

**Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung
in Frankfurt am Main**

Neurophysiologische Studien zu raum- zeitlichen Mustern induzierter und evozierter Oszillationen

Vom Fachbereich Biologie der Technischen Universität Darmstadt

zur

Erlangung des akademischen Grades

eines Doctor rerum naturalium

genehmigte

Dissertation von

Dipl. Biol. Sascha Gotthardt

aus Köln

Berichterstatter (1. Referent): Prof. Dr. Ralf A.W. Galuske

Mitberichterstatter (2. Referent): Priv. Doz. Dr. Matthias H.J. Munk

Tag der Einreichung: 09.07.2010

Tag der mündlichen Prüfung: 03.09.2010

Darmstadt, 2011

Hochschulkennziffer D17

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	I
II.	Abkürzungen:	III
III.	Zusammenfassung	V
1.	Einleitung	1
1.1.	Das lokale Feldpotential (LFP)	8
1.2.	Kortikale Oszillationen	10
1.2.1.	Gamma und Beta2	11
1.3.	Visuell evozierte und induzierte Oszillationen in dieser Studie	15
1.4.	Aufbau und Funktion der Areale	16
1.4.1.	Primärer visueller Kortex (V1)	17
1.4.2.	Sekundärer visueller Kortex (V2)	18
1.4.3.	Visueller Kortex V4	19
1.4.4.	Der dorsale <i>Gyrus prehnatus</i> (DP)	20
1.4.5.	Die parietalen Brodmann Areale 5 und 7 (BA5, BA7a)	20
1.4.6.	Teil des primären somatosensorischen Kortex (Brodmann 1, BA1)	22
1.4.7.	Primärer Motorkortex (Brodmann 4, BA4)	22
1.4.8.	Der Prämotorkortex und das mediale supplementäre Motorareal (Brodmann 6, BA6)	23
1.5.	Zielsetzung und Arbeitshypothesen	25
2.	Material und Methoden	26
2.1.	Tierhaltung	26
2.2.	Training	26
2.3.	Chirurgie und Implantation	31
2.4.	Visuelle Stimulation, Manipulandum und Verhaltenskontrolle	34
2.5.	Ableittechniken und Filtern	35
2.6.	Analyse der transkortikalen Feldpotentiale	36
2.6.1.	Die Fouriertransformation	37
2.6.2.	Induzierte und evozierte Aktivität	44
2.6.3.	Die Single Trial Evoked Response (STER)	45
2.6.4.	Signifikante Oszillationen	49
2.6.5.	Die Latenzmessung	50
3.	Ergebnisse	52
3.1.	Datenumfang	52
3.2.	Testen der neuen Methoden	53
3.2.1.	Die STER	53
3.2.2.	Die Latenzmessung	56
3.3.	Verhaltensdaten	57
3.4.	Analyse der transkortikalen Feldpotentiale	58
3.4.1.	Das Signal	59
3.4.2.	Das ERP	60
3.4.3.	Analyse der STER	67
3.4.4.	Analyse induzierter Oszillationen	75
4.	Diskussion	84
4.1.	Methodische Aspekte	84
4.1.1.	STER	84
4.1.2.	Die Latenzanalyse	87

4.2. Ergebnisse der Datenanalyse.....	88
4.2.1. ERPs	88
4.2.2. STER	97
4.2.3. Induzierte Aktivität	103
5. Resümee	112
6. Literatur	116
7. Danksagung.....	128
Lebenslauf.....	129
Eidesstattliche Erklärung.....	130

II. Abkürzungen:

Für Maßeinheiten wurde in dieser Arbeit die S.I. (Système International d'Unités) Abkürzungen benutzt. Für chemische Elemente, Formeln und Abkürzungen wurden die Standardnotationen verwendet. Alle anderen Abkürzungen werden im Folgenden aufgelistet.

Ach – Acetylcholin

AIP – Anteriorer parietaler Sulcus

AP – Aktionspotential

BA – Brodmann Areal

CTC – Communication-Through-Coherence (Kommunikation-durch-Kohärenz“
Hypothese)

DP – Dorsaler *Gyrus prelunatus*

EEG – Elektroencephalogramm

EPSP – Exzitatorisches Postsynaptisches Potential

FB – Feedback (rückwärts gerichtet)

FEF – frontal eyefield (Frontales Augenfeld)

FF – Feedforward (vorwärts gerichtet)

FFT – Fast Fourier Transform (Schnelle Fourier Transformation)

GABA – *gamma*-Aminobutyric acid (Gamma Aminobuttersaeure)

Hz – Hertz

ING – Interneuron Gamma

IPSP – Inhibitorisches Postsynaptisches Potential

kHz – Kilohertz

LFP – Lokales Feldpotential

LGN – lateraler *Nucleus geniculatus*

LGNd – dorsolateraler *Nucleus geniculatus*

LIC – lateraler intermediärer Komplex *Pars caudalis*

LIO – lateraler intermediärer Komplex *Pars oralis*

LIP – Lateral interparietal

MST – mediales superiores temporales areal

MT – Mitteltemporales areal

MuM – Match-and-Utilization model

- NBM – Nucleus basalis Meynert
OD – Oszillationsdynamik
ODM – Maß der Oszillationsdynamik
PFC – Präfrontalkortex
PING – Pyramidales Interneuron Gamma
PIP – Posteriores intraparietales areal
PIT – Posteriorer inferiorer Temporalkortex
PO – Parietooccipitales Areal
SC – Superiorer *Colliculus*
SRV – Signal- Zu-Rauschen-Verhältnis
TE – Temporales Areal
TEO – Temporales Area okzipitaler Teil
TF – Bonins Temporales Areal
TFP – Transkortikales Feldpotential
R.E.M. – Rapid Eye Movement (Schlafphase mit schnellen Augenbewegungen)
RF – rezeptives Feld
V1 – primärer visueller Kortex
V2 – sekundärer visueller Kortex
V4 – visueller Assoziationskortex
VEO – Visuell evozierte Oszillationen
VEP – Visuell evoziertes Potential
VIO – Visuell induzierte Oszillationen
VIP – ventraler interparietaler Sulcus

III. Zusammenfassung

Für ein besseres Verständnis der kortikalen Informationsverarbeitung ist es wichtig, die funktionelle Konnektivität der an der Lösung einer Aufgabe beteiligten Areale zu kennen. Eine Möglichkeit funktionelle Konnektivität zu untersuchen, besteht in der Analyse raumzeitlicher Aktivierungsmuster. Aus der Aktivierungsabfolge der beteiligten Areale kann unter bestimmten Annahmen, die Richtung des Informationsflusses zwischen diesen Arealen hergeleitet werden. Es ist bekannt, dass die Dynamik kortikaler Gammaoszillationen eng mit den neuronalen Prozessen der Reizverarbeitung, Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses verknüpft sind. Da Gammaoszillationen in den meisten kortikalen Arealen auftreten, eignen sie sich besonders gut, um die raum-zeitliche Koordination multipler Verarbeitungsstufen höherer kognitiver Leistungen zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurden evozierte und induzierte Gammaoszillationen gemessen und analysiert. Aufgrund des, relativ zum Zeitpunkt einer visuellen Stimulation, festen Phasenbezugs der evozierten Oszillationen wird vermutet, dass sie Bottom-Up Prozesse repräsentieren. Als Bottom-Up Prozesse werden, unabhängig von den tatsächlichen anatomischen Verbindungen, jene Mechanismen klassifiziert, die Information aus der Umwelt in abstrakte Repräsentationen transformieren. Somit würden evozierte Oszillationen eher im Zusammenhang mit einer durch die kortikale Hierarchie vorwärtsgerichteten Informationsübertragung stehen. Im Gegensatz dazu zeigen die häufig länger anhaltenden, visuell induzierten Oszillationen generell längere Latenzen und keinen festen Phasenbezug zum Reiz. Diese Oszillationen zeigen häufig eine Modulation ihrer Amplitude durch Top-Down Prozesse. Bei dieser Art der kortikalen Verarbeitung beeinflusst interne vorhandene Information, z.B. Gedächtnisinhalte oder selektive Aufmerksamkeitssteuerung, maßgeblich die Perzeption. Da die Areale, die mit der Verarbeitung dieser internen Information in Zusammenhang gebracht werden, eher höherer in der kortikalen Hierarchie stehen, lässt sich vermuten, dass bei Top-Down Prozessen rückwärtsgerichtete Informationsübertragung eine wichtige Rolle spielt.

Ausgehend von dieser Hypothese wurden die experimentellen Voraussagen überprüft, dass evozierte Oszillationen einen, von visuellen zu parietalen und schließlich frontalen Arealen ansteigenden, Latenzgradienten aufweisen sollten. Induzierte Oszillationen sollten dann gemäß der Hypothese die kürzesten Latenzen in frontalen oder parietalen und die längsten Latenzen in den okzipitalen Arealen aufweisen.

Um diese Vorhersagen zu testen, wurden die Latenzgradienten des, von bis zu 21 simultan abgeleiteten Elektroden, transkortikalen Feldpotentials vermessen. Die Elektroden waren bei drei Affen chronisch in visuelle, parietale, somatosensorische und motorische Areale implantiert worden.

