werden. Die *räumliche* PCA ermöglicht eine Zerlegung des EKP-Signals in einzelne unabhängige räumliche Komponenten. Anders als bei der zeitlichen PCA gehen in der räumlichen PCA die Elektroden als Variablen in die Kovarianzmatrix ein. Die Amplitudenwerte über eine definierte Zeit bilden die abhängigen Variablen. Die resultierenden Komponenten werden als Amplitudenverteilungstopographien dargestellt. Beide Verfahren zerlegen das zweidimensionale Oberflächensignal in möglichst unabhängige Komponenten, ohne dessen physikalische Eigenschaften, wie die Entfernung der Dipolfelder, Faltung des Kortex oder die Volumenleitung zu berücksichtigen. Die resultierenden topographischen Oberflächenkarten geben somit keine Information über die kortikalen Quellen dieses Signals.

### 2.3.2 Quellenanalyse

Die Quellenanalyseverfahren sind für neuropsychologische Untersuchungen bedeutend interessanter. Eine Komponente wird dabei der ihr zugrunde liegenden Generatorenaktivität gleichgesetzt, die dreidimensional im Hirn lokalisiert wird. Das Verfahren der Quellenlokalisierung erfordert eine Lösung von zwei getrennten aber auf sich bezogenen Problemen. Das sog. „Vorwärtsproblem“ beinhaltet die Berechnung der elektrischen Potentialverteilung auf der Schädeloberfläche, die von einer bestimmten Quelle ausgeht. Dabei müssen ihre physikalischen Leitungs- und Ausbreitungseigenschaften innerhalb des Kopfes berücksichtigt werden. Dabei handelt es sich um ein mathematisch eindeutig definiertes Problem, d.h. aus den bekannten Parametern (Stromquelle und Eigenschaften des Kopfes) lässt sich die unbekannte elektrische Potentialsverteilung auf der Schädeloberfläche exakt berechnen. Zur Lösung des Vorwärtsproblems müssen also die Leitungseigenschaften von mehreren Gewebebereichen wie der Kopfhaut, des Schädelknochens, des Liquor Cerebrospinalis und des Gehirns geschätzt werden. Diese Eigenschaften werden in einem Kopfmodell festgehalten. Im Gegensatz zu dem Vorwärtsproblem ist das sog. „inverse Problem“ d.h. die Berechnung der Quellenaktivität bei gegebenem Oberflächenpotential, *nicht* eindeutig lösbar. Da das Oberflächensignal auf einer zweidimensionalen Oberfläche registriert wird, kann ein und dasselbe Oberflächensignal von beliebig vielen unterschiedlichen Quellenkonfigurationen (Quellenanzahl, -stärke, -orientierung, -lokalisierung) generiert werden.

Bei den Quellenanalyseverfahren kann man zwischen Ansätzen unterscheiden, die von bewegten und stationären Quellen ausgehen. Der Ansatz mit bewegten Quellen versucht jeden Zeitpunkt separat mit einer bestmöglichen Quellenkonfiguration zu modellieren (Gulrajani et al., 1984). Dagegen geht der Ansatz mit stationären Quellen von einer bestimmten Quellenkonfiguration aus, die in ihrer Lokalisierung und

Ausrichtung über eine gewisse Zeit konstant bleibt. Die so modellierten Quellenaktivitäten variieren dann in ihren Zeitverläufen (Scherg und Picton, 1991).

Eine andere Unterscheidung wird zwischen Modellen mit diskreten und verteilten Quellen gemacht. Eine diskrete Quellenanalyse geht davon aus, dass die auf der Kopfoberfläche aufgezeichnete Aktivität von einer kleinen Anzahl distinkter Dipole/Quellen generiert wird, die sich in ihrer Lokalisierung und Orientierung unterscheiden. Die Analyse mit verteilten Quellen interpretiert dagegen die Oberflächenaktivität im Sinne einer Stromdichteverteilung einer großen Anzahl von Lokalisierungen im Hirn. Die Unterscheidung zwischen der diskreten und verteilten Quellenanalyse kann auch in Bezug auf das Verhältnis von Quellen zu gemessenen Elektroden betrachtet werden. In einem verteilten Modell werden mehr Quellen als Elektroden angenommen. In einem diskreten Modell ist das Verhältnis umgekehrt. Dabei werden die Lokalisierung und Orientierung der Quellen den Daten angepasst. Das heißt, dass die Residualvarianz zwischen den modellierten und aufgezeichneten elektrischen Feldern durch Anwendung von nicht-linearen Suchalgorithmen minimiert wird. In einem Modell mit verteilten Quellen wird dagegen eine feste Quellenanzahl angenommen, die über den gesamten Kortex verteilt sind. Um eine sinnvolle Lösung zu erhalten, werden einschränkende Bedingungen in das Modell eingeführt. So geht z.B. die LORETA-Methode (*Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*) von der Bedingung aus, dass die Stromdichte an jeder Quelle möglichst ähnlich der mittleren Stromdichte der benachbarten Quellen sein muss (sog. *greatest smoothness*) (Pascual-Marqui et al., 1994).

Die Güte der Quellenanalyse hängt direkt von der Anzahl und der Platzierung der Elektroden ab. So konnte gezeigt werden, dass für die Zwecke einer Quellenlokalisierung eine EEG-Messung mit einer dichten Elektrodenanzahl (Michel et al., 2004) und Elektrodenpositionen, die unterhalb des standardisierten 10-20 Systems platziert sind, notwendig sind (Picton et al., 2000). Trotz einiger Fortschritte in den

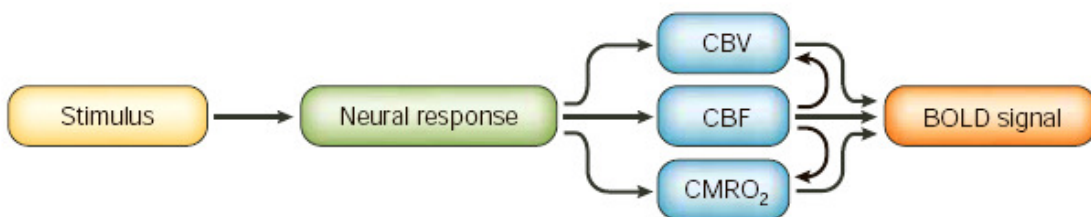
Analyseverfahren (z.B. vierschichtige Kopfmodelle) und der Verwendung von einer großen Anzahl an Elektroden (z.B. 128 Elektroden) stellt das „inverse Problem“ die grundlegende Limitierung in der Anwendung und der Interpretation der Ergebnisse einer Quellenanalyse dar.

### **2.3.3 Lokalisierung mit Hilfe der fMRT**

Im Vergleich zum EEG ist es mit der fMRT möglich, die Korrelate kognitiver Prozesse direkt in vivo am menschlichen Gehirn darzustellen. Zu den Hauptvorteilen der fMRT zählen, neben der potentiellen Erfassung des gesamten Gehirns, die räumliche Auflösung in Millimeterbereich und die beliebige Wiederholbarkeit der Messung am Menschen.

Die fMRT verwendet die Technik der Kernspintomographie, um die lokale, neuronal bedingte Änderungen in der Stoffwechselaktivität des Gehirns zu erfassen und stellt somit eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität dar (Ogawa et al., 1990). Das mit der fMRT gemessene Signal basiert auf dem charakteristischen Verhältnis von Blutfluss und Sauerstoffverbrauch, das an die neuronale Aktivität gekoppelt ist. Eingeleitet durch die Verstärkung der neuronalen Aktivität erhöht sich der Energieverbrauch, was wiederum, mit einer kurzen Latenz, zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) führt. Diese Kopplung zwischen rCBF und dem Energieverbrauch wurde bereits im Jahre 1890 in dem Konzept der neurovaskulären Kopplung von Roy und Sherrington ausführlich beschrieben (siehe Übersichtsarbeit von Villringer und Dirnagl, 1995). Diese Reaktion des vaskulären Systems auf den erhöhten Energiebedarf bezeichnet man als hämodynamische Reaktion. In der Realität folgt jedoch das Ausmaß des zur Verfügung gestellten Sauerstoffes nicht dem aktuellen Verbrauch. Die lokale Verstärkung der neuronalen Aktivität führt unmittelbar zu einer lokal erhöhten Deoxygenierung im Kapillarbett und damit zu einer Senkung (initialer Abfall) der relativen Konzentration oxygenierten

Hemoglobins im abtransportierten Blut (Frostig et al., 1990), was sich als ein Anstieg der zerebralen Metabolismusrate des Sauerstoffes ( $CMRO_2$ ) anzeigt. Dem folgt ein starker Anstieg der Sauerstoffkonzentration („späte Antwort“) (Malonek et al., 1997), da der Blutflussanstieg den metabolischen Bedarf an Sauerstoff überkompensiert. Die fehlende Kopplung zwischen  $rCBF$  und dem Sauerstoffmetabolismus führt zu einem lokalen Anstieg in dem Blutsauerstoffgehalt während der Hirnaktivität. Diese späte Antwort erreicht ihr Maximum 3 bis 9 Sekunden nach dem Beginn der neuronalen Aktivität.



*Abbildung 1.* Schema der Transformation der neuronalen Aktivität, die durch die Präsentation eines Reizes erzeugt wird, in die hämodynamische Antwort, die in dem BOLD-Signal resultiert (Abbildung aus D'Esposito et al., 2003). Das BOLD-Signal reflektiert das Verhältnis des non-parametrischen paramagnetischen Oxyhemoglobins zum paramagnetischen Deoxyhemoglobin. Neuronale Aktivität verändert dieses Verhältnis, indem mehrere Faktoren wie der zerebrale Blutfluss (CBF), das zerebrale Blutvolumen (CBV) und der zerebrale Blutsauerstoffverbrauch ( $CMRO_2$ ) beeinflusst werden.

Ogawa und Kollegen (Ogawa et al., 1990) wiesen nach, dass der Blutsauerstoffgehalt die Signalverfallsgeschwindigkeit in den MR-Bildern beeinflusst. Dabei zeigten sie, dass die Visualisierung der kortikalen Blutgefäße dadurch verbessert werden kann, indem ihr Sauerstoffgehalt reduziert wird. Die Autoren nahmen an, dass dieses Phänomen durch Inhomogenitäten im lokalen magnetischen Feld zustande kommt, das wiederum von dem Niveau des Blutsauerstoffgehalts beeinflusst wird. Das gemessene MR-Signal wurde entsprechend als „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Signal bezeichnet. In mehreren Experimenten konnte die Eignung des BOLD-Kontrastes für die funktionelle Bildgebung bei Menschen nachgewiesen werden (Bandettini et al., 1992; Frahm et al., 1992; Ogawa et al., 1992).



Im Vergleich zu dem EEG liegt der Hauptvorteil der fMRT in der räumlichen Genauigkeit bei der Lokalisierung der Hirnaktivität. Die Grenzen der räumlichen und zeitlichen Auflösung bestimmen sich primär aus den Eigenschaften des Gefäßsystems und seiner dynamischen Reaktion auf erhöhten Energiebedarf. Die räumliche Auflösung scheint bei einem Millimeter zu liegen, da größere Versorgungsgefäße in einem Abstand von etwa einem Millimeter vertikal durch den Kortex ziehen. Einen gewichtigen Nachteil gegenüber dem EEG bildet die relativ schlechte zeitliche Auflösung. Obwohl sich das fMRT-Signal nach kurzer Präsentation eines Reizes über einen Zeitraum von mehr als 10 Sekunden erstreckt, konnte gezeigt werden, dass die zeitliche Auflösung im Hinblick auf die Antwortlatenzen relativ gut ist. Durch die Wahl geeigneter Paradigmen und Auswertungsmethoden ist es möglich, eine sequenzielle Abfolge von Aktivierungen über unterschiedliche Hirnregionen zu visualisieren, die zeitliche Unterschiede von 100 bis 200 ms in den Antwortlatenzen aufweisen (Formisano und Goebel, 2003).

Die alleinige Verwendung der fMRT-Ergebnisse für die Lokalisierung von bestimmten zeitlich definierten EKP-Komponenten ist aufgrund der zeitlichen Limitierung und der Unterschiede zwischen dem neuronalen EKP- und fMRT-Signal nur begrenzt möglich. Somit bleibt unklar, in wie weit die einzelnen Hirnregionen mit beobachtbarer fMRT-Aktivität überhaupt signifikante Beiträge zu der EKP-Generierung liefern, und wenn ja, für welche Komponente (oder Zeitabschnitt) des EKP sie dann verantwortlich sind.

#### **2.3.4 Lokalisierung durch die Kombination von EKP und fMRT**

Eine neue Möglichkeit der Quellenlokalisierung von EKP-Komponenten liegt in der Kombination der Ergebnisse aus den fMRT und EKP-Untersuchungen. Dabei wird die räumliche Information aus der fMRT-Messung genutzt, um den ansonsten infiniten Lösungsraum bei der Quellenlokalisierung einzuschränken. Eindeutige Lösungen des „inversen Problems“ können erzielt werden. Die Integration der fMRT- und der EKP-

Daten erfolgt mit Rahmen der fMRT-geleiteten Quellenanalyse (Scherg und Berg, 1996; Dale und Halgren, 2001). Hierbei werden die mit der fMRT-Methode als aufgabenrelevant identifizierten Hirnareale als potentielle Quellenlokalisationen definiert. Die Quellenanalyse überprüft dann, welchen Beitrag diese gesetzten Quellen zu dem EKP-Oberflächensignal leisten.

Diese Vorgehensweise wurde bereits erfolgreich bei der Quellenlokalisation der N1 Komponente angewandt (Ahlfors et al., 1999). Die N1 hat ihre Maximalamplitude um 100 ms und wird als Indikator für frühe selektive Aufmerksamkeitsprozesse betrachtet (Hillyard et al., 1973).

Die Kombination beider Methoden eignet sich nicht nur für die Quellenlokalisation einer spezifischen EKP-Komponente. Durch die Integration der zeitlichen und räumlichen Vorteile von EKP- bzw. fMRT-Methode kann darüber hinaus eine zeitlich-räumliche Beschreibung von allen neuronalen Prozessen erfolgen, die in einer kognitiven Aufgabe involviert sind. Auf diese Weise ist es möglich, die einzelnen Informationsverarbeitungsschritte in ihre zeitlich-räumlichen Bestandteile zu zerlegen (mentale Chronometrie).

#### ***2.4 EKP und die mentale Chronometrie***

Der Begriff der „mentalenen Chronometrie“ wurde von Posner (1978) eingeführt. Posner definiert die mentale Chronometrie als den Takt oder den Zeitverlauf der Informationsverarbeitungsprozesse in einem nervösen System. Posner betonte, dass die Messung und genaue Analyse der Reaktionszeiten Einblicke in das menschliche Informationsverarbeitungssystem liefern können. Dabei wurden die Reaktionszeitmessungen verwendet, um Aussagen sowohl über die Dynamik der Informationsverarbeitungsprozesse als auch über die Architektur des Verarbeitungssystems zu treffen (Meyer et al., 1988). Die bekanntesten Ansätze der

Reaktionszeitanalyse sind die Subtraktionsmethode von Donders (1969) oder die additive Faktorenmethode von Sternberg (1969). Diese Ansätze setzten jedoch einen großen Einfallsreichtum an ausgeklügelten Prozeduren und analytischen Techniken voraus, da die Beantwortung der Fragen nach der Struktur und der Funktion des untersuchten Systems aus den Reaktionszeitmessungen des gleichen Systems erfolgt.

Das grundlegende Problem bleibt jedoch, dass die Reaktionszeiten das finale Ergebnis einer Sequenz von Prozessen darstellen. Coles und Kollegen (1996) wiesen darauf hin, dass die Verwendung des EEG und insbesondere der EKP-Zeitverläufe einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung der mentalen Chronometrie liefern kann. So stellen EKPs einen „Online-Index“ für die ablaufenden kognitiven Prozesse bereit. Auf diese Weise ergänzen sie die Verhaltensmessungen und helfen bei der Beschreibung der Organisation von Informationsverarbeitungsprozessen. Die Verwendung von EKP-Messungen erlaubt es somit, den Effektfokus einer bestimmten experimentellen Variable zu spezifizieren. So kann z.B. im Kontext des Stroop-Effekts festgestellt werden, ob Reaktionszeitverzögerung auf der Stufe der Antwortauswahl oder z.B. Reizverarbeitung lokalisiert ist.

Wie oben ausführlich dargestellt, stößt die Verwendung der EKP-Komponenten, wie sie auf der Kopfoberfläche gemessen und definiert werden, aufgrund ihrer zeitlichen und vor allem räumlichen Überlappung an ihre Grenzen. Durch die Kombination von fMRT- und EKP-Daten im Rahmen einer fMRT-geleiteten Quellenanalyse ist es jedoch möglich, eine zeitlich-räumliche Aussage über die involvierten neuronalen Prozesse zu treffen. Dieser neue methodische Ansatz kann in Kombination mit sorgfältig ausgesuchten Studiendesigns helfen, sich dem angestrebten Ziel, nämlich der Beschreibung von Struktur *und* zeitlicher Dynamik des menschlichen Informationsverarbeitungssystems, anzunähern.

Eine ganze Reihe von EKP-Komponenten wurde im Kontext der mentalen Chronometrie untersucht. Die jedoch am meisten untersuchte und bekannteste Komponente ist die sog. P300.

## **2.5 P300**

Im Bereich der kognitiven Neuropsychologie hat die Untersuchung des EKP „P300“ einen besonderen Stellenwert erlangt. Die P300 besitzt eine positive Polarität und tritt zwischen 300 und 900 ms nach sensorischer Reizdarbietung auf (Picton, 1992). Die P300 ist wohl das prominenteste und das meist untersuchte ereigniskorrelierte Potential, wirft jedoch weiterhin grundlegende Fragen auf. So geht man im Allgemeinen davon aus, dass sie kein einheitliches Potential darstellt und von mehreren weit verstreuten Quellen generiert wird (Kok, 2001). Die am häufigsten getroffene Unterteilung der P300 ist die zwischen der etwas früheren P3a mit einer frontozentralen Oberflächenverteilung und der späteren P3b mit einer parietalen Oberflächenverteilung (Squires et al., 1975; Friedman et al., 2001) (siehe Abb. 2). Die Fragen nach der genauen Anzahl der Subkomponenten, ihrer Lokalisierung sowie den ihnen zugrunde liegenden kognitiven Prozessen sind jedoch nach wie vor ungelöst.

Im Folgenden werden die zwei wichtigsten P300-Komponenten, P3a und P3b, bezüglich ihrer Determinanten und kognitiven Interpretationen separat vorgestellt. In einem weiteren Abschnitt werden auf der Basis von Amplitudenlatenzuntersuchungen und multivariater Analysemethoden weitere P300-Komponenten beschrieben. Anschließend werden die bisherigen Studienergebnisse zur Lokalisierung der P300 Komponenten dargestellt und kritisch beurteilt.

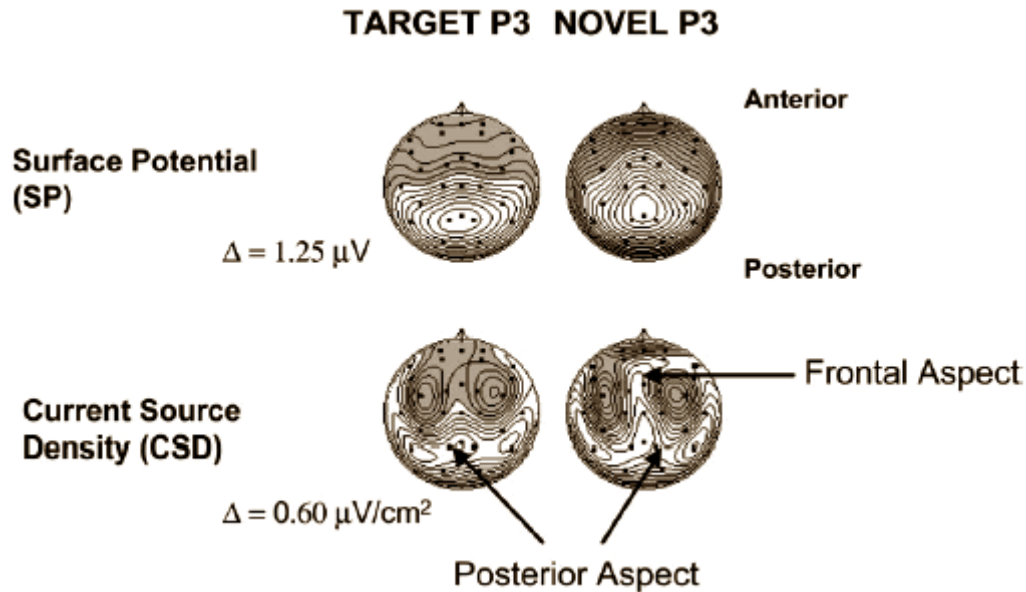


Abbildung 2. Topographische Karte der Stromstärke (oben) und des CSD (unten) in der Neuheits/Distraktor und Zielreizbedingung nach Friedman et al. (2001).

### 2.5.1 Die P3b

Nach der Einteilung von Squires et al. (1975) entspricht die P3b der klassischerweise als P300 oder P3 bezeichneten EKP-Komponente. Die P3b wurde erstmal von Sutton et al. (1965) beschrieben. Das Hauptmerkmal der P3b ist ihre maximale Oberflächenverbreitung über den parietalen Ableitorten (Picton, 1992) (siehe Abb. 2). So gut wie jede sensorische Modalität kann eine P3b auslösen, wobei die Amplitude und Latenz mit der Sinnesmodalität variieren. Sie wird am häufigsten mit dem sog. Oddball-Paradigma untersucht (Donchin und Coles, 1988). Ein klassisches Oddball-Paradigma besteht aus zwei Reizen oder Reizklassen, die in einer Bernoulli-Sequenz präsentiert werden. Dabei unterscheiden sich die beiden Reize stark in ihrer Auftretenswahrscheinlichkeit. Die Aufgabe des Probanden ist, den selteneren Reiz (Zielreiz) aus der Sequenz der häufigen Reize (Standardreize) zu detektieren. Die P3b erscheint am prägnantesten nach der Präsentation des seltenen Zielreizes.

### 2.5.1.1 Determinanten der P3b

Die zwei am häufigsten untersuchten Determinanten der P3b sind die Aufgabenrelevanz und die Reizwahrscheinlichkeit. Die Aufgabenrelevanz wird definiert als das Ausmaß an Aufmerksamkeit, die auf einen Reiz oder Aufgabe gerichtet wird. Sie kann experimentell manipuliert werden, indem die Versuchsperson aufgefordert wird, bestimmte Reize zu zählen oder sie zu ignorieren. Die Reizwahrscheinlichkeit bezieht sich auf die Erscheinungshäufigkeit der Zielreize relativ zu den häufigeren Standardreizen. Der Effekt der Aufgabenrelevanz wurde vor allem in Studien untersucht, die sich dem Prinzip der Doppelaufgabe bedienen (z.B. Isreal et al., 1980). Dabei zeigte sich, dass die P3b am stärksten ausgeprägt war, wenn die Probanden ihre Aufmerksamkeit direkt auf die eigentliche Zielreizerkennungsaufgabe richteten (Mangun und Hillyard, 1990). Eine weitere Bestätigung des Aufgabenrelevanzeffekts fand sich in Studien, die bei konstant fokussierter Aufmerksamkeit die Reizdarbietungsgeschwindigkeit variierten. Bei einer schnellen Reizdarbietung (400 bis 800 ms) erzeugten nur die Zielreize eine P3b (Hillyard und Kutas, 1983). Bei einer langsameren Reizdarbietung (1000 bis 2000 ms) konnten auch die Standardreize eine P3b hervorrufen. Deren Amplitude fiel jedoch im Vergleich zu der Zielreiz-P3b niedriger aus, und zwar auch dann, wenn beide Reizklassen mit der gleichen a priori Wahrscheinlichkeit dargeboten wurden (Lorist et al., 1994a; Lorist et al., 1994b; van der Stelt et al., 1998).

Duncan-Johnson und Donchin (1977) testeten den Einfluss von verschiedenen Reizwahrscheinlichkeiten auf die P3b-Amplitude. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte eine umgekehrt monotone Korrelation zwischen der P3b-Amplitude und der Reizwahrscheinlichkeit. Eine weitere Beobachtung war, dass neben der Reizwahrscheinlichkeit auch die Sequenzstruktur einen unabhängigen Beitrag zu der P3b-Amplitude lieferte. So zeigte sich, dass die P3b auf jedem Wahrscheinlichkeitsniveau reduziert war, wenn der auslösende Reiz dem zuvor gezeigten glich. Die P3b-Amplitude stieg dagegen, wenn der auslösende Reiz einem

Reiz aus einer anderen Reizklasse folgte. Dabei wurde die P3b-Amplitude umso größer, je öfter der andere Reiz wiederholt wurde. Dieses Ergebnis wurde auch in der Studie von Squires und Wickens (1976) gezeigt. Zusammengefasst ergaben die Ergebnisse, dass (1) die Amplitude der P3b-Komponente desto größer ist, je mehr Aufmerksamkeit einem Reiz zukommt und (2) je seltener ein Zielreiz auftritt.

Die Aufgabenschwierigkeit stellt eine dritte, häufig untersuchte Determinante der P3b dar. Dabei muss man zwischen drei Strategien bei der experimentellen Manipulation der Aufgabenschwierigkeit unterscheiden: (1) perzeptuelle Manipulation, (2) konzeptuelle Manipulation und (3) konzeptuelle Manipulation im Rahmen einer Doppelaufgabe. Bei der perzeptuellen Manipulation wird die Aufgabenschwierigkeit durch die Veränderung der Reizqualität operationalisiert. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Autoren eine Minderung der P3b-Amplitude mit abfallender Reizqualität beobachten konnten (Kok, 1986; Pfefferbaum et al., 1986; Pfefferbaum und Ford, 1988; Ruchkin et al., 1988; Scheffers et al., 1991), konnten andere Autoren diesen Effekt nicht bestätigen (Pfefferbaum et al., 1983; Pfefferbaum et al., 1985; Smulders et al., 1995; Christensen et al., 1996).

Bei der konzeptuellen Manipulation der Aufgabenschwierigkeit werden höhere kognitive Prozesse wie z.B. visuelle Suche oder Gedächtnisprozesse experimentell manipuliert. Das am häufigsten verwendete Paradigma ist die Sternberg-Aufgabe. In der ursprünglichen Variante dieser Aufgabe wurden zufällig eine bis sechs Zahlen (Enkodierungsphase) nacheinander dargeboten (Sternberg, 1966). Nach einem Intervall von 2 Sekunden (Behaltephase) wurde eine Testzahl (Abrufphase) präsentiert. Die Aufgabe der Versuchspersonen war, sich die Zahlen, welche in der Enkodierungsphase präsentiert wurden, zu merken und bei der Präsentation der Testzahl zu entscheiden, ob sie mit einer der gemerkten Zahlen übereinstimmt oder nicht. Dabei wurde die Anzahl der zu merkenden Zahlen variiert (Gedächtnislast). Die

P3b wurde üblicherweise bei der Präsentation des Testreizes gemessen. Die Mehrheit der Studien zeigte, dass mit steigender Gedächtnislast die P3b-Amplitude abfiel (Brookhuis et al., 1981; Okita et al., 1985; Kramer et al., 1986; Looren de Jong et al., 1988; Wijers et al., 1989a; Wijers et al., 1989b; Mecklinger et al., 1992; Gevins et al., 1996; Kotchoubey et al., 1996; Lorist et al., 1996; McEvoy et al., 1998).

Eine konzeptuelle Manipulation in einer typischen Doppelaufgabe-Studie besteht aus einer klassischen Oddball-Aufgabe, die gleichzeitig mit einer anderen Aufgabe (sog. primäre Aufgabe) dargeboten wird. Dabei wird untersucht, in wie weit die Schwierigkeitsvariation der primären Aufgabe einen Effekt auf die Oddballaufgabe ausübt. Das Ergebnis der Doppelaufgabe-Studien war, dass die Amplitude der Zielreiz-P3b umso geringer ausfiel, je fordernder die primäre Aufgabe war (Isreal et al., 1980; Kramer et al., 1983; Kramer et al., 1987). Besonders interessant sind die Ergebnisse von Doppelaufgabe-Studien, in denen eine Messung der P3b auch als Reaktion auf die Reize der primären Aufgabe erfolgte. So konnten z.B. Wickens et al. (1983) und Sirevaag et al. (1989) zeigen, dass ein Anstieg der Schwierigkeit der primären Aufgabe zu einem Anstieg der P3b-Amplitude in dieser Aufgabe und zu einem Abfall der P3b in der sekundären Oddballaufgabe führte.

Während die Ergebnisse zur Aufgabenrelevanz und Reizwahrscheinlichkeit ein homogenes Bild darboten, dergestalt, dass ein Anstieg der Aufgabenrelevanz oder eine Reduktion der Reizwahrscheinlichkeit einen Anstieg in P3b-Amplitude nach sich zog, waren die Ergebnisse zur Aufgabenschwierigkeit zum Teil inkonsistent: Während die perzeptuelle Manipulation widersprüchliche Ergebnisse lieferte, zeigte die Studien mit konzeptueller Manipulation tendenziell eine P3b-Reduktion mit schwierigeren Aufgabenbedingungen.



### 2.5.2 Die Neuheits-P3/P3a

Zehn Jahre nach der Entdeckung der P300 durch Sutton und Mitarbeiter (1965) stellten Courchesne et al. (1975) und Squires et al. (1975) zwei wegweisende Untersuchungen vor, die die Sichtweise auf die P300 verändert haben. Galt die P300 bis dahin als eine monolithische Komponente, mit identischer Oberflächenverteilung (parietales Maximum) und gleicher funktioneller Bedeutung, zeigten Courchesne et al. (1975) und Squires et al. (1975) unabhängig voneinander, dass auch abweichende aber aufgabenirrelevante Reize eine P300 erzeugen, die sich signifikant von der parietalen P300 unterschied.

In der Studie von Squires et al. (1975) wurde den Probanden eine aktive und passive Variante des akustischen Oddballparadigmas präsentiert. In der passiven Bedingung (Lesen eines Buches bei gleichzeitiger akustischer Reizpräsentation), stellten Squires und Kollegen fest, dass die seltenen Töne eine P300 mit einem fronto-zentralen Maximum hervorriefen. Sie kennzeichneten diese P300-Komponente als P3a, um sie von der klassischen „Suttonischen“ P300 zu unterscheiden, die sie dann als P3b bezeichneten. Die P3a unterschied sich von der P3b nicht nur in der Topographie, sondern zeigte eine niedrigere Amplitude und eine kürzere Latenz. Courchesne et al. (1975) konnten in ihrer Untersuchung auch eine P300 erzeugen, die Ähnlichkeiten mit der P3a aufwies. In ihrem Experiment wurde das Oddball-Experiment dahingehend erweitert, dass zusätzlich zu den Standard- und Zielreizen eine dritte, jedoch *aufgabenirrelevante* Reizklasse eingeführt wurde. Diese seltenen irrelevanten Reize stellten komplexe, schwierig zu benennende, visuelle Muster dar (sog. Neuheitsreize), während die Ziel- und Standardreize einfache Buchstaben oder Zahlen waren. Die Auftretenswahrscheinlichkeit der Neuheitsreize entsprach der der Zielreize. Courchesne et al. (1975) stellten fest, dass die komplexen Neuheitsreize eine der P3a ähnliche Komponente mit einer frontalen Oberflächenverteilung hervorriefen, die aber in ihrer Amplitude weitgehend der klassischen P300 glich. In Folge bezeichneten die

Autoren diese Komponente als Neuheits-P3, während die den Zielreizen folgende parietale Komponente weiterhin als P300 bezeichnet wurde.

Die Darstellung der Studienergebnisse ist dadurch erschwert, dass viele Studien keine einheitliche Terminologie der unterschiedlichen P300-Komponenten verwendeten. So wurden häufig unabhängig von dem angewandten Paradigma (passiv oder aktiv) sowohl die Bezeichnung P3a oder Neuheits-P3 gewählt.

In wie weit es sich tatsächlich bei der P3a und der Neuheits-P3 um die gleiche Komponente handelt, die darüber hinaus klar von der klassischen Sutttonschen P300 trennbar ist, zeigte erstmals die Untersuchung von Spencer et al. (2001). In dieser Studie wurden die Bedingungen der Studien von Courchesne et al. (1975) und Squires et al. (1975) repliziert und zusätzlich mit der klassischen Variante eines aktiven Oddball-Experiments am gleichen Probandenkollektiv getestet. Die Trennung der P300-Subkomponenten wurde mit Hilfe der multivariaten Analysemethoden überprüft. Dabei griffen Spencer und Kollegen (2001) auf die Kombination von räumlicher und zeitlicher PCA zurück. Darüber hinaus wurden die EEG-Messungen mit einer dichten Elektrodenanordnung von 129 Elektroden durchgeführt, was im Vergleich zu den früheren EKP-Studien erstmals eine reliable Einbeziehung topographischer Information ermöglichte. Die statistische Analyse ergab, dass (1) die P3a und die Neuheits-P3 ähnliche Oberflächentopographien erzeugten. (2) Die seltenen Reize in der aktiven Bedingung riefen sowohl eine P3b als auch eine Neuheits-P3/P3a hervor, wobei die erste Komponente besonders stark bei den Zielreizen und die zweite bei den Neuheitsreizen ausgeprägt war; (3) die seltenen Reize in der passiven Bedingung riefen eine kleine Neuheits-P3/P3a und eine kleine P3b hervor; (4) die Ziel- und Neuheitsreize riefen neben den beiden P300-Subkomponenten auch eine „slow wave“-Aktivität (SW) mit zwei distinkten SW-Komponenten hervor: negativ-frontale SW und positiv-posteriore SW.

### **2.5.2.1 Determinanten der Neuheits-P3/P3a**

Eine der am häufigsten untersuchten Determinanten der Neuheits-P3/P3a ist der Neuheitsaspekt der sie erzeugenden Reize. In mehreren Studien konnten Friedman und Kollegen zeigen, dass die Amplitude der Neuheits-P3/P3a nach wiederholter Darbietung der Neuheitsreize reduziert war (Friedman und Simpson, 1994; Cycowicz et al., 1996; Cycowicz und Friedman, 1997). Im Vergleich dazu war die P3b Komponente davon unbeeinflusst.

Aus der klassischen Untersuchung von Courchesne et al. (1975) und den oben genannten zogen viele Forscher die Schlussfolgerung, dass der Neuheitscharakter der seltenen, aufgabenirrelevanten Reize eine zentrale Rolle für die Generierung der Neuheits-P3/P3a spielt. Im Gegensatz dazu verwendeten Polich und Kollegen in einer Serie von Experimenten anstatt komplexer Neuheitsreize, immer gleiche und einfache Distraktoren, wie z.B. einen Sinuston oder eine einfache geometrische Figur (Comerchero und Polich, 1998, 1999; Polich und Comerchero, 2003). Der experimentelle Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die physikalische Eigenschaft innerhalb der drei Reizkategorien (Ziel-, Standard-, Distraktor) relativ konstant gehalten wird. Zusätzlich variierten die Autoren die Schwierigkeit der Zielreiz/Standardreiz-Diskriminierung. Die Autoren stellten fest, dass anders als bei Courchesne et al. (1975) auch einfache Distraktoren eine Neuheits-P3/P3a erzeugen können. Dabei war die Amplitude der P3a besonders stark ausgeprägt, wenn die eigentliche Diskriminierungsaufgabe, d.h. das Erkennen des Zielreizes in der Sequenz von Standardreizen, schwierig war. Die Autoren zogen die Bezeichnung P3a der Neuheits-P3 vor, da die Distraktoren keinen Neuheitsaspekt beinhalteten. Polich und Kollegen (Comerchero und Polich, 1998, 1999; Polich und Comerchero, 2003) schlussfolgerten, dass die Entstehung der P3a nicht von der Reizeigenschaft des aufgabenirrelevanten Distraktors abhängig ist, sondern vielmehr vom Aufgabenkontext, in dem er erscheint.

Einen Schritt weiter gingen Goldstein et al. (2002), indem sie direkt den Einfluss der Kontextabhängigkeit mit dem des physikalischen Neuheitsaspekts verglichen. Dabei replizierten die Autoren die experimentellen Bedingungen der Studie von Polich und Kollegen und erweiterten sie um die Bedingung der Studie von Courchesne et al. (1975), die komplexe Neuheitsreize enthielt. Die methodische Vorgehensweise war identisch mit der oben zitierten Studie von Spencer et al. (2001). Goldstein et al. (2002) konnten bestätigen, dass generell seltene Reize eine Neuheits-P3/P3a *und* eine P3b hervorrufen (Spencer et al., 2001). Die Autoren fanden auch in Übereinstimmung mit Polich und Kollegen, dass einfache Distraktoren in einer schwierigen Zielreiz/Standardreiz-Diskriminierungsbedingung eine Neuheits-P3/P3a erzeugen, die mit der Neuheits-P3/P3a identisch war, wenn komplexe Neuheitsreize verwendet wurden. Die Autoren bestätigten die Schlussfolgerungen von Polich und Kollegen, dass nicht die physikalische Reizcharakteristik an sich, sondern vielmehr deren Salienz im Kontext einer Reizsequenz für das Ausmaß der Neuheits-P3/P3a-Amplitude verantwortlich ist. Bezüglich der Determinanten der Neuheits-P3/P3a fassten Goldstein et al. (2002) zusammen, dass ein Ereignis/Reiz dann eine Neuheits-P3/P3a-Komponente hervorruft, wenn es (1) von den Reizen (oder deren physikalischer Qualität) abweicht, die für die Aufgabe relevant sind, (2) irrelevant für die Aufgabe ist und (3) eine niedrige Erscheinungswahrscheinlichkeit besitzt.