Die Affen waren auf die Durchführung einer komplexen Visuo-Motor-Integrations-Aufgabe trainiert worden, bei der sie die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit eines sinusoidalen Balkenmusters in eine von fünf verschiedenen Hebelpositionen umsetzen mussten. Während die Affen diese Aufgabe ausführten, wurde von den chronisch implantierten Mikroelektroden das lokal differenzierte analoge Signal abgeleitet und zwischen 0,5 und 300 Hz gefiltert. Die weitere Analyse des Signals basierte auf dem digitalen Filtern des Signals in 15 Hz breite Frequenzbänder. Diese Frequenzbänder wurden anschließend auf das Überschreiten eines Schwellenwertes untersucht. Dieser Schwellenwert berechnete sich aus der dreifachen Standardabweichung addiert zur durchschnittlichen Amplitude des Signals in der Zeit vor dem Auftauchen eines Stimulus (drei Sigma Kriterium). Wenn das Signal diesen Schwellenwert dreimal innerhalb eines Zeitfensters, welches der vierfachen Periodenlänge der mittleren Frequenz des untersuchten Frequenzbandes entsprach, übertrat, wurde der Zeitpunkt der ersten Überschreitung als Auftretenslatenz mit in die weiteren Analysen übernommen. Diese Analyse wurde auf dem visuell evozierten Potential (VEP) und dem Einzeldurchgang durchgeführt. Zudem wurde in dieser Arbeit eine Methode entwickelt, mit der der Anteil am Einzeldurchgangssignal berechnet werden konnte, der als evoziert angesehen werden kann (Single Trial Evoked Response, STER). Die STER wurde den gleichen Analysen unterzogen, wie die beiden anderen Signaltypen.

Im VEP wiesen Oszillationen im hohen Gammabereich (60 – 95 Hz) einen Latenzgradienten von okzipitalen über parietale hin zu frontalen Arealen auf. Im Frequenzbereich unter 60 Hz (20 – 55 Hz) zeigte sich jedoch ein Latenzgradient von parietalen Arealen hin zu frontalen und okzipitalen Arealen. Damit scheinen Oszillationen im VEP zwei unterschiedliche Richtungen des Informationsflusses zu unterstützen bzw. zu repräsentieren. Da sich die evozierten niederfrequenten Oszillationen als erstes in BA5 zeigten und von dort aus in die anderen Areale propagierten schlossen wir, dass es sich um thalamische Eingänge nach BA5 handeln könnte. Im Kontext der Verhaltensaufgabe, welche multisensorische Integration erforderte, könnte es sich bei den beobachteten niederfrequenten Oszillationen um die neuronale Signatur multisensorischer Prozesse handeln, deren Ergebnisse in frühe sensorische Areale übertragen wurden, um einkommende Information in den richtigen globalen, multisensorischen Kontext setzen zu können. Die hochfrequenten

Oszillationen hingegen zeigten zwar einen FF Latenzgradienten, waren jedoch nicht durch Stimulusparameter moduliert. An das sogenannte Match-and-Utilization-Modell angelehnt, schlussfolgerten wir, dass hochfrequenten Oszillationen im VEP durch einen Abgleich zwischen vorhandenen Gedächtnisinhalten bzw. Erwartungen und den sensorischen Eingängen entstehen.

Die STER zeigte ein anderes raum-zeitliches Muster als die Oszillationen im VEP. Im gesamten analysierten Frequenzbereich zeigte sich eine deutliche, von den visuellen Arealen ausgehende, Aktivierungsabfolge. Nach den visuellen Arealen zeigten zunächst parietale und schließlich frontale Areale oszillatorische Aktivität. Somit scheint die STER eher FF Stimulusprozessierung zu entsprechen. Zudem wurde ein Latenzunterschied zwischen den tiefen und den hohen Frequenzen beobachtet, welcher ein Hinweis darauf sein könnte, dass die früh auftretenden langsamen Oszillationen eher den Informationstransfer zwischen den Arealen und die spät auftretenden schnelleren Oszillationen eher die lokalen Prozesse repräsentieren.

Induzierte Gammaoszillationen traten in allen abgeleiteten Arealen nahezu gleichzeitig auf. Somit ist es nicht möglich, dass diese Art der Oszillationen von Areal zu Areal propagierte. Vielmehr vermuten wir, dass ein zentrales Areal für eine zeitgleiche Modulierung der Reizverarbeitung verantwortlich ist. Zwei Areale, die für diese Aufgabe in Frage kämen, sind der Nukleus basalis Meynert und das Pulvinar. Ähnlich der STER zeigten auch die induzierten Oszillationen einen Latenzunterschied zwischen den oberen und dem unteren analysierten Frequenzbereich. Möglicherweise führen die tiefer frequenten Oszillationen zu den, von der Communication-Through-Coherence-Hypothese vermuteten, Zeitfenstern erleichterter und erschwerter Kommunikation. Die schnelleren Oszillationen würden dann, ähnlich wie wir es für die schnellen Oszillationen der STER vermuten, die lokale Prozessierung repräsentieren.

1. Einleitung

Der Säugetierkortex ist in eine Vielzahl einzelner, auf bestimmte Aufgaben spezialisierter, Areale unterteilt. Diese Areale wurden von Korbinian Brodmann unter Berücksichtigung ihrer histologischen Besonderheiten eingeteilt und nummeriert (Brodmann 1909). In dieser Arbeit wird zum Teil diese Nomenklatur, zum Teil eine funktionelle Nomenklatur verwendet werden. Ein Beispiel für die nahezu synonyme Verwendung der histologischen und der funktionellen Bezeichnung sind die Brodmann Areale 17 und 18 sowie deren funktionelle Zuordnung V1 und V2 bzw. primärer und sekundärer visueller Kortex.

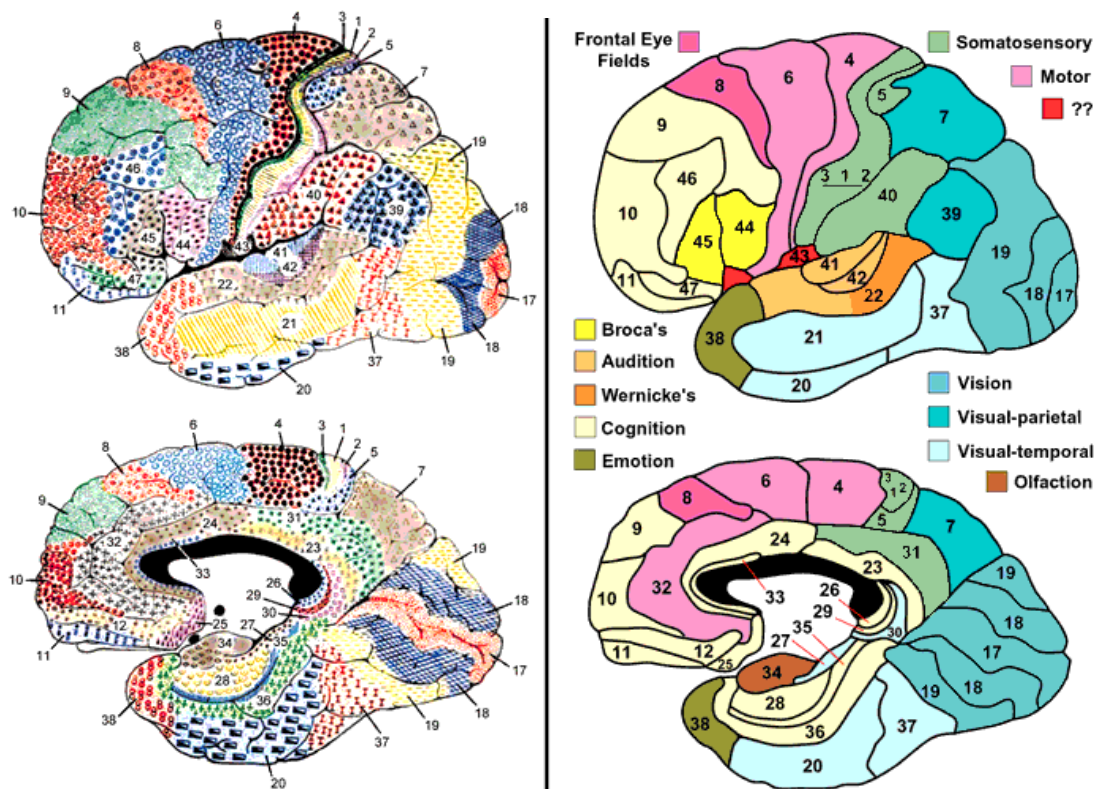


Abb. 1 Links: Brodmann Karte – gefärbt. Rechts: Umrisse mit funktioneller Zuordnung (<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>)

Einige Beispiele für auf bestimmte Aufgaben spezialisierte Areale sind der somatosensorische Kortex (z.B. Brodmann Areal BA1), die visuellen Kortex (BA17, BA18 bzw. V1 & V2) sowie die auf Bewegungsplanung und -ausführung spezialisierten Areale BA4 und BA6. Die Ansprüche der natürlichen Umwelt, z.B. die Erfassung modalitätsübergreifender Objekte und die Notwendigkeit, Information aus unterschiedlichsten Quellen (visueller Sinn, auditorischer Sinn, Gedächtnis) als Grundlage für die

Handlungsplanung zu nutzen, machen es erforderlich, dass eine Vielzahl an Arealen miteinander kommuniziert (Abb. 2).

Unabhängig von tatsächlichen anatomischen Verbindungen und dem daraus resultierenden gerichteten Informationsfluss hat die Psychologie die der Perzeption zu Grunde liegenden Prozesse in sog. Bottom-up (Von unten hinauf) und Top-down (Von oben herab) Verarbeitung unterteilt. Bottom-up Prozesse sind solche Prozesse, bei denen Informationen aus der Umwelt, also physikalische Reizparameter, in abstrakte Repräsentationen transformiert werden (Gerrig and Zimbardo 2007). Für die Identifikation eines Reizes aus der Umwelt müssen nicht nur dessen physikalische Parameter herangezogen werden, sondern es kann schon vorhandene interne Information eine wichtige Rolle spielen. Dabei beeinflusst unsere Erfahrung bzw. unsere Erwartung oft sehr stark unsere Wahrnehmung. Die diesem Vorgang zu Grunde liegenden Prozesse werden als Top-down Verarbeitung bezeichnet.

Die auf den anatomischen Verbindungen basierende Beschreibung der neuronalen Kommunikation wird in vorwärts (Feedforward, FF), rückwärts, (Feedback, FB) sowie seitlich (lateral) gerichtet eingeteilt.

Die einfachste Art der Kommunikation ist dabei die sog. FF-Transmission. Dabei findet sensorische Information über subkortikale Strukturen Eingang in die primären sensorischen Kortizes und wird, nach erfolgter Verarbeitung, von dort aus an höhere Verarbeitungsstufen weitergeleitet (Bullier 2001). In den frühen sensorischen Arealen werden hauptsächlich basale Eigenschaften der sensorischen Umwelt verarbeitet und weitergeleitet. In höheren Stufen der kortikalen Hierarchie werden diese basalen Eigenschaften integriert und formen immer komplexere und abstraktere Repräsentationen der Umwelt. Die anatomische Grundlage für ein hierarchisches Konzept, bei dem die Verarbeitung stufenweise aufeinander aufbaut, sind gerichtete neuronale Verbindungen zwischen aufeinander folgenden Arealen. Im Allgemeinen gilt, dass eine Verbindung zwischen zwei Arealen als vorwärtsgerichtet eingeordnet wird, wenn die neuronalen Projektionen von der supragranulären Schicht eines Areals ausgehen und in Schicht IV des Zielareals terminieren. Rückwärtsgerichtete Projektionen sind solche, die von den infragranulären Schichten ausgehen und in einer anderen Schicht als Schicht IV im Zielareal terminieren (Hilgetag et al. 1996; Van Essen et al. 1991).

Ein intensiv beforschtes Beispiel ist der visuelle Verarbeitungspfad. Konnektivitätsstudien zeigten hier vorwärts gerichtete neuronale Verbindungen vom primären visuellen Kortex (V1) zu den höheren visuellen Arealen V2, V3 und V4. Auch zeigt die Physiologie dieser Areale, dass die Eigenschaften der rezeptiven Felder (RF) eine klare

Hierarchie aufweisen. Im primären visuellen Kortex (V1) besitzen die Neuronen recht einfache, kleine RF. Erst in höheren visuellen Kortizes werden diese Felder größer und die visuellen Eigenschaften, auf die die Neuronen antworten, komplexer. Die Zunahme der Komplexität und die Vergrößerung der RF entstehen durch Weiterverarbeitung und Integration derjenigen Information, die z.B. V2 aus V1 erhält. Ein weiterer Hinweis darauf, dass eine vorwärtsgerichtete Verarbeitung stattfindet, ist die reduzierte visuelle Antwort, die sich bei Neuronen in höheren Arealen, nach einer Inaktivierung von V1 im Makaken findet (Girard and Bullier 1989; Girard et al. 1991; Girard et al. 1992).

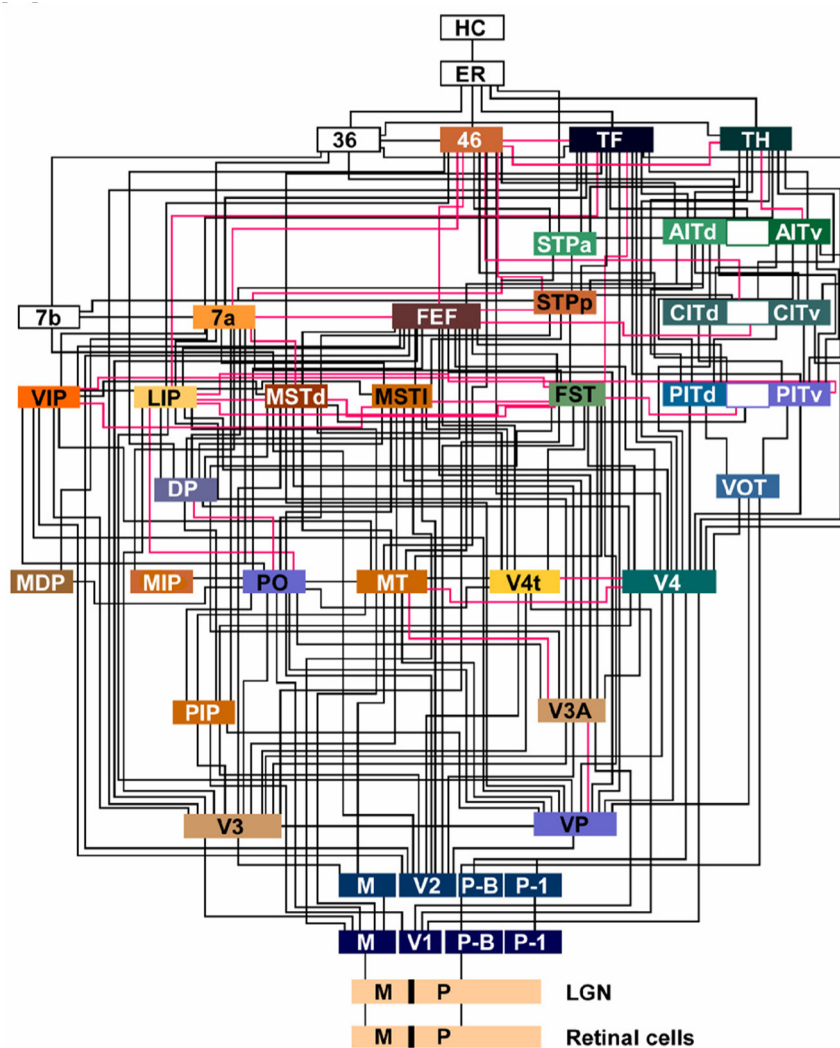


Abb. 2 Kortikales Verbindungsmuster des visuellen Verarbeitungspfades. Die meisten der hier gezeigten Verbindungen sind reziprok (Ebisch 2007), verändert nach (Van Essen et al. 1991)

Zieht man jedoch in Betracht, dass ein Objekt aus der natürlichen Umwelt aus vielen verschiedenen sensorischen Eindrücken und inneren Assoziationen besteht, reicht es bei Weitem nicht aus, dass Information nur nach erfolgter Verarbeitung von einem Kortexareal an das nächst höher gelegene weiter gereicht wird. Vielmehr ist es erforderlich, dass Information aus verschiedenen Kortexbereichen verknüpft wird, um ein einheitliches Perzept eines Objektes zu erreichen. Als Beispiel sei hier das Gesamtobjekt "Hund" angeführt, welches aus einer Vielzahl von auditorischen, visuellen und somatosensorischen Eindrücken sowie Gedächtnisinhalten und emotionalen Verknüpfungen besteht. Um das einheitliche Perzept eines Hundes zu generieren ist es somit erforderlich, dass alle Areale, die an der Generierung dieses Perzeptes beteiligt sind, miteinander kommunizieren. Insofern liegt bei der Generierung eines holistischen Perzeptes ein lateraler Informationsaustausch vor, da die Kortexareale, die hier miteinander kommunizieren, nicht Teil eines einzelnen Verarbeitungspfades einer Sinnesmodalität sind und somit nicht aufeinander aufbauen. Diese Art der Verknüpfung von Arealen, die auf etwa der gleichen Stufe der kortikalen Hierarchie stehen, ist nicht die einzige Form lateraler Kommunikation paralleler Verarbeitungsströme, die sich im Gehirn findet. Auch innerhalb eines einzelnen Kortexareals findet sich laterale Verarbeitung von Information. Hierbei beeinflussen sich Neuronen, die parallel einkommende Information verarbeiten und somit nicht aufeinander aufbauen, gegenseitig. Als ein prominentes Beispiel sei die Zentrum-Umfeld-Interaktion angeführt. Wird das klassische RF eines Neurons z.B. mit einem Balkengitter optimaler Orientierung stimuliert, antwortet dieses Neuron mit einer stark erhöhten Feuerrate (Seriès et al. 2003). Wird nun das Balkengitter über die Grenzen des klassischen RF hinaus vergrößert, reduziert sich die Feuerrate dieses Neurons. Nahezu unbeeinflusst bleibt die Feuerrate allerdings, wenn sich die Orientierung des vergrößerten Umfeldes um 90° von der Orientierung des Stimulus im Zentrum unterscheidet. Dieser Versuch hat gezeigt, dass die Aktivität eines Neurons durch eine Änderung der Reizintensität außerhalb seines klassischen RFs beeinflusst werden kann. Dies geschieht wahrscheinlich über inhibitorischen Einfluss der entsprechend stimulierten umliegenden Neurone.

Die dritte Art der gerichteten Kommunikation zwischen Neuronen unterschiedlicher Areale ist die FB-Kommunikation. Dabei wird Information von Arealen höherer Verarbeitungsstufen (z.B. V4) an Areale hierarchisch niederer Verarbeitungsstufen (z.B. V1) weitergeleitet und moduliert dort die Antwort auf sensorische Reize (Hupe et al. 2001). Eine höhere kognitive Leistung, die schon seit langem mit FB-Transmission in Verbindung gebracht wird, ist Aufmerksamkeit. Durch Aufmerksamkeit werden, auf Kosten als irrelevant

eingestufte Information (Pestilli and Carrasco 2005), verhaltensrelevante Stimuli schneller und präziser verarbeitet. Dieser Effekt kommt durch Fazilitation der neuronalen Aktivität derjenigen Neuronen, die den verhaltensrelevanten Stimulus kodieren, zu Stande (Desimone and Duncan 1995; Fries et al. 2001; Moran and Desimone 1985). Diese Fazilitation kann in Form einer Erhöhung der Feuerrate als Antwort auf einen beachteten Stimulus (Luck et al. 1997; Spitzer et al. 1988) oder in Form erhöhter Synchronisation zwischen Neuronen (Fries et al. 2001; Gregoriou et al. 2009; Steinmetz et al. 2000) auftreten. In einem Experiment, bei dem Affen ihre Aufmerksamkeit entweder auf eine somatosensorische Diskriminationsaufgabe oder eine visuelle Aufgabe lenken mussten, feuerten Neurone im sekundären somatosensorischen Kortex viel häufiger zeitlich synchron, wenn der Affe seine Aufmerksamkeit auf die somatosensorische Aufgabe lenken musste (Steinmetz et al. 2000). Ein ähnlicher Effekt wurde auch im visuellen System beschrieben. Hier mussten Affen ihre Aufmerksamkeit entweder auf einen Stimulus lenken, der innerhalb oder außerhalb des RF der abgeleiteten Neuronen lag. Lag die Aufmerksamkeit auf einen Stimulus innerhalb des RF, war die Spike-Field-Coherence sowie die evozierten Oszillationen im Gammaband erhöht (Fries et al. 2001). Im Affen konnte zudem gezeigt werden, dass in V4 räumlich-selektive Aufmerksamkeit induzierte Oszillationen sowie die Spike-Field-Coherence im Gammabereich verstärkt (Fries et al. 2008). In einer kürzlich erschienenen Studie erhöhte räumlich-selektive Aufmerksamkeit im frontalen Augenfeld (frontal eye field FEF) und in V4 die Stärke induzierter Oszillationen (Gregoriou et al. 2009). Zudem konnten die Autoren zeigen, dass ein kausaler Zusammenhang (Granger Causality) zwischen der Aktivität in FEF und V4 besteht.