Ob die physikalischen Reizeigenschaften unabhängig vom Aufgabenkontext einen Einfluss auf die Neuheits-P3/P3a ausüben können, wurde in einer Studie von Gaeta et al. (2003) untersucht. Dabei variierten die Autoren systematisch die Reizeigenschaften aller Reizklassen (Distraktor, Zielreiz und Standardreiz). Die Autoren stellten fest, dass alle Reize eine Neuheits-P3/P3a *und* eine P3b hervorrufen können. Das Ausmaß der Neuheits-P3/P3a steht dabei in direkter Beziehung zu der Größe der kontextuellen Salienz der physikalischen Eigenschaft zwischen den seltenen Reizen und den häufigen Standards, unabhängig davon, ob es sich bei den seltenen Reizen um aufgabenrelevante (Zielreize) oder -irrelevante (Distraktoren) Reize handelte. Der

posteriore Aspekt (P3b) dagegen hängt von der Aufgabenrelevanz der Reize ab. Alle Reize rufen eine spätere posteriore Komponente hervor, deren Amplitude größer für die Zielreize und unabhängig von der physikalischen Eigenschaft der Reize ist. Bezüglich der Determinanten für die Neuheits-P3/P3a bestätigten die Autoren die Schlussfolgerungen von Goldstein et al. (2002), dass die Salienz im Kontext der Reizserie den entscheidenden Faktor für das Ausmaß der Neuheits-P3/P3a bildet. Die Ergebnisse von Gaeta et al. (2003) betonen aber, dass eine ausgeprägte Neuheits-P3/P3a auch von Zielreizen hervorgerufen werden kann. Dies erweiterte die bisherigen Annahmen, dass die Neuheits-P3/P3a nur mit aufgaben-irrelevanten Reizen assoziiert ist.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass neben der klassischen P3b Komponente, die ein parietales Aktivitätsmaximum zeigt, eine weitere von ihr distinkte Komponente beobachtet werden kann. Diese wird üblicherweise als Neuheits-P3 oder P3a bezeichnet und weist ein fronto-zentrales Maximum auf (siehe auch Abb. 2).

Auf der Grundlage der Studienergebnisse von Spencer et al. (2001) und Goldstein et al. (2002), die zeigen konnten, dass die Neuheits-P3 und P3a gleiche topographische Komponenten darstellen, wird aus Einfachheitsgründen im Folgenden die Bezeichnung „P3a“ von Squires et al. (1975) gewählt. Sie ist der von Courchesne et al. (1975) vorzuziehen, da sie die beobachtete Terminologie bei der Kennzeichnung von EKP-Komponenten unterstreicht.

### **2.5.3 Funktionelle Bedeutung der P300**

#### **2.5.3.1 Kognitive Modelle der P3b**

##### *„Kontextaktualisierungs“-Theorie von Donchin und Coles*

Die vermutlich bekannteste und am meisten verbreitete kognitive Interpretation der P3b wird in der sog. „Kontextaktualisierung“-Theorie („context updating“) von Donchin und Coles (1988) beschrieben. Die Autoren gehen davon aus, dass jede Person eine Repräsentation seiner Umwelt aufbaut. Diese Repräsentation, auch kognitives Modell genannt, hat zum Ziel, die eintreffenden Informationen zu evaluieren und passende Reaktionen auszusuchen. Des Weiteren gehen die Autoren von einem Mechanismus zur Aktualisierung der Umweltrepräsentation aus. Das heißt, wenn sich die Umwelt verändert, ist es notwendig, die vorhandene Umweltrepräsentation (im Arbeitsgedächtnis) zu erneuern. Ohne den ständigen Aktualisierungsprozess würde das Modell seine eigentliche Funktion, d.h. die Repräsentation der sich ständig verändernden Umwelt, nicht erfüllen können. Neue Reize oder unwahrscheinliche Ereignisse müssen in das Umweltmodell integriert werden, z.B. indem die Auftretenswahrscheinlichkeit für Ereignisse korrigiert wird oder indem die Wichtigkeit der Ereignisse für die Beibehaltung des Modells überprüft wird. Donchin und Coles (1988) nehmen an, dass die P3b den Prozess zur Aktualisierung des Umweltmodells im Arbeitsgedächtnis reflektiert. Sie spezifizieren weiterhin Faktoren, die einen Einfluss auf diesen Prozess ausüben. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Relevanz der Umweltveränderung, das bedeutet, dass nicht alle unwahrscheinlichen Ereignisse zu einer Erneuerung des Umweltmodells führen müssen, sondern nur diejenigen, die zentral für die Aufgabenbearbeitung sind. Für die P3b nehmen die Autoren an, dass die P3b-Amplitude desto größer ist, je größer eine Veränderung des Umweltmodells ausfällt. Die Aufrechterhaltung der Umweltrepräsentation wurde weiterhin als ein wichtiger Prozess für die Konsolidierung von neuen Gedächtnisinhalten angesehen.

Eine häufig geäußerte Kritik an der Kontextaktualisierungs-Theorie von Donchin und Coles (1988) ist, dass die Autoren unpräzise Aussagen über die involvierten kognitiven Prozesse machten wie z.B. „Aktualisierung des Umweltmodells“. Weiterhin wurde bis heute keine klare empirische Evidenz präsentiert, die einen Zusammenhang zwischen der P3b-Amplitude und der Stärke der Gedächtniskonsolidierung und/oder Enkodierungsstränge, oder eine kausale Relation zu nachfolgender Gedächtnisperformanz anzeigen würde (Kok, 2001).

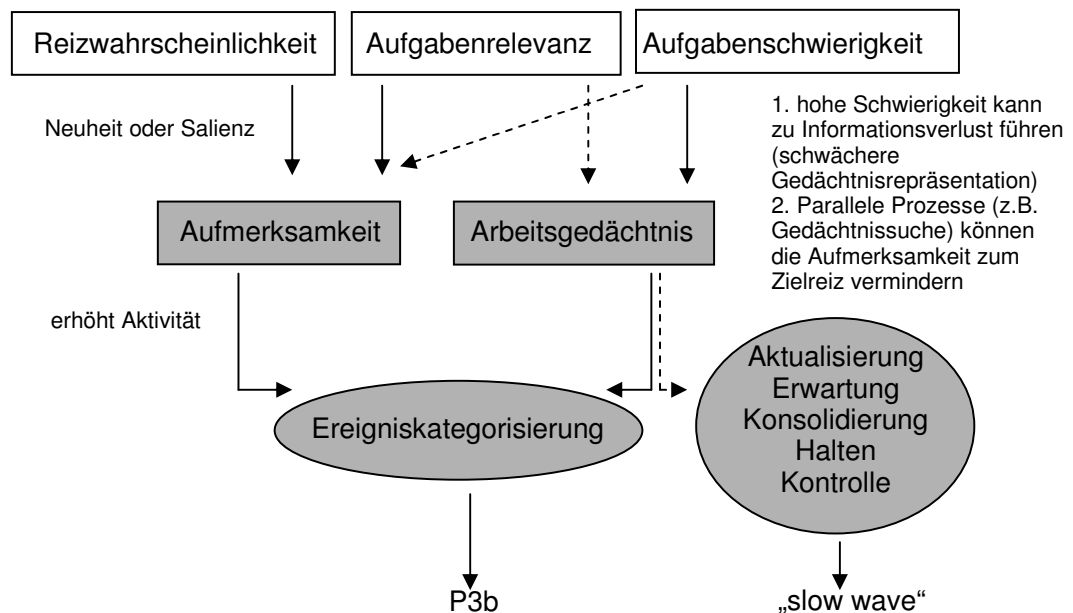
Das grundlegende Problem der Kontextaktualisierung-Theorie ist jedoch, dass die P3b-Komponente als eine monolithische Komponente betrachtet wird. Dies beinhaltet, dass die P3b als ein neuronales Korrelat eines spezifischen kognitiven Prozesses, nämlich der Kontextaktualisierung betrachtet wird. Daraus folgt, dass eine Veränderung in der P3b-Amplitude einzig der Stärke dieses Prozesses zuzuordnen ist. Wie im Folgenden genauer dargestellt, stellt jedoch die auf der Kopfoberfläche gemessene P3b-Komponente keine einheitliche Komponente dar, sondern kann in weitere Subkomponenten unterteilt werden. Eine experimentelle Manipulation der P3b kann somit nicht einwandfrei mit der Stärke des Kontextaktualisierungsprozesses gleichgesetzt werden.

#### *„Das integrative Modell“ von Kok*

Insbesondere in Bezug auf die Ergebnisse zu der Amplitude der P3b wies Kok (2001) auf eine grundlegende Problematik der Kontextaktualisierung-Theorie als auch anderer kognitiver Interpretationen der P3b hin. Die meisten kognitiven Modelle der EKP-Komponenten berufen sich implizit oder explizit auf das sog. Ressourcenmodell (Wickens, 1980). Das Ressourcenmodell geht davon aus, dass eine steigende EKP-Amplitude eine erhöhte Verarbeitungsintensität eines bestimmten kognitiven Prozesses anzeigt. Davon ausgehend würde man erwarten, dass eine verstärkte Beanspruchung bestimmter Ressourcen, moduliert z.B. durch eine erhöhte Gedächtnislast, zu einer Steigerung der Prozessintensität und folglich zu einer erhöhten P3b-Amplitude führen

sollte. Die Studien zur Schwierigkeitsmanipulation zeigen häufig den umgekehrten Effekt. So führt z.B. eine Erhöhung der Gedächtnislast zu einer Reduzierung der P3b-Amplitude (Brookhuis et al., 1981; Okita et al., 1985; Kramer et al., 1986; Looren de Jong et al., 1988; Wijers et al., 1989a; Wijers et al., 1989b; Mecklinger et al., 1992; Gevins et al., 1996; Kotchoubey et al., 1996; Lorist et al., 1996; McEvoy et al., 1998).

Mit dem Ziel einer theoretischen Integration der bis dato veröffentlichten Ergebnisse zu den P3b-Amplitudeeffekten präsentierte Kok (2001) ein vereinfachendes Modell der der P3b zugrunde liegenden kognitiven Prozesse (Abb. 3).



*Abbildung 3.* Vereinfachtes Modell zur Beschreibung der wesentlichen Faktoren (weiße Boxen) und der ihnen zugrunde liegenden Mechanismen (graue Boxen), die Einfluss auf die Amplitude der P3b nehmen (nach Kok; 2001). Ereigniskategorisierung bezeichnet den Prozess, in dem der externe Stimulus und die innere Repräsentation desselben miteinander verglichen werden. Dieser Prozess wird durch die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis beeinflusst. Eine geringe Reizwahrscheinlichkeit und die Aufgabenrelevanz verstärken die Aktivierung von neuronalen Verbindungen, die mit der Ereigniskategorisierung assoziiert sind und führen daher zu größeren Amplituden. Eine hohe Schwierigkeit wirkt dem entgegen und bewirkt eine Verkleinerung der Amplitude.



Nach Kok (2001) reflektiert die P3b-Amplitude die kognitive Kapazität, die in die Kategorisierung von aufgabenrelevanten Ereignissen („event categorization“) investiert wird. Dieser Prozess wird durch ein Zusammenspiel von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis kontrolliert. Die Kategorisierung bezeichnet den Prozess, in dem der externe Reiz und die innere Repräsentation desselben miteinander verglichen werden. Die Aufmerksamkeitsprozesse modulierten die Aktivierungsstärke der Ereigniskategorisierung. So verstärken passive Orientierungsprozesse und eine kontrollierte Aufmerksamkeitsfokussierung, die durch die Seltenheit der Reize bzw. die Aufgabenrelevanz manipuliert werden können, den Kategorisierungsprozess, der sich wiederum in einer erhöhten P3b-Amplitude widerspiegelt. Während die Aufmerksamkeitsprozesse auf die Kategorisierung modulierend einwirken, ist sie direkt von den Arbeitsgedächtnisprozessen wie z.B. der Gedächtnissuche abhängig. Kok nimmt an, dass die eher anhaltenden Arbeitsgedächtnisprozesse ein anderes neuronales Substrat aktivieren als der distinkte Kategorisierungsprozess („stimmt überein“ oder „stimmt nicht überein“). Das neuronale Substrat des Kategorisierungsprozesses vermutet Kok (2001) in den inferior temporalen Arealen. Die Arbeitsgedächtnisprozesse rekrutieren dagegen ein weit verstreutes neuronales Netzwerk, das in frontalen und parietalen Arealen lokalisiert ist. Die Aktivität dieses Netzwerks wird durch die negative „slow wave“-EKP-Komponente reflektiert. Die anhaltende Aktivität dieses Netzwerkes geht der Kategorisierung voraus oder operiert parallel dazu. Die Reduktion der P3b-Amplitude ist dadurch zu erklären, dass bei erhöhter Schwierigkeitsmanipulation (erhöhte Arbeitsgedächtnislast) die zu kategorisierenden Inhalte eine schwächere Repräsentation haben und somit zu einer niedrigeren P3b-Amplitude führen. Andererseits können aber auch vermehrte Arbeitsgedächtnisprozesse die Kapazität, die dem eigentlichen Kategorisierungsprozess zukommen würde, reduzieren.

Gegenüber Donchin und Coles (1988) lieferte Kok (2001) eine wichtige Erweiterung der kognitiven Theorie zu der P3b-Komponente. Er bezog mehrere, sich zum Teil

zeitlich überlappende, kognitive Prozesse ein. Diesen Prozessen liegen unterschiedliche neuronale Korrelate zugrunde, deren Aktivität sich in distinkten EKP-Komponenten manifestieren.

Die Evidenz für das Vorhandensein von zwei distinkten EKP-Komponenten, die in dem Zeitbereich der klassischen P3b erscheinen (eigentliche P3b und „slow wave“-Komponente), wurde in den Studien von Kramer et al. (1986) und Mecklinger et al. (1992) präsentiert. Die Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Rösler (1997) dagegen wiesen insbesondere auf die Bedeutung der „slow wave“-Aktivität bei der Untersuchung von Arbeitsgedächtnisprozessen hin. Die Ergebnisse der Studien zur Trennung der P3b von der „slow wave“-Aktivität sind jedoch mit großer Vorsicht zu interpretieren, da die EEG-Messungen mit einer sehr begrenzten Elektrodenanzahl erfolgten, was eine reliable Trennung der überlappenden Komponenten erheblich erschwert.

### **2.5.3.2 Kognitive Modelle der P3a**

Eine häufig zitierte Sichtweise ist, dass die P3a einen Inhibierungsprozess reflektiert (Escera et al., 2000; Bruin et al., 2001; Barcelo et al., 2002). Dabei geht man davon aus, dass beide seltenen Reizklassen, d.h. die aufgabenirrelevanten Distraktoren/Neuheitsreize und die aufgabenrelevanten Zielreize, eine Verhaltensreaktion bahnen. Erst eine nachfolgende Analyse ergibt, ob eine Reaktion verlangt wird oder nicht. Handelt es sich um aufgabenirrelevante Distraktoren, muss der bereits gestartete Reaktionsprozess inhibiert werden. Diese Erklärung widerspricht jedoch den Befunden von Jeon und Polich (2001). Die Autoren verglichen eine aktive mit einer passiven Version des 3-Stimulus-Oddball-Paradigmas und stellten fest, dass in beiden Bedingungen die Distraktoren eine P3a hervorriefen, die in ihrer Amplitude, Latenz und Topographie vergleichbar ausfiel. Nach der Inhibitionstheorie würde man jedoch in der passiven Bedingung, die keine Reaktionsprozesse bahnt, keine P3a

erwarten. Für eine Bestätigung der Inhibitionstheorie fehlt es darüber hinaus an Untersuchungen, die einen Reaktionskonflikt hergestellt haben und entsprechende P3a-Effekte nachweisen konnten.

Die am häufigsten genannte kognitive Interpretation ist, dass die P3a eine unwillkürliche Orientierungsreaktion reflektiert, die durch die Präsentation von neuen und unerwarteten Ereignissen hervorgerufen wird (Friedman et al., 2001). Diese Sichtweise beinhaltet, dass die stark abweichenden Neuheitsreize automatisch die Aufmerksamkeit auf sich ziehen, um deren Bedeutung für das Verhalten zu überprüfen. Studien, die eine Habituation der P3a-Amplitude bei wiederholter Darbietung der Neuheitsreize zeigten, unterstützen diese Annahme (Friedman und Simpson, 1994; Cycowicz et al., 1996; Cycowicz und Friedman, 1997). Polich und Kollegen konnten jedoch zeigen (siehe oben), dass physikalisch einfache und einförmige Reize ebenfalls eine P3a erzeugen können. Somit scheint der Neuheitsaspekt der Reize an sich keine unbedingte Voraussetzung für die P3a zu sein. Vielmehr, wie bereits dargestellt, ist die Salienz der Reize im Kontext der zu bearbeitenden Aufgabe der entscheidende Faktor. Die Befunde von Gaeta (2003) wiesen darauf hin, dass auch Zielreize, die bereits im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, unter der Bedingung der Kontextsalienz eine P3a erzeugen können.

Eine dritte kognitive Interpretation der P3a geht von einem Aufmerksamkeitsselektionsprozess aus, der durch die aufgabenirrelevanten Distraktoren angestoßen wird. Nicht zuletzt die neueren fMRT-Untersuchungen zeigen, dass man grundsätzlich zwischen zwei Aufmerksamkeitssystemen unterscheiden muss. Das erste System steuert eine unwillkürliche Orientierungsreaktion, während das zweite System für kontrollierte Aufmerksamkeitsselektionsprozesse verantwortlich ist (Corbetta und Shulman, 2002). Im Kontrast zu einer Orientierungsreaktion, die bestimmte Ereignisse automatisch in den Fokus der Aufmerksamkeit rückt, befinden sich bei kontrollierten Selektionsprozessen bereits alle Reize im Fokus der Aufmerksamkeit. Die

kontrollierten Selektionsprozesse dienen vielmehr der Lösung von wettstreitenden Tendenzen.

Die Interpretation der P3a als neuronales Korrelat des Aufmerksamkeitsselektionsprozesses kann mit den Befunden von Comerchero und Polich (1998, 1999) sowie Polich und Comerchero (2003) in Verbindung gebracht werden. Die Autoren konnten insbesondere in einer stark aufmerksamkeitsfordernden Diskriminationsaufgabe eine ausgeprägte P3a beobachten, die von physikalisch einfachen Distraktorreizen hervorgerufen wurde.

Kritisch anzumerken ist, dass alle vorgestellten kognitiven Interpretationen der P3a nur plausible post-hoc Erklärungen darstellen. Es fehlt an objektiven und unabhängigen Messungen der beschriebenen Prozesse (Orientierungsreaktion, Aufmerksamkeitsselektion, Inhibition), die jedoch teilweise schwer experimentell zu realisieren sind.

#### **2.5.4 Weitere P300-Subkomponenten**

Die Einteilung in P3a und P3b als zwei separate Subkomponenten der P300 wird von den meisten Forschern anerkannt. Es herrscht auch die allgemeine Übereinstimmung, dass insbesondere die P3b kein einheitliches Hirnpotential repräsentiert, sondern vielmehr eine Summierung der zeitlich und räumlich sich überlappenden Aktivitäten vieler weit verstreuter Hirnregionen ist. Erste Hinweise, dass die klassische P3b in weitere Subkomponenten unterteilt werden muss, wurden bereits in Studien zur P3b-Amplitudenreduktion (Kramer et al., 1986; Mecklinger et al., 1992) präsentiert und im Rahmen des integrativen Modells von Kok (2001) diskutiert (siehe Abschnitt „Kognitive Interpretation der P3b“). Weitere Evidenz für die Differenzierung der P3b findet sich in Studien, welche die Latenzeigenschaften der P3b fokussierten und in Studien, die eine

multivariate Zerlegung des Oberflächensignals (siehe Kapitel „Lokalisierung der Quellen“) durchgeführt haben.

Der Fokus der Untersuchung zu der P3b-Amplitudenlatenz betraf die Frage nach ihrem Verhältnis zu den Reaktionszeiten. Gerade im Kontext der Fragestellung bezüglich der mentalen Chronometrie spielten die Studien zur der P3b-Latenz eine zentrale Rolle. Die früheren Untersuchungen fanden vorwiegend einheitlich, dass mit steigender perzeptueller Schwierigkeit die P3b-Latenz verlängert war (Courchesne et al., 1977; Kutas et al., 1977). Einige Studien, die mit konzeptuellen Aufgabenmanipulationen arbeiteten, zeigten vergleichbare Effekte (McCarthy und Donchin, 1981; Magliero et al., 1984; Smid et al., 1992; Smulders et al., 1995). Die Ergebnisse dieser Studien legen die Schlussfolgerung nahe, dass die P3b-Latenz die Dauer der Reizevaluation anzeigt (Donchin und Coles, 1988), d.h. die P3b reflektiert Prozesse, die *vor* der eigentlichen Reaktionsvorbereitung und -ausführung stattfinden. Die oben vorgestellten Theorien zu der kognitiven Interpretation der P3b basieren auf dieser grundlegenden Annahme.

In einer Metaanalyse der Studien zur P3b-Latenz fand Verleger (1997), dass bei einer perzeptuellen Aufgabenmanipulation die P3b-Latenz mit den Reaktionszeiten positiv korreliert. Bei Aufgaben, die eine konzeptuelle Manipulation durchführten, fielen die Befunde uneinheitlich aus. In einer detaillierten Analyse der Sternbergexperimente stellte Verleger fest, dass die P3b-Latenz nur dann mit der Aufgabenschwierigkeit korrelierte, wenn die Reaktionszeiten insgesamt kurz waren. Waren sie dagegen lang, war die P3b-Latenz kaum beeinflusst. Mehr noch, Studien, die insgesamt lange Reaktionszeiten hervorriefen, zeigten häufig einen zweigipfeligen Verlauf der P3b. Verleger (1997) folgerte, dass die P3b-Latenz keinen sensiblen Index für die Trennung zwischen reizbezogenen und reaktionsbezogenen Prozessen darstellt. Insbesondere bei Aufgaben mit insgesamt langen Reaktionszeiten fällt ihre Sensibilität stark ab. Auf der Grundlage seiner Metaanalyse schlug Verleger (1997) vor, dass die P3b in mindestens zwei distinkte Subkomponenten unterteilt werden müsse, die sich jedoch,

je nach Aufgabensituation, überlappen könnten. Bei der Charakterisierung der beteiligten Komponenten greift Verleger auf die Terminologie von Falkenstein und Kollegen zurück (Hohnsbein et al., 1991; Falkenstein et al., 1993, 1994; Hohnsbein et al., 1995). Sie differenzierten zwischen der sog. P-SR („positive component in simple reaction“), die in einfachen Reaktionsaufgaben der P3b entspricht, und der P-CR („positive component in choice reaction“), die in Mehrfachwahlreaktionsaufgaben der P-SR folgt. Die Autoren stellten fest, dass die P-SR unabhängig von den Reaktionszeiten, aber abhängig von der Sinnesmodalität (akustisch und visuell) war. Die P-CR variierte dagegen mit den Reaktionszeiten, war aber unabhängig von der Sinnesmodalität. Verleger (1997) schlug deshalb vor, dass die erste P-SR-Komponente reizbezogene Verarbeitungsprozesse widerspiegelt, während die P-CR-Komponente reaktionsbezogene Auswahlprozesse reflektiert. Mit dem Rückgriff auf die konzeptuellen Arbeiten von Frith und Done (Frith und Done, 1986) schlug Verleger zwei Verarbeitungsrouten vor: eine direkte und eine langsame. Die langsame Route beinhaltet folgendes Verarbeitungsschema: 1) Reiz wird verarbeitet, 2) Reaktion wird ausgewählt und 3) die Reaktion wird ausgeführt. Diese Route wird in komplexen Aufgaben oder in Aufgaben mit niedriger Reiz-Reaktion-Kompatibilität beschränkt. In diesem Fall sind auch zwei Komponenten der P3b (P-SR und P-CR) beobachtbar. In der sog. direkten Route dagegen sind keine Reaktionsselektionsprozesse notwendig. Eine feste Reiz-Reaktionsassoziation mit kurzen Reaktionszeiten und einer einfachen P3b-Gipfelstruktur liegen vor.

Einen anderen Ansatz bei der Differenzierung zwischen distinkten Komponenten, die in dem Zeitbereich der P3b fallen, verfolgen Studien, die eine PCA- oder ICA-basierte zeitlich-räumliche Zerlegung des Oberflächensignals vornahmen. Mit Hilfe der PCA zeigten die bereits erwähnten Studien von Kramer et al. (1986) und Mecklinger et al. (1992), dass die P3b in zwei distinkte Komponenten unterteilt werden kann. In wie weit die Falkensteinsche P-CR und „slow wave“-Komponente nach Kok (2001) gleiche oder

unterschiedliche EKP-Komponenten darstellen, die darüber hinaus klar von der klassischen P3b trennbar sind, ist jedoch noch unklar.

Mit Hilfe der ICA und einer einfachen visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsaufgabe konnte Makeig et al. (1999) die P3b in mehrere statistisch unabhängige Komponenten zerlegen. Die Autoren fanden drei P3b-Komponenten, die sie als P3f (*fast*), eigentliche P3b und Pmp (*postmotor potential*) bezeichneten. Die P3f zeigte eine fronto-parietale Oberflächenverteilung mit einem Beginn bei ca. 140 ms nach der Reizpräsentation und gipfelte mit dem Einsatz der motorischen Antwort. Ausgehend von der Oberflächentopographie mutmaßten die Autoren, dass die P3f mit räumlichen Orientierungsprozessen zusammenhänge. Die ICA-basierte P3b Komponente wurde der klassischen P3b Komponente gleichgesetzt. Die Pmp gipfelte ca. 200 ms nach dem Tastendruck und wies eine umgekehrte Polarität in der Nähe des zentralen Sulcus auf.

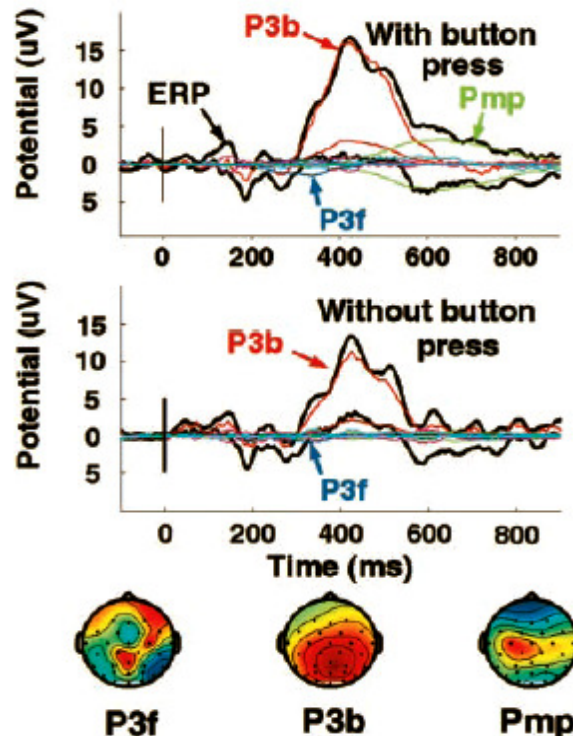


Abbildung 4. ICA-Komponentenzeitverläufe (P3f, P3b und Pmp) in den Zielreizbedingungen mit und ohne Tastendruck („with button press“ bzw. „without button press“) sowie deren topographische Oberflächenkarten nach Makeig et al. (1999).

Wichtig zu betonen ist, dass die ICA, wie die PCA, explorative Analysemethoden darstellen. Die relativ geringe Elektrodenanzahl (31) als auch das verwendete Paradigma limitieren weiterhin die Generalisierbarkeit und Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse mit anderen Studien.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die P300 in verschiedenen experimentellen Bedingungen erzeugt werden kann, sich jedoch in ihrer Topographie und dem Wellenverlauf unterscheiden kann. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die P300 kein einheitliches Phänomen ist. Über die genaue Anzahl der Subkomponenten und ihre funktionale Bedeutung herrscht jedoch Uneinigkeit. Während die früheren Theorien von einer monolithischen Komponente ausgehen (Donchin und Coles, 1988), weisen neuere Ansätze auf die Notwendigkeit einer Unterteilung der P300 in weitere Subkomponenten hin (Verleger, 1997; Kok, 2001). Nicht zuletzt durch die Einführung von EEG-Messungen mit dichten Elektrodenanordnungen, die eine Berücksichtigung der topographischen Information ermöglichte, hat sich eine Trennung der P300 in die P3a und P3b, zwei funktional distinkte Komponenten, als sinnvoll erwiesen (Friedman et al., 2001). Eine weitere Unterteilung der parietalen P3b ist jedoch bis heute nicht endgültig gelöst. Dies liegt vor allem an den bisherigen methodischen Ansätzen, die entweder mit Hilfe der Gipfelamplitudenbestimmung oder einer multivariaten Varianzzerlegung des Oberflächensignals arbeiten. Beide Ansätze sind jedoch durch die zeitlich und räumlich sich stark überlappenden Oberflächensignale limitiert, was die kognitive Interpretation der einzelnen P300-Komponenten erheblich einschränkt.



## **2.6 Lokalisation der P300-Quellen**

Die direkteste Methode die Komponenten und die ihnen zugrunde liegenden kognitiven Prozesse zu bestimmen (oder zu unterteilen), ist über die Lokalisierung ihrer Quellenaktivität. Evidenz über die Generatoren der P300 wurde in Läsionsstudien, Studien mit intrakraniellen Ableitungen, Quellenanalyse, fMRT und Studien, die eine Kombination der EEG und fMRT-Methode beinhalten, erzielt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studien, eingeteilt nach ihrem methodischen Zugang, vorgestellt und kritisch beurteilt.

### **2.6.1 Hirnschädigungsstudien und Studien mit intrakraniellen Ableitungen**

Den wahrscheinlich direktesten Zugang zu den Generatoren der P300 liefern die Hirnschädigungsstudien und Studien mit intrakranieller EEG-Ableitung (iEEG). Die Hirnschädigungsstudien wurden vorwiegend mit Patienten durchgeführt, die eine Schädigung in bestimmten, klar umschriebenen Hirnarealen aufwiesen. Ein Zusammenhang von messbaren Veränderungen an der Oberfläche und einer geschädigten Hirnregion wurde als Hinweis auf eine Beteiligung dieser Hirnregion an der Generierung des P300-Potentials interpretiert. Die Ergebnisse der Hirnschädigungsstudien wiesen vor allem auf die Rolle des präfrontalen Kortex und des Hippocampus in der Generierung der P3a (Knight, 1984; Knight und Scabini, 1998; Daffner et al., 2000) und der temporo-parietalen Grenzregion (TPJ) bei der Generierung der P3b hin (Knight et al., 1989; Yamaguchi und Knight, 1992; Verleger et al., 1994). Die Hirnschädigungsstudien bestätigten die Ergebnisse der EKP-Studien an gesunden Probanden, dass P3a und P3b zwei distinkte Komponenten der P300 darstellen. So zeigten Patienten mit Schädigung des Frontallappens im Vergleich zu gematchten Normalprobanden bei der Präsentation von akustischen (Knight, 1984), visuellen (Daffner et al., 2000) oder somatosensorischen (Yamaguchi und Knight, 1991) Neuheitsreizen eine reduzierte P3a, während die parietale P3b, sowohl nach der

Präsentation der Zielreize als auch der Neuheitsreize unbeeinträchtigt war. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer Schädigung im TPJ reduzierte P3b-Amplituden und zwar unabhängig davon, ob Ziel- oder Neuheitsreize präsentiert wurden. Darüber hinaus konnten Knight et al. (Knight et al., 1989) und Yamaguchi und Knight (Yamaguchi und Knight, 1991) zeigen, dass eine Schädigung des lateralen Parietallappens kaum einen Effekt auf die Ausprägung der beiden P300-Komponenten hatte.

Einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der P300-Generierung lieferten die Ergebnisse der intrakraniellen EEG-Ableitungen (iEEG), die an Patienten mit therapieresistenten Epilepsien im Zuge einer präoperativen Diagnostik durchgeführt wurden. Die iEEG-Studien zeigten vor allem, dass multiple, sowohl multimodale wie modalitätsspezifische Hirnregionen P300-ähnliche evozierte Potentiale generieren (Baudena et al., 1995; Halgren et al., 1995a; Halgren et al., 1995b; Clarke et al., 1999). Im Einzelnen konnte eine P3a-ähnliche Aktivität im cingulären Gyrus (CG), dorsalen Teil des PFC und in der TPJ beobachtet werden, während die Zielreize eine P3b-ähnliche Aktivität in dem mehr ventralen Bereich des PFC, im sensorischen Kortex, den multimodalen Assoziationsarealen entlang des superioren temporalen Gyrus (STG) und des posterioren Parietelkortex (PPC) sowie im medialen Temporallappen und Hippocampus hervorriefen (Abb. 5). Diese viel zitierten Studien werden als Evidenz für das Vorhandensein von multiplen über den gesamten Kortex verteilten Generatoren der P300-Komponenten angesehen.

Sowohl die Hirnschädigungsstudien als auch das iEEG liefern zwar den direktesten Zugang zu dem neuronalen Substrat, sind aber aufgrund der Selektivität der untersuchten Personen und der Ableitorte kaum verallgemeinerbar. So können zum einen aufgrund der neurophysiologischen Veränderungen, die aus den Hirnschädigungen oder chronischen epileptischen Anfällen resultieren können, nicht repräsentative Studienergebnisse entstehen, die fälschlicherweise auf normalgesunde

Personen verallgemeinert werden. Zum anderen liefern beide Methoden Informationen über eine begrenzte Anzahl von Hirnregionen, deren Auswahl streng nach einer klinischen Indikation oder dem Schädigungstyp erfolgte. Beide limitierenden Faktoren können die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Methoden erklären. So zeigten z.B. die Befunde der iEEG-Studie, dass der Hippokampus an der Generierung der P3b beteiligt ist (Halgren et al., 1998), während Studien an Patienten, die eine Läsion im medialen Temporallappen aufwiesen, keine Reduktion der P3b-Amplitude im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen nachweisen konnten (Johnson, 1989b; Scheffers et al., 1991).

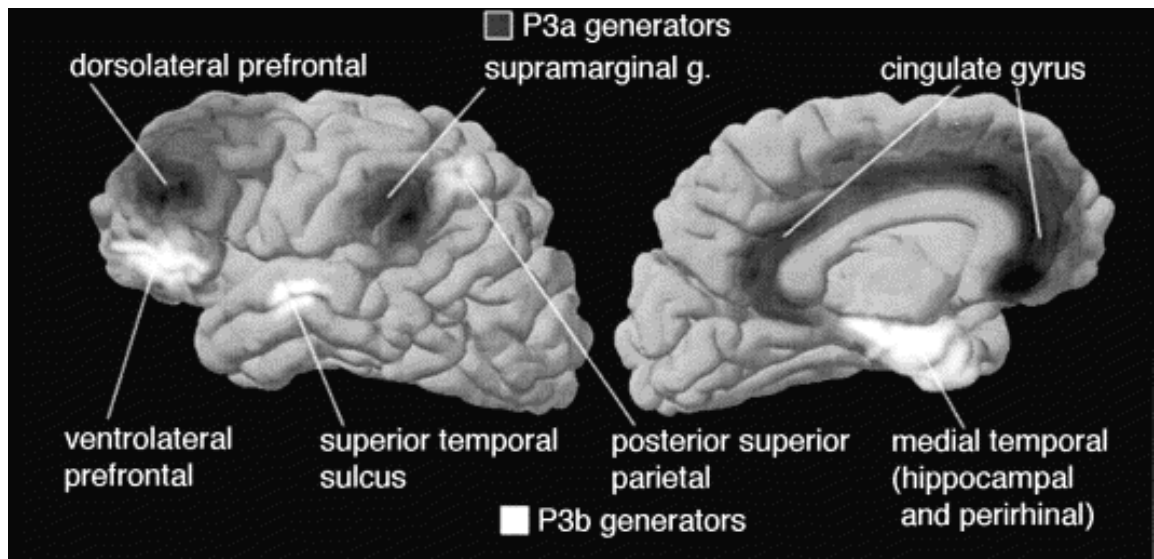


Abbildung 5. Übersicht von Hirnregionen, die in iEEG-Studien P3a- oder P3b-ähnliche Aktivitäten zeigten nach Halgren et al. (1998).

### 2.6.2 Quellenanalyse

Im Vergleich zu den intrakraniellen Ableitungen eines P300-ähnlichen evozierten Signals bietet die Methode der Quellenanalyse des Oberflächensignals die Vorteile, dass sie bei einer großen Anzahl von gesunden Probanden angewandt und repliziert werden kann und dass sie (potentiell) das gesamte Hirnvolumen abdecken kann.

Mehrere EKP-Studien versuchten die Quellen der P3b-Komponente mit Hilfe von auditorischen (Mecklinger und Ullsperger, 1995; Tarkka et al., 1995; Hegerl und Frodl-Bauch, 1997; Anderer et al., 1998; Tarkka und Stokic, 1998; Dien et al., 2003; Elting et al., 2003), visuellen (Okada et al., 1983; Goto et al., 1996; Yamazaki et al., 2000; Jentzsch und Sommer, 2001; Yamazaki et al., 2001; Moores et al., 2003) und somatosensorischen Reizen (Tarkka et al., 1996; Valeriani et al., 2001) zu lokalisieren.

Die Ergebnisse dieser Studien sind insgesamt heterogen, sowohl was die Lokalisierung als auch die Anzahl der der P3b zugrunde liegenden Generatoren anbetrifft. Am häufigsten berichten die Autoren über Generatoren in temporo-mesialen und subkortikalen Strukturen (Tarkka et al., 1995; Hegerl und Frodl-Bauch, 1997; Tarkka und Stokic, 1998). Nur selten werden kortikale Quellen modelliert (Mecklinger und Ullsperger, 1995; Anderer et al., 1998; Yamazaki et al., 2000; Yamazaki et al., 2001; Dien et al., 2003). Die inkonsistenten Ergebnisse dieser Studien sowie die grundsätzliche Problematik bei ihrer Interpretation können auf die geringe Anzahl der verwendeten Oberflächenelektroden (meistens weniger als 32) und auf das bereits erwähnte "inverse Problem" bei der Quellenlokalisierung zurückgeführt werden (siehe Abschnitt „Lokalisierung der Quellen“). Unbefriedigend ist auch, dass in den oben genannten Studien nur Mecklinger und Ullsperger (1995) sowie Elting et al. (2003) eine direkte Trennung zwischen der P3a und P3b Komponente durchgeführt haben. Da in beiden Studien akustisches Reizmaterial verwendet wurde, existiert bisher keine Studie, die eine Quellenlokalisierung der visuellen P3a-Komponente zum Ziel hatte.

### **2.6.3 Funktionelle Bildgebungsstudien (fMRT)**

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist eine weitere nicht-invasive Methode die über die hämodynamische Antwort indirekt aufgabenbezogene neuronale Aktivität erfasst. Im Vergleich zu dem EKP-Signal bietet die fMRT eine sehr gute dreidimensionale räumliche Auflösung im Millimeterbereich.

Die fMRT-Studien zur Zielreizdetektion, die mit Hilfe des Oddball-Paradigmas durchgeführt wurden, zeigten weitgehend übereinstimmende Ergebnisse, die jedoch kaum mit den Quellenanalysestudien übereinstimmen. Die ersten Untersuchungen zur Quellenlokalisierung der P3b mit Hilfe der fMRT wurden von McCarthy et al. (1997) und Menon et al. (1997) durchgeführt. McCarthy et al. (1997) verwendeten visuelles Stimulusmaterial und berichteten, dass eine bilaterale Aktivität im präfrontalen Kortex (PFC) und dem inferioren Parietallappen (IPL) mit der Präsentation des Zielreizes korreliert. Menon et al. konnten nur die bilaterale Aktivität im IPL bestätigen, fanden aber darüber hinaus zielreizbezogene Aktivitäten im Thalamus und dem cingulären Gyrus (CG).

Linden et al. (1999) stellten eine Studie vor, die in mehrfacher Hinsicht einen Fortschritt zu den bis dahin veröffentlichten "Oddball"-fMRT-Untersuchungen darstellte. Zum einen deckten die fMRT-Messungen den gesamten Kortex ab, zum anderen wurden bei den gleichen Probanden zwei Sinnesmodalitäten (visuell und akustisch) in Kombination mit zwei Antwortmodalitäten (Tastendruck und stummes Zählen) getestet. Die fMRT-Ergebnisse ergaben (siehe Abb. 6), dass bilaterale Regionen im TPJ, im anterioren insulären Kortex sowie in weiteren frontalen und parietalen Arealen konsistent über die unterschiedlichen Reiz- und Antwortmodalitäten aktiviert wurden. Differentielle Aktivitäten in den unimodalen sensorischen Arealen waren schwach ausgeprägt. Die Antwortmodalität hatte bis auf die Aktivität im motorischen Kortex bei Tastendruck keinen Einfluss. Diese Ergebnisse unterstützten die Annahme von multiplen, über den gesamten Kortex verteilten multimodalen Generatoren der P3b. Folgende Studien, die entweder die visuelle oder die auditorische Modalität fokussierten, unterstützten weitgehend diese Befunde. So zeigte sich, dass sowohl der anteriore Anteil des insulären Kortex, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) als auch die inferioren und superioren temporalen Areale ein weit ausgebreitetes "Zielreizerkennungsnetzwerk" bilden (Opitz et al., 1999a; Stevens et al., 2000; Downar

et al., 2001; Kiehl et al., 2001; Ardekani et al., 2002; Horovitz et al., 2002; Foucher et al., 2003; Horn et al., 2003; Kiehl und Liddle, 2003; Mulert et al., 2004).

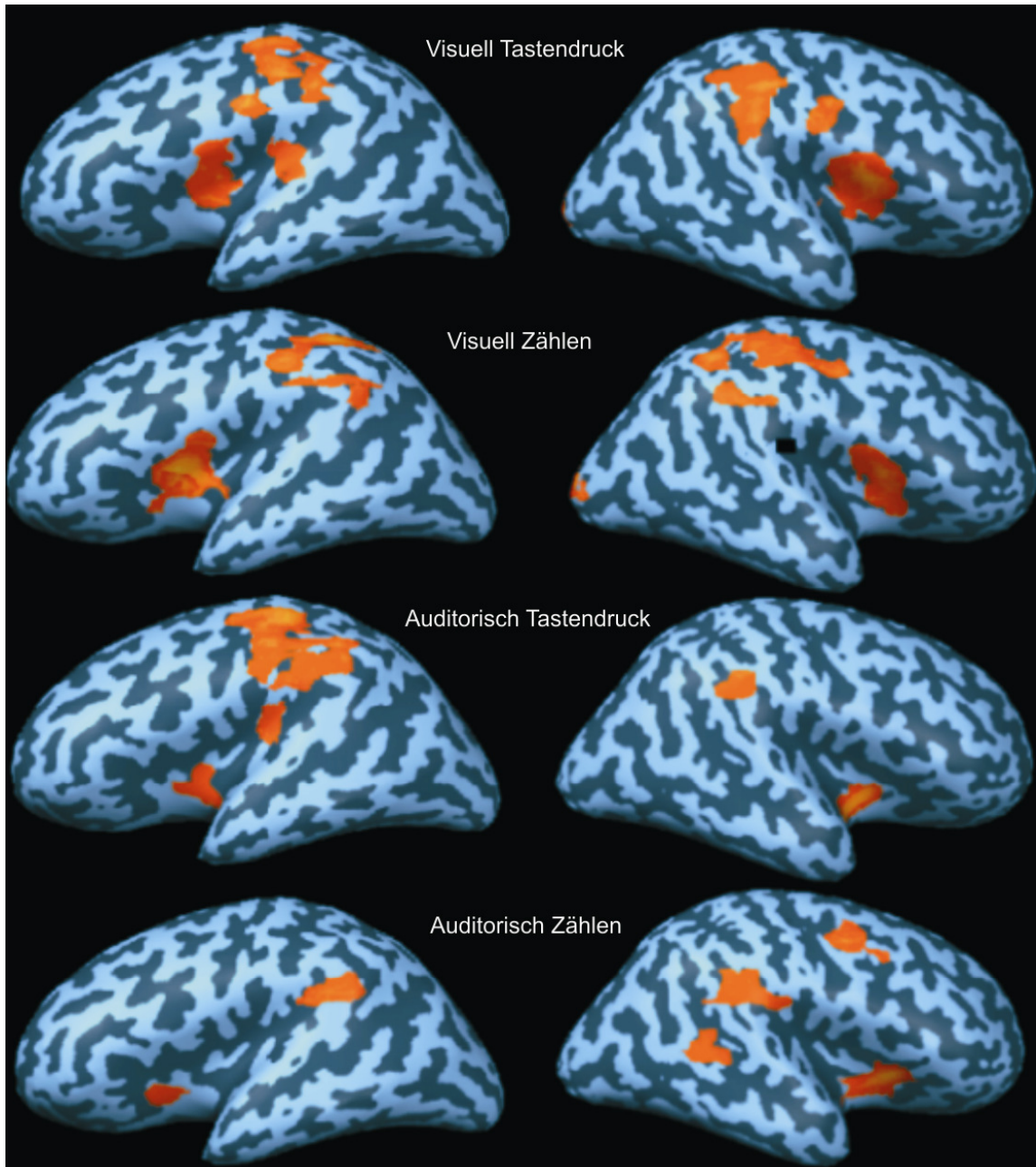


Abbildung 6. FMRT-Aktivitätskarten für vier Zielreizbedingungen eines Oddballparadigmas (Linden et al., 1999)

Die Befundlage der fMRT-Studien zu der P3a-Komponente zeigt jedoch kein homogenes Bild. Insbesondere die Aktivität im Frontallappen, der häufig als die Hauptquelle der P3a-Generierung angesehen wurde, variierte von Studie zu Studie.

Mit Hilfe eines akustischen Oddball-Experiments mit identifizierbaren und nicht identifizierbaren Neuheitsreizen als aufgabenirrelevante Reizklasse fand Opitz et al. (1999a) eine neuheitsbezogene Aktivität im STG, während eine Aktivität im PFC nur beobachtet wurde, wenn die Probanden bei einer EKP-Kontrollmessung zusätzlich zu der P3a ein N400-Potential zeigten. Die Autoren interpretieren die Aktivität des PFC als Zugriff auf semantische Prozesse. Unter der Verwendung von visuellen Reizen fanden Kirino et al. (2000) einen Anstieg des BOLD-Signals im PFC, der jedoch, in Übereinstimmung mit früheren Studien zur Zielreizerkennung, nur mit den Zielreizen und nicht mit den Neuheitsreizen korrelierte. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Autoren ausschließlich den Frontallappen gescannt haben. Demgegenüber lieferten Clark et al. (2000), Kiehl et al. (2001), Kiehl und Liddle (2003) und Yamaguchi et al. (2004) positive Evidenz für die Beteiligung des Frontallappens bei der Verarbeitung von Distraktoren. Kiehl et al. (2001) und Kiehl und Liddle (2003) fanden bilaterale Aktivität im PFC während der Distraktorbedingung. Clark et al. (2000) berichtete ebenso über ausgedehnte Aktivität im PFC. Darüber hinaus fanden die Autorengruppen neuheitsbezogene Aktivitäten in mehreren Arealen des Parietal-, Temporal- und Occipitallappens, die zwar weitgehend mit den zielreizbezogenen Aktivitäten überlappte, jedoch in der Zielreizbedingung deutlich stärker ausgeprägt war. Yamaguchi et al. (2004) replizierten die PFC-Aktivität, beobachteten jedoch auch eine selektive Antwort des Hippocampus bei der Verarbeitung von visuellen Distraktoren. In einer weiteren Analyse zeigten die Autoren, dass die Aktivität in beiden Regionen (PFC und Hippocampus) schnell habituierte und dass diese Habituation unabhängig von dem Aufmerksamkeitsfokus war.

Ein methodisches Problem bei der Interpretation der Lokalisation der P3a/P3b-Quellen mit Hilfe der fMRT-Ergebnisse ist, dass viele der oben genannten Studien keine ERP-Kontrollmessungen durchgeführt haben. Somit bleibt unklar, inwieweit das an die fMRT-Messung adaptierte Oddball-Paradigma klare P3a/P3b-ERP-Effekte ermöglicht. Besonders schwerwiegend erscheint dies für Studien, die auf eine Trennung zwischen

den P3a und P3b-Quellen abzielten. So konnte in der Studie von Kirino et al. (2000), die ein exakt gleiches Design für ERP- und fMRT-Messungen verwendete, keine P3a/P3b-Dissoziation beobachtet werden. Die Studie von Opitz et al. (1999a) dagegen verwendete für die fMRT-Messung ein Blockdesign, das nur eingeschränkt mit den Ergebnissen der EKP-Messung in Bezug gesetzt werden kann. In den Studien von Yamaguchi et al. (2004) und Kiehl et al. (2001) und Kiehl und Liddle (2003) wurden keine Kontrollmessungen durchgeführt.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die direkte Übertragung des EKP-Designs in die fMRT-Untersuchungssituation. Insbesondere fMRT-Studien, die eine Trennung zwischen den P3a und P3b assoziierten Prozessen anstrebten, lehnten sich an das Studiendesign von Courchesne et al. (1975) an, das komplexen Neuheitsreizen einfache und gleichförmige Ziel- und Standardreizen gegenüberstellte. In Folge können die Unterschiede in der beobachteten fMRT-Aktivität zwischen der Präsentation von Neuheitsreizen und Zielreizen nicht ausschließlich auf Unterschiede in den kognitiven Verarbeitungsprozessen dieser Reize zurückgeführt werden, sondern sind mit deren physikalischen Eigenschaften konfundiert.

#### **2.6.4 fMRT-geleitete Quellenanalyse**

Unter der Verwendung der dreidimensionalen fMRT-Messungen kann der sonst infinite Lösungsraum bei der Quellenlokalisierung mit objektiven Daten eingeschränkt werden (siehe Abschnitt „Lokalisierung der Quellen“).

Bislang existieren nur drei Studien, die eine fMRT-geleitete Quellenanalyse der P3a/P3b durchgeführt haben. Menon et al. (1997) fanden, dass die Areale im TPJ die Hauptgeneratoren der auditorischen P3b bilden. Die Anzahl der verwendeten Elektroden (19) war jedoch relativ klein. Im Gegensatz dazu nutzten Opitz et al. (1999a, 1999b) die Möglichkeit einer dichten Elektrodenanordnung (128). Die



Ergebnisse wiesen auf zwei Quellen der auditorischen P3b im STG. Wie bereits erwähnt, verwendeten Opitz et al. (1999a, 1999b) ein Blockdesign, so dass die resultierenden fMRT-Ergebnisse nur begrenzt für die Quellenanalyse eingesetzt werden können. Eine wichtige Limitierung der bisherigen Studien ist auch, dass die MRT-Messungen nur Teile des Gehirns abdeckten und dass die Quellenanalyse nur einen engen Zeitbereich modellierte.

## **2.7 Zusammenfassung des Forschungsstandes**

Die P300 wurde lange Zeit als eine monolithische Komponente angesehen. Neuere Befunde zahlreicher EKP-Studien weisen auf die Notwendigkeit ihrer Unterteilung in weitere Subkomponenten hin. Die Bestimmung dieser Subkomponenten stößt jedoch wegen der sich zeitlich und räumlich überlappenden Oberflächensignale an Grenzen. Die für die neurokognitiven Fragestellungen an besten geeignete Vorgehensweise bei der Komponentenbestimmung ist die Lokalisierung der ihnen zugrunde liegenden Generatorenaktivität.

Den direktesten Zugang zu der Lokalisation der P300-Generatoren liefern die Hirnschädigungsstudien und iEEG-Studien. Beide Zugänge liefern jedoch aufgrund der selektiven Untersuchungspopulation und der begrenzten Ableit- bzw. Schädigungsorte nur eingeschränkt generalisierbare Ergebnisse. Nicht-invasive Untersuchungsmethoden bei der Quellenlokalisierung an gesunden Versuchspersonen haben den Vorteil, dass sie potentiell den gesamten Kortex umfassen können und beliebig oft wiederholbar sind. Dazu gehören die multivariaten Analyseverfahren zur Varianzzerlegung des EKP-Signals (PCA und ICA), die Quellenanalysemethoden und die Methode der fMRT. Der PCA-Ansatz wurde z.B. zur Trennung der P3a und P3b-Komponente erfolgreich angewandt (Spencer et al., 2001; Goldstein et al., 2002), liefert jedoch keine Information über den Ort der Generierung dieser Komponenten. Die Quellenanalysemethode hat dagegen den Vorteil, dass sie eine dreidimensionale

Lokalisation der Generatorenaktivität ermöglicht. Das Hauptproblem dieses Ansatzes bleibt die infinite Anzahl von gleichwertigen Lösungsmöglichkeiten („inverses Problem“), was die Heterogenität der Ergebnisse der Quellenlokalisierungsstudien erklären kann. Die Methode der fMRT bietet eine dreidimensionale, räumlich präzise Kartierung der involvierten Hirnareale. Während die fMRT-Studien zur Lokalisierung der P3b-Quellen weitgehend konsistente Ergebnisse zeigten (z.B. McCarthy et al., 1997; Menon et al., 1997; Linden et al., 1999), führten die fMRT-Studien zur P3a-Lokalisierung zu uneinheitlichen Befunden (Opitz et al., 1999a; Clark et al., 2000; Kirino et al., 2000; Kiehl und Liddle, 2003; Yamaguchi et al., 2004). Die Interpretation der gefundenen Areale als P3a oder P3b-Generatoren bleibt aufgrund der Differenzen zwischen der EKP- und der fMRT-Methode in ihrem gemessenen Signal und ihrer zeitlichen Auflösung problematisch. Dies ist zusätzlich dadurch erschwert, dass die meisten Studien keine EKP-Kontrollmessungen durchgeführt haben, die die Eignung des gewählten Paradigmas zur Erzeugung der P3a bzw. P3b zeigen konnten.

Der wohl vielversprechendste methodische Ansatz bei der Quellenlokalisierung liegt in der Kombination der Daten aus simultan oder getrennt durchgeführten EKP- und fMRT-Messungen. Während die fMRT-Daten eine objektive Einschränkung des Lösungsraumes ermöglichen, schätzt die Quellenanalyse millisekundengenaue Verläufe der Generatorenaktivitäten sowie ihre jeweiligen Beiträge zur Entstehung der Oberflächenkomponenten. Diese Vorgehensweise wurde bisher nur selten und teilweise unzureichend genutzt (Menon et al., 1997; Opitz et al., 1999a; Opitz et al., 1999b).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die P300 seit ihrer Entdeckung durch Sutton (1965) zwar das meist untersuchte EKP darstellt, dass aber ihre genaue Komponentenanzahl und kortikale Lokalisierung, sowie die ihr zugrunde liegenden kognitiven Prozesse nach wie vor fraglich sind. Die Nutzung der P300-Aktivität für die Untersuchung der Informationsverarbeitungsprozesse (Rugg und Coles, 1996) und für

die klinisch orientierte Forschung (Polich und Herbst, 2000) setzt jedoch eine genauere Klärung der ihr zugrunde liegenden Generatorenaktivität voraus.

### **3 FRAGESTELLUNG**

Die Hauptzielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Quellenlokalisierung der P300-Komponenten. Dabei sollen drei kombinierte EEG/fMRT-Experimente durchgeführt werden. Das erste und das zweite Experiment sollen auf einem identischen Oddballparadigma basieren. Der Fokus dieser Experimente soll in der Lokalisierung der zwei etablierten P300-Komponenten, nämlich der P3a und P3b, liegen. Während die Wahl des Paradigmas in der Tradition der bisherigen Forschungsstudien liegt, sollen die konkrete Ausgestaltung der Studiendesigns und die Verwendung einer neuartigen Methodenkombination zu einer verbesserten inhaltlichen Klärung führen. Das dritte Experiment soll aus einem Arbeitsgedächtnisexperiment bestehen und auf eine genauere Analyse der P3b und der sie generierenden Prozesse abzielen. Dabei soll die Analyse der EKP-Komponenten im Kontext einer vollständigen zeitlich-räumlichen Beschreibung der involvierten neuronalen Prozesse erfolgen.

Im Einzelnen umfasst die Arbeit folgende Schritte:

#### **1) Quellenlokalisierung der P3a und P3b-Komponente mit Hilfe der fMRT-Methode**

Die Zielsetzung des ersten Oddball-Experiments ist die Lokalisierung der potentiellen Generatoren der P300-Komponenten, P3a und P3b, mit Hilfe der fMRT. Um die methodischen Schwächen bisheriger fMRT-Studien auszugleichen, soll das Oddball-Paradigma eine klare Trennung der P3a- und P3b-Komponenten ermöglichen und die nicht-aufgabenbezogenen fMRT-Effekte minimieren. Diese Forderungen können durch die Verwendung von einfachen Reizeigenschaften, die über die Reizklassen ausbalanciert werden, und parallele EKP-Kontrollmessungen an den gleichen Versuchspersonen erfüllt werden.

## **2) Quellenlokalisierung der P3a- und P3b-Komponente mit Hilfe der Kombination der EKP- und fMRT-Daten**

Die Zielsetzung des zweiten Oddball-Experiments ist mit Hilfe der Kombination der EKP- und fMRT-Daten erstmalig eine Quellenanalyse der visuellen P3a- und P3b-Komponente durchzuführen. Die räumliche Information aus den relevanten fMRT-Aktivitäten des ersten Oddball-Experiments soll den ansonsten infiniten Lösungsraum eingrenzen. Die EKP-Daten sollen mit Hilfe von EEG-Messungen mit einer dichten Elektrodenanordnung (63 Elektroden) erhoben werden, um die Genauigkeit der Quellenlösung zu erhöhen. Die Quellenanalyse soll dann den Beitrag der in die fMRT-Aktivität platzierten Quellen an der Generierung der P3a und P3b schätzen. Durch die Aufstellung eines gemeinsamen Quellenmodells für beide Aufgabenbedingungen, Zielreiz und Distraktor, soll darüber hinaus ein statistischer Vergleich ihrer Beiträge und der Generierung dieser EKP-Komponenten erfolgen.

## **3) Zeitlich-räumliche Charakterisierung der Abrufprozesse aus dem Arbeitsgedächtnis mit Hilfe der Kombination von EKP- und fMRT-Daten**

In den beiden Übersichtsarbeiten von Verleger (1997) und Kok (2001) wurde auf die Notwendigkeit einer weiteren Differenzierung der P3b hingewiesen. Insbesondere bei Aufgaben, die eine konzeptuelle Schwierigkeitsmanipulation (Sternbergaufgabe) beinhalteten, gab es Hinweise auf weitere Subkomponenten der P3b (z.B. P-CR). Die Verwendung eines anderen Paradigmas, wie z.B. der Sternbergaufgabe, das eine Schwierigkeitsmanipulation beinhaltet, würde die Trennung der an der P3b-Generierung beteiligten Prozesse unterstützen. In den bisherigen fMRT-Oddballstudien wurde die mit der P3b assoziierte neuronale Aktivität als Kontrast zwischen den Standard- und den Zielreizen analysiert. Das Oddballparadigma konfundiert auch die Prozesse, die mit der Verarbeitung der seltenen Ereignisse an sich und der Verarbeitung der Zielreizerkennung assoziiert sind. Demgegenüber würde die

Verwendung der Sternbergaufgabe zusätzlich die Vorteile bieten, ein nicht-aufgabenbezogenes Ausgangsniveau als Kontrast zu verwenden und eine Konstanzhaltung der Reizpräsentationswahrscheinlichkeit zu ermöglichen.

Aus diesen Überlegungen lassen sich für das dritte Experiment die folgenden Zielsetzungen formulieren. 1) Mit Hilfe einer abgewandelten Sternbergaufgabe sollen die Ergebnisse der P3b-Quellenlokalisierung aus dem Oddballexperiment repliziert werden. 2) Durch die konzeptuelle Schwierigkeitsmanipulation (Gedächtnislast) soll eine detaillierte Differenzierung der beteiligten Subkomponenten erfolgen, d.h. der Generatoraktivitäten, die sich normalerweise bei der Oddball-Aufgabe zeitlich überlappen. 3) Die Schwierigkeitsmanipulation ermöglicht eine Variation der P3b-Amplitude. Eine Analyse der beteiligten Generatoraktivitäten kann weitere Aufschlüsse über die beteiligten kognitiven Komponenten liefern. 4) Während die bisherigen Vorgehensweisen bei der Quellenanalyse die Lokalisierung von EKP-Komponenten anstrebten, die über die Gipfelamplituden-Latenz und Topographie definiert wurden, sollen erstmalig mit Hilfe der Kombination von EKP und fMRT-Daten die Stufen des Informationsverarbeitungsprozess („mentale Chronometrie“) beim Gedächtnisabruf in Raum *und* Zeit vollständig beschrieben werden, d.h. die neuronale Aktivität der beteiligten Prozesse soll über den gesamten Kortex in „Echtzeit“ modelliert werden. Die primäre Zielsetzung beinhaltet somit die Charakterisierung der zeitlichen Dynamik von räumlich getrennten Quellenaktivitäten (mentale Chronometrie), in deren Kontext eine Quellenlokalisierung definierter Oberflächen-EKPs, wie der P3b, erfolgen kann.

## **4 EXPERIMENT 1: ODDBALL-STUDIE MIT FMRT-ANALYSE**

Die Zielsetzung der ersten Oddball-Studie war, die potentiellen kortikalen Generatoren der P3a- und P3b-EKP-Komponenten mit Hilfe der fMRT-Methode zu erfassen und auf ihre Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin zu untersuchen. Nachfolgend werden die Methoden und die Ergebnisse dieser Studie vorgestellt und diskutiert.

### **4.1 Methoden**

#### **4.1.1 Versuchspersonen**







Insgesamt wurden 13 Versuchspersonen (sechs Frauen und sieben Männer) mit einem Altersdurchschnitt von 29 Jahren (SD 6.53; Range 19-42) aus dem akademischen Umfeld rekrutiert. Alle Versuchspersonen waren frei von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen und gaben ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Jede Versuchsperson durchlief eine fMRT- und eine EEG-Messung. Der Abstand zwischen den zwei Messterminen betrug ca. eine Woche. Die Teilnahmefreiwilligkeit der Versuchspersonen wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung bestätigt. Die lokale Ethikkommission hat diese Studie zustimmend bewertet.

#### **4.1.2 Studiendesign**

Das Oddballparadigma bestand aus zwei unterschiedlichen Aufgabentypen. Es handelte sich dabei um eine Kreis- und eine Quadrat-Aufgabe, die sich in ihren Reizeigenschaften unterschieden (siehe Tabelle 1). Beide Aufgabentypen enthielten drei unterschiedliche Reizklassen, die mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit sequenziell dargeboten wurden. Die Reihenfolge der beiden Aufgaben war über die Versuchspersonen hinweg ausbalanciert. Die Reizklassen waren als Zielreiz, Distraktor

und Standardreiz definiert und mit den Wahrscheinlichkeiten von 5% für Zielreiz, 5% für Distraktor und 90% für Standardreiz präsentiert.

*Tabelle 1.* Reizeigenschaften des Oddball-Experiments.

Reizklasse	Wahrscheinlichkeit	Aufgabentyp	
		Kreisauflage	Quadrataufgabe
Distraktor	5%	1.36° 	1.53° 
Zielreiz	5%	1.38° 	1.21° 
Standardreiz	90%	1.53° 	1.36° 

Wahrscheinlichkeiten, Eigenschaften und Größen des Augenwinkels für die drei Reizklassen in dem visuellen Oddball-Experiment.

Die Reize bestanden aus blauen geometrischen Formen (Kreise und Quadrate), die in zufälliger Reihenfolge alle 2000 ms für die Dauer von 75 ms präsentiert wurden. Die Reize ähnelten in ihrer Form und Größe den Reizen, die Comerchero & Polich (1999) in ihrer Studie verwendeten und wurden mit dem Ziel ausgewählt, die EKP-Effekte dieser Studie zu replizieren.

Die Reihenfolge der Reize war vollständig randomisiert. Die Wahrscheinlichkeiten von jeweils 5% für den Zielreiz und Distraktor wurden gewählt, um die Chance für den Abfall des BOLD-Signals zum Ausgangsniveau zu erhöhen. Der daraus resultierende zeitliche Abstand zwischen einem Zielreiz und einem Distraktor betrug mindestens 8 Sekunden in 109 von 140 möglichen Fällen (77.86%). Insgesamt wurden vier Durchgänge präsentiert (je zwei pro Aufgabentyp), die jeweils 350 Reize umfassten und ca. 12 Minuten dauerten.

Die Aufgabe der Versuchsperson war es, bei Erscheinen des Zielreizes (kleiner Kreis oder kleines Quadrat in der Kreis- bzw. in der Quadrat-Aufgabe) möglichst schnell mit



dem rechten Daumen auf eine Taste zu drücken. Die Reizpräsentation sowie die Aufzeichnung der Reaktionszeiten und der Antwortfehler wurden während der EEG- und fMRT-Messung mit Hilfe der ERTS Hardware (Experimental Run Time System, Berisoft Corporation, Frankfurt, Germany) kontrolliert. Beim Ausbleiben einer Antwort auf einen Zielreiz wurde das betreffende Ereignis aus der EEG oder fMRT-Analyse entfernt. Da die falsch positiven Antworten extrem selten waren, wurden sie nicht gesondert berücksichtigt. Vor dem Beginn der jeweiligen Aufgabe durchlief jede Versuchsperson ein Übungsblock mit 50 Reizpräsentationen (20 Targets, 30 Standards).

Das Oddballparadigma wurde identisch in der EEG und der fMRT-Sitzung präsentiert. In der EEG Sitzung wurden die Stimuli in die Mitte eines Computerbildschirms (Philips 20B, Philips Electronics, Amsterdam, Netherlands) dargeboten. Der Abstand zwischen der Bildschirmoberfläche und der Versuchsperson (vom Nasion aus gemessen) betrug 150 cm. In der fMRT-Sitzung wurden die Stimuli mit Hilfe eines LCD-Projektors (Sony VPL-PX20, Sony Electronics, Tokyo, Japan) auf einen milchgläsernen Bildschirm projiziert, der zusammen mit einer Spiegelvorrichtung an der Kopfspule des MRT-Geräts befestigt wurde. Über den Spiegel konnten die im Scanner liegenden Versuchspersonen auf die Rückseite des Bildschirms schauen. Die Größe der Reize wurde über die Bestimmung des Augenwinkels in der EEG und der fMRT Sitzung konstant gehalten.

### **4.1.3 fMRT-Messung**

Die Daten der MRT wurden mit dem 1.5 T MAGNETOM Vision MRT Scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) erhoben, der mit einer Standardkopfspule ausgestattet war. Für die funktionellen Aufnahmen wurden EPI-Sequenzen mit folgender Spezifikation verwendet: 1) ein Volumen bestand aus 16 axialen Schichten des gesamten Hirnvolumens, geordnet parallel zu der Ebene der

anterior-posterioren Kommissur, 2) die Wiederholungszeit/Echozeit (repetition time/echo time;  $T_R/T_E$ ) betrug 2000 ms/60 ms, 3) der Kippwinkel (flip angle; FA) entsprach  $90^\circ$ , 4) das Sichtfeld (field of view; FoV) betrug  $230 \times 230 \text{ mm}^2$  und 5) die Voxelgröße  $3.59 \times 3.59 \times 5.00 \text{ mm}^3$ .

Die ereigniskorrelierten funktionalen Zeitverläufe bestanden aus jeweils 360 Volumenmessungen. Jede Versuchsperson durchlief vier experimentelle Durchgänge (zwei Aufgabetypen  $\times$  zwei Durchgänge), die zu vier separaten funktionellen Zeitverläufen führten. Der Beginn jeder Volumenmessung löste die jeweils nächste Reizpräsentation aus. Der Tastendruck wurde mit Hilfe einer mit optischen Fasern ausgestatteten, MRT-tauglichen Antwortbox (Current Designs, Philadelphia, PA, USA) registriert.

Nach Ablauf jeder funktionellen Messung wurde ein  $T_1$ -gewichtetes 3-D MP RAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) anatomisches Scan mit folgenden Spezifikationen durchgeführt:  $T_R = 9.7 \text{ ms}$ ;  $T_E = 4 \text{ ms}$ ,  $FA = 12^\circ$ ; Matrixgröße =  $256 \times 256 \text{ mm}^2$ ; Voxelgröße =  $2.00 \times 1.00 \times 1.00 \text{ mm}^3$ .

#### **4.1.4 fMRT-Analyse**

Die Analyse und Visualisierung der fMRT Daten erfolgte mit Hilfe der BrainVoyager 4.9 Software (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Vor der statistischen Analyse wurden die funktionellen Daten folgendermaßen vorverarbeitet: (1) Die ersten drei Scans wurden wegen des  $T_1$ -Sättigungseffekts aus der Analyse ausgeschlossen. (2) Der Zeitpunkt für die erste Schichtmessung wurde als Referenz für die zeitliche Angleichung der nachfolgenden Schichten innerhalb des jeweiligen Volumens benutzt. Die Angleichung erfolgte mit Hilfe einer linearen Interpolation. (2) Der funktionelle Datensatz jedes Probanden wurde in den Talairach-Raum transformiert, was zu einer 4-D Datensatzrepräsentation ( $3 \times \text{Raum}$ ,  $1 \times \text{Zeit}$ ) führte. (3) Eine 3-D

Bewegungskorrektur diente der Detektion und Korrektur von kleinen Kopfbewegungen. (4) Die funktionellen fMRT-Bilder wurden mit einem Gausschen-Filter von 8 mm [„full width at half maximum“ (FWHM)] räumlich geglättet. (5) Die einzelnen Zeitverläufe wurden einer Korrektur der linearen Trendverschiebung unterzogen und mit einem Hochpassfilter von 5 Zyklen pro Zeitserie frequenzbasiert (Fast-Fourier-Transformation) gefiltert.

Eine statistische Analyse der BOLD-Zeitverläufe wurde mit Hilfe der multiplen linearen Regression in jedem gemessenen Voxel separat durchgeführt. Das Allgemeine Lineare Modell (ALM) des Experiments wurde an 52 (13 Probanden x 4 Durchgänge) z-normalisierten Volumenzeitverläufen berechnet. Für die Designmatrix wurden zwei Zeitpunkte für die Zielreiz- bzw. Distraktorpräsentation definiert. Die korrespondierenden Regressoren, die einer idealen Funktion entsprachen (Wert 1 = Zeitpunkt der Zielreiz- und Distraktorpräsentation; Wert 0 = Zeitpunkt der Standardreizpräsentation), wurden entsprechend dem Modell der hämodynamischen Antwort gefaltet (Boynton et al., 1996).

Statistische Aktivierungskarten wurden für die Zielreiz- und Distraktorbedingung gegen die Standardreizbedingung berechnet und mit Hilfe der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Die Ergebnisse der statistischen Analysen wurden als 3-D statistische Aktivierungskarten auf der rekonstruierten Oberfläche eines Standardgehirns visualisiert (freundlicherweise vom Montreal Neurological Institute zur Verfügung gestellt). Die statistischen 3-D Gruppenkarten basieren auf der Analyse der festen Effekte, d.h. die resultierenden Effekte beziehen sich nur auf die untersuchten Versuchspersonen und können nicht auf die Gesamtheit übertragen werden. Statistisch signifikante Effekte wurden nur dann gezeigt, wenn die korrigierte Fehlerwahrscheinlichkeit unter dem Wert von  $p < 0.001$  lag.

Die Kontrastberechnung zwischen den beiden Bedingungen (Zielreiz gegen Distraktor) basiert auf dem gemittelten Signal von signifikant aktivierten Voxels innerhalb eines anatomisch definierten Aktivitätsclusters.

#### **4.1.5 EKP-Kontrollmessung**

Die Ableitung des EEG erfolgte mit Hilfe eines 32-Kanal BrainAmp-Verstärkers und einer 32 Elektroden-Ableithaube (Braincap) der Firma Brain Products (Brain Products GmbH, München, Deutschland). Die Elektroden waren entsprechend dem 10-20-System platziert (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1 und O2). Zusätzliche Elektroden waren die FC1, FC2, CP1, CP2, FC5, FC6, CP5, CP6, TP9, TP10, Oz. Als Referenz während der Ableitung diente eine Zusatzelektrode, die sich zwischen den Fz und der Cz Elektroden befand. Die Erdungselektrode wurde an der Stirn platziert. Die Übergangswiderstände betragen weniger als 5 k $\Omega$ . Das vertikale und horizontale EOG wurden über eine zum rechten Auge links infraorbital und über zwei zu den beiden Augenbulbi lateral positionierten Elektroden aufgezeichnet. Das EEG und EOG wurde mit einer Abtastrate von 500 Hz digitalisiert.