Insgesamt führten jene Befunde, die zeigen konnten, dass Aufmerksamkeit die zeitliche Koordination neuronaler Prozesse moduliert, schließlich zur Formulierung der „Kommunikation-durch-Kohärenz“ Hypothese (Fries 2005). Diese Hypothese besagt, dass unterschwellige Membranpotentialoszillationen in Neuronen zu Phasen führen, in denen ein Neuron prädepolarisiert und demnach leichter zu erregen ist sowie zu Phasen in denen ein Neuron hyperpolarisiert und demnach schwerer zu erregen ist. Treffen nun exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) auf ein Neuron, das sich in einem leicht zu erregenden Zustand befindet, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass dies zu einem Aktionspotential (AP) führt. Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Aktionspotentials ist erniedrigt, wenn ein EPSP in einer Phase auf das Neuron trifft, in der es hyperpolarisiert ist. Somit ergeben sich zeitliche Fenster, in denen Kommunikation zwischen Neuronen erleichtert bzw. erschwert ist. Der Hypothese folgend, moduliert nun Aufmerksamkeit das Phasenverhältnis zwischen eintreffenden EPSP und den unterschweligen Membranpotentialoszillationen. Es

wird vermutet, dass diese Modulation der neuronalen Synchronisation sowie die Fazilitation der neuronalen Antworten durch FB-Verbindungen vermittelt wird und der Neuromodulator Acetylcholin (Ach) eine wichtige Rolle spielt (Everitt and Robbins 1997; Robbins 1997; Sarter and Bruno 1997).

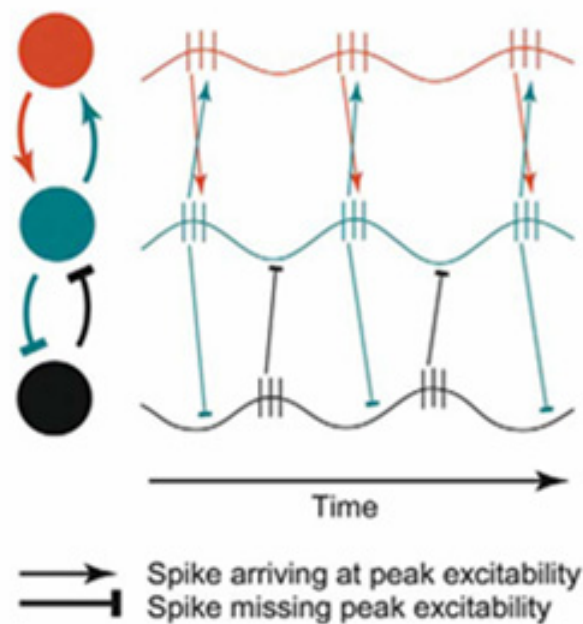


Abb. 3 Prinzip der CTC Hypothese. AP von Neuronen zwischen denen Kommunikation stattfinden soll treffen reziprok auf Phasen in denen die Neurone leicht zu erregen sind (Türkis-Rot). Soll jedoch keine Information zwischen Neuronen fließen, treffen die einkommenden AP auf Phasen schwerer Erregbarkeit (Türkis-Schwarz) (Fries 2005).

Der *Nucleus basalis Meynert* (NBM) ist eine der wichtigsten Strukturen der cholinergen Versorgung des Kortex (Kurosawa et al. 1989). Er ist im basalen Vorderhirn gelegen und wird mit der Aufmerksamkeitssteuerung in Verbindung gebracht, da eine Läsion der Vorderhirnprojektionen zu Aufmerksamkeitsdefiziten führt (McGaughy et al. 2002). Anscheinend ist das cholinerge System aus dem NBM aber nicht die einzige Quelle aufmerksamkeitsbedingter Modulation neuronaler Aktivität. Vielmehr ist zu vermuten, dass FB-Verbindungen aus dem Kortex und dem NBM im Zusammenspiel die beobachteten Effekte hervorrufen (Deco and Thiele 2009). Der Ursprung der kortikalen FB-Verbindungen liegt möglicherweise im präfrontalem Kortex (Deco and Thiele 2009; Nelson et al. 2005), z.B. im FEF (Buschman and Miller 2007; Thompson and Schall 2000). Vom PFC bestehen nicht nur FB-Verbindungen in den Kortex, sondern es existieren auch Projektionen in den NBM,

die dem PFC ermöglichen, direkt und indirekt das Aufmerksamkeitssystem zu steuern (Sarter et al. 2005; Sarter et al. 2009).

Die Erkenntnis, dass neuronale Aktivität in einem Areal sehr stark durch andere Areale, die entweder in Vorwärts- oder Rückwärtsrichtung oder lateral gelegen sind, beeinflusst werden kann, macht deutlich, dass ein Verständnis kortikaler Prozesse nicht alleine durch die Beobachtung eines einzelnen Areals erreicht werden kann. Aktivität in einem kortikalen Areal ist immer abhängig von den Vorgängen in anderen Arealen. Somit ist es wichtig, die funktionelle Konnektivität kortikaler Areale und die Natur ihrer Interaktion aufzuklären. Dazu ist es unerlässlich, die raum-zeitlichen Muster ihrer Aktivität zu kennen, denn der zeitliche Ablauf kortikaler Aktivierung kann Aufschluss über eine mögliche Richtung des Informationstransfers zwischen verschiedenen kortikalen Arealen geben.

Es existieren verschiedene Methoden mit denen die raum-zeitlichen-Muster kortikaler Aktivierung vermessen werden kann. Bisher wurde hauptsächlich die Latenz der Aktionspotentialantwort nach einem Stimulus gemessen, um das globale FF-Aktivierungsmuster zu untersuchen. Da die Latenzen der Aktionspotentialantworten mit steigender Hierarchie der Areale ansteigen (Bullier 2001), spricht dies für einen sequenziellen Ablauf der neuronalen Verarbeitung. Dabei muss beachtet werden, dass in vielen der, in diesem Übersichtsartikel zitierten, Studien nicht gleichzeitig aus verschiedenen Arealen abgeleitet wurde. Zudem weisen Neuronen in unterschiedlichen Arealen gleich lange Latenzen auf, z.B. wurden in MT Neuronen mit sehr kurze Latenzen von bis zu 35 ms gefunden (Raiguel et al. 1999), die demnach fast so kurze Latenzen wie die schnellsten V1 Neuronen in Schicht IVC α aufweisen (Bullier and Nowak 1995).

Die Latenzen von FB-Aktivität bzw. Modulation bestehender Aktivität sind sehr viel unklarer und schwieriger zu messen, als die der FF-Aktivität. Viele der Studien, die sich mit FF-Aktivität beschäftigt haben, untersuchten diese anhand des Einflusses räumlich-selektiver Aufmerksamkeit auf visuelle Areale. Dabei hat sich gezeigt, dass in V1 die neuronale Antwortstärke auf einen Stimulus im RF erst nach ca. 70 bis 235 ms (Mangun et al. 1993; Roelfsema et al. 1998) durch Aufmerksamkeit moduliert ist. Hinsichtlich der Aktivierungssequenz von Arealen, die an der Aufmerksamkeitssteuerung beteiligt sind (z.B. FEF, (Gregoriou et al. 2009)) und sensorischen Arealen (z.B. V1) gibt es in der Literatur einige Diskrepanzen.

Während der Durchführung einer visuellen Suchaufgabe führte ein sehr salienter Stimulus im RF von V1 Neuronen zu einer Modulation der vorhandenen Stimulusantwort nach ca. 60 ms (Knierim and Van Essen 1992). In ähnlichen Studien wurden in FEF Latenzen

zwischen 120 und 160 ms beobachtet (Sato et al. 2001). Somit scheint die Information zunächst in V1 prozessiert zu werden, um dann in FEF zur Zielauswahl benutzt zu werden (Monosov et al. 2008; Thompson et al. 1997; Thompson et al. 1996). Eine aktuelle Studie konnte einen fast gleichen Zeitverlauf zwischen der Modulation der V1 und der FEF Aktivität zeigen (Khayat et al. 2009).

In den oben genannten Studien wurde meist nur von einem oder wenigen Arealen gleichzeitig abgeleitet. Bei der Untersuchung globaler raum-zeitlicher Aktivitätsmuster ist es aber essentiell, viele Areale, die an der Verarbeitung einer Aufgabe beteiligt sind, simultan abzuleiten, um eine entsprechend hohe Stabilität und Messgenauigkeit zu gewährleisten und somit die Untersuchung vielstufiger Aktivierungssequenzen zu ermöglichen.