#### **4.1.6 EKP-Analyse**

Die EEG-Daten wurden mit Hilfe eines Bandpass von 0.01-30 Hz gefiltert und ausgehend von den verbundenen Mastoiden als Referenz  $[(TP91 + TP10)/2]$  neu berechnet. Die analysierte Epoche bei jeder Reizdarbietung betrug 1200 ms (200 ms vor und 1000 ms nach dem Stimulus). Um den Einfluss der Augenbewegungen und anderer EEG-Artefakte zu minimieren, wurde jede Epoche, in der das EOG oder EEG  $\pm 90 \mu\text{V}$  überstieg, automatisch aus der Mittelung ausgeschlossen. Nach der Artefaktbereinigung fanden 73.5% aller Epochen Eingang in die Analyse, was den Qualitätskriterien nach Picton et al. (2000) entspricht (Minimum = 66%). Vor der

Mittelung der Epochen wurde, bezogen auf das 200 ms lange Prästimulusintervall, eine Ausgangsniveau-Korrektur durchgeführt.

Die Berechnung der EKPs erfolgte, indem die Epochen der drei Bedingungen (Zielreiz, Distraktor und Standardreiz) gemittelt wurden. Die P300 wurde als das positive lokale Maximum (Gipfel), das innerhalb der Zeitspanne von 350 bis 600 ms auftritt, definiert. Die Gipfelamplitude wurde relativ zu dem Ausgangsniveau gemessen. Die Gipfelatenz wurde als die Zeitdauer vom Reizbeginn bis zum Gipfel der P300 definiert.

Für die statistische EKP-Analyse wurden drei Mittellinienelektroden Fz, Cz und Pz ausgewählt. Die statistische Auswertung erfolgte mit einer mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse mit zwei Messwiederholungsfaktoren [zweifachgestufter Faktor „Reizklasse“ (Target und Distraktor)  $\times$  dreifachgestufter Faktor „Elektrode“ (Fz, Cz, Pz)]. Die Korrektur der Freiheitsgrade erfolgte mit dem Verfahren von Huynh-Feldt. Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei  $\alpha < 0.05$  angesetzt.

## **4.2 Ergebnisse**

### **4.2.1 Verhaltensdaten**

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der Verhaltensanalyse zusammen. Die durchschnittliche Anzahl der korrekten Antworten und der Fehlerraten war zufrieden stellend und mit den Ergebnissen der „schwierigen“ Bedingung bei Comerchero & Polich (1999) vergleichbar. T-Tests für abhängige Stichproben zeigten keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0.10$ ) in den Verhaltensdaten zwischen der EEG und fMRT-Messung. Das Signifikanzniveau von 10% wurde gewählt, um eine strengere Kontrolle der  $\beta$ -Fehlerwahrscheinlichkeit zu gewährleisten.

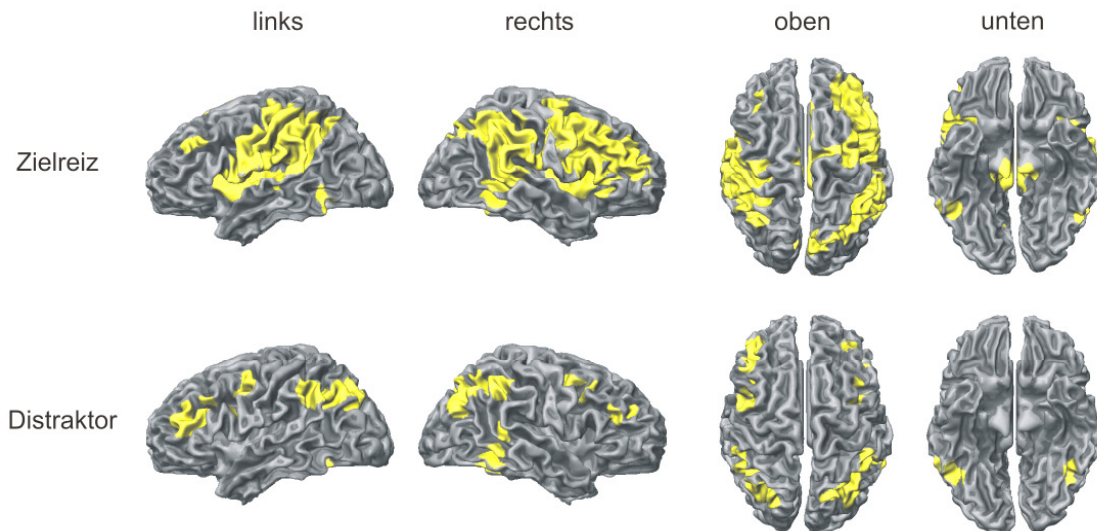
*Tabelle 2.* Deskriptive und t-Test-Statistik für die mittleren Reaktionszeiten und Genauigkeitsraten während der EEG und fMRT-Messung bzw. deren Kontrast.

	Messung		t-test	
	fMRT	EEG	T	P
Reaktionszeit (ms)	598.7	597.7	0.05	0.96
Korrekte Positive (%)	79.8	81.2	-0.04	0.69
Falsche Positive				
Standardreiz (%)	3.6	3.2	0.95	0.35
Distraktor (%)	0.3	0.6	-0.61	0.55

#### 4.2.2 FMRT-Ergebnisse

Die Abbildung 7 zeigt die fMRT-Aktivität bei der Präsentation des Zielreizes und des Distraktors im Kontrast zu der Präsentation des Standardreizes [ $F(1, 18510) = 31$ ,  $P < 0.001$  (korrigiert für multiple Vergleiche)] projiziert auf die rekonstruierte Oberfläche eines Standardhirns.

Beide experimentellen Bedingungen zeigten ein weit verteiltes und teilweise überlappendes kortikales Aktivitätsmuster. Zielreize aktivierten bilateral weite Bereiche des inferioren Parietallappens (IPL), des intraparietalen Sulcus (IPS), der Inselgegend (INS) einschließlich des ventrolateralen Präzentralkortex (VLPCF), des Temporallappens [superiorer und inferiorer Temporalgyrus (STG bzw. ITG)], des medialen Frontallappens (MFC) sowie des rechten präfrontalen und prämotorischen Kortexes (PFC, PrCS). Im Zusammenhang mit der motorischen Antwort wurde auch linksseitig der sensumotorische Kortex aktiviert.



*Abbildung 7.* Gruppenanalyse der fMRT-Zeitserien in der visuellen Oddballaufgabe. Regionen mit dem statistisch signifikanten BOLD-Signal-Anstieg sind gelb farbkodiert.

Die Distraktoraktivität wurde vor allem bilateral in dem superioren und inferioren Parietallappen (SPL bzw. IPL), dem intraparietalen Sulcus (IPS), dem rechten Temporallappen [superiorer und inferiorer Temporalgyrus (STG bzw. ITG)] und dem superioren Occipitalgyrus (SOG) beobachtet. Die Überlappung zwischen den beiden Bedingungen war am stärksten in dem rechten Parietal- und Frontallappen ausgeprägt. Die Tabelle 3 listet die anatomischen Areale inklusive der Talairach-Koordinaten der aktivierten Regionen und die statistischen Kennwerte der ROI- Analyse auf.

Die Kontrastanalyse ergab, dass die Zielreizbedingung zu einer höheren Aktivität in allen analysierten Aktivitätsclustern führte, die auch von der Distraktorbedingung aktiviert wurden. Trotz des allgemein höheren Aktivitätsniveaus in der Zielreizbedingung, zeigten die Areale im linken präfrontalen Kortex (MFG, IFG, IFS) und im linken parietalen Kortex (SPL, IPS) höheren Aktivitäten in der Distraktorbedingung.

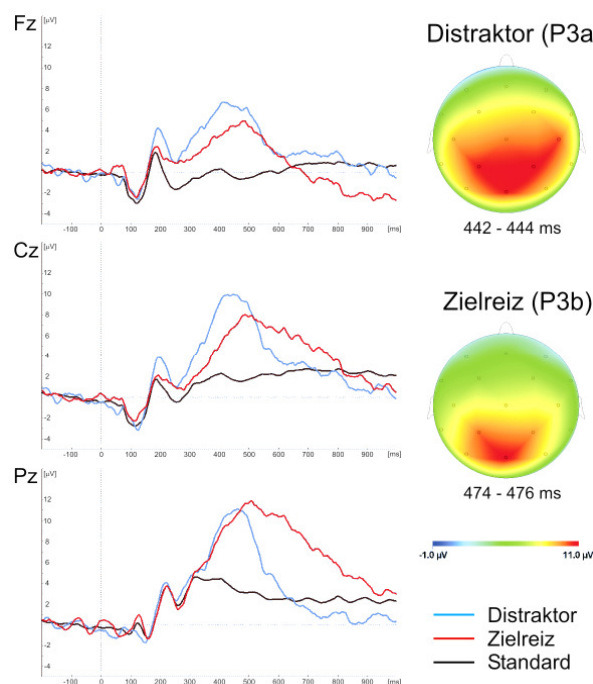
*Tabelle 3.* Anatomische Areale und die Talairach Koordinaten der aktivierten Regionen sowie ihre statistischen Kennwerte.

Areal	Anzahl Voxel	BA	Koordinaten			Modell	Prädiktor		Kontrast	
			x	y	z	F	beta	t	t	p
<b>A: Zielreizbedingung</b>										
<i>links</i>										
GPrC	234	6	-56	0	24	62.4	0.9	11.00	6.6	<0.05
insula	9177		-38	5	8	150.1	1.4	17.2	11.0	<0.05
STG	1219	41/42	-48	-19	13	96.5	1.1	13.9	10.5	<0.05
GPrC/GPoC	3019	1-4	-39	-25	53	173.03	1.5	18.5	14.5	<0.05
IPL	6831	40	-51	-29	35	179.1	1.5	18.6	11.1	<0.05
IPL	3141	40	-47	-40	46	186.8	1.5	18.7	10.0	<0.05
<i>rechts</i>										
MFG	2986	9	35	38	29	69.1	0.9	10.7	4.3	<0.05
Cing	171	19	7	-75	34	33.5	0.6	7.7	3.6	<0.05
STG	488	22	55	-42	12	62.9	0.8	10.0	3.7	<0.05
INS	6692		39	7	9	169.0	1.5	18.3	12.0	<0.05
IFG	9552	9/44	44	12	24	131.3	1.3	15.8	9.0	<0.05
MFG	3272	9	36	36	30	72.1	0.9	11.0	4.5	<0.05
MFG	3753	8	42	14	36	100.0	1.1	13.6	7.0	<0.05
GPrC	2268	6	43	-2	38	105.6	1.1	13.9	7.1	<0.05
Cing	3047	32/24	2	12	40	92.7	1.1	13.6	10.1	<0.05
GFd	3224	6	1	0	52	132.0	1.3	16.2	11.5	<0.05
IPL	8061	40	44	-46	42	105.8	1.0	13.2	5.3	<0.05
<b>B: Distraktorbedingung</b>										
<i>links</i>										
SOG	2538	19	-28	-76	35	25.5	0.5	7.1	5.2	<0.05
FG	2014	37	-41	-53	-10	26.2	0.5	6.3	1.3	0.18
SPL	5110	7	-28	-72	37	30.4	0.6	7.8	4.5	<0.05
IPS	5364	7	-33	-60	35	33.1	0.6	7.4	2.2	<0.05
IPL	6731	40	-47	-43	38	112.3	0.6	8.0	-4.4	<0.05
MFG/GPrC (FEF)	3965	6	-44	0	47	27.5	0.5	7.0	2.6	<0.05
MFG	3315	8	-41	5	27	32.7	0.5	6.5	0.6	0.54
IFS (MFG/IFG)	4491	9/44	-41	28	26	28.6	0.5	7.0	2.3	<0.05
IFS (MFG/IFG)	4387	9/46	-40	41	18	20.9	0.5	6.2	2.7	<0.05
insula	463		-35	12	13	123.3	0.3	4.2	-8.8	<0.05
<i>rechts</i>										
MFG	1225	9	32	40	24	52.7	0.4	5.6	-2.9	<0.05
MFG	1289	9/46	43	29	23	60.5	0.59	6.2	-2.9	<0.05
MFG	1048	8/9	38	31	41	44.0	0.4	4.7	-3.1	<0.05
MFG	1335	8	10	41	41	70.5	0.4	5.5	-4.4	<0.05
MFG/GPrC	1974	6	38	-3	41	83.3	0.5	5.9	-4.8	<0.05
IPL	4600	40	47	-44	43	100.3	0.5	6.5	-5.3	<0.05
IPS	4713	7	31	-56	36	62.4	0.5	7.2	-1.8	0.08
SPL	2986	7/19	21	-73	44	39.1	0.6	7.7	1.7	0.10
SPL/SOG	4289	19	32	-72	32	25.8	0.5	6.4	1.8	0.08
STG	1754	22	53	-42	13	59.5	0.5	6.0	-3.0	<0.05
MTG	3211	21	54	-49	-1	58.3	0.6	7.5	-1.0	0.32
ITG/FG	2249	37	44	54	-13	41.6	0.6	7.3	0.6	0.55



### 4.2.3 Ergebnisse der EKP-Kontrollmessung

Die Abbildung 8 zeigt die EKP-Wellen an den drei Mittellinieelektroden Fz, Cz, Pz für die Zielreiz-, Distraktor- und Standardbedingung gemittelt über alle Probanden sowie die topographischen Oberflächenkarten für die Zielreiz- und Distraktorbedingung zum Zeitpunkt des jeweiligen Amplitudenmaximums der P300-Komponente.



*Abbildung 8.* (Linkes Panel) EKP-Wellen an den Mittellinieelektroden Fz, Cz und Pz in der Distraktor- (blau), Zielreiz- (rot) und Standardreizbedingung (schwarz). (Rechtes Panel) Topographische Karte der Stromstärke für das Intervall 442– 444 und 474– 476 ms nach der Präsentation des Distraktors (oben) bzw. des Zielreizes (unten).

Wie aus der Abbildung ersichtlich, waren die Amplituden der P300 insgesamt an den zentro-parietalen Ableitorten größer als an der frontalen Elektrode [Haupteffekt des Faktors Elektrode:  $F(2, 24) = 9.73$ ,  $P < 0.01$ ,  $\eta_p^2 = 0.45$ ]. Die klassische Dissoziation zwischen der posterioren P3b-Komponente in der Zielreizbedingung und der fronto-zentralen P3a-Komponente in der Distraktorbedingung wurde durch den signifikanten Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Stimulus und Elektrode bestätigt [ $F(2, 24) = 12.50$ ,  $P < 0.01$ ,  $\eta_p^2 = 0.51$ ]. Die P300-Latenz betrug 442.15 ms für die Distraktor- und 475.23 ms für die Zielreizbedingung. Die statistische Prüfung (t-Test mit

Messwiederholung) ergab jedoch, dass dieser Latenzunterschied nicht signifikant war [ $t(12,13) = -1.61, P = 0.13$ ].

### **4.3 Diskussion**

Das Hauptziel der ersten Oddball-Untersuchung war, die potentiellen kortikalen Generatoren der P3a- und P3b-EKP-Komponenten mit Hilfe der fMRT-Methode zu erfassen und auf ihre Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin zu untersuchen. Zu diesem Zwecke durchliefen 13 Versuchspersonen eine fMRT- und eine nachfolgende EKP-Kontrollmessung, die die Trennung zwischen den beiden Komponenten nachweisen sollte.

Die EKP-Analyse bestätigte die Ergebnisse früherer Studien, wonach die Zielreize eine posteriore P3b-Komponente, während die Distraktoren zusätzlich zu der P3b auch eine zentro-frontale P3a Komponente hervorriefen (Friedman et al., 2001; Goldstein et al., 2002). Die Analyse der Verhaltensdaten zeigten darüber hinaus, dass die Bearbeitungsgenauigkeit in den zwei separaten Sitzungen (fMRT und EEG) fast identisch war. Beide Ergebnisse, d.h. der Nachweis der P3a und P3b Komponenten in der EKP-Kontrollmessung sowie die identischen Verhaltenseffekte in den separaten Messungen, wiesen darauf hin, dass die beobachteten fMRT-Aktivierungsmuster die neuroanatomischen Korrelate der P3a und P3b-Generierung anzeigten.

Die fMRT-Daten zeigten ein kortikal weit verteiltes Aktivitätsmuster. Die Zielreize und die Distraktoren, die in der EKP-Messung eine P3b erzeugten, aktivierten in dem fMRT-Experiment Areale im ITG, STG, IPS, IPL und im rechten PFC. Im Gegensatz dazu führte die Distraktorverarbeitung, die zusätzlich eine P3a hervorrief, zu weiteren Aktivitäten im linken PrCS, PFC und SPL. Die Zielreizbedingung führte ihrerseits zu selektiven Aktivierungen in der Inselgend (inklusive VLPFC) und MFC.

In Übereinstimmung mit früheren fMRT-Studien zur Distarktoraktivität (Kiehl et al., 2001), zeigte sich ein insgesamt höheres Aktivitätsniveau bei der Verarbeitung der Zielreize im Vergleich zu den Distraktoren. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Verarbeitung der Zielreize eine aktive und beanspruchende Aufgabe darstellte, die zusätzlich Prozesse der Vorbereitung und Ausführung von motorischer Antwort involviert. Diese Prozesse sind in der passiven Distraktorbedingung nicht notwendig. Darüber hinaus verlangen die Distraktoren keine spezifische Verhaltensreaktion, was ein variables Verarbeitungsmuster nach sich ziehen kann, das wiederum im Schnitt für eine geringere Überlappung der fMRT-Antworten zwischen einzelnen Durchgängen und Versuchspersonen verantwortlich sein kann.

Mehrere kognitive Prozesse können mit der Verarbeitung der beiden Reize in Verbindung gebracht werden.

### **4.3.1 Aufmerksamkeitsnetzwerke**

#### **4.3.1.1 Ventrales frontoparietales Netzwerk**

Nach Corbetta und Shulman (2002) befasst sich das ventrale frontoparietale Netzwerk mit dem Detektieren von seltenen Ereignissen. Es besteht aus den ventralen Anteilen des PFC und dem TPJ, das die Areale im IPL und STG einschließt. Diese Regionen wurden hauptsächlich in der rechten Hemisphäre in der Zielreiz- und Distraktorbedingung aktiviert. Man nimmt an, dass dieses Netzwerk eine besondere Rolle in reizgetriebenen Aufmerksamkeitsprozessen spielt. Diese Prozesse sind an der unwillkürlichen Orientierungsreaktion beteiligt, die durch neue oder hervorstechende Reize hervorgerufen wird (Sokolov, 1963). Solche reizgetriebenen Prozesse spielen insbesondere dann eine Rolle, wenn ein Reiz in einer Aufgabe im zeitlichen oder räumlichen Kontext selten erscheint (Fahy et al., 1993; Desimone und Duncan, 1995). Vor dem Hintergrund der Standardreize, erscheinen Zielreize und Distraktoren relativ

selten (Wahrscheinlichkeit von 5%). Downar et al. (2001) konnten zeigen, dass die Aktivität des rechten TPJ mit der Aufgabenrelevanz des seltenen Reizes ansteigt. Dieses Ergebnis stimmt mit den hier vorliegenden Ergebnissen überein, die eine höhere Aktivität des rechten TPJ bei der Zielreizverarbeitung anzeigten.

#### **4.3.1.2 Dorsolaterales frontoparietales Netzwerk**

Der PrCS, der auch die frontalen Augenfelder beinhaltet, sowie der SPL sind an der willkürlichen Aufmerksamkeitsselektion beteiligt (Corbetta und Shulman, 1998; Gevins et al., 1999; Wojciulik und Kanwisher, 1999; Donner et al., 2000). In dem Modell von Corbetta und Shulmann (2002) werden diese Regionen als ein funktionell einheitliches dorsolateral frontoparietales Netzwerk (DLFP-Netzwerk) definiert. In der vorliegenden Studie kann die PrCS/SPL-Aktivität mit kontrollierten Selektionsprozessen in Verbindung gebracht werden, die durch die Präsentation des seltenen aber aufgabenirrelevanten Distraktoren hervorgerufen wurden.

### **4.3.2 Gedächtnisbezogene Regionen**

#### **4.3.2.1 Inselregion und ventrolateraler Präfrontalkortex**

INS/VLPFC-Aktivität wurde häufig während der Zielreizerkennung im Rahmen eines Oddballparadigmas beobachtet (Linden et al., 1999; Stevens et al., 2000; Downar et al., 2001; Kiehl et al., 2001; Ardekani et al., 2002; Horovitz et al., 2002; Foucher et al., 2003; Horn et al., 2003; Kiehl und Liddle, 2003; Mulert et al., 2004). Die funktionelle Rolle dieser Region ist jedoch bis heute ungeklärt. Einige fMRT-Studien zeigten übereinstimmend INS/VLPFC-Aktivitäten bei der Bearbeitung von verschiedenen Gedächtnisaufgaben (Buckner et al., 1998; Rugg et al., 1999). Als den kleinsten gemeinsamen Nenner schlugen Lepage et al., 2000 vor, dass die INS/VLPFC-Aktivität als ein Abrufmodul interpretiert werden kann. Solches Abrufmodul ist für eine erfolgreiche Zielreizerkennung notwendig, d.h. für einen aktiven Vergleich von

einkommenden Reizen mit einer gespeicherten Vorlage dieser Reize. Eine ähnliche Interpretation der INS/VLPFC-Aktivität schlug die Arbeitsgruppe von Petrides vor (Petrides et al., 2002; Kostopoulos und Petrides, 2003). In mehreren Experimenten konnte Petrides und Kollegen zeigen, dass der VLPFC in kontrollierte Gedächtnissuchprozesse involviert ist.

#### **4.3.2.2 Präfrontaler Kortex (PFC)**

Die Distraktorbedingung führte zu einer links betonten PFC-Aktivität. Die Zielreize aktivierten dagegen hauptsächlich den rechten PFC. Mehrere Studien zu episodischem Gedächtnis konnten zeigen, dass der rechte PFC vor allem während der Abrufphase, dagegen der linke während der Enkodierungsphase aktiviert wurden. Diese Hemisphärenasymmetrie im PFC führte zur Bildung des sog. „HERA-Model“ (*hemispheric encoding retrieval asymmetry*) (Tulving et al., 1994; Habib et al., 2003). Neuere fMRT-Studien bestätigten diese Asymmetriannahme auch im Hinblick auf die Arbeitsgedächtnisprozesse (Rowe et al., 2000; Munk et al., 2002; Linden et al., 2003). In wie weit die Verarbeitung der Distraktoren und der Zielreize mit den Prozessen der Enkodierung bzw. des Abrufs im PFC in Verbindung gebracht werden kann, bleibt jedoch offen.

Obwohl die vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Zielreiz- und Distraktorverarbeitung den früheren fMRT-Studien weitgehend entsprachen, konnten Aktivitäten in MFC und Hippocampus, die in ähnlichen Aufgaben involviert waren, nicht bestätigt werden. Im Folgenden sollen mögliche Erklärungsansätze für diese fehlenden Übereinstimmungen diskutiert werden.

### **4.3.3 Medialer Frontallappen (MFC)**

Die fMRT-Analyse ergab, dass der MFC starke Aktivitätsveränderungen bei der Präsentation der Zielreize aufwies. Im Gegensatz dazu zeigten sich kaum Aktivitäten in der Distraktorbedingung, obwohl andere Untersuchungen eine transiente Antwort des MFC mit Hilfe von intrakraniellen Messungen bei Epilepsiepatienten zeigen konnten (Baudena et al., 1995). Auch andere fMRT-Studien (Clark et al., 2000; Kiehl et al., 2001) berichteten über MFC-Aktivität in beiden Bedingungen. Der MFC umfasst den anterioren cingulären Kortex (ACC), sowie die cingulären (CMA) und pre-supplementären (pSMA) motorischen Areale. Diese Areale wurden mit der Selektion und der Überwachung von wett streitenden motorischen Antworten (Leuthold und Jentzsch, 2001; Botvinick et al., 2004) oder mit der Selektion von Aktionssets (Rushworth et al., 2004) in Verbindung gebracht. Die zielreizbezogene MFC-Aktivität kann als Teil des Überwachungsprozesses von motorischen Antworten auf die Zielreize gedeutet werden. In der vorliegenden Oddball-Untersuchung waren die Zielreize schwer diskriminierbar, so dass angenommen werden kann, dass die Antwortinitiierung erst begann, nachdem die Zielreize erfolgreich erkannt wurden. Diese Annahme wird durch die langen Reaktionszeiten unterstützt. Umgekehrt, wegen der hohen Salienz der Distraktoren verglichen mit den Ziel- und Standardreizen, war eine Antwortinitiierung oder -Überwachung von motorischen Antworten nicht notwendig.

### **4.3.4 Hippocampus**

Studien mit intrakraniellen Messungen wiesen auf die Beteiligung vom Hippocampus und medialen temporalen Strukturen (Halgren et al., 1998) an der Erkennung von Zielreizen hin. Das Fehlen der Aktivität in diesen Regionen kann mit der Wahl der fMRT-Sequenzen zusammen hängen, die nicht optimiert wurden, um eine fMRT-Signalveränderung im Hippocampus zu detektieren. Der relativ kurze Abstand zwischen Hippocampus und der Schädelbasis ist anfällig für Suszeptibilitätsartefakte,

so dass potentiell relevante Signalveränderungen nicht einwandfrei gemessen werden konnten (Merboldt et al., 2001). Darüber hinaus, konnte die gewählte räumliche Auflösung nicht ausreichend gewesen sein, um fMRT-Signale in Regionen von der Größe des Hippocampus aufzudecken (Fransson et al., 2001).

## **5 EXPERIMENT 2: ODDBALL-STUDIE MIT QUELLENANALYSE**

Die Zielsetzung der zweiten Oddball-Studie war, mit Hilfe der Integration von fMRT- und EKP-Daten eine Quellenlokalisierung der visuellen P3a und P3b-Komponenten durchzuführen. Nachfolgend werden die Methoden und die Ergebnisse dieser Studie vorgestellt und diskutiert.

### **5.1 Methoden**

#### **5.1.1 Versuchspersonen**

An den EEG-Messungen der zweiten Oddball-Untersuchung nahmen 10 Versuchspersonen teil, darunter je fünf Frauen und Männer mit einem Altersdurchschnitt von 27.3 Jahren (SD 3.1; Range 22-30). Alle Versuchspersonen waren frei von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen und gaben ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

#### **5.1.2 EEG-Ableitung**

Im Gegensatz zu der ersten Oddball-Untersuchung wurde die EEG-Aktivität mit Hilfe einer dichten Elektrodenanordnung von insgesamt 63 Elektroden aufgenommen. Die Elektroden waren entsprechend dem 10-20-System platziert (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz und O2). Zusätzliche Elektroden waren AF3, AF4, AF7, AF8, AFz, F1, F2, F5, F6, F9, F10, FC1, FC2, FC5, FC6, FT7, FT8, FT9, FT10, C1, C2, C5, C6, CP1, CP2, CP3, CP4, CPz, TP7, TP8, TP9, TP10, P5, P6, P9, P10, PO3, PO4, PO9, PO10, POz und Iz. Als Referenz diente die FCz Elektrode. Das horizontale EOG wurde über eine zum rechten Auge infraorbital positionierte Elektrode aufgezeichnet. Für die Aufzeichnung wurden zwei 32-Kanal-EEG-Verstärker der Firma Brain Products (Brain Products GmbH, München,



Deutschland) und eine Elektroden-Ableithaube (easycap mit Montage Nr. 10) (Falk Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) verwendet.

### **5.1.3 EKP-Analyse**

Die Vorgehensweise bei der Berechnung des EKP war identisch mit der ersten Oddball-Untersuchung. Um eine Vergleichbarkeit der EKP- mit den fMRT-Daten zu erzielen, wurden sog. Differenz-EKPs analysiert. Die Differenz-EKPs wurden berechnet, indem das EKP der Standardbedingung von der Zielreiz- und Distraktorbedingung subtrahiert wurde. Die Differenz-EKPs an den 63 Elektroden wurden dann in eine sphärische Standardelektrodenmontage, bestehend aus 81 Elektroden des 10-10 Systems, interpoliert und anschließend über die Probanden hinweg gemittelt.

Entsprechend der EKP-Messung in der ersten Oddball-Untersuchung wurden für die statistische Analyse die Mittellinienelektroden Fz, Cz und Pz ausgewählt. Die statistische Auswertung erfolgte mit mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalysen mit Messwiederholung [ANOVA mit Messwiederholungsfaktoren Elektrode (Fz, Cz, Pz) und Bedingung (Zielreiz, Distraktor)].

### **5.1.4 Quellenanalyse**

Die fMRT-geleitete Quellenanalyse wurde mit Hilfe der Softwareprogramme BrainVoyager (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) und BESA (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde ein diskretes multiples Quellenmodell generiert, indem die Lokalisation der Quellen durch die aufgabenbezogene fMRT-Aktivität definiert wurde. Durch die Anwendung des resultierenden Quellenmodells auf die EKP-Daten können die Quellenaktivitäten berechnet werden, d.h. die Aktivitätszeitverläufe der modellierten Hirnregionen. Die

Quellenaktivitäten wurden mit Hilfe eines vierschichtigen, sphärischen Kopfmodells und mit einer Regularisierungskonstante von 1% für den inversen Operator modelliert. Die Koregistrierung der EEG- mit den fMRT-Daten erfolgte, indem drei anatomische Bezugspunkte (linker und rechter präaurikulärer Punkt und das Nasion) und die entsprechenden sphärischen Standardkoordinaten der 81 Elektrodenmontage an die Oberflächen eines Standardkopfes angepasst wurden. Die Abbildung 10 zeigt die Positionen der Elektroden inklusive der drei anatomischen Bezugspunkte.

Die signifikanten fMRT-Aktivitäten aus der Untersuchung 1 bildeten die Grundlage für die Platzierung der regionalen Quellen (fMRT-geleitete Quellenanalyse). Mit dem Ziel, die Interaktionen zwischen den Quellenaktivitäten zu vermeiden, die durch interindividuelle Differenzen in der Kortexfaltung entstehen können, wurden regionale Quellen (RQ) anstatt von einfachen Dipolen berechnet. Eine regionale Quelle (RQ) ist ein Konstrukt von drei äquivalenten Dipolen mit gleicher Lokalisation, die zueinander orthogonal orientiert sind (Scherg und Von Cramon, 1986; Scherg und Berg, 1991). Die RQ können den lokalen neuronalen Stromfluß unabhängig von seiner Orientierung zu der Kortexfaltung modellieren (Scherg und Von Cramon, 1986). Wegen der integrativen Natur der RQ sind die modellierten Quellenaktivitäten kaum von Lokalisierungsabweichungen bis zu 1-2 cm beeinflusst, solange der Abstand zwischen verschiedenen RQ größer ist (Scherg und Picton, 1991). Auf diese Weise können stabile Quellenaktivitäten trotz interindividueller Unterschiede in der Kortexanatomie (oder Kortexfaltung) berechnet werden.

Wie bereits in der Einleitung berichtet, zeigten neuere EKP-Studien, dass jede Reizklasse sowohl eine frontale P3a als auch eine posteriore P3b Komponente erzeugt (Goldstein et al., 2002; Gaeta et al., 2003). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die fMRT-Aktivität beider Bedingungen genutzt, um ein *gemeinsames* Quellenmodell für die Zielreiz- und die Distraktorbedingung zu definieren. Diese Vorgehensweise

erlaubt einen quantitativen Vergleich der modellierten Generatorenbeiträge zu der P3a und P3b Komponente.

Das gemeinsame Quellenmodell wurde wie folgt erstellt: 1) Die RQ wurden getrennt in die Zentren der fMRT-Aktivitätscluster in der Zielreiz- und Distraktorbedingung platziert. 2) Die resultierenden Koordinaten der RQ, die aus den räumlich überlappenden fMRT-Aktivitäten der beiden Bedingungen abgeleitet wurden, wurden arithmetisch gemittelt. Die Koordinatenmittelung der RS ist durch die integrative Natur der RQ in einem multiplen Quellenmodell begründet (siehe oben). 3) Zusätzliche RQ wurden in die Zentren der fMRT-Aktivität in der rechten Insel und dem dingulären Gyrus platziert, die nur in der Zielreizbedingung beobachtet wurden. 4) Die primäre Orientierung der RQ wurde so gesetzt, dass sie dem Maximum des ersten Dipolmoments entsprach. Da die zwei restlichen Dipole keine bedeutsamen Aktivitäten aufwiesen, wurde nur der erste Dipol jeder RQ in der Analyse berücksichtigt. Für die jeweilige Gipfellatenz der Quellenaktivität wurde eine topographische Oberflächenkarte berechnet.

Um die Quellenaktivitäten der beiden Bedingungen statistisch zu vergleichen, wurde das Quellenmodell, das mit Hilfe der über die Probanden hinweg gemittelten EKP-Daten errechnet wurde, auf die individuellen EKPs angewandt. Die individuellen Quellenverläufe wurden dann erneut über alle Probanden gemittelt. Die entsprechenden Intensitäten und Latenzen der gemittelten Quellenverläufe wurden für beide Bedingungen bestimmt. Die Unterschiede zwischen diesen Gipfelamplitudenwerten und Latenzwerten wurden nach Signifikanz getestet, indem mit Hilfe der Bootstrap-Perzentil-Methode (Efron und Tibshirani, 1993) 999 Bootstrap-Stichproben gezogen und ein 95%-iges Konfidenzintervall für die Amplitude- und Latenz*differenz* zwischen den beiden Bedingungen berechnet wurde. Dieser Differenzwert wurde als signifikant bezeichnet, wenn das Konfidenzintervall nicht den Wert Null beinhaltete. Die Verwendung der Bootstrap-Methode hat den Vorteil, dass keine Annahmen über die Verteilung der Daten notwendig sind.

## 5.2 Ergebnisse

### 5.2.1 EKP-Ergebnisse

Die Abbildung 9 zeigt die mittleren Differenz-EKPs für die Zielreiz- und Distraktorbedingung an 81 Standardelektroden für die Zeitepoche von -200 bis 1000 ms, relativ zu der Reizpräsentation sowie die topographischen Oberflächenkarten der elektrischen Spannungsverteilung und der Stromquellendichteverteilung [current source density (CSD)] für die entsprechende P300-Gipfel-Latenzen.

Die Auswertung der P300-Gipfelamplitudenwerte ergab einen signifikanten Haupteffekt „Elektrode“ [ $F(1.15; 10.32) = 8.39, P < 0.05, \eta_p^2 = 0.48$ ] und einen signifikanten Interaktionseffekt „Elektrode  $\times$  Stimulus“ [ $F(1.44; 12.97) = 4.68, P < 0.05, \eta_p^2 = 0.34$ ], der den Unterschied in der Oberflächenverteilung zwischen den beiden Bedingungen anzeigt. Die P3b wurde sowohl von den Zielreizen als auch von den Distraktoren erzeugt. Die Distraktoren generierten zusätzlich eine P3a. Die vorliegenden EKP-Ergebnisse entsprechen der häufig berichteten Dissoziation zwischen der P3a und P3b Komponente (Comerchero und Polich, 1999) und stimmen mit den Ergebnissen der 32-EEG-Elektroden-Messung der ersten Oddball-Untersuchung überein.