Um dieses Problem zu lösen, wurde in der vorliegenden Arbeit neuronale Aktivität von bis zu neun Arealen gleichzeitig mit chronisch implantierten Elektroden abgeleitet. Dies ermöglichte, zeitgleiche oder sequentielle Aktivierung über viele Areale hinweg zu detektieren. Es wurde jedoch nicht die Latenz von extrazellulär abgeleiteten AP (Spikes), sondern die Auftretenslatenz oszillatorischer Aktivität im lokalen Feldpotential (LFP), gemessen. Nach einer Einführung in das LFP sollen die Gründe näher beleuchtet werden, aus denen das LFP und nicht Spikes untersucht worden sind.

1.1. Das lokale Feldpotential (LFP)

Als LFP wird der niederfrequente Anteil der mit Mikroelektroden gemessenen Potentialänderungen einer lokalen Population von Neuronen bezeichnet. Den Potentialänderungen der Neuronen liegen Transmembranströme zwischen dem extra- und intrazellulären Raum zu Grunde. Getrieben durch einen elektrochemischen Gradienten führt ein Öffnen von Ionenkanälen in der Zellmembran eines Neurons zum Ein- bzw. Ausstrom geladener Teilchen (Na^+ , K^+), und damit zu einer Ladungsverschiebung über die Membran. Diese Ladungsverschiebungen führen an anderer Stelle des Neurons wiederum zu Ausgleichsströmen. Dadurch entstehen über dem einzelnen Neuron Stromquellen und -senken. Treten diese Stromquellen und -senken nun an sehr vielen, großen und gleich ausgerichteten Neuronen gleichzeitig auf (wie es z.B. bei dipolaren Quellenkonfigurationen an den Dendriten der Pyramidenzellen der Fall sein kann), so bewirken sie auch im umliegenden Hirngewebe Ladungsverschiebungen, die dem Ohmschen Gesetz nach schließlich in einiger Entfernung noch als Potentialunterschiede (also Spannungen) gemessen werden können. Diese Potentialunterschiede lassen sich noch auf der Skalpoberfläche als das sog. Elektroenzephalogramm (EEG) ableiten. Um jedoch in so großer Entfernung zum Ort der

Entstehung noch ein EEG ableiten zu können müssen ca. 10^7 Neuronen gleichzeitig aktiviert sein (Nunez 1981). Das umliegende Hirngewebe wirkt jedoch als Tiefpassfilter, welcher Frequenzen über 1 kHz sehr stark abschwächt. Aus diesem Grund sind AP nicht im EEG zu finden, da sie im Frequenzbereich zwischen 3 und 10 kHz liegen.

Nun sind aber nicht nur die großen Pyramidenzellen im Fokus der neurophysiologischen Forschung. Vielmehr sind auch kleinere und weniger gleich ausgerichtete Zellen von großem Interesse, da diese einen großen Anteil der lokalen Netzwerke stellen. Die Aktivität jener Neuronen lässt sich jedoch nicht auf der Schädeloberfläche ableiten, da sich die Potentiale verschieden ausgerichteter Zellen gegenseitig aufheben. Um folglich die Aktivität solcher Neuronen zu untersuchen, ist es erforderlich, Mikroelektroden möglichst nah an sie heranzuführen. Dies ist nur mit invasiven intrakortikalen Elektroden möglich. Zwar ist es unter solchen Voraussetzungen immer noch von Nöten, dass viele Zellen gleichzeitig Änderungen an ihrem Membranpotential zeigen, um Aktivität im Feldpotential ableiten zu können, ihre Anzahl ist jedoch um Größenordnungen kleiner als in EEG Ableitungen notwendig ist.

In dieser Arbeit wurden bipolare Mikroelektroden verwendet. Ein Pol wurde in den oberflächlichen Kortexschichten angebracht, der andere Pol lag tief im Hirngewebe nahe der weißen Substanz. Das abgeleitete Signal wurde zwischen den beiden Polen über die Kortexschichten differenziert und wird deshalb auch transkortikales Feldpotential (TFP) genannt.

Die auf diese Weise gewonnenen Signale wurden anschließend zwischen 0,1 Hz und 300 Hz gefiltert, um jegliche hochfrequente, von Spikes stammende, Aktivität zu eliminieren. Das so gefilterte Signal enthielt nur noch "langsame" Änderungen des Feldpotentials und somit des Membranpotentials vieler Neuronen und gab daher Aufschluss über die lokale Netzwerkaktivität einer Gruppe von Nervenzellen. Diese langsamen Ladungsänderungen sind, wie weiter oben näher beschrieben, hauptsächlich auf die inhibitorischen und exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (IPSP/EPSP) zurückzuführen. Das Verhältnis zwischen LFP und AP entspricht daher annähernd einer Eingabe-Ausgabe-Beziehung der abgeleiteten Neuronen.

Da die im LFP vorkommende oszillatorische Aktivität für diese Arbeit von besonderem Interesse war, soll an dieser Stelle eine kurze Einführung über kortikale Oszillationen gegeben werden.

1.2. Kortikale Oszillationen

Im Jahre 1929 konnte Berger erstmals zeigen, dass rhythmische elektrische Potentiale, die am Kopf seines Sohnes Klaus abgeleitet wurden, mit Hirnaktivität in Zusammenhang stehen (Berger 1929). Er klassifizierte diese Rhythmen als Erster in die folgenden Frequenzbänder:

Alpha (α): Dieser Rhythmus wurde von Berger als erstes entdeckt. Alpha Aktivität tritt meist über dem okzipitalen Pol auf und ist in bei einer Menschen in einer entspannten Situation mit geschlossenen Augen besonders stark. Durch Aufmerksamkeit und mentale Anstrengung werden die Alphawellen schwächer oder verschwinden ganz. Im Allgemeinen werden sie als die neutrale Grundaktivität des visuellen Kortex angesehen.

Beta (β): Da Berger diesen schnelleren unregelmäßigeren Rhythmus als zweites entdeckte, benannte er ihn nach dem zweiten Buchstaben im griechischem Alphabet. Zu seiner Zeit gab es nur ein Beta Frequenzband mit einer Frequenz von über 13 Hz. Heutzutage wird das Betaband in Beta1 (von 12 – 20 Hz) und Beta2 (zwischen 20 und 30 Hz) aufgeteilt. Beta1-Wellen treten normalerweise bei wachen, aufnahmebereiten und aufmerksamen Gehirnzuständen auf, wohingegen Beta2 in Situationen auftritt, die mit Stress, Hektik, Angst und Überaktivierung assoziiert werden.

Gamma (γ): Später wurde dann von Jaspers and Andrews (Jaspers and Andrews 1938) das Frequenzband über 30 Hz in konsequenter Weiterführung der Nomenklatur Gamma genannt. Gammawellen treten vor allem bei höheren kognitiven Prozessen, wie z.B. bei Lernprozessen, multisensorischer Integration und bei Aufgaben, die ein hohes Maß an Konzentration und spezifischer Aufmerksamkeit (objektspezifisch, räumlichselektiv, modalitätsspezifisch) erfordern, auf.

Delta (δ): Walter führte 1936 den Begriff Delta für alle Frequenzen unter 4 Hz ein (Walter 1936). Dieses Frequenzband tritt vor allem während traumloser Tiefschlafphasen auf.

Theta (θ): Später entdeckte Walter ein Frequenzband (4 – 8 Hz), welches er nach dem vermuteten Ursprung im Thalamus Theta benannte (Walter 1953). Diese Oszillationen finden sich während leichten Schlafs.

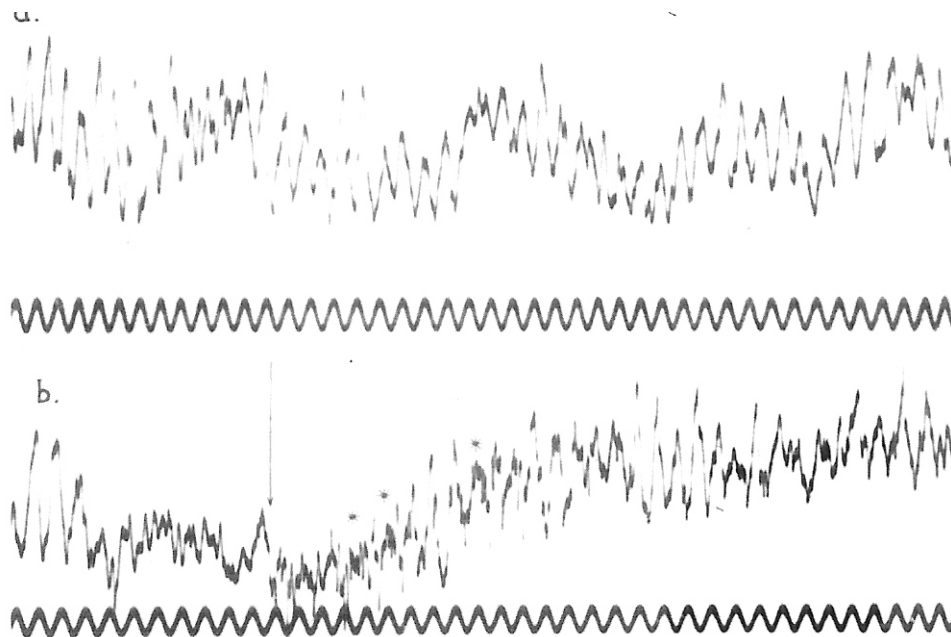


Abb. 4 Original von Berger abgeleitetes EEG. Zu sehen sind Beta- und Gammawellen (die letzteren jedoch wurden von Berger nicht als solche erkannt und benannt).(Quelle: http://de.wikipedia.org/wiki/Hans_Berger_%28Neurologe%29Gamma_und_Beta2)

Da sich die vorliegende Arbeit mit Aufmerksamkeit und multisensorischer Integration während der Ausführung einer komplexen Aufgabe beschäftigt, waren vor allem das Gamma und das Beta2-Band von Interesse. Aus diesem Grund sollen diese beiden Bänder nun etwas eingehender betrachtet werden.