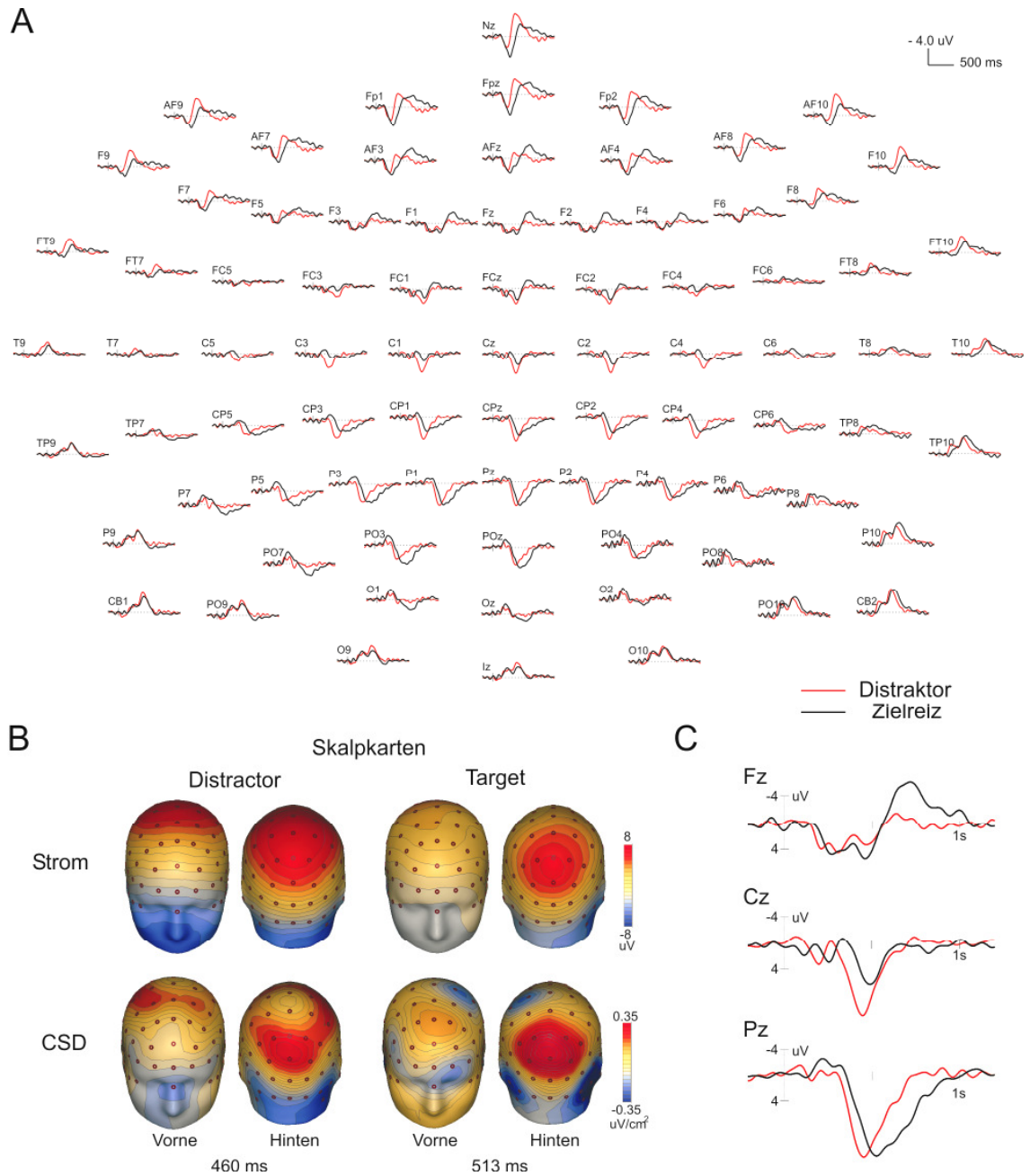


Abbildung 9. (A) Differenz EKP-Wellen auf den Distraktor (rot) und Zielreiz (schwarz) an 81 Standardelektroden. (B) Spline interpolierte topographische Karten der Oberflächenstromstärke und CSD, berechnet für die Gipfelamplitude der beiden Differenzbedingungen. (C) Vergrößerte Ansicht von (A) drei ausgewählten Mittelelektroden.

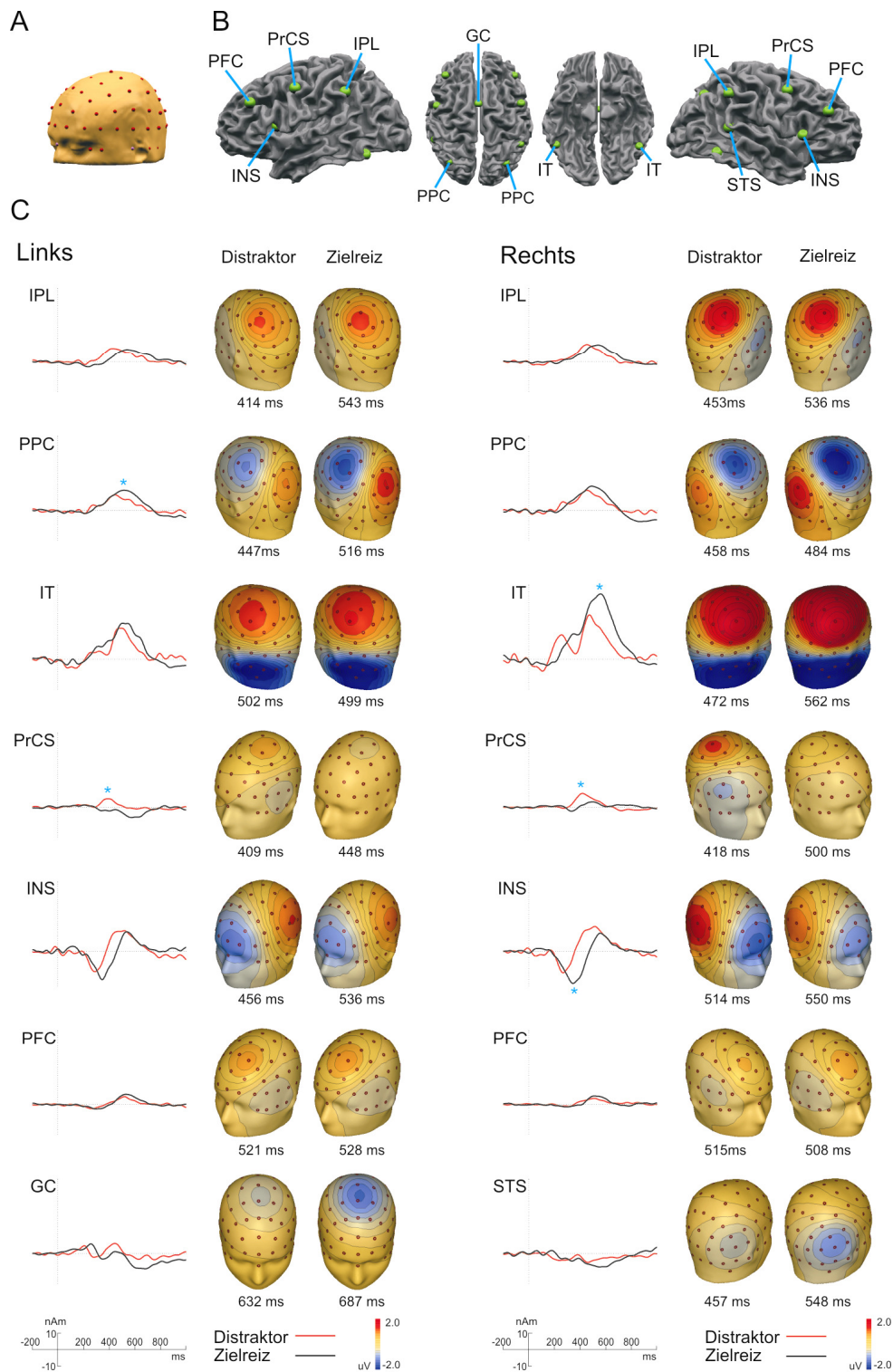
## 5.2.2 Quellenanalyse

Die fMRT-geleitete Quellenanalyse resultierte in sechs bilateralen Paaren von RQ, die im präfrontalen Kortex (PFC), präzentralen Sulcus (PrCS), inferioren Parietallappen (IPL), posterioren parietalen Kortex (PPC), inferioren temporalen Kortex (IT) und in der anterioren Inselregion (INS) platziert wurden. Zwei weitere singuläre RQ wurden im rechten superioren Temporallappen (STS) und cingulären Gyrus (CG) platziert. Abbildung 10 zeigt die Lokalisierung der Quellen projiziert auf die Oberflächenrekonstruktion des Standardhirns. Tabelle 4 fasst die Talairach-Koordinaten der RQ und die statistischen Kennwerte für die Gipfelamplitude und –latenz der mittleren Quellenaktivität mit einem 95%-tigen Konfidenzintervall zusammen.

Die vierzehn RQ erklären im Durchschnitt 99.4% der EKP-Oberflächenvarianz in der Zielreiz- (Minimum: 95.8%; Maximum: 99.7%) bzw. 99.5% in der Distraktorbedingung (Minimum: 97.9%; Maximum 99.8%) in dem 1000 ms langen Zeitintervall nach der Stimuluspräsentation.

### 5.2.2.1 P3b-Quellen

Drei Paare von bilateral platzierten RQ im IPL, PPC und IT (im Folgenden als IPL-, PPC- und IT-Quellen bezeichnet) zeigten eine Aktivität in dem Zeitfenster von 400 bis 600 ms nach der Reizpräsentation (Abb. 10). Der Zeitbereich sowie die Stärke und Orientierung der Quellenaktivitäten weisen darauf hin, dass ihre Summenaktivität die posteriore P3b in beiden Bedingungen generierte. Diese RQ wurden jedoch unterschiedlich von den Aufgabenbedingungen beeinflusst. Während die IPL-Quellen keine Unterschiede in der Quellenstärke zwischen den Bedingungen zeigten, führten die Zielreize zu einer höheren Gipfelamplitude in der linken PPC- und rechten IT-Quelle. Ein Vergleich der Gipfelatenzen ergab, dass mit Ausnahme der linken IT-Quelle alle übrigen P3b-Quellen in der Distraktorbedingung ihre maximale Aktivität früher erreichten.



**Abbildung 10.** Positionen der Elektroden inklusive der drei anatomischen Bezugspunkte (A) und der regionalen Quellen (B) projiziert auf die Standardoberfläche bzw. Oberflächenrekonstruktion des Standardhirns. (C) Quellenaktivitäten in den beiden Bedingungen (Distraktor und Zielreiz), sowie die resultierenden topographischen Oberflächenkarten der elektrischen Spannungsverteilung zum Zeitpunkt der Gipfellatenz. Blaues Sternchen kennzeichnet die signifikanten Amplitudenunterschiede.

### 5.2.2.2 P3a-Quellen

Die visuelle P3a-Komponente wurde vor allem von der Aktivität der PrCS-Quellen generiert. Auch der zweite Ausschlag in der INS-Quellenwelle trug zu der P3a-Generierung bei. Entsprechend den ERP-Ergebnissen zeigten die PrCS-Quellen eine stärkere Aktivität in der Distraktorbedingung. Ein weiterer Befund war, dass die rechte PrCS-Quelle in der Distraktorbedingung signifikant früher gipfelte.

### 5.2.2.3 Weitere Quellen

Zusätzlich zu der breit ausgeprägten späten Positivierung (bei ca. 500-600 ms), die zu der P3b Generierung beitrug, zeigten die IT-Quellen eine frühere (um ca. 200-250 ms), jedoch niedrig amplitudige Positivierung. Diese frühere Positivierung generiert die N1-Oberflächenkomponente an den occipito-parietalen Elektroden. Während die Stärke dieser Komponente in den beiden Bedingungen vergleichbar war, war die Gipfelatenz der rechten RQ signifikant kürzer in der Distraktorbedingung. Die Quellen in der anterioren Insel (INS-Quelle) erzeugten auch eine zweite Auslenkung (um ca. 300 ms). Diese Aktivität war für die Generierung der frontalen P2 Oberflächenkomponente verantwortlich. Interessanterweise zeigte die rechte INS-Quelle einen signifikanten Anstieg in dieser Komponente in der Zielreizbedingung. Die singuläre RQ im Gyrus Cinguli (GC-Quelle) zeigte eine lang andauernde negative Komponente (Gipfelamplitude bei ca. 650 ms), die stärker in der Zielreizbedingung ausgeprägt war. Die STS-Quelle produzierte auch eine zeitlich gestreckte Aktivierung (Gipfelamplitude bei ca. 550 ms), die jedoch keine Unterschiede zwischen den Bedingungen aufwies. Die Quellen im präfrontalen Kortex (PFC-Quellen) zeigten insgesamt wenig ausgeprägte Aktivitäten (Gipfelatenz um 500 ms).



Tabelle 4. Talairach-Koordinaten der regionalen Quellen und die Statistik der Quellenaktivität.

RS	Seite	Tailarach (mm)			Amplitude (nAm)			Latenz (ms)		
		x	y	z	D (min/max)	Z (min/max)	D-Z (min/max)	D (min/max)	Z (min/max)	D-T (min/max)
IPL	links	-47	-45	43	9.8 (7.5/13.3)	8.6 (4.9/13.3)	1.2 (-1.9/4.4)	414 (404/ 466)	543 (513/608)	<b>-129</b> (-197/-71)
IPL	rechts	46	-49	47	12.3 (9.3/16.1)	11.5 (8.9/15.1)	0.8 (-1.8/2.8)	453 (442/472)	536 (481/554)	<b>-83</b> (-105/-28)
PPC	links	-30	-73	44	10.8 (8.0/14.4)	13.7 (10.3/18.6)	<b>-2.9</b> (-5.9/-0.1)	447 (417/458)	516 (482/562)	<b>-69</b> (-118/-33)
PPC	rechts	30	-74	44	13.9 (9.5/19.0)	16.1 (11.0/21.8)	-2.2 (-5.6/1.5)	458 (435/475)	484 (469/523)	<b>-26</b> (-68/-7)
IT	links	-43	-61	-17	21.5 (17.9/29.2)	25.5 (19.5/34.6)	-4.0 (-7.5/1.2)	502 (454/514)	499 (493/559)	3 (-96/11)
IT	rechts	48	-57	-10	30.9 (21.8/41.0)	44.2 (36.0/53.9)	<b>-13.3</b> (-21.1/-6.2)	472 (461/481)	562 (528/582)	<b>-90</b> (-112/-61)
PrCS	links	-45	0	50	5.9 (4.9/8.0)	-1.7 (-4.3/1.5)	<b>6.7</b> (4.7/8.8)	409 (360/421)	448 (363/482)	-39 (-97/50)
PrCS	rechts	46	4	53	9.8 (7.9/11.7)	3.8 (1.5/6.4)	<b>6.0</b> (3.7/8.3)	418 (407/422)	500 (462/500)	<b>-82</b> (-93/-42)
INS	links	-36	18	15	-13.8 (-8.9/-21.0)	-20.9 (-16.1/-26.1)	7.1 (13.7/-0.5)	288 (266/346)	343 (335/351)	<b>-55</b> (-73/-16)
INS	rechts	38	21	12	-16.7 (-10.4/-23.5)	-23.7 (-20.9/-27.8)	<b>7.1</b> (13.0/2.4)	265 (261/269)	345 (336/397)	<b>-80</b> (-131/-69)
PFC	links	-39	42	39	5.4 (3.3/7.9)	7.2 (3.4/11.5)	-1.8 (-5.1/1.4)	521 (512/527)	528 (522/570)	<b>-7</b> (-51/-2)
PFC	rechts	40	43	36	3.9 (2.5/5.8)	6.4 (3.6/9.3)	-2.5 (-5.2/0.4)	515 (448/523)	508 (496/557)	7 (-91/20)
GC		-1	3	56	-4.2 (-2.4/-7.6)	-10.4 (-4.8/-18.1)	6.2 (-0.4/13.7)	632 (536/765)	687 (608/765)	-55 (-147/20)
STS	rechts	52	-44	14	-6.4 (-4.6/-9.1)	-9.1 (-6.7/-12.7)	2.8 (-0.2/6.5)	457 (445/613)	548 (495/612)	-91 (-161/10)

Die Statistik wurde für die mittlere Gipfelamplitude und Gipfelatenz der Quellenaktivität in der Distraktor- (D) und Zielreizbedingung (Z) sowie der Differenzbedingung (D-Z) berechnet. "min" und "max" bezeichnen die Grenzen des 95%-gen Konfidenzintervalls. Differenzwerte (D-Z) in fett sind statistisch signifikant (siehe Methoden).

Wenn ein weiteres Paar von Probequellen (Scherg & Berg 1996) zu dem bestehenden Modell aufgenommen und in einem Mindestabstand von 3 cm zu bereits vorhandenen RQ platziert wurde, konnten keine bedeutenden Aktivitäten dieser Quellen beobachtet werden.

### **5.3 Diskussion**

Die Zielsetzung der zweiten Untersuchung des Oddballexperiments war, mit Hilfe der Integration von fMRT- und EKP-Daten eine Quellenlokalisierung der visuellen P3a und P3b-Komponenten durchzuführen. Durch die Erstellung eines gemeinsamen Quellenmodells konnte der differenzielle Beitrag der identifizierten Generatoren bei der Erzeugung der beiden Subkomponenten statistisch getestet werden.

#### **5.3.1 Generatoren der P3a und P3b Komponenten**

Die Generatoren der visuellen P3b wurden bilateral im Parietal- und inferioren Temporallappen (PPC, IPL und IT-Quellen) lokalisiert. Die Quellenverläufe dieser Generatoren unterscheiden sich jedoch in ihrem Anstieg, ihrer Gipfelatenz und ihrer Gipfelamplitude. Die IT-Quellen zeigten zwei Aktivitätsausschläge (200-300 ms bzw. 500-600 ms). Während die erste Positivierung zu der N1 Komponente beitrug, war die zweite Positivierung viel stärker ausgeprägt und an der Generierung der P3b Komponente beteiligt. Im Vergleich dazu zeigten die IPL- und die PPC-Quellen eine länger anhaltende Aktivität (Anstieg bei 350 ms und Gipfelatenz bei 400-550 ms). Die P3a Komponente, welche spezifisch von den Distraktoren erzeugt wurde, konnte vor allem auf die PrCS-Quellenaktivität in der Distraktorbedingung zurückgeführt werden. Der zweite Ausschlag der INS-Quellen trug auch zu der P3a-Generierung bei.

### 5.3.2 Vergleich zu früheren Quellenlokalisierungsstudien

Frühere Quellenlokalisierungsstudien zu der P300 untersuchten vor allem die P3b Komponente in der auditorischen Modalität, während die visuelle P3b viel weniger Aufmerksamkeit erhielt (Okada et al., 1983; Goto et al., 1996; Yamazaki et al., 2000; Jentzsch und Sommer, 2001; Yamazaki et al., 2001). Die visuelle P3a Komponente wurde bislang nicht untersucht. Die Generatoren der visuellen (und der auditorischen) P3b Komponente wurden hauptsächlich in den mesialen temporalen Strukturen lokalisiert. Yamazaki et al. (2000, 2001) berichteten zusätzlich über kortikale Quellen im inferioren Frontal- und Parietallappen, die teilweise mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, verwendeten die beschriebenen Studien nur wenige Oberflächenelektroden, ohne den Lösungsraum des Quellenmodells mit MRT und/oder fMRT-Daten als Randbedingungen einzuschränken. Solche Vorgehensweise schränkt die räumliche Genauigkeit ein und kann zu falscher Lokalisierung der Quellen, gerade in den tiefen mesialen Regionen, führen. Das Fehlen der objektiven Randbedingungen erklärt wahrscheinlich die divergierenden Ergebnisse dieser Studien.

Moore et al. (2003) verbesserten die methodologische Vorgehensweise, indem sie eine dichte Elektrodenanordnung mit 124 Elektroden verwendeten und den Lösungsraum mit individuellen Hirnanatomien einschränkten (MRT-geleitete Quellenanalyse). Die Autoren identifizierten bilaterale Quellen im IPS und SPL, was teilweise den vorliegenden Ergebnissen entspricht. Über Quellen in IPL und IT wurde jedoch nicht berichtet. Im Gegensatz zu einer fMRT-geleiteten Quellenanalyse mit diskreten multiplen Quellen wandten Moore et al. (2003) eine Kortex basierte Stromdichteschätzung an, die ein Modell mit verteilter Quellenaktivität annimmt. Darüber hinaus verwendeten die Autoren ein *verbales* visuelles Oddballparadigma, welches wahrscheinlich die kognitiven Prozesse und die ihnen zugrunde liegenden kortikale Aktivität beeinflusste (Halgren et al., 1998).

Quellenlokalisierungsstudien, die am ehesten der dargestellten Vorgehensweise entsprechen (Integration von fMRT und EKP-Daten), haben jedoch ausschließlich die P300 in der auditorischen Modalität untersucht. Darüber hinaus deckten die fMRT-Messungen dieser Studien nur Teile des Gehirns ab (Menon et al., 1997; Opitz et al., 1999a; Opitz et al., 1999b). Beide Aspekte schränken die Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Ergebnissen ein.

### **5.3.3 P3b und die sensorische Modalität**

Frühere fMRT-Studien wiesen darauf hin, dass das Zielreizerkennungsnetzwerk weitgehend supramodal d.h. modalitätsunspezifisch ist (Linden et al., 1999). Sowohl die Beteiligung des IT an der P3b-Generierung als auch eine Reihe von neueren fMRT- und Quellenlokalisierungsstudien (Ardekani et al., 2002; Kiehl und Liddle, 2003; Moores et al., 2003) legen jedoch nahe, dass die Verarbeitung von Zielreizen von modalitätsspezifischen Arealen mitgetragen wird. Diese Annahme wird auch von den iEEG-Studien unterstützt. Sie zeigten, dass mehrere Areale P300-ähnliche Antworten generierten, wobei einige davon unspezifisch auf visuelle und akustische Reizung reagierten, andere dagegen modalitätsspezifische Antworten aufweisen (Baudena et al., 1995; Halgren et al., 1995a; Halgren et al., 1995b; Clarke et al., 1999). Auch EKP-Studien zeigten unterschiedliche Oberflächenverteilungen in Abhängigkeit von der Reizmodalität (Johnson, 1989a; Falkenstein et al., 1994).

### **5.3.4 P3a und P3b im Scalp- und intrakraniellen EEG**

Einige der wichtigsten Studien zu den Generatoren der P3a und P3b waren die iEEG-Ableitungen der Arbeitsgruppen von Halgren et al. (1998). Diese Autorengruppe lokalisierte die P3a-Quellen im dorsalen Teil des PFC, im IPL und CG, während die P3b-Quellen in ventralen Teil des PFC, im TPJ, PPC (siehe Einleitung) und in

medialen Temporallappen gefunden wurden. Im Gegensatz zu den EKP-Studien benutzten diese Autoren eine andere Terminologie der P3a und P3b-Bestimmung. Während die EKP-Studien die Oberflächenverteilung als das wichtigste Attribut zur Differenzierung der beiden Komponenten verwendeten, differenzierten Halgren et al. (1998) zwischen P3a und P3b-Quellen primär nach ihrer Sensitivität auf experimentelle Manipulation und nicht nach ihrem Beitrag zur Generierung einer P3a oder P3b-Oberflächentopographie (siehe Abb. 5).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen denen der iEEG-Messungen in der Hinsicht, dass die Quellenaktivität im IPL und PFC mit seltenen Ereignissen assoziiert war und zwar unabhängig davon, ob sie aufgabenrelevant waren oder nicht (Zielreiz bzw. Distraktor). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Aktivität der PPC-Quelle mit Aufgabenrelevanz zunahm. Die vorliegende Quellenanalyse zeigt jedoch ergänzend zu den iEEG-Ergebnissen, dass sowohl die Quelle im IPL als auch die im PPC an der P3b-Generierung beteiligt waren, während die PFC, STS und GC-Quellen kaum zu der auf der Kopfoberfläche gemessenen P3a oder P3b beitrugen.

Trotz der zum Teil übereinstimmenden Ergebnisse finden sich jedoch einige wichtige Unterschiede. Die fMRT-geleitete Quellenanalyse ergab, dass die PrCS und IT-Quellen einen starken Beitrag zu den P3a bzw. P3b leisten. Dieser Befund wurde nicht in den iEEG-Studien berichtet. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz liegt in der Methode der iEEG-Ableitung begründet, die nur eine begrenzte Anzahl von Ableitungsorten ermöglicht, die streng nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt werden. So enthielten die iEEG-Studien der Arbeitsgruppe von Halgren nur wenige oder keine Messungen der PrCS und IT-Aktivität. Ein weiterer Erklärungsansatz für die gefundene Diskrepanz liegt in dem verwendeten Paradigma. So ermöglicht das visuelle Oddballparadigma, wie es Baudena et al. (1995) verwendet haben, normalerweise keine Trennung zwischen der P3a und P3b Komponente (Polich und Comerchero, 2003).

Ein wichtiger Unterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und den iEEG-Studien betrifft die Rolle des mesialen Temporallappens bei der Generierung der P3b (Halgren et al., 1995b). Nunez (1985a) stellte grundsätzlich in Frage, dass mesiale Strukturen, die sich in einer großen Distanz zur Kopfoberfläche befinden, einen signifikanten Beitrag zu dem EKP-Signal leisten können. McCarthy et al. (1989) berichteten z.B., dass die hippocampale Aktivität 50 ms später als die Oberflächen-P3b auftrat. Auch mehrere Läsionsstudien (Stapleton et al., 1987; Johnson, 1989b; Scheffers et al., 1991; Polich und Squire, 1993; Knight, 1996) zeigten, dass Patienten nach einer Temporallappenektomie oder Patienten mit Temporallappenläsionen keine oder nur geringe Reduktion der visuellen und auditorischen P3b aufwiesen. Diese Befunde stimmen mit dem vorliegenden Quellenmodell überein, in dem die meiste P3b-Signalvarianz (99%) ohne zusätzliche Quellen im Hippocampus erklärt werden konnte.

Während das vorliegende Quellenmodell relativ gut mit den Ergebnissen aus den Läsionsstudien bezüglich der P3b-Quellen übereinstimmt, divergieren die Ergebnisse bezüglich der P3a-Quellen stärker. Knight (1984, 1996), Yamaguchi und Knight (1991) sowie Daffner et al. (2000) zeigten, dass Läsionen im hippocampalen oder präfrontalen Kortex zu einer Reduktion der P3a-Amplitude führten. Das hier vorgestellte Quellenmodell zeigt demgegenüber, dass insbesondere der PrCS einen wichtigen Beitrag zu der P3a-Generierung beisteuert. Dieser Widerspruch kann jedoch gelöst werden, wenn man annimmt, dass die frontale P3a von zwei unterschiedlichen neuronalen Systemen generiert werden kann, die ihrerseits an zwei distinkten kognitiven Aufgaben beteiligt sind. Ein reizgetriebenes System wäre dann aktiv, wenn perzeptuell neue oder stark hervorstechende Reize detektiert werden. Dieses System ist nicht vom Aufmerksamkeitsfokus beeinflusst und habituiert sehr schnell. Ein zweites, zielorientiertes System wäre dagegen dann aktiv, wenn die Verarbeitung einer primären Aufgabe auch von perzeptuell einfachen oder häufig wiederholten Reizen, die im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, gestört wird. Läsions- und fMRT-Studien zeigten, dass der PFC und der Hippocampus an dem reizgetriebenen System beteiligt

sind (Yamaguchi und Knight, 1991; Knight, 1996; Yamaguchi et al., 2004), während das zielorientierte System dem PrCS zugeschrieben werden kann (Corbetta und Shulman, 2002).

Eine indirekte Bestätigung der zwei distinkten P3a-Systeme lieferten die neueren Untersuchungen von Polich und Comerchero (2003). Die Autoren variierten dabei systematisch die Reiz- und Aufgabeneigenschaften. Sie bestätigten zum einen die Ergebnisse eigener Voruntersuchungen, dass sowohl physikalisch neue und abstrakte Reize als auch einfache Distraktoren, die in einer schwierigen Zielreiz/Standard-Diskriminierungsaufgabe (wie in der vorliegenden Studie) präsentiert werden, eine P3a generieren können. Die P3a-Gipfelamplitude stieg jedoch insbesondere dann stark an, wenn beide Aufgabenbedingungen kombiniert wurden. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass beide Systeme einen separaten Beitrag zu der P3a-Generierung liefern können.

### **5.3.5 Die funktionelle Bedeutung der P3a und P3b Komponenten**

Die Ergebnisse der fMRT-geleiteten Quellenanalyse suggerieren, dass das Zusammenwirken von parietalen (IPL, PPC) und inferior temporalen (IT) Regionen für die Generierung der P3b verantwortlich ist, während die Quellenaktivität im PrCS hauptsächlich für die P3a-Generierung verantwortlich ist.

Diese Ergebnisse liefern den ersten empirischen Hinweis, dass höhere visuelle Areale (IT) an der Generierung der P3b Komponente beteiligt sind. FMRT-Studien zeigten bereits, dass der IT während der visuellen Reizwahrnehmung und der Evaluation (Bar et al., 2001; Grill-Spector, 2003), der Enkodierung und dem Abruf von visuellen Objekten in Arbeitsgedächtnisaufgaben (Munk et al., 2002; Linden et al., 2003), der visuellen Zeilreizerkennung und Veränderungsdetektion (Donner et al., 2000; Ardekani et al., 2002) aktiv war. Die IT-Aktivität kann darüber hinaus durch visuelle

Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden (Kastner und Ungerleider, 2000). Da andererseits die IT-Aktivität nicht durch einfache auditorische oder taktile Reize hervorgerufen werden kann, kann davon ausgegangen werden, dass der IT eine unimodale visuelle Region darstellt.

Neben dem IT trugen auch die Regionen im Parietallappen (PPC und IPL) zur Generierung der P3b bei. Der Parietallappen spielt eine besondere Rolle bei der Verarbeitung von Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen (Corbetta und Shulman, 2002; Curtis und D'Esposito, 2003). Die IPL-Quellenaktivität war gleichermaßen in der Zielreiz- und Distraktorbedingung ausgeprägt, was gut mit der Rolle dieser Region in der Verarbeitung von reizgetriebenen Aufmerksamkeitsprozessen übereinstimmt. Wie schon bei der Diskussion der fMRT-Ergebnisse berichtet, schlugen Corbetta und Shulman (2002) ein VFP-Netzwerk vor, das die Regionen des IPL und PFC umfasst. Dieses Netzwerk ist mit der Detektierung von seltenen und signifikanten Ereignissen involviert. Die vorliegenden Ergebnisse der Quellenanalyse zeigten, dass der IPL tatsächlich einen Beitrag zu der P3b-Generierung lieferte. Dieser Befund stimmt gut mit den Ergebnissen der Läsionsstudien (Knight et al., 1989; Yamaguchi und Knight, 1991; Verleger et al., 1994) und iEEG-Messungen (Halgren et al., 1998) überein. Der zweite parietale P3b-Generator wurde im PPC identifiziert. Die PPC-Quelle zeigte eine länger andauernde Aktivität, die in der Zielreizbedingung stärker ausgeprägt war. Diese Aktivität kann mit der Rolle des PPC bei der Speicherung von visuellen Repräsentationen in Verbindung gebracht werden (Curtis und D'Esposito, 2003; Todd und Marois, 2004).

Die Beteiligung von IT, IPL und PPC an der Generierung der P3b Komponente kann in das kognitive P3b-Modell von Kok (2001) integriert werden (siehe Einleitung, Abschnitt „Kognitive Interpretation der P3b“). Kok schlug vor, dass die P3b-Amplitude die kognitive Kapazität anzeigt, die mit der Kategorisierung von aufgabenbezogenen oder bedeutsamen Reizen einhergeht. Dieser Kategorisierungsprozess wird von den



Aufmerksamkeits- und Speicherprozessen kontrolliert. Auf der Basis der fMRT-Ergebnisse kann angenommen werden, dass die IT-Quellen den Kategorisierungsprozess widerspiegeln, während die Generatoren im PPC den Zugriff auf die Speicherinhalte reflektieren. Der reizgetriebene Aufmerksamkeitsprozess im IPL (Orientierungsreaktion) kann dabei einen modulierenden Einfluss auf die Reizkategorisierung ausüben. So forderten die Zielreize, die aufgabenrelevant und schwierig zu diskriminieren waren, vermehrte Kategorisierungs- und Gedächtnisprozesse als es für Distraktoren notwendig war. Diese erhöhten kognitiven Leistungen spiegeln sich in der höheren Aktivität der IT- und PPC-Quellen wider.

Ein wichtiges Ergebnis der Quellenanalyse war, dass die visuelle P3a hauptsächlich auf die Aktivität des PrCS zurückführen war. Mehrere fMRT-Studien zeigten, dass der PrCS (einschließlich der frontalen Augenfelder) eine wichtige Rolle bei den kontrollierten Aufmerksamkeitsselektionsprozessen spielt (Corbetta et al., 1998; Goebel et al., 1998). Angelehnt an die Überlegungen von Corbetta und Shulman (2002) können zwei distinkte neuronale Systeme der Aufmerksamkeit angenommen werden (siehe auch Diskussion in der ersten Oddball-Untersuchung). Geht man darüber hinaus davon aus, dass beide Systeme gleichermaßen eine P3a hervorrufen können, dann reflektiert die PrCS-Quelle das zielorientierte System („DLFP-Netzwerk“). Der PrCS wird dann aktiv, wenn Distraktoren die primäre Diskriminierungsaufgabe (Zielreiz vs. Standardreiz) stören. In Folge dessen wird die Aufmerksamkeit auf Prozesse fokussiert, die eine Lösung der so entstandenen Interferenz ermöglichen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die exakte neuroanatomische Lokalisierung der Quellenpositionen (in Millimeterbereich) durch die Verwendung von gemittelten fMRT- und EKP-Daten begrenzt war. Mit dem Ziel die Target- und Distraktorbedingung statistisch zu vergleichen, wurde ein gemeinsames Modell konstruiert, das auf den überlappenden fMRT-Aktivitäten der beiden Bedingungen basierte, was zusätzlich die räumliche Genauigkeit der Quellen minderte. Ausgehend

von der räumlichen Auflösung der fMRT-Messungen liefern die vorliegenden Ergebnisse im Kontrast zu früheren Studien eine zufrieden stellende räumliche Genauigkeit der Quellenpositionen. Die gewählte Analysestrategie machte es darüber hinaus zum ersten Mal möglich, den Beitrag der einzelnen Quellenaktivitäten zur P3a und P3b-Generierung selektiv zu modellieren und statistisch zu vergleichen.

## **6 EXPERIMENT 3: ARBEITSGEDÄCHTNIS-STUDIE**

Mit dem dritten Experiment sollten zwei Fragestellungen untersucht werden. Erstens sollte eine umfassende zeitlich-räumliche Charakterisierung der Abrufprozesse aus dem Arbeitsgedächtnis mit Hilfe der Kombination von EKP- und fMRT-Daten erfolgen. Da die P3b-Komponente eine zentrale Rolle beim Arbeitsgedächtnisabruf einnimmt, sollten im Kontext dieser Analyse die Ergebnisse der P3b-Quellenlokalisierung aus dem Oddball-Experiment repliziert werden. Nachfolgend werden die Methoden und die Ergebnisse dieses Experiments vorgestellt und diskutiert.

### **6.1 Methoden**

#### **6.1.1 Versuchspersonen**

An dem Arbeitsgedächtnisexperiment nahmen insgesamt 18 Versuchspersonen teil, die frei von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen waren. Das Durchschnittsalter betrug 27.3 Jahre (SD 4.3, Range 22-40). 9 der 18 Versuchspersonen waren männlich. Die Teilnahmefreiwilligkeit der Versuchspersonen wurde durch eine schriftliche Einverständniserklärung bestätigt. Die lokale Ethikkommission hat diese Studie zustimmend bewertet.

#### **6.1.2 Stimuli und Aufgabe**

Bei der Experimentalaufgabe handelte es sich um eine Variante des Sternberg-Experiments (Abb. 11). Die Reize in dem Arbeitsgedächtnisexperiment waren gegenstandslose visuelle Objekte, sog. BORTS (BORTS: blurred outlined random tetris shapes). Ein Teil der Reize wurde bereits in einer fMRT-Studie zum visuellen Arbeitsgedächtnis verwendet (Linden et al., 2003). Die BORTS wurden in schwarz auf einem grauen Hintergrund präsentiert. Insgesamt wurden 200 unterschiedliche BORTS

verwendet, sodass jedes Objekt nur einmal während des gesamten Experiments dargeboten wurde. Dieses Vorgehen sollte die Möglichkeit zur verbalen Enkodierung der Reize reduzieren, die bei häufiger Darbietung gleicher Reize wahrscheinlicher ist.

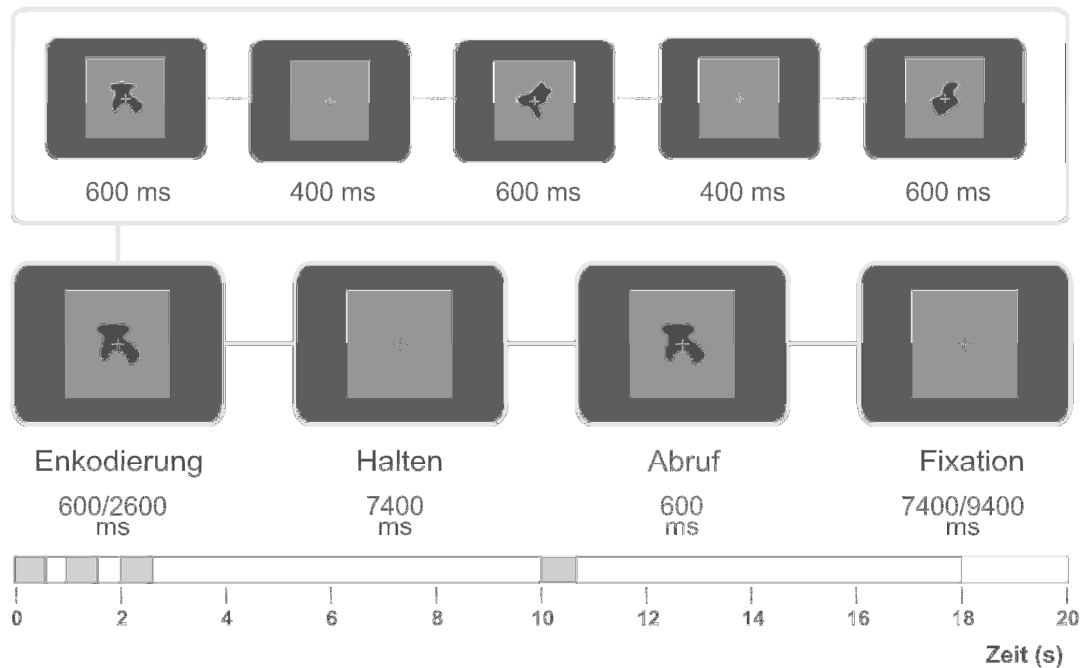


Abbildung 11. Design des Arbeitsgedächtnisexperimentes.