1.2.1. Gamma und Beta2

In der Literatur wurden bisher drei Arten von Gamma/Beta2 Oszillationen, spontan sowie evoziert und induziert, beobachtet und von Galambos definiert (Galambos 1992). Spontane Oszillationen stehen nicht mit dem Auftauchen eines externen Stimulus in Zusammenhang, erscheinen spontan im (R.E.M.) Schlaf (Llinas and Ribary 1993) und werden ferner mit somatischen Halluzinationen in Zusammenhang gebracht (Baldeweg et al. 1998). Da spontane Oszillationen keinen Bezug zu einer externen Zeitstruktur haben sind diese nicht zur Untersuchung von Latenzen und damit von sequentieller Verarbeitung im Kortex geeignet und wurden demnach in dieser Arbeit nicht analysiert. Stimulusevozierte Aktivität ist durch einen festen Phasen- und Latenzbezug zum Auftauchen eines externen Stimulus charakterisiert. Diese Art der Oszillationen wird durch Aufmitteln der Einzeldurchgänge in der Zeitdomäne für Analysen zugänglich gemacht. Evozierte Oszillationen sind etwa 100 ms nach dem Auftauchen eines visuellen Stimulus in EEG Ableitungen über dem humanen

visuellen Kortex beobachtbar (Herrmann et al. 1999). Sie werden mit der Detektion des Stimuluserscheinens und seinen physikalischen Eigenschaften in Zusammenhang gebracht. Diese Befunde wurden durch eine Studie unterstützt, bei der systematisch die Größe und die Exzentrizität eines visuellen Stimulus die Stärke der evozierten Gammaantwort modulierte (Busch et al. 2004). Manche Autoren gehen sogar soweit und betrachten die frühe evozierte Aktivität als einen Prozess, in dem ausschließlich sensorische Information verarbeitet wird und der völlig frei ist von jeglichen höheren kognitiven Einflüssen (Karakas and Basar 1998). Einer anderen Studie zu Folge, in der systematisch Stimulusparameter wie z.B. Stimuluskohärenz verändert wurden, hat jedoch keiner dieser Parameter einen Einfluss auf die Amplitude oder Frequenz der evozierten Aktivität (Tallon-Baudry and Bertrand 1999). Dies macht die Rolle evozierter Oszillationen in der Objektrepräsentation fraglich.

Der Zusammenhang zwischen Zielobjektverarbeitung und evozierten Gammaoszillationen wurde in einer Studie von Herrmann et al. untersucht (Herrmann et al. 1999). Bei dieser Studie konnte in einer visuellen Diskriminationsaufgabe gezeigt werden, dass die evozierte Gammaantwort für die gesuchten Stimuli größer war als für die nicht gesuchten. Zudem änderte sich die Gammaantwort abhängig von den Anforderungen der Aufgabe, auch wenn der Stimulus gleich blieb. Somit zeigte sich, dass evozierte Gamma Oszillationen nicht einzig mit der Verknüpfung von Stimuluseigenschaften, sondern auch im Zusammenhang mit Zielobjektverarbeitung stehen.

In anderen Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass Top-Down Prozesse wie selektive Aufmerksamkeit (Tiitinen et al. 1993), bewusste Wahrnehmung (May et al. 1994) und zeitliches Zusammenfügen aufeinander folgender Stimuli (Joliot et al. 1994) die evozierte oszillatorische Antwort modulieren.

Der Literaturlage entsprechend ist demnach noch unklar, ob visuell evozierte Oszillationen FF- oder FB-Prozesse repräsentieren oder ob sie durch eine Interaktion dieser beiden Transmissionstypen entstehen.

Von auditorischen evozierten Oszillationen wird vermutet, dass sie im Thalamus entstehen, durch kortiko-thalamische Schleifen hindurch in den Kortex gelangen (Llinas and Ribary 1993; Ribary et al. 1991) und somit FF-Signale repräsentieren. Jedoch gibt es zurzeit kein Modell, das den zellulären Entstehungsmechanismus evozierter Oszillationen hinreichend beschreiben würde.

Die dritte Art oszillatorischer Gammaaktivität, induzierte Gammaoszillationen, können mit der Präsentation eines externen Stimulus assoziiert sein, stehen aber in keinem festen Phasen- und Latenzbezug zu dessen Erscheinen. Aus diesem Grund löscht sich diese

Aktivität aus, wenn die Einzeldurchgänge in der Zeitdomäne gemittelt werden. Aufgrund des fehlenden Phasenbezugs ist für die Analyse dieses Signaltyps ein einzeldurchgangsbasierter Ansatz notwendig. Wendet man z.B. eine Frequenztransformation auf jeden einzelnen Durchgang an, so lassen sich aufgrund der Trennung von Phasen und Amplitudenwerten die Ergebnisse über alle Durchgänge aufmitteln.

Die Funktion dieser Oszillationen ist immer noch unklar. Bisherige Studien konnten induzierte Oszillationen meist etwa 150 – 400 ms nach dem Auftreten eines Stimulus nachweisen. Verstärkt wird diese Antwortkomponente durch Erhöhung der Kohärenz eines Objektes oder der Bedeutung eines Stimulus (Engel et al. 1991; Gray and Singer 1989; Pulvermuller et al. 1996; Rodriguez et al. 1999; Sokolov et al. 1999; Tallon-Baudry et al. 1997a; Tallon-Baudry et al. 1996; Tallon-Baudry et al. 1997b; Tallon et al. 1995). Diese Ergebnisse führten zu der Vermutung, dass die Aufgabe von induzierten Gammaoszillationen im Zusammenfügen verschiedener Stimuluseigenschaften liegt. In der nächsten neuronalen Verarbeitungsstufe könnten diese Eigenschaften im Kontext des Objektes verarbeitet und somit ein einheitliches Perzept eines Objektes ermöglicht werden (Eckhorn 1994; Singer and Gray 1995).

Weiterhin wurde verstärkte induzierte oszillatorische Aktivität beobachtet, wenn der Kortex mit Aufgaben beschäftigt war, die verschiedene Arten von Aufmerksamkeit (Gruber et al. 1999; Muller et al. 2000; Tallon-Baudry et al. 2005), Objekterkennung (Muller et al. 2000; Tallon-Baudry and Bertrand 1999), Gedächtnis (Tallon-Baudry et al. 1998) und sensomotorische Integration erforderten (Kristeva-Feige et al. 1993; Murthy and Fetz 1992). Die funktionellen Beziehungen, die lange Latenz und das Fehlen jeglicher fester Phasen- und Latenzbeziehung zu einem Stimulus führte zu der Annahme, dass induzierte Gammaoszillationen eine Signatur neuronaler Top-Down-Prozessen darstellt (Muller et al. 2000; Rodriguez et al. 1999; Tallon-Baudry and Bertrand 1999; von Stein and Sarnthein 2000).

Der Entstehungsmechanismus der kortikalen induzierten Gammaoszillationen ist bisher noch nicht geklärt. In der Literatur finden sich derzeit zwei viel versprechende Erklärungsansätze. Diese Ansätze bauen auf reziprok verknüpften Netzwerken inhibitorischer (I) und exzitatorischer (E) Neuronen auf (Abb. 5 links). Das Phänomen der Gammaoszillationen kann, unter Berücksichtigung dieser anatomischen Begebenheiten, über zwei unterschiedliche Mechanismen der Aktivierung entstehen. Der ING (interneuron-gamma-mechanism) Mechanismus führt zu synchronen Oszillationen, wenn das inhibitorische Netzwerk durch eine externe Quelle ausreichend stimuliert (Whittington et al. 2000). Diese

erste Welle von führt in einem Teil der inhibitorischen Neuronen zur Generierung von AP. Da die Neuronen untereinander verbunden sind, wird das gesamte inhibitorische Netzwerk daraufhin gehemmt und alle Neuronen, die von ihrem intrinsischen Rhythmus her später gefeuert hätten können dies durch die anstehende Hemmung nicht mehr tun. Dies führt dann aber wiederum dazu, dass, wenn die gegenseitige Hemmung im Netzwerk nachlässt, nahezu alle Neuronen feuern können. Somit synchronisieren sich die inhibitorischen Neuronen gegenseitig. Dieser Ablauf der Synchronisierung konnte durch mathematische Analysen gezeigt werden (Van Vreeswijk et al. 1994). Zudem konnte gezeigt werden, dass der ING Mechanismus sehr robust ist, wenn die Abklingzeit der Inhibition die Periodendauer der Oszillation entspricht (Tiesinga and Jose 2000; Wang and Buzsaki 1996) Da inhibitorische Interneuronen normalerweise Feuerraten weit unter 40 Hz zeigen (Fujisawa et al. 2008; Greenberg et al. 2008) können nur Gammaoszillationen hervorgerufen werden, wenn die Feuerrate dieser Neurone stark erhöht wird. Dies kann durch einen starken exzitatorischen Eingang, durch die Aktivierung ihrer muskarinischen oder metabotropen glutamergen Rezeptoren geschehen (Fisahn et al. 1998; Whittington et al. 1995). Die synchronisierten I-Neuronen wiederum inhibieren E-Neuronen und führen bei diesen zu definierten Fenstern, in denen sie feuern können. Auf diese Weise werden die E-Neuronen synchronisiert. Die Oszillationsfrequenz wird dabei durch die Zeit bestimmt, die die I-Neuronen brauchen, um sich von dem inhibierten Zustand wieder zu erholen und feuerbereit zu sein (Abb. 5 rechts oben). Somit ist die Entstehung der Gammaoszillationen im ING Mechanismus unabhängig von E-Neuronen. Der PING Mechanismus (pyramidal-interneuron-gamma-mechanism) zieht die Interaktion zwischen den E- und I-Neuronen bei der Entstehung der Gammaoszillationen mit in Betracht (Whittington et al. 2000). Beim PING ist eine synchrone Welle von exzitatorischer Aktivität von Nöten, die eine synchrone Welle inhibitorischer Aktivität bei den I-Neuronen auslöst, die wiederum E-Neuronen inhibiert (Abb. 5 rechts unten). Somit wird die Periodendauer der Oszillation durch die Zeit bestimmt, die die E-Neuronen brauchen, um sich von der inhibitorischen Welle zu erholen und wieder feuerbereit zu sein. Folgerichtig entsteht die Oszillation im PING Mechanismus durch ein Zusammenspiel zwischen I- und E-Neuronen.