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, entweder ein (Belastungsbedingung 1) oder drei (Belastungsbedingung 3) nacheinander präsentierte Beispielobjekte zu behalten (Enkodierungsphase). Nach einem Halteintervall von 7,4 Sekunden (Haltephase) wurde ein Testobjekt dargeboten, welches in 50% der Fälle einem der enkodierten Objekte entsprach. Durch einen Tastendruck mit dem linken Daumen (Abrufphase) sollte angezeigt werden, wenn das Testobjekt einem der davor Enkodierten entsprach. Andernfalls sollte die Antwort mit dem rechten Daumen erfolgen.

Die Reizdarbietungsdauer betrug 600 ms. In der Belastungsbedingung 3 betrug das Interstimulusintervall zwischen den drei Reizpräsentationen 400 ms. Das Zeitintervall

zwischen den einzelnen Durchgängen betrug 7400 und 9400 ms in der EEG bzw. fMRT Messung.

Die zwei Belastungsbedingungen wurden in randomisierter Abfolge präsentiert. Ein Experimentalblock umfasste 40 Durchgänge (20 Wiederholungen pro Bedingung) und dauerte annähernd 14 (fMRT) bzw. 12 (EEG) Minuten. Während des gesamten Experiments wurde ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms dargeboten. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert dieses zu fixieren. Vor jeder fMRT oder EEG Messung erfolgte eine kurze Übung von ca. 3 Minuten Länge.

Die Versuchspersonen durchliefen zwei sequentielle EEG- und fMRT- Messungen, die an zwei unterschiedlichen Tagen stattfanden. Die Reihenfolge der Messung wurde über die Versuchspersonen hinweg ausbalanciert, d.h. die Hälfte der Versuchspersonen wurde zuerst mit EEG dann mit der fMRT untersucht und umgekehrt.

Die EEG-Messung bestand aus vier Experimentalblöcken mit insgesamt 80 Durchgängen pro Belastungsbedingung. Die Reizdarbietung erfolgte mit Hilfe eines Computerbildschirms (VGA 640 x 480). Während der fMRT-Messung wurden in zwei Experimentalblöcken insgesamt 40 Durchgänge pro Belastungsbedingung dargeboten. Die Reize wurden mit Hilfe eines LCD-Projektors (Sony VPL-PX20, Sony Electronics, Tokyo, Japan) auf einen milchgläsernen Bildschirm projiziert, der zusammen mit einer Spiegelvorrichtung an der MRT-Kopfspule befestigt wurde. Die Reizdarbietung sowie die Aufzeichnung der Verhaltensdaten wurde mit Hilfe eines PCs unter Verwendung der ERST-Software (Experimental Runtime Systems, Berisoft, Frankfurt, Germany) kontrolliert.

### 6.1.3 EEG- und fMRT Messung

Die EEG-Aktivität wurde identisch wie in der zweiten Untersuchung des Oddball-Experiments aufgenommen. Nach dem Abschluss jeder EEG-Messung wurden zusätzlich die individuellen Positionen der Elektroden zusammen mit drei weiteren anatomischen Bezugspunkten (rechter und linker präaurikulärer Punkt sowie Nasion) mit Hilfe eines räumlichen Digitizers (Zebris Medical GmbH, Tuebingen, Germany) registriert. Durch diese Prozedur verbessert sich die räumliche Genauigkeit der Koregistrierung des EEG mit den fMRT-Datensätzen.

Der MR-Tomograph (MAGNETOM Vision, Siemens, Erlangen) sowie die Parameter der funktionellen EPI-Sequenzen entsprach denen der ersten Untersuchung im Rahmen des Oddball-Experiments. Die ereigniskorrelierten funktionellen Zeitverläufe bestanden aus jeweils 396 Messzeitpunkten. Nach Ablauf jeder funktionellen Messung wurde ein  $T_1$ -gewichtetes, hoch auflösendes (Voxelgröße:  $1.00 \times 1.00 \times 1.00 \text{ mm}^3$ ) anatomisches Scann mit einer T1-FLASH (fast low angle shot) Sequenz durchgeführt.

### 6.1.4 EEG-Analyse

Die EEG-Daten wurden mit Hilfe der BESA-Software (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing, Germany) analysiert. Augenbewegungen wurden individuell unter Verwendung der adaptiven Artefaktkorrekturmethode (Ille et al., 2002), die auf der Hauptkomponentenanalyse (PCA) basiert, korrigiert. Im Kontrast zu einfachen regressionanalytischen Ansätzen (Gratton et al., 1983) erlaubt die auf PCA basierende Korrektur eine verzerrungsfreie Bereinigung der Augenartefakte. Um weitere Artefakte (Bewegungs- oder Muskelartefakte) zu vermeiden, wurden alle Epochen, die  $\pm 90 \mu\text{V}$  überschritten, in weiteren Analyseschritten nicht berücksichtigt. Im Durchschnitt blieben 94.2% aller Epochen erhalten.

Die EEG-Daten wurden mit Bezug auf die Präsentation des Testobjekts analysiert. Für die Berechnung der EKP wurden nur Durchgänge mit korrekter Antwort einbezogen. Das EKP wurde separat für die beiden Belastungsbedingungen (Belastung 1 und Belastung 3) berechnet. Die analysierten Epochen umfassten 1200 ms, mit 200 ms Prästimulus- und 1000 ms Poststimulusintervall. Unter der Verwendung der individuell aufgezeichneten, sphärischen Koordinaten wurden die individuellen EKPs an 63 Elektroden in eine sphärische Standardelektrodenmontage, bestehend aus 81 Elektroden des 10-10 Systems, interpoliert und anschließend über die Probanden hinweg gemittelt. Für die weitere Datenanalyse wurden die EKP-Daten auf eine Durchschnittselektrode re-referenziert und mit einem Bandpassfilter von 0.03 bis 15 Hz gefiltert.

Für eine statistische Auswertung der Oberflächen-EKP-Daten wurden vier EKP Komponenten definiert. Eine Komponente wurde als der größte positive oder negative Ausschlag des EKP-Signals in einem bestimmten Zeitintervall definiert. Für jede experimentelle Bedingung wurden die individuellen Gipfelamplituden und –latenzen für folgende Zeitbereiche und Elektroden bestimmt: N174 (100 - 300 ms) an den PO7/PO8-Elektroden, P308 (100-350) an der FCz-Elektrode, P366 (250 - 450 ms) und P585 (450 - 850 ms) an der Pz-Elektrode und N604 (450 – 900 ms) an den F9/F10-Elektroden. Die Belastungsunterschiede (Belastung 1 gegen Belastung 3) wurden dann mit Hilfe eines T-Tests für abhängige Messungen untersucht. Zusätzlich wurden für jede Komponente „spline“-interpolierte topographische Karten der Oberflächenstromstärke an ihren jeweiligen Gipfelatzen berechnet.

### **6.1.5 fMRT-Analyse**

Die fMRT-Daten wurden mit dem BrainVoyager 2000, 4.9 Softwarepaket (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) analysiert. Die Vorverarbeitung der Daten beinhaltete eine Korrektur der zeitlich verschobenen Messungen der einzelnen

Schichten, Talairach-Transformation, dreidimensionale Bewegungskorrektur, räumliche (8 mm) und zeitliche ( $\sim 0.006$  Hz) Glättung (siehe erste Untersuchung des Oddball-Experiments).

Eine statistische Analyse der BOLD-Zeitverläufe wurde mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) in separat für jeden gemessenen Voxel durchgeführt. Das ALM wurde auf der Grundlage von 36 (18 Probanden x 2 Durchgänge) z-normalisierten Volumenzeitverläufen berechnet. Für die Designmatrix wurden vier Zeitpunkte pro Belastungsbedingung definiert, die den unterschiedlichen Perioden des Experiments entsprachen (Enkodierungs-, Halte-, Abruf- und Fixationsphase im Intertrailintervall). Die korrespondierenden Regressoren, die als eine ideale Funktion definiert wurden (mit dem Wert 1 zum Zeitpunkt der zu definierenden Phase; Wert 0 für die Zeitpunkte der übrigen Phasen), wurden entsprechend dem Modell der kanonischen hämodynamischen Antwort gefaltet (Friston et al., 1998). Alle fehlerbehafteten Durchgänge wurden in einem separaten Regressor zusammengefasst.

Im Gegensatz zu den ALM mit fixierten Effekten, wie es in dem Oddballexperiment berechnet wurde, wurde die fMRT-Analyse im Arbeitsgedächtnisexperiment aufgrund der größeren Stichprobenanzahl ( $N = 18$ ), inferenzstatistisch ausgewertet. Eine Generalisierung der fMRT-Stichprobendaten auf die Allgemeinbevölkerung war somit möglich. Statistische Aktivierungskarten wurden für die Belastungsbedingung 1 und Belastungsbedingung 3 in der Abrufphase gegen die Fixationsphase auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  (korrigiert für multiple Vergleiche nach Bonferroni) berechnet. Eine weitere Analyse zielte auf den Vergleich der beiden Belastungsbedingungen, die auf dem Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  (unkorrigiert für multiple Vergleiche) erfolgte. Die Ergebnisse der statistischen Analysen wurden als dreidimensionale statistische Karten auf der rekonstruierten Oberfläche eines Standardhirns visualisiert.



### **6.1.6 Quellenanalyse**

Die fMRT-geleitete Quellenanalyse wurde mit Hilfe der Softwarepakete BrainVoyager (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande) und BESA (MEGIS Software GmbH, Gräfelfing, Deutschland) durchgeführt. Genauere Angaben zur fMRT-geleiteten Quellenanalyse finden sich im Methodenteil zu Experiment 2.

#### **6.1.6.1 Erstellung des Quellenmodells**

Aus den fMRT-Aktivierungen ergaben sich 44 mögliche Quellenlokalisierungen (Tabelle 7). Die Interaktion („crosstalk“) zwischen den Quellen stellt jedoch eine Einschränkung für die maximale Anzahl der Quellen in einem diskreten multiplen Quellenmodell dar. Aufgrund des Regulierungseffekts reflektiert jeder Quellenzeitverlauf nicht nur die Aktivität, die von einer spezifischen Quelle generiert wird. Viel mehr hängt ein bestimmter Varianzanteil eines Quellenzeitverlaufs mit der Aktivität zusammen, die von den restlichen Quellen im Modell generiert wird (Vanni et al., 2004). Dieser unerwünschte „Crosstalk“-Effekt zwischen den Quellen wird größer, wenn die Gesamtzahl der modellierten Quellen ansteigt und deren räumlicher Abstand zueinander abnimmt. Aus diesem Grund sollte für die vorgestellte Studie ein Mindestabstand zwischen den Quellenpositionen von 2.5 cm gewahrt werden, indem die benachbarten fMRT-Aktivierungscluster (d.h. Areale mit einer signifikanten fMRT-Aktivierung) zusammengefasst und mit einer regionalen Quelle (RQ) modelliert wurden. Tabelle 7 listet die signifikanten fMRT-Aktivierungscluster sowie die resultierenden RQ. Die spezifischen Positionen der RQ wurden durch die Mittelung der Talairach-Koordinaten der zusammengefassten fMRT-Aktivierungscluster berechnet. Der räumliche Abstand zwischen einem fMRT-Aktivierungscluster und seiner korrespondierenden RQ lag immer unterhalb von 2 cm. Die Mittelung der Talairach-Koordinaten für die Positionsbestimmung der RQ ist wegen deren integrativen Natur gerechtfertigt, weil die resultierenden Quellenaktivitäten kaum von

Lokalisierungsabweichungen von 1-2 cm beeinflusst werden, solange der Abstand zwischen verschiedenen RQ größer ist (Scherg und Picton, 1991).

#### **6.1.6.2 Analyse der Quelleninteraktionen**

Für ein gegebenes Quellenmodell und eine bestimmte Elektrodenkonfiguration kann das Ausmaß der erwarteten Interaktion („Crosstalk“) berechnet werden. In dem vorgestellten Modell wurde die „Crosstalk“-Aktivität als derjenige Varianzanteil innerhalb der Quellenzeitverläufe definiert, der mit der Aktivität aller anderen Quellen im Modell zusammenhing. Die erwartete „Crosstalk“-Aktivität betrug 13.1% für die 16 analysierten Komponenten (12 RQ mit einem dominierenden Dipol und 2 RQ mit zwei dominierenden Dipolen; siehe Ergebnisteil). Wurde nur eine weitere bilaterale RQ probeweise in das Modell aufgenommen und in ein fMRT-Aktivitätscluster platziert, das mit einem Abstand von ca. 2 cm von einer bereits vorhandenen RQ entfernt lag, stieg die „Crosstalk“-Aktivität im Durchschnitt um weitere 5.1%. Die Analyse der „Crosstalk“-Aktivität unterstützt somit die Vorgehensweise bei der Begrenzung der Quellenanzahl und bei der Wahl der Quellenlokalisierungen.

#### **6.1.6.3 Oberflächenprojektionen und Quellendifferenzkurven**

Die Augenblinkartefakte im Quellenmodell wurden durch die Addition einer räumlichen Komponente korrigiert, welche die über die Probanden hinweg gemittelte Augenblinktopographie repräsentierte. Die primäre Orientierung der RQ wurde so gesetzt, dass sie dem Maximum des ersten Dipolmoments entsprach. Mit Ausnahme der Quellen im inferioren Temporalkortex wiesen die zwei restlichen Dipolorientierungen aller anderen Quellen keine ausgeprägte Aktivität auf und wurden in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Für die Gipfelatenz der jeweiligen Quellenaktivität wurde eine topographische Oberflächenkarte berechnet.

Um die Quellenaktivität zwischen den beiden Belastungsbedingungen zu vergleichen, wurde das Quellenmodell auf die individuellen Differenz-EKPs angewandt. Das individuelle Differenz-EKP wurde berechnet, indem das individuelle EKP der Belastungsbedingung 3 von dem EKP der Belastungsbedingung 1 subtrahiert wurde. Die Augenblinkartefakte der individuellen Quellenverläufe wurden korrigiert, indem die jeweils individuelle Augenblinkkomponente in das Quellenmodell aufgenommen wurde. Die statistische Signifikanz der Quellenaktivitätsdifferenzen zwischen den beiden Belastungsbedingungen wurde mit Hilfe der Bootstrap BCa-Methode überprüft (Efron und Tibshirani, 1993). Dabei wurde ein 95%-Konfidenzintervall für jeden Differenzquellenverlauf berechnet. Der Unterschied wurde als signifikant betrachtet, wenn das Konfidenzintervall den Wert Null nicht einschloss.

## **6.2 Ergebnisse**

### **6.2.1 Verhaltensdaten**

Die Analyse der Verhaltensdaten erfolgte mit einer ANOVA mit jeweils zweistufigen Messwiederholungsfaktoren „Belastung“ (Belastungsbedingung 1 und Belastungsbedingung 3) und „Messung“ (EEG und fMRT). Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigten, dass die Manipulation der Arbeitsgedächtnislast eine Veränderung der Aufgabenschwierigkeit nach sich zog. So zeigte sich, dass mit steigender Arbeitsgedächtnislast die Anzahl der korrekten Antworten signifikant abnahm [ $F(1, 17) = 94.9, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.85$ ], während die Reaktionszeiten im Durchschnitt um 204.8 ms signifikant anstiegen [ $F(1, 17) = 64.6, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.79$ ]. Darüber hinaus bestand kein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messung“ und kein Interaktionseffekt der beiden Faktoren „Messung  $\times$  Belastung“ und zwar sowohl in der Anzahl der korrekten Antworten als auch hinsichtlich der Reaktionszeiten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich die Aufgabenleistung der Versuchspersonen zwischen den zwei Messungen (EEG, fMRI) nicht unterschied.

### 6.2.2 EKP

Die Berechnung des EKP, bezogen auf die Präsentation des Testobjektes, ergab eine Reihe von Komponenten, die aufgrund ihrer Gipfelatenz und Oberflächentopographie differenziert werden konnten (Abb. 12).

*Tabelle 5.* Deskriptive Statistik für die Verhaltensdaten der Arbeitsgedächtnisexperimente.

	EEG		fMRT	
	Belastung 1	Belastung 3	Belastung 1	Belastung 3
Korrekte Antworten	93.9 %	77.4 %	93.4 %	80.5 %
Reaktionszeiten	816.1 ms	1031.3 ms	876.6 ms	1071.0 ms

In beiden Belastungsbedingungen führte die Präsentation des Testobjektes zu einer bilateralen Negativierung (N174) an den parietooccipitalen Elektroden (maximale Amplitude an der PO7 und PO8). Die N174 wurde von einer frontalen P308 mit einer Maximumamplitude an der FCz Elektrode gefolgt. Die stärkste und breit verteilte EKP-Antwort wurde an den parietalen Elektroden beobachtet (maximale Amplitude an der Pz). Diese EKP-Antwort zeigt die Charakteristik einer P3b-Komponente. Diese zeigt, im Gegensatz zu der P3b, wie sie im Oddball-Experiment beobachtet wurde, eine zweigipflige Struktur mit den Gipfelatenzen um 366 und 585 ms (P366 und P585).

Die statistische Auswertung der Belastungseffekte ergab einen signifikanten Abfall der Gipfelamplitude ( $t = 3.5$ ,  $p < 0.01$ ) und eine signifikante Zunahme der Gipfelatenz ( $t = -2.8$ ,  $p < 0.05$ ) an der Pz Elektrode von Belastung 1 zu Belastung 3 (siehe Tabelle 6). Diese signifikanten Effekte zeigten sich jedoch nur für den zweiten Gipfel der P3b-Komponente (P585). Dieser Effekt wurde von einem signifikanten Unterschied in der bilateralen Negativierung an den F9/F10 Elektroden begleitet ( $t = -7.0$ ,  $p < 0.01$ ). Beide Befunde, die zweigipflige Struktur der P3b sowie die genannten

Amplitudenunterschiede, stehen im Einklang mit Befunden vergleichbarer EKP-Studien (Verleger, 1997; Kok, 2001).

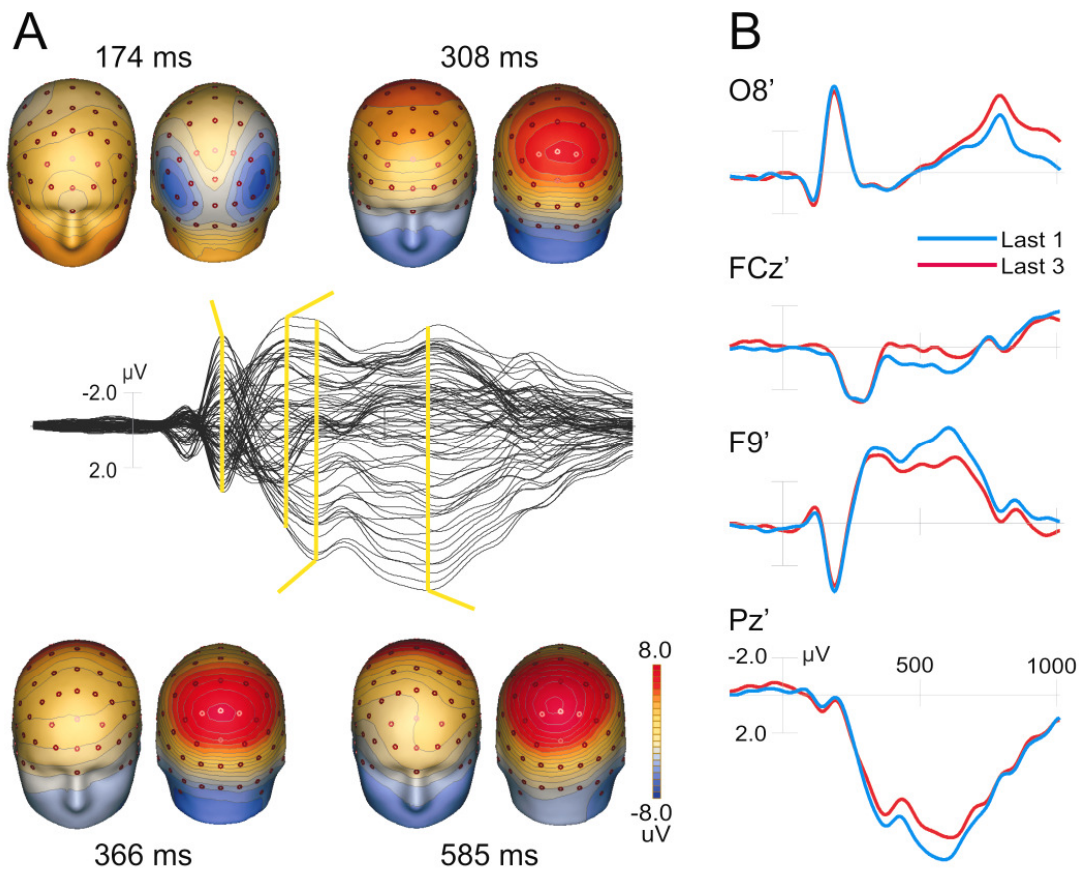


Abbildung 12. (A) EKP-Wellen für die kombinierte Bedingung von Belastung 1 und 3 (mittleres Panel) und die korrespondierenden “spline”-interpolierten Topographien der Stromstärke, berechnet für die Latenzen, die durch die gelben Linien markiert sind. (B), EKP-Wellen für die Belastungsbedingung 1 (blau) und Belastungsbedingung 3 (rot) an Elektroden, die prominente EKP-Komponenten aufwiesen.

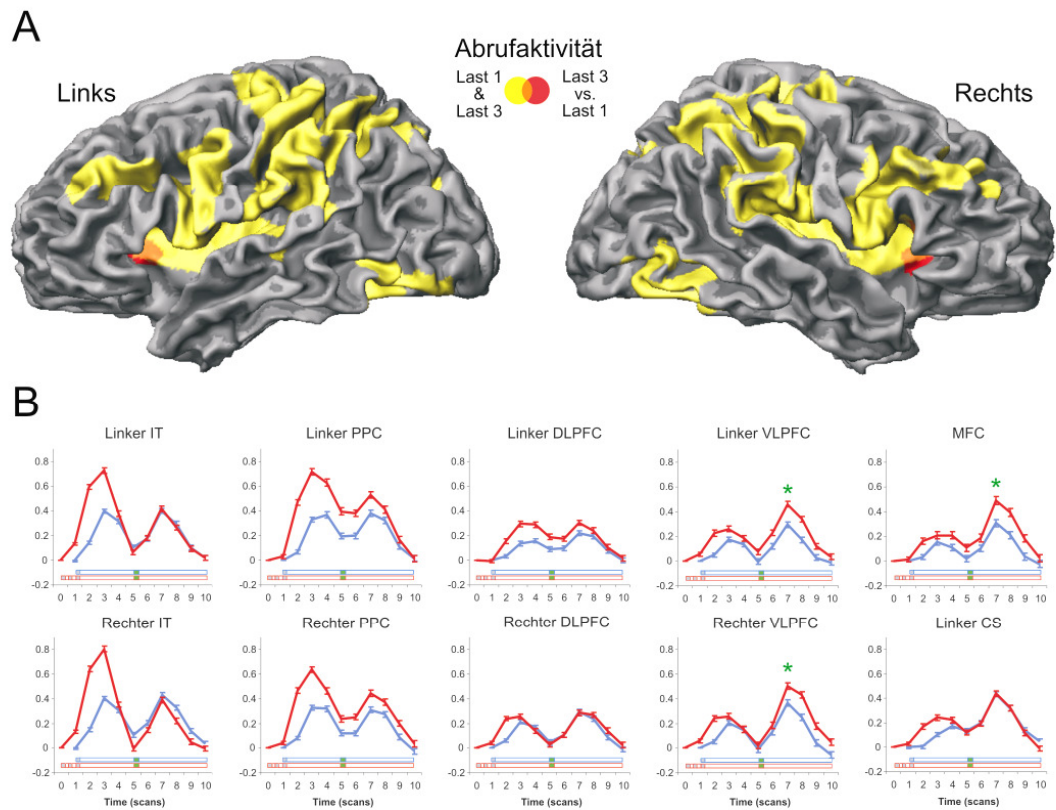
*Tabelle 6.* Deskriptive Statistik für die mittlere Gipfelamplitude und Gipfellatenz an den Elektroden Pz und F9/F10

	Pz		F9/F10	
	Belastung 1	Belastung 3	Belastung 1	Belastung 3
Gipfelamplitude ( $\mu\text{V}$ )	9.2	7.9	-5.3	-3.6
Gipfellatenz (ms)	568	609	610	608

### 6.2.3 fMRT

Die Analyse der fMRT-Daten diente der Lokalisierung der kortikalen Aktivität, die mit dem Abrufprozess assoziiert ist. Die inferenzstatistische Karte für den Kontrast zwischen den beiden Belastungsbedingungen in der Abrufphase gegen die Fixationsphase zeigte signifikante Aktivierungen hauptsächlich im superioren und inferioren Parietal- und Temporalkortex, dem inferioren Occipitalkortex, präfrontalen und frontalen Kortex und der Inselregion (Abb. 13A). Eine genaue Auflistung aller aktivierten Hirnregionen sowie deren Talairach-Koordinaten finden sich in Tabelle 7.

Die erzielten Aktivitäten stimmten gut mit den Ergebnissen früherer fMRT-Studien zum Abruf aus dem Arbeitsgedächtnis (Pessoa et al., 2002; Linden et al., 2003; Ranganath, 2004) und zur visuellen Zielreizerkennung (Linden et al., 1999; Downar et al., 2001; Ardekani et al., 2002) überein. Auch die fMRT-Ergebnisse aus dem Oddball-Experiment zur Zielreizerkennung überlappen weitgehend mit der vorliegenden fMRT-Aktivierungskarte. Belastungsabhängige Unterschiede zeigten sich nur bilateral im inferioren frontalen Gyrus (anteriore Insel) und in der rechten prä-supplementär-motorischen Region (pSMA). Beide Befunde wurden in zwei vergleichbaren fMRT-Studien berichtet (Cairo et al., 2004; Landau et al., 2004).



*Abbildung 13.* (A) Statistische Aktivitätskarte für die kombinierten Prädiktoren Belastung 1 und Belastung 3 der Abrufphase (gelb) mit Regionen, die einen signifikanten Belastungseffekt (Aktivitätsstärke in Belastung 3 ist größer als in Belastung 1) aufweisen (rot). Die überlappenden Regionen haben die Farbe orange. (B) evozierte hämodynamische Antworten für die Belastungsbedingung 1 (blau) und 3 (rot) gemittelt über die gesamte Länge eines experimentellen Durchgangs. Die Präsentation des Testreizes ist in grün angezeigt. Wegen der hämodynamischen Antwortverzögerung wird die korrespondierende Gipfelaktivität nach 2-3 Scans (4-6 Sek.) erwartet. Signifikante Unterschiede zwischen den Belastungsbedingungen in der Abrufphase sind mit einem grünen Sternchen markiert.

Tabelle 7. Regionen mit signifikanter fMRT-Aktivität und die resultierenden RQ

Hirnregion		(x, y, z)	Regionale Quelle (RQ)		(x, y, z)
<b>Aktivität in der Abrufphase</b>					
L inferior occipital gyrus	IOG	(-37, -78, -10)	inferior temporal cortex	IT	(-40, -65, -10)
L inferior temporal gyrus	ITG	(-46, -63, -7)			
L fusiform gyrus	FG	(-38, -55, -12)			
R inferior occipital gyrus	IOG	(39, -76, -5)	inferior temporal cortex	IT	(40, -61, -6)
R inferior temporal gyrus	ITG	(52, -58, -5)			
R fusiform gyrus	FG	(28, -48, -8)			
R parahippocampal gyrus	PHG	(22, -42, -1)			
L inferior temporal lobe	IPL	(-49, -35, 48)	temporoparietal junction	TPJ	(-53, -32, 35)
L inferior temporal lobe	IPL	(-56, -28, 39)			
L superior temporal gyrus	STG	(-54, -32, 19)			
R inferior temporal lobe	IPL	(45, -37, 32)	temporoparietal junction	TPJ	(51, -36, 25)
R inferior temporal lobe	IPL	(54, -31, 24)			
R superior temporal gyrus	STG	(55, -40, 20)			
L inferior parietal sulcus	IPS	(-25, -64, 40)	posterior parietal cortex	PPC	(-27, -61, 41)
L inferior parietal sulcus	IPS	(-30, -50, 38)			
L superior parietal lobe	SPL	(-31, -61, 47)			
L parietooccipital sulcus	POS	(-20, -70, 38)			
R inferior parietal sulcus	IPS	(29, -53, 37)	posterior parietal cortex	PPC	(26, -61, 39)
R superior parietal lobe	SPL	(33, -61, 49)			
R parietooccipital sulcus	POS	(15, -70, 31)			
L insula	INS	(-30, 14, 11)	ventrolateral prefrontal cortex	VLPFC	(-32, 11, 10)
L insula	INS	(-34, -1, 10)			
L Inferior frontal gyrus	IFG	(-32, 20, 10)			
R insula	INS	(37, 6, 13)	ventrolateral prefrontal cortex	VLPFC	(34, 10, 12)
R insula	INS	(30, 7, 10)			
R inferior frontal gyrus	IFG	(35, 16, 12)			
L middle frontal gyrus	MFG	(-36, 38, 31)	dorsolateral prefrontal cortex	DLPFC	(-35, 32, 29)
L inferior frontal sulcus	IFS	(-33, 25, 27)			
R superior frontal sulcus	SFS	(27, 33, 32)	dorsolateral prefrontal cortex	DLPFC	(39, 24, 32)
R middle frontal gyrus	MFG	(37, 35, 33)			
R middle frontal gyrus	MFG	(48, 15, 36)			
R inferior frontal sulcus	IFS	(43, 14, 27)			
L precentral sulcus	PrCS	(-44, -4, 39)	precentral sulcus	PrCS	(-48, -2, 36)
L precentral gyrus	PrCG	(-52, 0, 33)			
L cingulate gyrus	GC	(-6, -4, 40)	medial frontal cortex	MFC	(0, -2, 40)
R cingulate gyrus	GC	(7, 9, 42)			
R cingulate gyrus	GC	(9, -12, 39)			
L precentral gyrus	PrCG	(-36, -18, 57)	motor cortex	MS	(-36, -24, 55)
L central sulcus	CS	(-27, -26, 53)			
L postcentral gyrus	PoCG	(-45, -27, 54)			
R precentral gyrus	PrCG	(33, -15, 56)	motor cortex	MS	(30, -30, 55)
R central sulcus	CS	(31, -29, 52)			
R postcentral gyrus	PoCG	(32, -31, 61)			
R postcentral sulcus	PoCS	(23, -46, 50)			
<b>Kontrastaktivität in der Abrufphase (Belastungsbedingung 3 gegen 1)</b>					
L inferior frontal gyrus	IFG	(-30, 21, 8)			
R inferior frontal gyrus	IFG	(36, 20, 9)			
R pre-supplementary motor area	pre-SMA	(4, 17, 46)			



### 6.2.4 Quellenanalyse

Die fMRT und EKP-Daten wurden im Rahmen der fMRT-geleiteten Quellenanalyse integriert. Diese Analyse diente dem Ziel, die Sequenz der kortikalen Prozesse aufzuklären. Das resultierende Modell bestand aus 14 RQ, die durch die fMRT-Aktivierungen geleitet, bilateral in den posterioren Parietalkortex (PPC-Quelle), temporo-parietale Grenzregion (TPJ-Quelle), dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC-Quelle), ventrolateralen Präfrontalkortex (VLPFC-Quelle), inferioren Temporalkortex (IT-Quelle), motorischen Kortex (MC-Quelle) sowie in den linken präzentralen Sulcus (PrCS-Quelle) und den medialen Frontalkortex (MFC-Quelle) platziert wurden. Tabelle 7 listet alle kortikalen Aktivitäten und ihre korrespondierenden Regionalquellen auf.

Das fMRT-geleitete Quellenmodell erklärte im Durchschnitt 99.8% der Oberflächen-EKP-Varianz in den Belastungsbedingungen 1 und 3 während der 1000 ms langen Poststimulusepoche. Abbildung 14 stellt die Quellenaktivitätsverläufe für jede RQ (erster Dipol) separat für die beiden Belastungsbedingungen zusammen mit den resultierenden topographischen Karten dar. Da der zweite Dipol der IT-Quelle auch bedeutende Aktivität aufwies, wurden für die IT-Quellen die Aktivitäten beider Dipole dargestellt.

Die Präsentation des Testobjekts führte bilateral zu zwei frühen und transienten Ausschlägen in den IT-Quellen. Der erste Dipol zeigte einen maximalen Ausschlag um 174 ms. Die Analyse der Oberflächenprojektion wies darauf hin, dass diese Quellenaktivität eine negative Oberflächen-EKP-Komponente an den parieto-occipitalen Elektroden erzeugte. Darüber hinaus zeigte die gleiche Quelle einen zweiten Amplitudengipfel um 774 ms, d.h. genau 174 ms nach dem Offset des Testreizes (Reizdauer betrug 600 ms). Der zweite Dipol der IT-Quelle zeigte eine ausgeprägte Aktivität mit einem Amplitudengipfel um 370 ms, die eine Oberflächenpositivität an den parieto-zentralen Elektroden erzeugte. Diese Aktivität

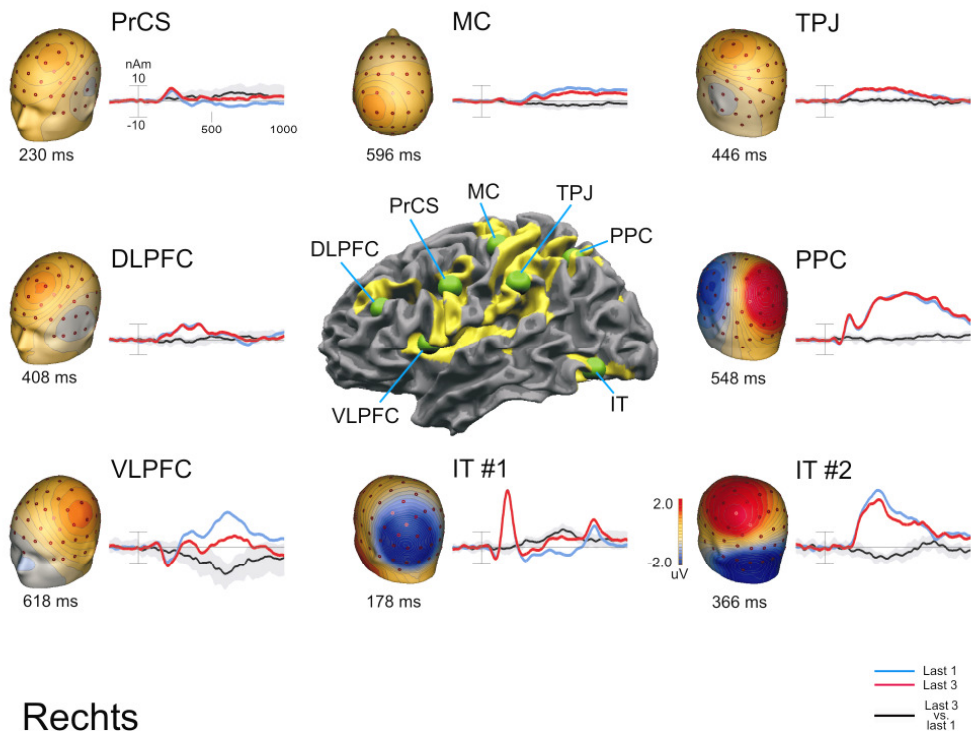
trug auch zu der Generierung des ersten Gipfels der P3b Komponente bei. Die bilateralen TPJ-Quellen generierten positive Oberflächentopographien, die den zweiten IT-Quellen ähnlich waren. Sie unterschieden sich jedoch in ihren Zeitverläufen von den IT-Quellen. Während der Ausschlag der linken TPJ-Quelle um 450 ms gipfelte, zeigte die rechte TPJ-Quelle eine niedrigamplitudige Aktivität mit einem maximalen Ausschlag um 220 ms.

Im Vergleich zu den transienten Antworten der IT- und TPJ-Quellen, zeigten die bilateralen Quellen im PPC anhaltende Aktivitäten, die von 200 bis 800 ms andauerten. Die ausgeprägten Aktivitäten dieser Quellen trugen wesentlich zu der parietalen Oberflächen-EKP-Topographie (P3b) bei. Der spätere Teil der PPC-Quellenaktivität überlappte zeitlich mit den Antworten der VLPFC-, MFG- und MC-Quellen.