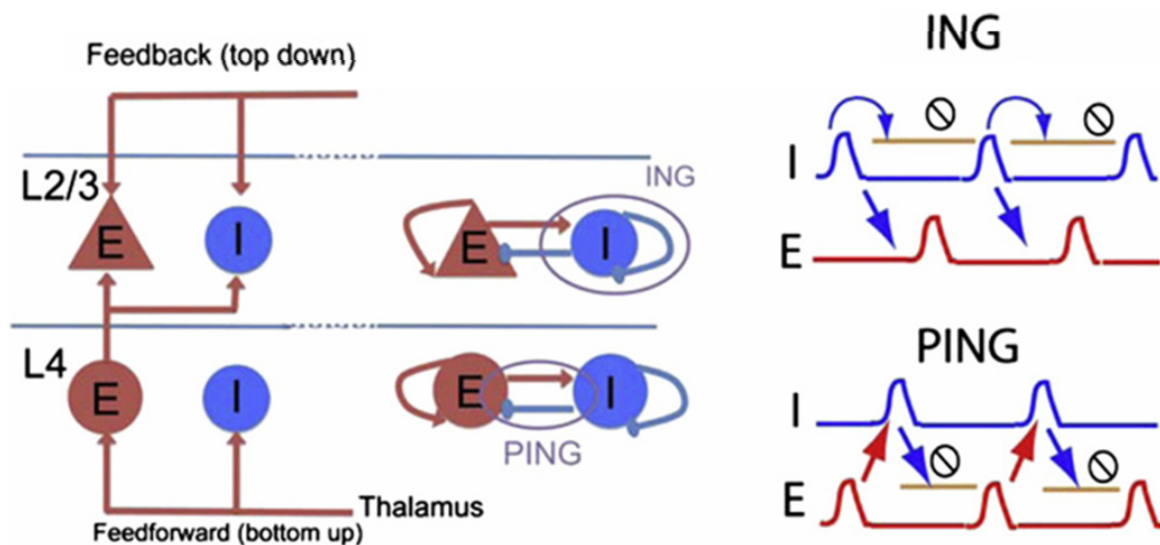


Abb. 5 Links: Hypothetisches simplifiziertes Verbindungsmuster der laminaren Struktur in V1 des Primaten. In beiden Schichten finden sich inhibitorische Neurone (I) und exzitatorische Neurone (E). In beiden Modellen sind E- und I-Zellen reziprok und I-Neurone untereinander verbunden. Der graue Kreis markiert die Verbindungen die für die Entstehung der Oszillationen verantwortlich sind. Rechts: Generierungsablauf induzierter Gammaoszillationen im ING und PING Modell. (Verändert nach (Tiesinga and Sejnowski 2009)).

1.3. Visuell evozierte und induzierte Oszillationen in dieser Studie

Die meisten Studien, die sich bisher mit der Frage nach kortikalen Latenzen und der Abfolge neuronaler Aktivierung beschäftigt haben, benutzten die Latenzen extrazellulär abgeleiteter Spikes um den Zeitpunkt der Aktivierung in einem Areal zu messen (Bullier 2001). Es stellt sich nun die Frage, warum in der vorliegenden Studie das TFP anstatt von Spikes abgeleitet und ausgewertet wurde. Das Feldpotential ist, im Gegensatz zu Spikes, ein mesoskopisches Signal. Dadurch lässt sich die Aktivität eines verteilten Netzwerks sehr viel besser charakterisieren als durch Spikeableitungen, die nur einen winzigen Ausschnitt aus dem lokalen Netzwerk zeigen. Zudem wurden chronisch implantierte Mikroelektroden benutzt, die es ermöglichen, über einen langen Zeitraum immer wieder die gleiche Population von Neuronen untersuchen zu können. Der Nachteil dieser Art der Elektroden liegt darin, dass es sehr schwierig ist, mit ihnen über mehrere Wochen stabile Spikeableitungen zu erreichen, da das umliegende Gewebe mit einer Inkapsulation der Elektrode durch Gliazellen auf den

Fremdkörper reagiert. Dadurch wird die Elektrode unempfindlich gegenüber den hochfrequenten Spikes.

Der dritte und wichtigste Grund war, dass es mit diesem Signal möglich war, durch die Art der Analyse zwischen visuell evozierter und visuell induzierter Aktivität zu unterscheiden. Wie oben schon dargelegt, wird vermutet, dass visuell evozierte Oszillationen (VEO) an FF-Prozessen beteiligt sind. Visuell induzierte Oszillationen (VIO) hingegen werden vermutlich in höheren Arealen generiert und wirken über FB-Verbindungen auf frühe sensorische Areale.

Somit bestimmte die Art der Analyse den funktionellen Bezug der analysierten Daten (induziert - evoziert). Die getrennte Analyse der raum-zeitlichen Muster dieser beiden Typen von Oszillationen ermöglichte deshalb eine Trennung zwischen vermeintlicher FB- und FF-Transmission.

Geht man von der Hypothese aus, dass evozierte Oszillationen FF-Prozesse darstellen, so würde man kurze Latenzen in den primären sensorischen Arealen und längere Latenzen in parietalen und frontalen Regionen erwarten. Basierend auf der Hypothese, dass VIO FB-Prozesse repräsentieren, erwartet man das genaue Gegenteil, also kurze Latenzen in fronto-parietalen Arealen und lange Latenzen in den okzipitalen Arealen.

Um die raum-zeitlichen Muster von VEO und VIO verstehen zu können, ist es von großer Bedeutung, die anatomischen und funktionellen Eigenschaften der einzelnen Areale zu kennen. Aus diesem Grunde soll hier ein kurzer Einblick in den Aufbau und die Funktion der abgeleiteten Areale gegeben werden.

1.4. Aufbau und Funktion der Areale

Die Affen, von denen die in dieser Arbeit analysierten Daten stammten, waren auf eine Visuo-Motor-Integrations-Aufgabe trainiert. Bei dieser Aufgabe setzten die Affen eine visuelle Instruktion in eine Hebelbewegung um. Konsequenterweise wurde aus jenen Arealen abgeleitet, die vermutlich an der Lösung dieser Aufgabe beteiligt waren. Im Einzelnen waren das der primäre visuelle Kortex (V1), der sekundäre visuelle Kortex (V2), ein Teil des extrastriären Kortex (V4), der superiore parietale Lobus (Brodmann BA7a und 5), der dorsale *Gyrus prelunatus* (DP), der primäre somatosensorische Kortex (Brodmann 1), der Prämotorkortex und das mediale supplementäre Motorareal (Brodmann 6), sowie der primäre Motorkortex (Brodmann 4). Im Folgenden soll nun für die einzelnen Areale kurz eine Einführung erfolgen.

1.4.1. Primärer visueller Kortex (V1)

Der primäre visuelle Kortex (Brodmann Areal 17) der Makaken befindet sich, wie bei den allermeisten Säugetieren, am posterioren Pol des okzipitalen Kortex. Der größte Teil von V1 liegt im *Sulcus calcarinus* und erstreckt sich rostral fast bis zum *Sulcus lunatus* und posterio-lateral fast bis zum inferioren okzipitalen Sulcus. Jeweils vor diesen Sulci liegt die Grenze zwischen V1 und V2. Die anatomisch/funktionelle Struktur basiert auf einer laminaren und kollumnären Anordnung der Neuronen. Diese räumliche Kompartimentierung anatomisch/funktioneller Einheiten lässt sich durch die sog. Cytochrom-Oxidase Färbung sichtbar machen. Die laminare Organisation zeigt sich in sechs Schichten, die sich in ihren Zellpopulationen und ihren Verbindungsmustern unterscheiden. Die Schicht, die die meisten subkortikalen Eingänge erhält, ist Schicht IV. Axone aus dem *Nucleus geniculatus lateralis* (LGN) projizieren in diese Schicht und vermitteln visuelle Information aus beiden Augen. Schicht IV kann außerdem noch in verschiedene Unterschichten unterteilt werden. So erhält Schicht IV α z.B. einen großen Teil ihres visuellen Eingangs über den magnozellularären (M-) Weg aus dem dorsalen LGN (LGNd), wobei 4C β den größten Teil seines Eingangs aus dem LGNd über den parvozellularären (P-)Weg erhält. In Schicht I und II terminieren viele Axone aus den höheren Arealen, wie z.B. V2 und vermitteln somit FB Einflüsse auf V1. Über Schicht zwei bis sechs sind ungefähr 20% inhibitorische GABAerge Interneuronen verteilt, die wichtig für die Verarbeitung der visuellen Information in V1 sind, jedoch nicht in andere Areale projizieren. In Schicht eins sind sogar bis zu 80% inhibitorische GABAerge Neuronen zu finden (Fitzpatrick et al. 1987). Die Ausgangsschichten aus V1 sind die Schichten II und III, die viele exzitatorische Verbindungen in ca. 30 extrastriäre Areale (z.B. V2, V3, V4, MT, etc.) aufweisen und die Schichten V und VI (die infragranulären Schichten), die viele Axone zurück in den LGNd, sowie weitere subkortikale Strukturen schicken und somit FB Signale in diese Strukturen vermitteln.