Die VLPFC-Quellen zeigten eine späte transiente Aktivität, die sowohl zu der parieto-zentralen Oberflächenpositivität als auch der fronto-lateralen Oberflächennegativität um 610 ms beitrugen. Im Kontrast dazu zeigten die MFC- sowie die bilaterale MC-Quelle länger andauernde aber weniger ausgeprägte Aktivitätsverläufe. Während die MFC-Quellen eine Oberflächennegativität mit einem Maximum an frontalen Elektroden generierte, führte die Aktivität der MC-Quellen zu schwachen positiven Ausschlägen an posterioren Elektroden.

Weitere Quellenaktivitäten wurden in den lateralen Frontallappen beobachtet (bilaterale DLPFC- und linke PrCS-Quelle). Diese Aktivitäten erzeugten geringe positive Ausschläge, die ihre Gipfelatenz zwischen 160 und 430 ms erreichten und nur einen geringen Beitrag zum reizbezogenen Oberflächen-EKP-Signal leisteten.

## Links



## Rechts

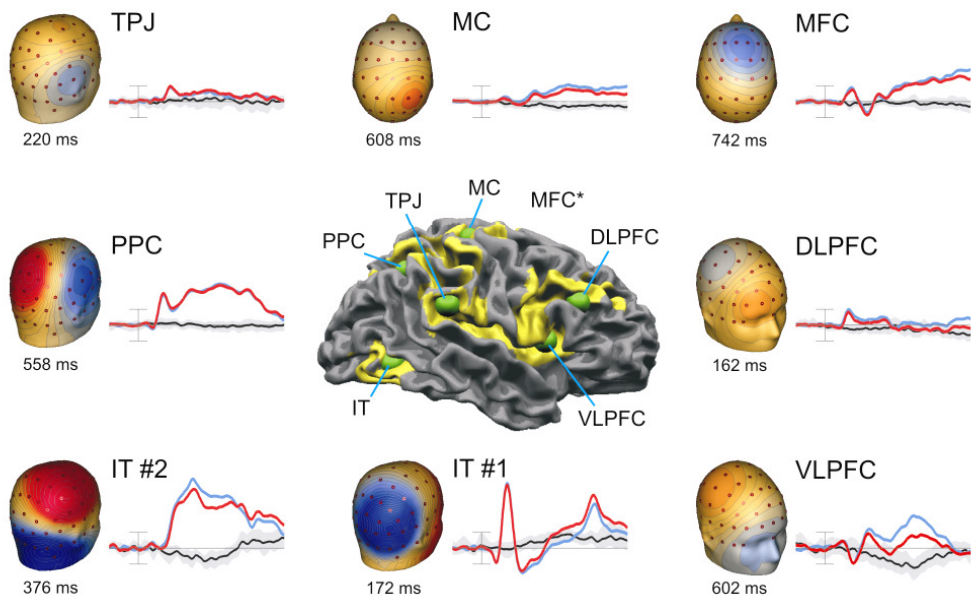


Abbildung 14. Positionen der regionalen Quellen (RQ) und statistische fMRT-Aktivitätskarten (Mitte) umgeben von Quellenaktivitätsverläufen und der ihnen zugehörigen topographischen Oberflächenkarten. Quellenverläufe werden in blau und rot für die Belastungsbedingungen 1 bzw. 3 gezeigt. Die schwarze Kurven repräsentieren die Differenzen zwischen den beiden Bedingungen, während der grau unterlegte Bereich das 95%-Konfidenzintervall anzeigt (siehe auch Methodenteil des Arbeitsgedächtnisexperimentes).

In einem weiteren Schritt wurde mit Hilfe einer Bootstrap-Statistik überprüft, in wie weit die experimentelle Variation der Arbeitsgedächtnislast zu unterschiedlichen Zeitverläufen der Quellenaktivität während der Abrufphase führte. Es zeigte sich, dass die Amplitudendifferenz am zweiten Gipfel der P3b Komponente auf die Unterschiede in der Aktivitätsstärke der VLPFC-Quellen zurückzuführen ist. Die VLPFC-Quellenaktivität in der Belastungsbedingung 1 war im Vergleich zu der Belastungsbedingung 3 stärker ausgeprägt. Darüber hinaus zeigten sich ähnliche, jedoch weniger ausgeprägte Belastungsunterschiede in den zweiten Dipolverläufen der IT-Quellen. Interessanterweise wies der erste Dipol der IT-Quellen gegenteilige Belastungseffekte auf, d.h. stärkere Aktivität der Belastungsbedingung 3 gegenüber der Belastungsbedingung 1.

Um die Validität des räumlich-zeitlichen Modells zu überprüfen, wurde das vorgestellte Quellenmodell auf die EKP-Daten angewandt, die für den ersten Reiz der Enkodierungsphase berechnet wurden. Die fMRT-Daten der Enkodierungsphase zeigten das gleiche räumliche Aktivitätsmuster mit frontalen, parietalen und temporalen Arealen wie die Daten während der Abrufphase (Abb. 13B). Dieses Resultat rechtfertigt das gleiche Quellenmodell, das für die Abrufphase generiert wurde, auch auf die EKP-Daten der Enkodierungsphase anzuwenden. Während die früheren EKP-Komponenten (N174, P308 und P366) keine Unterschiede zwischen den beiden Phasen der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten, gab es deutliche Unterschiede am zweiten P3b-Gipfel (P585) ( $t = -7.2$ ,  $p < 0.05$ ; mittlere Gipfelamplitude an Pz von  $9.3 \mu\text{V}$  versus  $5.8 \mu\text{V}$  in Abruf bzw. Enkodierung) und an der N608-Komponente ( $t = 4.7$ ,  $p < 0.05$ ; mittlere Gipfelamplitude an F9 vom  $-5.3 \mu\text{V}$  versus  $-3.2 \mu\text{V}$  in Abruf bzw. Enkodierung), in der Hinsicht, dass die enkodierungsbezogenen EKPs niedrigere Amplituden als die abrufbezogenen EKPs lieferten. Die „bootstrap“-Statistik für die Differenz zwischen den Quellenzeitverläufen (abruf- minus enkodierungsbezogene Quellenkurven) zeigte, dass die Unterschiede in den späten EKP-Komponenten durch signifikant stärkere Aktivität der abrufbezogenen Quellen (zwischen 450 bis 800 ms) im IT (zweiter Dipol), PPC und

VLFPFC generiert wurden. Im Gegensatz dazu zeigte der erste Dipol der IT-Quelle stärkere Aktivität in der Enkodierungsphase um 250-350 ms und auch kurz vor und nach Reizdarbeitungsende (Abb. 15)

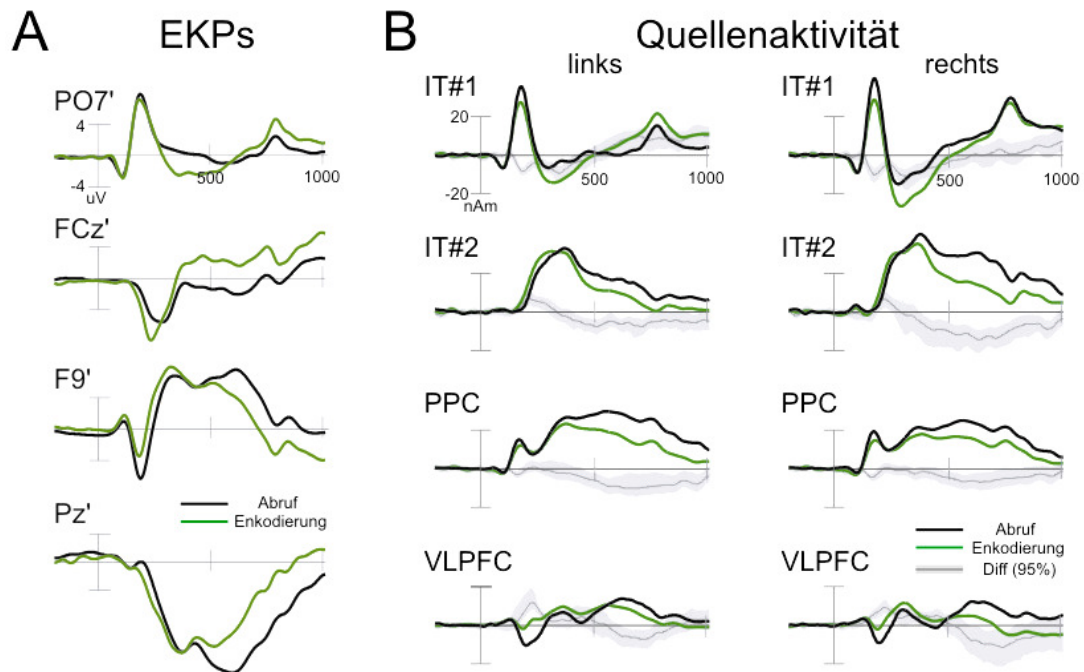


Abbildung 15. (A) EKP-Wellen an vier ausgewählten Elektroden und (B) Quellenaktivitätsverläufe für die Enkodierungs- (grün) und Abrufphase (schwarz) des Arbeitsgedächtnisexperimentes, gemittelt über die Gedächtnislastbedingungen und Probanden hinweg. Die dunkelgraue Welle repräsentiert die Differenz zwischen den beiden Bedingungen (Abruf minus Enkodierung) während der hellgrau unterlegte Bereich das 95%-Konfidenzintervall anzeigt.

### 6.3 Diskussion

Das Ziel des dritten Experiments war zweifacher Natur. Erstens sollte eine umfassende zeitlich-räumliche Beschreibung der neuronalen Prozesse (mentale Chronometrie) erfolgen, welche mit dem Abruf aus dem Arbeitsgedächtnis assoziiert sind. Da die P3b-Komponente eine zentrale Rolle beim Arbeitsgedächtnisabruf einnimmt, sollten im Kontext dieser Analyse die Quellen der P3b Komponente bestimmt werden.

### 6.3.1 Quellenaktivitäten

Die Ergebnisse zeigten eine Sequenz von reizgebundenen transienten und anhaltenden Hirnaktivitäten, die mit den Abrufprozessen aus dem Arbeitsgedächtnis assoziiert waren. Der Arbeitsgedächtnisabruf startete mit zwei frühen und transienten Ausschlägen im bilateralen IT. Die erste Phase der IT-Aktivität (um 174 ms) führte zu einer Oberflächennegativität an bilateralen parieto-occipitalen Elektroden (N174), was gut mit der klassischen N1 Komponente übereinstimmt (Ritter et al., 1982). Die zweite transiente IT-Antwort gipfelte um 370 ms und trug wesentlich zur P3b Komponente bei. Die gefundenen N1-Generatoren stimmen mit Befunden anderer Quellenlokalisierungsstudien überein (Hopf et al., 2002; Hopf et al., 2004). Der zweite Befund bezüglich der P3b-Quellen repliziert die Resultate aus dem Oddball-Experiment. Beide Ergebnisse bestätigen also, dass die Generatoren der N1 und P3b Komponenten in occipito-temporalen Arealen lokalisiert sind. Die N1 wurde als erster Index für visuelle Musterdiskriminierung beschrieben (Vogel und Luck, 2000). Kok (Kok, 2001) schlug als Funktion der P3b vor, dass sie eher nachfolgende Kategorisierungsprozesse reflektiere. Beide Interpretationen werden von einer Reihe von fMRT-Studien unterstützt, die übereinstimmend zeigen konnten, dass die occipito-temporalen Areale eine wichtige Rolle sowohl bei der Wahrnehmung als auch für die Evaluation von visuellen Objekten spielen (Bar et al., 2001; Druzgal und D'Esposito, 2001; Grill-Spector, 2003). Die gegenwärtige fMRT-Technik allein, kann jedoch aufgrund ihrer inhärenten Grenzen bezüglich des zeitlichen Auflösungsvermögens die multiplen transienten Aktivierungsausschläge nicht differenzieren, insbesondere dann, wenn sie weniger als 200 ms voneinander getrennt sind. Die Trennung der zwei IT-Aktivitätsgipfel, wie sie durch den Einsatz der fMRT-geleiteten Quellenanalyse möglich war, unterstützt eine hierarchische Betrachtungsweise der Objekterkennung. Der Prozess der Objekterkennung würde demnach eine Bildung von perzeptueller Objektbeschreibung und eine nachfolgende Identifizierung der aufgabenrelevanten Objektkategorie (z.B. „stimmt überein“ oder „stimmt nicht überein“) umfassen.

Die transienten IT-Antworten wurden von weniger ausgeprägten Aktivitäten in PrCS, TPJ und DLPFC begleitet. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem Befund des Oddball-Experiments überein, dass der DLPFC und der PrCS nur einen schwachen Beitrag zur reizgebundenen EKP-Antwort beisteuern. Die TPJ-Aktivität war jedoch im Vergleich zum Oddball-Experiment, in dem ein Zielreiz zufällig in einer Sequenz von Standardreizen auftrat, reduziert. Diese Reduktion kann auf das zeitlich invariante Halteintervall zurückgeführt werden, das eine bessere Vorhersage für das Erscheinen des Zielreizes ermöglichte. Dies bedeutet, dass im Vergleich zum Oddball-Experiment, das reizgetriebene Aufmerksamkeitssystem, das mit der Funktion des TPJ assoziiert wird (Corbetta und Shulman, 2002), weniger aktiviert wurde.

Die ausgeprägte und anhaltende Aktivität im PPC weist auf die besondere Rolle dieser Region im Abrufprozess hin. Während der erste Teil der PPC-Aktivität mit den früheren IT-Antworten überlappte, überlappte der zweite Teil mit der VLPFC-Aktivität. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die anhaltende PPC-Aktivität kontinuierliche Operationen am Speicherpuffer reflektiert, die für die Reizevaluation und Gedächtnissuchprozesse notwendig sind. Die Speicherrolle des PPC wird durch die belastungsabhängige Modulation in der Haltephase unterstützt [inferenzstatistische Analyse;  $p < 0.001$  (unkorrigiert)] (siehe Abb. 13B) die auch in anderen fMRT-Studien berichtet wurde (Curtis und D'Esposito, 2003; Todd und Marois, 2004).

Die späten Antworten der VLPFC-Quellen integrieren die Aktivität aus dem VLPFC und anterioren Teil der Insel. Interessanterweise konnten Kostopoulos und Petrides (Kostopoulos und Petrides, 2003) in einer fMRT-Studie zeigen, dass der VLPFC vor allem dann aktiv wurde, wenn ein automatischer Abruf von Informationen nicht ausreichend war. Ausgehend von den langen Reaktionszeiten und der späten Antwort der VLPFC-Quelle, kann diesem Hintergrund angenommen werden, dass VLPFC eine wichtige Funktion in der kontrollierten Gedächtnissuche erfüllt, die vor allem dann zum

Einsatz kommt, wenn die Reizevaluation in den posterioren Arealen (IT, PPC) nicht erfolgreich verlaufen ist.

Späte und anhaltende Aktivität wurden in den MFC- und MC-Quellen beobachtet. Die MFC-Quelle modelliert die Aktivität aus dem medialen Frontalkortex, der den anterioren cingulären Kortex (ACC), und die cingulären (CMA) und prä-supplementär-motorischen Areale (pSMA) umfasst. Wie bereits beschrieben, wurden diese Areale mit der Überwachung motorischer Antworten in Verbindung gebracht (Leuthold und Jentsch, 2001; Botvinick et al., 2004) oder mit eher kognitiven Funktionen wie der Selektion von übergeordneten Sets der Aktions-Auswahlregeln (Rushworth et al., 2004). In einer unlängst veröffentlichten Studie zur intrakranialen Ableitungen des menschlichen MFC konnte in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen gezeigt werden, dass der MFC zwischen 300 bis 800 ms nach Reizpräsentation seine stärkste Antwort zeigte (Wang et al., 2005). Die MC-Quellen reflektieren höchst wahrscheinlich die Aktivität des primären motorischen Kortex, der in der Vorbereitung und Ausführung von motorischen Antworten involviert ist.

Die Modelle zur mentalen Chronometrie für den Gedächtnisabruf aus dem Arbeitsgedächtnis unterscheiden sich in ihren Annahmen dahingehend, inwieweit sie eher serielle oder parallele Subprozesse favorisieren und inwieweit zwischen ihnen eine diskrete oder kontinuierliche Transformation von Information stattfindet (Meyer et al., 1988). Die vorgestellten Quellenzeitverläufe, insbesondere die zeitliche Überlappung von präfrontaler und parietaler Aktivität, sind eher mit einer parallelen als einer strikt seriellen Abfolge von unterschiedlichen Abruf-Subprozessen vereinbar. Die genaue Beschaffenheit der Informationstransformation zwischen diesen Subprozessen kann jedoch nicht beantwortet werden, da die vorgestellte Methode der fMRT-geleiteten Quellenanalyse neuronale Signale verwendet, die über multiple Wiederholungen der einzelnen Aufgaben hinweg gemittelt wurden.



### 6.3.2 Quellenlokalisierung der P3b

Während die bisherige Vorgehensweise bei der Quellenanalyse die Lokalisierung von EKP-Komponenten anstrebte, die über die Gipfelamplituden-Latenz und Topographie definiert wurden, war es mit Hilfe der Kombination von EKP- und fMRT-Daten erstmals möglich, die Stufen des Informationsverarbeitungsprozesses („mentale Chronometrie“) beim Gedächtnisabruf in Raum *und* Zeit vollständig zu beschreiben. Die primäre Zielsetzung des Arbeitsgedächtnisexperimentes war somit die Charakterisierung der Dynamik von räumlich getrennten Quellenaktivitäten. Im Kontext dieser Analyse konnte auch eine Quellenlokalisierung der an der P3b beteiligten neuronalen Prozesse erfolgen.

Die EKP-Antwort auf das Testobjekt zeigte eine charakteristische Topographie der P3b Komponente mit zwei Gipfeln (P366 und P585). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigten das Quellenmodell des Oddball-Experiments, dass die P3b Komponente von Quellen in IT, PPC und TPJ generiert wurde. Mit Hilfe des Arbeitsgedächtnisexperimentes, das eine komplexere Aufgabenstruktur als das Oddball-Experiment besaß (längere Reaktionszeiten), konnte zusätzlich die Zeitstruktur der P3b Quellenaktivität bestimmt werden. Diese war im Oddball-Experiment auf Grund der zeitlich stark überlappenden Aktivität nicht möglich. Während die IT-, linke TPJ- und PPC-Quellen die frühere P3b Subkomponente (P366) generierten, führte die anhaltende Aktivität der PPC-Quelle und die späte transiente Antwort der VLPFC-Quelle zur Generierung der zweiten P3b Subkomponente (P585).

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die P3b kein einheitliches Phänomen darstellt, sondern aus der Aktivität von multiplen räumlich weit verteilten Generatoren resultiert (Halgren et al., 1998). Mehr noch, in dieser Studie ist es erstmals gelungen, den zeitlich-differentiellen Beitrag der Quellen bei der Generierung der P3b-Subkomponenten aufzuzeigen. Im Kontext der Abrufprozesse aus dem Arbeitsgedächtnis reflektiert die erste P3b-Subkomponente wahrscheinlich die Prozesse der

Reizevaluation, während die zweite Subkomponente vermutlich mehr mit Prozessen der Gedächtnissuche im VLPFC, die auf den posterioren Speicherpuffer zugreifen, assoziiert ist. Der zweite Prozess wird insbesondere bei komplexeren Aufgabenanforderungen notwendig, die nicht durch einfache Zielreizerkennungsprozesse erfüllt werden können.

Diese Interpretation kann in das Modell der P3b von Kok (2001) eingebaut werden. Kok schlägt vor, dass unterschiedliche exekutive Prozesse, die sich in sog. „slow wave“-Aktivitäten manifestieren, parallel zu den Kategorisierungsprozessen stattfinden können. Die oben beschriebene Gedächtnissuche und Operationen am Speicherpuffer können als solche exekutiven Prozesse verstanden werden. In Ergänzung zu Kok zeigte sich jedoch, dass diese Prozesse vor allem dann wichtig werden, wenn eine einfache Kategorisierung nicht möglich war.

### **6.3.3 Gedächtnislastbezogene Aktivität**

Sowohl die EKP- als auch die fMRT-Ergebnisse replizierten die Ergebnisse früherer Studien, die zeigten, dass mit steigender Arbeitsgedächtnislast die Amplitude der P3b-Komponente abfällt (Kok, 2001), während das BOLD-Signal in VLPFC und pSMA zunimmt (Cairo et al., 2004). Die Ergebnisse der Quellenanalyse zeigen zum ersten Mal, dass der Amplitudenabfall der Oberflächen-P3b vor allem durch die Quellen im VLPFC und bedingt auch im IT generiert wurde. Obwohl die Übereinstimmung zwischen den Lokalisationen des Belastungseffekts in fMRT und EKP (VLPFC) viel versprechend erscheint, zeigt die entgegengesetzte Richtung der Belastungsabhängigkeit, dass die Beziehung zwischen den beiden Messmodalitäten (fMRT und EEG) nicht einfach zu interpretieren ist. Da die Frage nach der Korrespondenz zwischen den ERP- und fMRT-Daten von grundlegender Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse der drei vorgestellten Studien ist, wird sie gesondert im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

## **7 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION**

### ***7.1 Quellenlokalisierung der P300***

Die Zielsetzung der Arbeit war die Quellenlokalisierung des ereigniskorrelierten Potentials P300. Zu diesem Zwecke wurden zwei Experimente durchgeführt, ein Oddball- und ein Arbeitsgedächtnisexperiment. Das Oddball-Experiment bestand aus zwei getrennten Untersuchungen, die eine Lokalisierung der neuronalen Korrelate der zwei wichtigsten Subkomponenten der P300, der P3a und P3b, ermöglichen sollten. Während die Lokalisation der ersten Oddball-Untersuchung allein mit Hilfe der fMRT-Methode erfolgte, wurde in der zweiten Untersuchung eine fMRT-geleitete Quellenanalyse durchgeführt. Das dritte Experiment dieser Arbeit beinhaltete eine vollständige zeitlich-räumliche Charakterisierung der an dem Arbeitsgedächtnisabruf beteiligten neuronalen Prozesse. Im Kontext dieser umfassenden Analyse war es möglich, eine differenzierte Quellenlokalisierung der P3b-Subkomponenten durchzuführen.

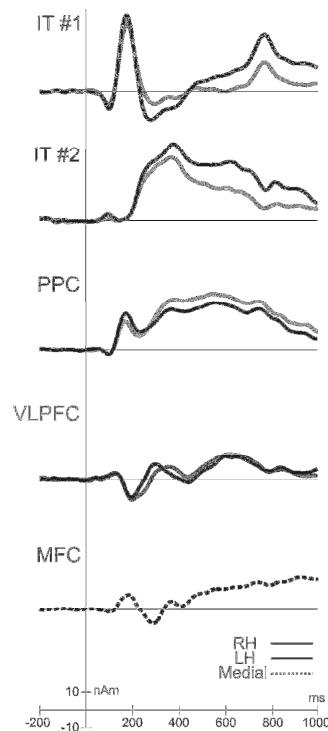
Die fMRT-Untersuchung lieferte Informationen über die Lokalisierung der kortikalen Areale, die an der Verarbeitung der Ziel- und Distraktorreize beteiligt sind. Es zeigte sich, dass beide seltenen Reizklassen das sog. VLPF-Netzwerk aktivierten. Nach Corbetta und Shulman (2002) umfasst das VLPF-Netzwerk die Areale im rechten TPJ und PFC und spielt eine Rolle bei reizgetriebenen Orientierungsreaktionen. Die Zielreizverarbeitung führte darüber hinaus zu einer selektiven Aktivität in der anterioren Insel und dem VLPFC, die kontrollierte Abrufprozesse anzeigen (Petrides et al., 2002). Die stärkere Aktivität des PPC während der Zielreizverarbeitung im Vergleich zur Distraktorverarbeitung wurde mit vermehrten Speicheroperationen bei der Zielreiz/Standardreiz-Diskriminierung in Verbindung gebracht. Die Verarbeitung der Distraktoren führte dagegen zu einer selektiven Aktivitätssteigerung im linken PFC,

PrCS und SPL. Insbesondere die PrCS/SPL-Areale wurden häufig im Kontext kontrollierter Aufmerksamkeitsprozesse diskutiert (Corbetta und Shulman, 2002).

Trotz der guten räumlichen Auflösung der fMRT-Ergebnisse bleibt unklar, ob und in welchem Umfang die beschriebenen Areale zur Generierung der auf der Kopfoberfläche gemessenen P3a und P3b EKPs beitragen. Durch die Verknüpfung der fMRT-Ergebnisse mit EKP-Daten aus Messungen mit einer dichten Elektrodenanzahl ermöglichte die fMRT-geleitete Quellenanalyse der zweiten Oddball-Untersuchung die Lokalisierung der P3a und P3b-Generatoren. Es konnte gezeigt werden, dass parietale (PPC und IPL) und inferior temporale (IT) Areale zur Entstehung der P3b beitragen, während hauptsächlich die präzentralen Regionen (PrCS) die P3a generierten. Die Quellenaktivität im IT weist auf die Beteiligung modalitätsspezifischer Areale bei der P3b-Generierung hin. Diese Ergebnisse bestätigen teilweise die bisherigen Lokalisationsmodelle, die weitgehend auf neuropsychologischen und invasiven neurophysiologischen Befunden beruhen (Halgren et al., 1998; Knight und Scabini, 1998), widersprechen ihnen aber auch zum Teil, besonders was den PrCS-Beitrag zur P3a und den hippocampalen Beitrag zur P3b betrifft. Der Unterschied bezüglich P3a-Generierung könnte durch die Annahme von zwei neuronalen Aufmerksamkeitssystemen erklärt werden, die jeweils einen selektiven Beitrag zur P3a leisten können, während die häufig berichtete hippocampale Antwort nicht notwendigerweise eine messbare Oberflächenaktivität erzeugen muss.

Durch eine zeitlich-räumliche Trennung der neuronalen Aktivität beim Arbeitsgedächtnisabruf konnten die einzelnen Stufen der beteiligten Informationsverarbeitungsprozesse (mentale Chronometrie) beschrieben werden. Die Ergebnisse zeigten frühe transiente Aktivierungen im IT, die sich zeitlich mit dem Beginn einer anhaltenden Aktivität im PPC überlappten. Darüber hinaus wurden eine späte transiente Aktivität in VLPFC und eine späte anhaltende Aktivität im MFC und MC beobachtet. Es wurde vorgeschlagen, dass diese neuronalen Signaturen einzelne

Stufen kognitiver Aufgabenverarbeitungsschritte wie Reizevaluation (IT), Operationen am Gedächtnispuffer (PPC), aktiver Abruf (VLPFC) und Reaktionsorganisation (MFC und MC) reflektieren (Abb. 16). Die Ergebnisse des Arbeitsgedächtnisexperiment bestätigten die P3b-Quellenlokalisierung der Oddball-Untersuchung, dass der IT, PPC und TPJ an der Generierung der P3b-Komponente beteiligt waren. Das Arbeitsgedächtnisexperiment verdeutlichte aber auch, dass eine komplexere Abrufanforderung (lange Reaktionszeiten) zu einer anhaltenden Aktivität im PPC und einer späten Antwort im VLPFC führte, die eine zweite P3b-Subkomponente generierten.



*Abbildung 16.* Zeitverläufe ausgewählter Quellenaktivitäten (> 10 nAm) gemittelt über Probanden und Bedingungen hinweg und angeordnet von oben (frühere Antwort) bis unten (späte Antwort). Quellenzeitverläufe in schwarz repräsentieren die Aktivität der rechten Hemisphäre (RH), in grau die der linken Hemisphäre (LH) und gepunktet die des medialen Präfrontalkortex (Medial).

## **7.2 Korrespondenz zwischen fMRT- und EKP-Signal**

Für die Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse und auch für die Begründung der methodischen Vorgehensweise (fMRT-geleitete Quellenlokalisierung) ist die Frage nach der Korrespondenz zwischen den gemessenen Signalen beider Methoden (EKP und fMRT) von zentraler Bedeutung. Verschärft wird dies durch die vorliegenden Befunde, die einige Diskrepanzen zwischen der Amplitudenstärke der EKP-Generatoren einerseits und der Stärke der BOLD-Signaleffekte andererseits aufdeckten.

Eine notwendige Voraussetzung für die Kombination von EEG/EKP und fMRT-Daten ist, dass beide Messmethoden ein ähnliches oder zumindest ein hoch korreliertes Signal erfassen. Wie im Einleitungskapitel beschrieben, reflektiert das EEG direkt die neuronale Aktivität, wogegen die fMRT eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität über ihre metabolischen Folgen darstellt. Simultane intrakranielle Messungen der EEG-Aktivität (lokale Feldstärke) und des BOLD-Signals im visuellen Kortex von Primaten konnten zeigen, dass beide Messmodalitäten synaptische Aktivität größerer Zellpopulationen reflektieren (Logothetis et al., 2001). Das EKP bildet jedoch nur einen Teil des EEG-Signals ab, d.h. das EKP stellt eine mit gleicher Form und Phase auftretende Antwort auf ein Ereignis dar. Bestimmte Frequenzbänder des EEG sowie die induzierte EEG-Aktivität, die mit einer zeitlichen Variation zu einem Ereignis folgt, werden in der EKP-Berechnung herausgemittelt (Tallon-Baudry und Bertrand, 1999). Im Gegensatz zu dem EKP integriert die ereigniskorrelierte Antwort des BOLD-Signals neuronale Aktivität aus einem längeren Zeitbereich, die auch zeitlich verteilt sein kann.

Die fMRT-geleitete Platzierung von EKP-Quellen, wie in der vorliegenden Arbeit vorgestellt, schätzt den *potentiellen* Beitrag der fMRT-Aktivitätscluster an der Generierung des EKP, ohne anzunehmen, dass jedes fMRT-Aktivitätscluster notwendigerweise einen Hauptgenerator einer EKP-Komponente darstellen muss. Eine

Hirnregion kann somit einen signifikanten BOLD-Effekt aufweisen, ohne einen signifikanten Beitrag zur EKP-Generierung liefern zu müssen (siehe die PFC-Aktivität in beiden Experimenten). Divergierende Effekte in der Amplitudenstärke zwischen dem BOLD- und EKP-Signal wurden auch in anderen Studien berichtet (Foucher et al., 2003; Huettel et al., 2004). Umgekehrt ist es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass eine hoch synchronisierte elektrische Aktivität ganzer Zellenverbände, wie sie zur Generierung des EKP notwendig ist, nicht von einer BOLD-Signalveränderung begleitet sein wird. Daraus folgt, dass in dem Set von Aktivitätsclustern, welche mit Hilfe der fMRT identifiziert wurden, die Quellen des EKP enthalten sein müssen.

Der Befund von entgegen gesetzten Gedächtnislasteffekten, wie sie in dem Arbeitsgedächtnis-Experiment berichtet wurden, kann auch mit Hilfe des räumlichen Layouts der EKP-Quellen erklärt werden (offene vs. geschlossene Quelle). Eine „geschlossene Quelle“ entsteht, wenn aufgrund der Geometrie der kortikalen Faltung gegenüberstehende Orientierungen der Dipole miteinander interferieren. Daraus folgt, dass die neuronale Aktivität dieser Region keine sichtbaren elektrischen Felder auf der Kopfoberfläche produzieren kann, sich jedoch als eine Veränderung im BOLD-Signal niederschlagen wird. Mit einer niedrigen Anzahl an aktivierten Neuronen in der Belastungsbedingung 1 kann die Quelle immer noch „offen“ sein (kaum oder wenig gegenüber liegende Dipole), während sie „geschlossen“ wird, wenn zusätzliche Neuronen für die mehr fordernde Belastungsbedingung 3 rekrutiert werden. Die räumliche Konfiguration des VLPFC-Aktivitätsclusters, welches die Aktivität aus dem benachbarten anterioren Teil der Insel einschließt, kann prinzipiell eine „geschlossene Quelle“ erzeugen.

Die reduzierte EKP-Amplitude in der Belastungsbedingung 3 kann alternativ durch mehrere konkurrierende Prozesse bei der Gedächtnissuche im VLPFC erklärt werden. Wenn mehrere neuronale Ensembles unterschiedliche Phasenrückstellungen (reset) aufweisen, kann der Beitrag der Phasenrückstellung bei der ERP-Entstehung im

Schnitt reduziert oder sogar gänzlich aufgehoben werden (Fell et al., 2005) (siehe Einleitung, Abschnitt „Das ereigniskorrelierte Potential (EKP)“).

Eine dritte (komplementäre) Erklärung bezieht sich auf die hemmende Aktivität der Interneuronen, die sich unterschiedlich auf die EKP und BOLD-Aktivität ausüben kann. Die Aktivität der Interneuronen ist metabolisch kostspielig und führt wahrscheinlich zu einem Anstieg des BOLD-Signals. Dagegen kann sie gleichzeitig die EKP-Amplituden reduzieren, die eine Wechselwirkung von hemmenden und erregenden postsynaptischen Potentialen an den Dendriten der Pyramidenneuronen abbilden.

Durch die Anwendung von zusätzlichen Analysemethoden, die auch gegenüber der induzierten Aktivität des EEG sensitiv sind und mit der Methode der Quellenanalyse kombiniert werden können (Hoechstetter et al., 2004), kann ein Teil der partiell entgegengesetzten Effekte erklärt werden. Erklärungsansätze, die sich auf das räumliche Layout der EKP-Quellen und/oder auf die Eigenschaften der Interneuronen beziehen, bleiben spekulativ. Hierzu sind weitere Forschungsbemühungen notwendig, die sich spezifisch mit den neuronalen Grundlagen der EEG- und BOLD-Signalentstehung befassen.

### **7.3 Fazit**

Die vorgestellten Quellenmodelle zeigten übereinstimmend, dass mehrere kortikale Generatoren das P300-EKP erzeugen. Dabei trugen neben den erwarteten parietalen interessanterweise auch inferior temporale und inferior frontale Quellen zur P3b bei, während die P3a vor allem auf anterioren Generatoren im prämotorischen Kortex basierte. Diese Ergebnisse bestätigen teilweise die bisherigen Lokalisationsmodelle, die weitgehend auf neuropsychologischen und invasiven neurophysiologischen Befunden beruhen, widersprechen ihnen aber auch zum Teil, besonders was den präfrontalen und hippocampalen Beitrag zur P3a bzw. P3b betrifft.



Die Kombination der EKP und fMRT-Daten im Rahmen einer fMRT-geleiteten Quellenanalyse zeigte vor allem die Vorteile dieser Methode in der umfassenden zeitlich-räumlichen Charakterisierung der neuronalen Aktivitäten, die beim Abruf aus dem Arbeitsgedächtnis beobachtet werden können. Diese Anwendung ging über die „reine“ Quellenlokalisierung der P300-Komponenten hinaus, indem ein räumlich-zeitliches Modell der kognitiven Informationsverarbeitungsschritte (mentale Chronometrie) aufgestellt werden konnte. So konnte eine zeitliche Abfolge von frühen und späten transienten Aktivitäten im IT bzw. VLPFC gezeigt werden, die mit einem seriellen Informationsverarbeitungsprozess übereinstimmen. Das Vorhandensein von sich zeitlich überlappenden präfrontalen und parietalen Aktivitäten, die wahrscheinlich extensive Prozesse der Gedächtnissuche reflektieren, wies jedoch darauf hin, dass ein serielles Modell des Arbeitsgedächtnisabrufs durch parallele Prozesse ergänzt werden muss.

## 8 AUSBLICK

Aus den vorgestellten Ergebnissen lassen sich weitere Fragestellungen ableiten, die in den vorgestellten Studien nicht hinreichend untersucht werden konnten. Insbesondere für die kognitive Interpretation der beschriebenen Quellenaktivitäten sind weitere Studien notwendig, welche die vorgestellten Annahmen gezielt aufgreifen und experimentell testen (1-4). Darüber hinaus bietet die Entwicklung von neuen methodischen Analyseverfahren die Möglichkeit, die bestehenden Ergebnisse sowie deren kognitive Interpretation zu erweitern bzw. zu validieren (5-6).

### 1) Modalitätsabhängige Prozesse

Eine der neuen Erkenntnisse der vorgestellten Studien war die Beteiligung von modalitätsspezifischen Anteilen (IT) beim Kategorisierungsprozess. In den vorgestellten Studien wurden jedoch nur visuelle Reize verwendet. Der Beitrag von unterschiedlichen modalitätsspezifischen Arealen (visuell, auditorisch) kann experimentell überprüft werden. Dies kann z.B. in einem Oddball-Experiment dadurch erfolgen, dass die neuronalen Antworten bei *gleichzeitiger* Präsentation von Reizen in zwei Sinnesmodalitäten aufgezeichnet werden. Dabei kann die Diskriminierungsaufgabe (Zielreiz/Standardreiz-Kategorisierung) abwechselnd jeweils in nur einer der Sinnesmodalitäten bearbeitet werden. Im Falle einer Beteiligung von modalitätsspezifischen Arealen sollten diese Areale stärker aktiviert sein, wenn ein abweichender Reiz in der entsprechenden Sinnesmodalität detektiert wird.

### 2) Supramodale Prozesse

Im Zusammenhang mit der modalitätsspezifischen Beteiligung ist auch die Frage nach den Beiträgen von supramodalen Arealen zur P3b-Generierung interessant. Neuere

fMRT-Studien zeigten, dass die TPJ eine wichtige Rolle bei der Integration von Informationen unterschiedlicher Sinneskanäle zu einem gemeinsamen Perzept spielt (Calvert, 2001; Beauchamp et al., 2004). Das Vorhandensein supramodaler Effekte der Zielreizerkennung und deren spezifisches Zusammenspiel mit modalitätsabhängigen Prozessen kann mit Hilfe multimodaler Zielreize untersucht werden. Im Gegensatz zur unimodalen Variante besteht der Zielreiz aus der Kombination z.B. eines spezifischen Tons mit einer bestimmten Form. Sind die supramodalen Areale, die an der Generierung der P3b beteiligt sind, primär durch die modalitätsspezifischen Areale getriggert, so sollten sie bereits beim Auftreten eines der beiden den Zielreiz bestimmenden Merkmale aktiviert sein. Dienen sie "zentralen" Reizkategorisierungsprozessen, sollte sich das gemeinsame Auftreten beider Merkmale in einer erhöhten Aktivität (Interaktionseffekt) dieser supramodalen Areale widerspiegeln.

### **3) Zielreizerkennung oder Devianzerkennung**

Zielreiz und Standardreiz treten im Oddball-Paradigma mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf. Neben der Zielreizeigenschaft unterscheiden sie sich also auch darin, dass die Zielreize als *deviant* zum häufig in identischer Form wiederkehrenden Standardreiz wahrgenommen werden. In dem Arbeitsgedächtnisexperiment konnte dieser störende Einfluss durch die Konstanthaltung der Reizklassen kontrolliert werden. Zur funktionellen Trennung der Aktivierungsanteile, die primär der Reizklassifikation dienen, von denjenigen, die allein durch die Devianzeigenschaft der Reize aktiviert werden, kann ein Oddballparadigma unter zwei unterschiedlichen Standardbedingungen realisiert werden. Die klassische, monotone Standardbedingung soll mit einer variablen Standardbedingung verglichen werden, in der vier unterschiedliche Standardreize mit gleicher Wahrscheinlichkeit wie die Zielreize in zufälliger Folge präsentiert werden. Der Vergleich von Zielreizerkennungsbedingungen, in denen der Zielreiz entweder deviant ist oder gleich häufig wie die Standardreize

auftritt, ermöglicht das Zielreizerkennungsnetzwerk in primär zielreiz- und devianzbezogene Aktivierungsanteile zu differenzieren. Alternativ könnte das Verhältnis der Erscheinungshäufigkeit von Ziel- zu Standardreiz (Zielreiz in %: Standardreiz in %) in drei unterschiedlichen Durchgängen variiert werden (20%:80%, 50%:50% und 80%:20%).

#### **4) Reizkategorisierung und Reaktionsauswahl**

Die vorgestellten P3b-Modelle (Verleger, 1997; Kok, 2001) divergieren in der Beurteilung, in wie weit die P3b-Subkomponenten reiz- oder reaktionsbezogene Prozesse widerspiegeln. Die Ergebnisse aus der Arbeitsgedächtnisstudie weisen darauf hin, dass beide Prozessarten an der P3b-Generierung beteiligt sind (IT-, PPC und VLPFC-Quellen für reizbezogene und MFC- und MC-Quellen für reaktionsbezogene Prozesse). In den vorgestellten Experimenten (Arbeitsgedächtnis und Oddball) war jedoch der Beitrag der einzelnen Prozesse (Kategorisierung und Reaktionsauswahl) untrennbar konfundiert. Mit Hilfe einer abgewandelten Form einer Sternbergaufgabe kann der Beitrag der Kategorisierung (Zielreiz bzw. Nicht-Zielreiz) und der nachfolgenden Reaktionsauswahl unabhängig voneinander variiert werden. Die Aufgabe der Probanden könnte z.B. darin bestehen, eine präsentierte Farbe danach zu beurteilen, ob sie mit einer der davor gelernten Farben übereinstimmt (Klassifikation als Zielreiz) oder nicht (Klassifikation als Nicht-Zielreiz). Unterhalb der Testfarbe könnten in randomisiert wechselnden Positionen ein Plus- und ein Minuszeichen abgebildet werden. Diese dienen der Bestimmung der auszuführenden Antwort: handelt es sich bei der Testfarbe nach Meinung des Probanden um einen Zielreiz, so ist mit einem Tastendruck auf derjenigen Seite zu reagieren, auf der das Plus-Zeichen abgebildet ist (bei Nicht-Zielreizen auf der durch das Minus-Zeichen angezeigten Seite). Im Gegensatz zur klassischen Sternberg-Aufgabe wird die Abrufphase mehrmals mit unterschiedlichen Reizen wiederholt. Dies ermöglicht die Unterscheidung von Durchgängen, in denen ein Reaktionswechsel stattfinden muss,

von solchen, welche die gleiche Reaktion erfordern wie der unmittelbar vorangehende Durchgang. Die unabhängige Manipulation beider Prozesse erlaubt die Ermittlung kategorisierungs- vs. reaktionsauswahlbezogener Aktivierungen sowie solcher, die aus der Interaktion beider Faktoren entstehen. Durch die Anwendung der fMRT-geleiteten Quellenanalyse kann dann der jeweilige Beitrag der beiden Prozessarten an der P3b-Generierung ermittelt werden.

### **5) Zeitfrequenzanalyse**

Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass durch die Kombination der EKP- und fMRT-Daten neue Erkenntnisse bei der Suche nach den neuronalen Korrelaten von kognitiven Prozessen erzielt werden können. Trotz dieser Fortschritte wurden jedoch auch die Grenzen dieses methodischen Ansatzes deutlich. Für das Verständnis der neuronalen Prozesse gewinnt die Analyse des EEG-Signals in seinem Zeitfrequenzspektrum sowie seiner Differenzierung nach evozierten und induzierten oszillatorischen Aktivitätsanteilen immer mehr an Bedeutung (Tallon-Baudry und Bertrand, 1999). Die Untersuchung der oszillatorischen Aktivitäten spielt auch eine zentrale Rolle bei der Bestimmung von Interaktionen zwischen den Aktivitäten beteiligter Areale. Signaturen dieses Zusammenspiels im EEG lassen sich am besten über die Kohärenzanalyse, d.h. die korrelierte synchrone oszillatorische Aktivität, erfassen. So konnten beispielsweise Rodriguez und Kollegen (1999) eine Erhöhung der Kohärenz im Gamma-Frequenzbereich bei visuellen Erkennungsprozessen beobachten. Die Analyse der Kohärenz erfolgte bisher fast ausschließlich auf der Basis der Oberflächen-EEG-Daten, d.h. zwischen einzelnen EEG-Elektroden. Ein Nachteil dieser Vorgehensweise ist jedoch, dass oszillatorische Aktivität *einer* kortikalen Hirnregion alleine für diese Kohärenz verantwortlich sein kann. Das hängt mit der Signalausbreitung einer kortikalen Quelle auf der Kopfoberfläche zusammen, die aufgrund der Entfernung der Dipolfelder und der räumlichen „Verschmierung“ des Signals durch die Volumenleitung bedingt wird. Mit Hilfe einer Quellenmontage kann

die „wahre Kohärenz“ zwischen zwei kortikalen Quellen bestimmt werden (Hochstetter et al., 2004). Ausgehend von einem fMRT-geleiteten Quellenmodell kann die Oberflächen-EEG-Aktivität in eine Quellenaktivität transferiert werden. Diese Quellenaktivitäten können dann nach evozierter und induzierter Aktivität ausgewertet und nach ihrer Kohärenz mit anderen Quellenaktivitäten überprüft werden.

## **6) ICA**

Eine weitere sinnvolle methodische Ergänzung zu den vorgestellten Arbeiten bietet die Anwendung der sog. spatial Independent Component Analysis (sICA) auf die fMRT-Daten (McKeown et al., 1998; Van de Ven et al., 2004). In den bisherigen fMRT-Studien wurden die Daten typischerweise mit Hilfe eines a priori definierten statistischen Modells analysiert, das für jedes gemessene Hirnvoxel getrennt berechnet wurde. Diese Vorgehensweise deckt jedoch keine Aktivitätsmuster auf, die nicht dem zugrunde gelegten Modell entsprechen. Dieser Analyseansatz vernachlässigt darüber hinaus die dynamischen Beziehungen zwischen einzelnen Hirnregionen. Die sICA verbindet die Suche nach „neuen“ oder unerwarteten Hirnaktivitäten mit der Identifizierung von funktionell verbundenen Arealen. Die sICA-Analyse der fMRT-Daten wurde bisher nur auf individuelle Datensätze angewandt, da die Durchführung einer Gruppenanalyse, die eine Gruppierung der individuellen Komponenten verlangt, einige Probleme bereitet. Eine Möglichkeit zur Gruppierung der individuellen Daten besteht in der Bildung von Clustern, die vergleichbare Komponenten einzelner Personen vereinen. Diese Clusterbildung kann datengetrieben erfolgen, indem die räumlichen Landkarten der individuellen Komponenten als Entscheidungskriterium herangezogen werden. Diese Vorgehensweise hat den Vorteil, dass im Vergleich zu den bisherigen Ansätzen einer Gruppen-sICA ein „blindes“, d.h. datengetriebenes, Verfahren über alle Analyseschritte beibehalten werden kann (Esposito et al., 2005).

Zusammenfassend zielen die vorgestellten Projekte auf eine detaillierte kognitive Interpretation der an der P300-Generierung beteiligten und hier vorgestellten neuronalen Strukturen. So können beispielsweise die Einflüsse verschiedener Sinnesmodalitäten und supramodaler Prozesse an der P300-Entstehung experimentell getestet werden. Durch gezielte Manipulationen von Auftretenshäufigkeiten und Reaktionsauswahlprozessen kann darüber hinaus das „P300-Zielreizdetektionsnetzwerk“ weiter in seinen Bestandteilen differenziert werden. Nicht zuletzt durch die Anwendung von neuen Analyseverfahren wie der Quellen-Zeitfrequenzanalyse und -Kohärenzanalyse oder der sICA können Integrationsprozesse, die die einzelnen Bestandteile des Zielreizdetektionsnetzwerks miteinander verbinden, gezielt analysiert werden.

## 9 LITERATUR

- Ahlfors SP, Simpson GV, Dale AM, Belliveau JW, Liu AK, Korvenoja A, Virtanen J, Huottilainen M, Tootell RB, Aronen HJ, Ilmoniemi RJ (1999) Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI. *J Neurophysiol* 82:2545-2555.
- Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B (1998) Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 1. Effects of normal aging. *Neuropsychobiology* 37:20-27.
- Ardekani BA, Choi SJ, Hossein-Zadeh GA, Porjesz B, Tanabe JL, Lim KO, Bilder R, Helpern JA, Begleiter H (2002) Functional magnetic resonance imaging of brain activity in the visual oddball task. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:347-356.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25:390-397.
- Bar M, Tootell RB, Schacter DL, Greve DN, Fischl B, Mendola JD, Rosen BR, Dale AM (2001) Cortical mechanisms specific to explicit visual object recognition. *Neuron* 29:529-535.
- Barcelo F, Perianez JA, Knight RT (2002) Think differently: a brain orienting response to task novelty. *Neuroreport* 13:1887-1892.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM (1995) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:251-264.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004) Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci* 8:539-546.
- Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ (1996) Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 16:4207-4221.
- Brandt ME, Jansen BH, Carbonari JP (1991) Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:16-20.
- Brookhuis KA, Mulder G, Mulder LJ, Gloerich AB, van Dellen HJ, van der Meere JJ, Ellermann H (1981) Late positive components and stimulus evaluation time. *Biol Psychol* 13:107-123.
- Bruin KJ, Wijers AA, van Staveren AS (2001) Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clin Neurophysiol* 112:1660-1671.
- Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Wagner AD, Rosen BR (1998) Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success. *Neuroimage* 7:151-162.



- Cairo TA, Liddle PF, Woodward TS, Ngan ET (2004) The influence of working memory load on phase specific patterns of cortical activity. *Brain Res Cogn Brain Res* 21:377-387.
- Christensen CA, Ford JM, Pfefferbaum A (1996) The effect of stimulus-response incompatibility on P3 latency depends on the task but not on age. *Biol Psychol* 44:121-141.
- Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, Bauer L (2000) Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 83:3133-3139.
- Clarke JM, Halgren E, Chauvel P (1999) Intracranial ERPs in humans during a lateralized visual oddball task: I. Occipital and peri-Rolandic recordings. *Clin Neurophysiol* 110:1210-1225.
- Coles MG, Smid HG, Scheffers MK, Otten LJ (1996) Mental chronometry and the study of human information processing. In: *Electroencephalography of human mind. Event-related brain potentials and cognition* (Rugg MD, Coles MG, eds), pp 86-131. Oxford: Oxford University Press.
- Comerchero MD, Polich J (1998) P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality. *Brain Res Cogn Brain Res* 7:41-48.
- Comerchero MD, Polich J (1999) P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol* 110:24-30.
- Corbetta M, Shulman GL (1998) Human cortical mechanisms of visual attention during orienting and search. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353:1353-1362.
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.
- Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21:761-773.
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R (1975) Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39:131-143.
- Courchesne E, Hillyard SA, Courchesne RY (1977) P3 waves to the discrimination of targets in homogeneous and heterogeneous stimulus sequences. *Psychophysiology* 14:590-597.
- Curtis CE, D'Esposito M (2003) Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci* 7:415-423.
- Cycowicz YM, Friedman D (1997) A developmental study of the effect of temporal order on the ERPs elicited by novel environmental sounds. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103:304-318.

- Cycowicz YM, Friedman D, Rothstein M (1996) An ERP developmental study of repetition priming by auditory novel stimuli. *Psychophysiology* 33:680-690.
- Daffner KR, Mesulam MM, Scinto LF, Calvo V, Faust R, Holcomb PJ (2000) An electrophysiological index of stimulus unfamiliarity. *Psychophysiology* 37:737-747.
- Dale AM, Halgren E (2001) Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities. *Curr Opin Neurobiol* 11:202-208.
- Desimone R, Duncan J (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18:193-222.
- Dien J, Spencer KM, Donchin E (2003) Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:637-650.
- Donchin E, Coles MG (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 11:357-374.
- Donders FC (1969) On the speed of mental processes. *Acta Psychol (Amst)* 30:412-431.
- Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, Brandt SA (2000) Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *Eur J Neurosci* 12:3407-3414.
- Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD (2001) The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 14:1256-1267.
- Druzgal TJ, D'Esposito M (2001) A neural network reflecting decisions about human faces. *Neuron* 32:947-955.
- Duncan-Johnson CC, Donchin E (1977) On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology* 14:456-467.
- Duzel E, Neufang M, Heinze HJ (2005) The Oscillatory Dynamics of Recognition Memory and its Relationship to Event-related Responses. *Cereb Cortex*.
- Efron B, Tibshirani RJ (1993) *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman and Hall.
- Elting JW, van Weerden TW, van der Naalt J, De Keyser JH, Maurits NM (2003) P300 component identification using source analysis techniques: reduced latency variability. *J Clin Neurophysiol* 20:26-34.
- Escera C, Alho K, Schroger E, Winkler I (2000) Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* 5:151-166.
- Esposito F, Scarabino T, Hyvarinen A, Himberg J, Formisano E, Comani S, Tedeschi G, Goebel R, Seifritz E, Di Salle F (2005) Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *Neuroimage* 25:193-205.

- Fahy FL, Riches IP, Brown MW (1993) Neuronal activity related to visual recognition memory: long-term memory and the encoding of recency and familiarity information in the primate anterior and medial inferior temporal and rhinal cortex. *Exp Brain Res* 96:457-472.
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J (1993) Late visual and auditory ERP components and choice reaction time. *Biol Psychol* 35:201-224.
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J (1994) Effects of choice complexity on different subcomponents of the late positive complex of the event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92:148-160.
- Fell J, Kohling R, Grunwald T, Klaver P, Dietl T, Schaller C, Becker A, Elger CE, Fernandez G (2005) Phase-locking characteristics of limbic P3 responses in hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 24:980-989.
- Formisano E, Goebel R (2003) Tracking cognitive processes with functional MRI mental chronometry. *Curr Opin Neurobiol* 13:174-181.
- Foucher JR, Otzenberger H, Gounot D (2003) The BOLD response and the gamma oscillations respond differently than evoked potentials: an interleaved EEG-fMRI study. *BMC Neurosci* 4:22.
- Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hanicke W (1992) Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 2:501-505.
- Fransson P, Merboldt KD, Ingvar M, Petersson KM, Frahm J (2001) Functional MRI with reduced susceptibility artifact: high-resolution mapping of episodic memory encoding. *Neuroreport* 12:1415-1420.
- Friedman D, Simpson GV (1994) ERP amplitude and scalp distribution to target and novel events: effects of temporal order in young, middle-aged and older adults. *Brain Res Cogn Brain Res* 2:49-63.
- Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H (2001) The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 25:355-373.
- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R (1998) Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 7:30-40.
- Frith CD, Done DJ (1986) Routes to action in reaction time tasks. *Psychol Res* 48:169-177.
- Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A (1990) Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:6082-6086.

- Gaeta H, Friedman D, Hunt G (2003) Stimulus characteristics and task category dissociate the anterior and posterior aspects of the novelty P3. *Psychophysiology* 40:198-208.
- Gevins A, Smith ME, McEvoy LK, Leong H, Le J (1999) Electroencephalographic imaging of higher brain function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354:1125-1133.
- Gevins A, Smith ME, Le J, Leong H, Bennett J, Martin N, McEvoy L, Du R, Whitfield S (1996) High resolution evoked potential imaging of the cortical dynamics of human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98:327-348.
- Goebel R, Linden DE, Lanfermann H, Zanella FE, Singer W (1998) Functional imaging of mirror and inverse reading reveals separate coactivated networks for oculomotion and spatial transformations. *Neuroreport* 9:713-719.
- Goldstein A, Spencer KM, Donchin E (2002) The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology* 39:781-790.
- Goto Y, Brigell MG, Parmeggiani L (1996) Dipole-modeling of the visual evoked P300. *J Psychosom Res* 41:71-79.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E (1983) A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:468-484.
- Grill-Spector K (2003) The neural basis of object perception. *Curr Opin Neurobiol* 13:159-166.
- Gulrajani RM, Roberge FA, Savard P (1984) Moving dipole inverse ECG and EEG solutions. *IEEE Trans Biomed Eng* 31:903-910.
- Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003) Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci* 7:241-245.
- Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P (1998) Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106:156-164.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liegeois C, Chauvel P, Musolino A (1995a) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:191-220.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, Vignal JP, Biraben A (1995b) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:229-250.
- Hegerl U, Frodl-Bauch T (1997) Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: a methodological advance? *Psychiatry Res* 74:109-118.

- Heil M, Rösler F (2000) Neuro- und elektrophysiologische Verfahren. In: Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie (Sturm W, Hermann M, Wallwsch C-W, eds). Lisse, NL: Sweets & Zeitlinger Publishers.
- Hillyard SA, Kutas M (1983) Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol* 34:33-61.
- Hillyard SA, Anllo-Vento L (1998) Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:781-787.
- Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW (1973) Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182:177-180.
- Hochstetter K, Bornfleth H, Weckesser D, Ille N, Berg P, Scherg M (2004) BESA source coherence: a new method to study cortical oscillatory coupling. *Brain Topogr* 16:233-238.
- Hohnsbein J, Falkenstein M, Hoormann J (1995) Effects of attention and time-pressure on P300 subcomponents and implications for mental workload research. *Biol Psychol* 40:73-81.
- Hohnsbein J, Falkenstein M, Hoormann J, Blanke L (1991) Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. I. Simple and choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 78:438-446.
- Hopf JM, Vogel E, Woodman G, Heinze HJ, Luck SJ (2002) Localizing visual discrimination processes in time and space. *J Neurophysiol* 88:2088-2095.
- Hopf JM, Boelmans K, Schoenfeld MA, Luck SJ, Heinze HJ (2004) Attention to features precedes attention to locations in visual search: evidence from electromagnetic brain responses in humans. *J Neurosci* 24:1822-1832.
- Horn H, Syed N, Lanfermann H, Maurer K, Dierks T (2003) Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:154-159.
- Horovitz SG, Skudlarski P, Gore JC (2002) Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magn Reson Imaging* 20:319-325.
- Huettel SA, McKeown MJ, Song AW, Hart S, Spencer DD, Allison T, McCarthy G (2004) Linking hemodynamic and electrophysiological measures of brain activity: evidence from functional MRI and intracranial field potentials. *Cereb Cortex* 14:165-173.
- Ille N, Berg P, Scherg M (2002) Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies. *J Clin Neurophysiol* 19:113-124.

- Isreal JB, Wickens CD, Donchin E (1980) The dynamics of P300 during dual-task performance. *Prog Brain Res* 54:416-421.
- Jasper H (1958) Progress and problems in brain research. *J Mt Sinai Hosp N Y* 25:244-253.
- Jentzsch I, Sommer W (2001) Sequence-sensitive subcomponents of P300: topographical analyses and dipole source localization. *Psychophysiology* 38:607-621.
- Jeon YW, Polich J (2001) P3a from a passive visual stimulus task. *Clin Neurophysiol* 112:2202-2208.
- Johnson R, Jr. (1989a) Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* 26:651-667.
- Johnson R, Jr. (1989b) Auditory and visual P300s in temporal lobectomy patients: evidence for modality-dependent generators. *Psychophysiology* 26:633-650.
- Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315-341.
- Kiehl KA, Liddle PF (2003) Reproducibility of the hemodynamic response to auditory oddball stimuli: a six-week test-retest study. *Hum Brain Mapp* 18:42-52.
- Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF (2001) Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology* 38:133-142.
- Kirino E, Belger A, Goldman-Rakic P, McCarthy G (2000) Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20:6612-6618.
- Knight R (1996) Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 383:256-259.
- Knight RT (1984) Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59:9-20.
- Knight RT, Scabini D (1998) Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* 15:3-13.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC (1989) Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res* 502:109-116.
- Kok A (1986) Effects of degradation of visual stimulation on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks. *Biol Psychol* 23:21-38.
- Kok A (2001) On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38:557-577.
- Kostopoulos P, Petrides M (2003) The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *Eur J Neurosci* 17:1489-1497.

- Kotchoubey BI, Jordan JS, Grozinger B, Westphal KP, Kornhuber HH (1996) Event-related brain potentials in a varied-set memory search task: a reconsideration. *Psychophysiology* 33:530-540.
- Kramer A, Schneider W, Fisk A, Donchin E (1986) The effects of practice and task structure on components of the event-related brain potential. *Psychophysiology* 23:33-47.
- Kramer AF, Wickens CD, Donchin E (1983) An analysis of the processing requirements of a complex perceptual-motor task. *Hum Factors* 25:597-621.
- Kramer AF, Sirevaag EJ, Braune R (1987) A psychophysiological assessment of operator workload during simulated flight missions. *Hum Factors* 29:145-160.
- Kutas M, McCarthy G, Donchin E (1977) Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 197:792-795.
- Landau SM, Schumacher EH, Garavan H, Druzgal TJ, D'Esposito M (2004) A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *Neuroimage* 22:211-221.
- Lepage M, Ghaffar O, Nyberg L, Tulving E (2000) Prefrontal cortex and episodic memory retrieval mode. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:506-511.
- Leuthold H, Jentsch I (2001) Neural correlates of advance movement preparation: a dipole source analysis approach. *Brain Res Cogn Brain Res* 12:207-224.
- Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T (1999) The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* 9:815-823.
- Linden DE, Bittner RA, Muckli L, Waltz JA, Kriegeskorte N, Goebel R, Singer W, Munk MH (2003) Cortical capacity constraints for visual working memory: dissociation of fMRI load effects in a fronto-parietal network. *Neuroimage* 20:1518-1530.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157.
- Looren de Jong H, Kok A, van Rooy JC (1988) Early and late selection in young and old adults: an event-related potential study. *Psychophysiology* 25:657-671.
- Lorist MM, Snel J, Kok A (1994a) Influence of caffeine on information processing stages in well rested and fatigued subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 113:411-421.
- Lorist MM, Snel J, Kok A, Mulder G (1994b) Influence of caffeine on selective attention in well-rested and fatigued subjects. *Psychophysiology* 31:525-534.
- Lorist MM, Snel J, Kok A, Mulder G (1996) Acute effects of caffeine on selective attention and visual search processes. *Psychophysiology* 33:354-361.
- Magliero A, Bashore TR, Coles MG, Donchin E (1984) On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology* 21:171-186.

- Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Covington J, Townsend J, Sejnowski TJ, Courchesne E (1999) Functionally independent components of the late positive event-related potential during visual spatial attention. *J Neurosci* 19:2665-2680.
- Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2002) Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295:690-694.
- Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A (1997) Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:14826-14831.
- Mangun GR, Hillyard SA (1990) Allocation of visual attention to spatial locations: tradeoff functions for event-related brain potentials and detection performance. *Percept Psychophys* 47:532-550.
- McCarthy G, Donchin E (1981) A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 211:77-80.
- McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD (1989) Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 9:4253-4268.
- McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P (1997) Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol* 77:1630-1634.
- McEvoy LK, Smith ME, Gevins A (1998) Dynamic cortical networks of verbal and spatial working memory: effects of memory load and task practice. *Cereb Cortex* 8:563-574.
- Mecklinger A, Ullsperger P (1995) The P300 to novel and target events: a spatiotemporal dipole model analysis. *Neuroreport* 7:241-245.
- Mecklinger A, Kramer AF, Strayer DL (1992) Event related potentials and EEG components in a semantic memory search task. *Psychophysiology* 29:104-119.
- Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A (1997) Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* 8:3029-3037.
- Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H, Frahm J (2001) Functional MRI of the human amygdala? *Neuroimage* 14:253-257.
- Meyer DE, Osman AM, Irwin DE, Yantis S (1988) Modern mental chronometry. *Biol Psychol* 26:3-67.
- Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R (2004) EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115:2195-2222.
- Moores KA, Clark CR, Hadfield JL, Brown GC, Taylor DJ, Fitzgibbon SP, Lewis AC, Weber DL, Greenblatt R (2003) Investigating the generators of the scalp



- recorded visuo-verbal P300 using cortically constrained source localization. *Hum Brain Mapp* 18:53-77.
- Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, Juckel G, Hegerl U (2004) Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22:83-94.
- Munk MH, Linden DE, Muckli L, Lanfermann H, Zanella FE, Singer W, Goebel R (2002) Distributed cortical systems in visual short-term memory revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 12:866-876.
- Nunez P (1985a) Physical principles and neurophysiological mechanisms underlying event-related potentials. In: *Neocortical dynamics and human EEG rhythms* (Nunez P, ed), p 19–36. New York: Oxford UP.
- Nunez P (1985b) *Neocortical dynamics and human EEG rhythms*. New York: Oxford UP.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:9868-9872.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5951-5955.
- Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ (1983) The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:417-426.
- Okita T, Wijers AA, Mulder G, Mulder LJ (1985) Memory search and visual spatial attention: an event-related brain potential analysis. *Acta Psychol (Amst)* 60:263-292.
- Opitz B, Mecklinger A, Friederici AD, von Cramon DY (1999a) The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cereb Cortex* 9:379-391.
- Opitz B, Mecklinger A, Von Cramon DY, Kruggel F (1999b) Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology* 36:142-147.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18:49-65.

- Pessoa L, Gutierrez E, Bandettini P, Ungerleider L (2002) Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron* 35:975-987.
- Petrides M, Alivisatos B, Frey S (2002) Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:5649-5654.
- Pfefferbaum A, Ford JM (1988) ERPs to stimuli requiring response production and inhibition: effects of age, probability and visual noise. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71:55-63.
- Pfefferbaum A, Ford JM, Weller BJ, Kopell BS (1985) ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60:423-434.
- Pfefferbaum A, Christensen C, Ford JM, Kopell BS (1986) Apparent response incompatibility effects on P3 latency depend on the task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64:424-437.
- Pfefferbaum A, Ford J, Johnson R, Jr., Wenegrat B, Kopell BS (1983) Manipulation of P3 latency: speed vs. accuracy instructions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:188-197.
- Picton TW (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9:456-479.
- Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, Jr., Miller GA, Ritter W, Ruchkin DS, Rugg MD, Taylor MJ (2000) Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 37:127-152.
- Polich J, Squire LR (1993) P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:408-417.
- Polich J, Herbst KL (2000) P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 38:3-19.
- Polich J, Comerchero MD (2003) P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr* 15:141-152.
- Posner MI (1978) *Chronometric explorations of Mind*. Hillsdale: N.J.: Lawrence Erlbaum.
- Ranganath C (2004) The 3-D prefrontal cortex: Hemispheric asymmetries in prefrontal activity and their relation to memory retrieval processes. *J Cogn Neurosci* 16:903-907.
- Ritter W, Simson R, Vaughan HG, Jr., Macht M (1982) Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science* 218:909-911.

- Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ (1999) Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397:430-433.
- Rosler F, Heil M, Roder B (1997) Slow negative brain potentials as reflections of specific modular resources of cognition. *Biol Psychol* 45:109-141.
- Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE (2000) The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288:1656-1660.
- Ruchkin DS, Johnson R, Jr., Mahaffey D, Sutton S (1988) Toward a functional categorization of slow waves. *Psychophysiology* 25:339-353.
- Rugg MD, Coles MGH (1996) *Electrophysiology of Mind Event-related Brain Potentials and Cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Rugg MD, Fletcher PC, Chua PM, Dolan RJ (1999) The role of the prefrontal cortex in recognition memory and memory for source: an fMRI study. *Neuroimage* 10:520-529.
- Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410-417.
- Sayers BM, Beagley HA (1974) Objective evaluation of auditory evoked EEG responses. *Nature* 251:608-609.
- Scheffers MK, Johnson R, Jr., Ruchkin DS (1991) P300 in patients with unilateral temporal lobectomies: the effects of reduced stimulus quality. *Psychophysiology* 28:274-284.
- Scherg M, Von Cramon D (1986) Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65:344-360.
- Scherg M, Berg P (1991) Use of prior knowledge in brain electromagnetic source analysis. *Brain Topogr* 4:143-150.
- Scherg M, Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 42:24-37.
- Scherg M, Berg P (1996) New concepts of brain source imaging and localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supplement* 46:127-137.
- Shah AS, Bressler SL, Knuth KH, Ding M, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (2004) Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb Cortex* 14:476-483.
- Sirevaag EJ, Kramer AF, Coles MG, Donchin E (1989) Resource reciprocity: an event-related brain potentials analysis. *Acta Psychol (Amst)* 70:77-97.

- Smid HG, Mulder G, Mulder LJ, Brands GJ (1992) A psychophysiological study of the use of partial information in stimulus-response translation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 18:1101-1119.
- Smulders FT, Kok A, Kenemans JL, Bashore TR (1995) The temporal selectivity of additive factor effects on the reaction process revealed in ERP component latencies. *Acta Psychol (Amst)* 90:97-109.
- Sokolov EN (1963) Higher nervous functions; the orienting reflex. *Annu Rev Physiol* 25:545-580.
- Spencer KM, Dien J, Donchin E (2001) Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology* 38:343-358.
- Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E (1976) The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 193:1142-1146.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA (1975) Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38:387-401.
- Stapleton JM, O'Reilly T, Halgren E (1987) Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: scalp topography. *Int J Neurosci* 36:75-87.
- Sternberg S (1966) High-speed scanning in human memory. *Science* 153:652-654.
- Sternberg S (1969) The discovery of processing stages: extensions of Donders' method. In: *Attention and Performance II* (Koster WG, ed), pp 276-315. Amsterdam: North-Holland.
- Stevens AA, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC (2000) Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging* 18:495-502.
- Sturm W, Hermann M, Wallwsch C-W (2000) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. Lisse, NL: Sweets & Zeitlinger Publishers.
- Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150:1187-1188.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151-162.
- Tarkka IM, Stokic DS (1998) Source localization of P300 from oddball, single stimulus, and omitted-stimulus paradigms. *Brain Topogr* 11:141-151.
- Tarkka IM, Micheloyannis S, Stokic DS (1996) Generators for human P300 elicited by somatosensory stimuli using multiple dipole source analysis. *Neuroscience* 75:275-287.

- Tarkka IM, Stokic DS, Basile LF, Papanicolaou AC (1995) Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96:538-545.
- Todd JJ, Marois R (2004) Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature* 428:751-754.
- Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:2016-2020.
- Valeriani M, Fraioli L, Ranghi F, Giaquinto S (2001) Dipolar source modeling of the P300 event-related potential after somatosensory stimulation. *Muscle Nerve* 24:1677-1686.
- van der Stelt O, Kok A, Smulders FT, Snel J, Boudewijn Gunning W (1998) Cerebral event-related potentials associated with selective attention to color: developmental changes from childhood to adulthood. *Psychophysiology* 35:227-239.
- Verleger R (1997) On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology* 34:131-156.
- Verleger R, Heide W, Butt C, Kompf D (1994) Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Brain Res Cogn Brain Res* 2:103-116.
- Villringer A, Dirnagl U (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7:240-276.
- Vogel EK, Luck SJ (2000) The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology* 37:190-203.
- Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E (2005) Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *J Neurosci* 25:604-613.
- Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E (1983) Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science* 221:1080-1082.
- Wickens CD (1980) The structure of attentional resources. In: *Attention and performance VIII* (Nickerson R, Pew R, eds), p 239–257. Hillsdale: NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Wijers AA, Mulder G, Okita T, Mulder LJ (1989a) Event-related potentials during memory search and selective attention to letter size and conjunctions of letter size and color. *Psychophysiology* 26:529-547.
- Wijers AA, Otten LJ, Feenstra S, Mulder G, Mulder LJ (1989b) Brain potentials during selective attention, memory search, and mental rotation. *Psychophysiology* 26:452-467.

- Wojciulik E, Kanwisher N (1999) The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron* 23:747-764.
- Yamaguchi S, Knight RT (1991) P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 78:50-55.
- Yamaguchi S, Knight RT (1992) Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:139-148.
- Yamaguchi S, Hale LA, D'Esposito M, Knight RT (2004) Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J Neurosci* 24:5356-5363.
- Yamazaki T, Kamijo K, Kiyuna T, Takaki Y, Kuroiwa Y (2001) Multiple dipole analysis of visual event-related potentials during oddball paradigm with silent counting. *Brain Topogr* 13:161-168.
- Yamazaki T, Kamijo K, Kenmochi A, Fukuzumi S, Kiyuna T, Takaki Y, Kuroiwa Y (2000) Multiple equivalent current dipole source localization of visual event-related potentials during oddball paradigm with motor response. *Brain Topogr* 12:159-175.

---

# LEBENS LAUF

---

## Persönliche Daten:

Christoph Bledowski  
geboren in Wodzisław Śląski (Polen)  
am 19.11.1972  
ledig

## berufliche Tätigkeit:

Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Medizinische Psychologie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. Jochen Kaiser) Seit September 2004

Doktorand im Labor für Neuroimaging und Neurophysiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main (Leiter: Dr. David Linden und Dr. Corinna Haenschel) 2001-2004

## Publikationen:

Bledowski, C., Cohen Kadosh, K., Wibrals, M., Rahm, B., Bittner, R.A., Hoechstetter, K., Scherg, M., Maurer, K., Goebel, R., Linden, D.E.J. Mental chronometry of working memory retrieval: A combined fMRI and ERP approach. *The Journal of Neuroscience* 2006

Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., D., Wibrals, M., Goebel, R., and Linden, D.E. Localizing P300 Generators in Visual Target and Distractor Processing: A Combined Event-Related Potential and Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience* 2004

Bledowski, C., Prvulovic, D., Goebel, R., Zanella, F.E., and Linden, D.E.J. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage*. 2004

---

## Hochschulausbildung:

Grundstudium der Psychologie  
an der Universität Freiburg in Breisgau

1995-1997

Hauptstudium der Psychologie an der  
Universität Bonn

1997-2001

Diplomarbeit: Validierung eines neu entwickelten  
„Fragebogens zur Persönlichkeit bei zerebralen Erkrankungen“  
an einer gesunden Stichprobe

April-Oktober 2001

Gesamtnote: 1.0 (mit Auszeichnung)

## Tätigkeiten neben dem Studium:

Mitarbeit an dem Forschungsprojekt  
„Neuropsychologische Leistungen und ihre familiären  
Zusammenhänge bei Epilepsien“ in der Abteilungen  
Neurogenetik und Neuropsychologie  
der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn

April 2000-Oktober  
2001

## Praktika:

Zwölfwöchiges Praktikum in der Abteilung Neuropsychologie der  
Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn

April-Juni 1999

Sechswöchiges Praktikum im Neurologischen Therapie-  
Centrum Köln

Juni-August 1999

## Ersatzdienst:

Zivildienstleistender im Altenheim St. Hedwig in  
Kirchheim/Teck

1994-1995

## Schulbildung:

Achtjährige Gesamtschule in Wodzislaw Śląski

1979-1987



---

Berufsschule in Wodzisław Śląski  
Intensivsprachkurs in Ettenheim  
Realschule in Ettenheim  
Wirtschaftsgymnasium in Emmendingen

1987-1988  
1988-1989  
1989-1991  
1991-1994