Da die gerichtete Informationstransmission der kortikalen Areale das Thema dieser Doktorarbeit darstellt, sollen nun die FF und die FB Verbindungen nach und von V1 näher betrachtet werden.

FF Projektionen erhält V1 aus dem *Pulvinar*, dem LGNd, dem *Clastrum*, dem *Nucleus paracentralis*, dem Raphesystem und dem *Locus coeruleus* (Adams et al. 2000; Doty 1983; Graham 1982; Lachica and Casagrande 1992; Ogren and Hendrickson 1976; Perkel et al. 1986; Rezak and Benevento 1979). Direkte FF Verbindungen gehen von V1 aus und

terminieren in V2, V3, V5 (MT), MST und FEF (Boussaoud et al. 1990; Fitzpatrick et al. 1994; Livingstone and Hubel 1987; Maunsell and van Essen 1983; Ungerleider and Desimone 1986a; Ungerleider and Desimone 1986b).

Axone aus V2, V3, V4, V5 bzw. MT, MST, FEF, LIP, dem inferotemporalen Kortex sowie dem *Nucleus basalis Meynert* vermitteln FB Einflüsse auf V1 (Barone et al. 2000; Doty 1983; Rockland et al. 1994; Rockland and Van Hoesen 1994; Suzuki et al. 2000).

Schließlich projizieren Neuronen aus V1 wieder zurück in subkortikale Strukturen wie den *Colliculus superior* (SC), LGNd, dem *Pulvinar* und der *Pons* (Fries 1990; Fries and Distel 1983; Graham 1982; Gutierrez and Cusick 1997).

Eine grundlegende Eigenschaft der Neuronen in den visuellen Kortizes ist das rezeptive Feld (RF). Dies ist ein relativ zur Fovea liegender Bereich im Sehfeld, in dem die Präsentation eines visuellen Reizes zu einer neuronalen Aktivierung der dem RF zugehörigen Zelle führt. Ein Reiz außerhalb dieses klassischen RF führt dahingegen zu keinem Anstieg oder Abfall der neuronalen Aktivität der betrachteten Zelle. Die Position, die Form und die Größe sind die Basiseigenschaften der RFs und unterscheiden sich von Zelle zu Zelle innerhalb einer Kolumne nur wenig. In V1 sind die RF der Neuronen retinotop angeordnet, d.h. die Nachbarschaftsverhältnisse der RF sind im Bezug zur Retina gleich. Also weisen Neuronen, die im Kortex nebeneinander liegen auch nebeneinander liegende RF auf. Die Reizeigenschaften, auf die Neurone in V1 antworten, sind vielfältig und reichen von Orientierungs- und Richtungsselektivität über Disparitätsinformation eines Stimulus bis hin zu räumlichen Konfigurationen wie räumliche Frequenz und die Phasenlage zwischen einem umgebenen Stimulus und dem Stimulus im RF (Grunewald and Skoumbourdis 2004; James et al. 2007; Sceniak et al. 2002; Xu et al. 2005).

In einigen Experimenten konnte gezeigt werden, dass verschiedene Arten von Aufmerksamkeit die neuronalen Antworten, Feuerraten und oszillatorische Komponenten in V1 modulieren (Chalk et al. 2010; Luck et al. 1997; Roelfsema et al. 1998; Siegel et al. 2008).

1.4.2. Sekundärer visueller Kortex (V2)

Das zweite visuelle Areal (V2) oder prästriärer Kortex ist in der Brodmann Nomenklatur Area 18. Dieses Areal ist etwa 6 – 8 mm breit, umschließt Area 17 fast gänzlich und erstreckt sich jeweils in den *Sulcus lunatus* und die *Fissura calcarina*. Ebenso wie V1 ist V2 in Schichten organisiert, jedoch fehlt V2 die Komplexität der Schichtung. Zusätzlich zu dem geschichteten Muster senkrecht zur kortikalen Oberfläche zeigten Cytochrom-Oxidase Färbungen und später auch Antikörperfärbungen ein streifiges Muster parallel zur Oberfläche.

Dunkle Streifen, die in zwei Klassen unterteilt werden können, dicke und dünne Streifen, sowie helle Streifen (Livingstone and Hubel 1982; Tootell et al. 1983). Die hellen Streifen projizieren hauptsächlich nach V4, wobei die dickeren Streifen hauptsächlich nach MT und die dünneren eher nach V4 projizieren. Zudem konnten Livingstone und Hubel (Livingstone and Hubel 1982) zeigen, dass der M- und der P-Pfad auch in V2 separiert bleiben, denn Zellen aus der Schicht IVB aus V1 projizieren nur in die dicken Streifen in V2. Die Zellen in V1, die zum P-Pfad gehören, projizieren über die V1-Blobs zu den dünnen Streifen in V2 und die Interblobs haben starke Verbindungen mit den hellen Zwischenstreifen in V2.

Die rezeptiven Felder sind, wie in V1, retinotop organisiert. Visuelle Eigenschaften, auf die Neuronen in V2 differenziell antworten, sind Orientierung, Bewegungsrichtung, räumliche und zeitliche Frequenz, Farbe und Objekt-Hintergrund-Unterscheidung (Kiper et al. 1997; Levitt et al. 1994; Qiu and von der Heydt 2005). Einen starken treibenden Eingang erhält V2 aus Areal V1 und steht seinerseits über FF-Projektionen mit MT (medial temporal), V3 und V4 in Verbindung. Zudem entspringen in V2 FB-Verbindungen nach V1, den subkortikalen Regionen SC und LGN sowie reziproke Verbindungen zum *Claustrum* (Mikula et al. 2007). Ebenso wie V1 erhält auch V2 Eingänge aus dem NBM (Kennedy and Bullier 1985).

In V2 spaltet sich der visuelle Pfad in den ventralen (temporalen) Verarbeitungspfad und den dorsalen (parietalen) Verarbeitungspfad auf. Mit dieser anatomischen Aufteilung der visuellen Information geht auch eine funktionelle Trennung einher: Im ventralen Verarbeitungspfad werden Form und Farbe verarbeitet. Er dient somit hauptsächlich der Objekterkennung. Im dorsalen Verarbeitungspfad wird die räumliche Konfiguration, Bewegung und Entfernung von Objekten verarbeitet (Mishkin and Ungerleider 1982).

Auch in V2 konnte eine Modulation der neuronalen Aktivität durch Aufmerksamkeit festgestellt werden (Luck et al. 1997; Seriès et al. 2003).

1.4.3. Visueller Kortex V4

V4 liegt anterior zu V2 und posterior zum, visuellen posterioren inferotemporalen Kortex (PIT) und somit auf der anterioren Bank des *Sulcus lunatus* und auf dem *Gyrus prelunatus*. V4 ist ein Teil des ventralen Verarbeitungspfades und ist damit hauptsächlich an der Verarbeitung von Form- und Farbinformationen beteiligt (Desimone and Schein 1987; Nakamura et al. 1993; Pasupathy and Connor 2001).

Starken Eingang erhält V4 aus V2 und V3, jedoch erhält es auch direkten Eingang aus V1 und dem *Claustrum*. Areale, die aus V4 direkt FF Informationen erhalten, sind FST, MST,

LIP, TEO, TE und TF. Areale, die FB erhalten, sind V2, V3 und das *Clastrum*. Jene, die sowohl FF erhalten und als auch FB-Einfluss nach V4 vermitteln, sind MT, DP, VIP, PIP, Area 5 und FEF (Desimone et al. 1985; Mikula et al. 2007; Tanaka et al. 1990; Ungerleider et al. 2008).

Die oben genannten FB-Verbindungen sind vermutlich verantwortlich für die teils sehr starken Veränderungen der neuronalen Aktivität durch Aufmerksamkeit. Diese Veränderungen reichen von einem Anstieg der Feuerrate bis hin zu verstärkter oszillatorischer Aktivität und erhöhter Synchronizität (Desimone and Duncan 1995; Fries et al. 2001; Moran and Desimone 1985; Spitzer et al. 1988).

1.4.4. Der dorsale *Gyrus prelunatus* (DP)

Dorsal des Areals V4 auf dem *Gyrus prelunatus* liegt das Areal DP, welches auch zum ventralen visuellen Verarbeitungspfad gehört. Dieses Areal erhält aus dem LGN, dem *Pulvinar* und dem *Clastrum* (Baizer et al. 1997) subkortikalen Eingang sowie cholinerge Projektionen aus dem NBM (Tanaka et al. 1990). Kortikale reziproke Verbindungen hat DP mit V3a, LIP, BA7a, V4, MST, PO, Area 46 und 8a (Andersen et al. 1990).

Neuronen in DP besitzen, wie in anderen visuellen Arealen auch, rezeptive Felder. Jedoch sind die Angaben in der Literatur, auf welche Reize die Neuronen mit einer Erhöhung ihrer Feuerrate antworten, nicht eindeutig. Li et al. (Li et al. 1989) berichten, dass Neuronen in DP gar nicht oder nur sehr schwach auf stationäre oder sich bewegende Lichtreize antworten. Sie stellten fest, dass die Aktivität der DP Neuronen eher durch Augenbewegung bzw. -stellung und durch aufmerksames Anschauen eines Objektes bestimmt wurde. Daraus schlossen sie, dass neuronale Aktivität in DP mehr den verhaltensrelevanten Aspekt der visuellen Wahrnehmung darstellt als die physikalische Eigenschaften des visuellen Stimulus. Heider et al. (Heider et al. 2005) konnten jedoch mit optischen Fluss Stimuli eindeutig rezeptive Felder in DP (dorsal) finden. Diese Felder waren sehr groß und erstreckten sich teilweise über beide Hemifelder. Neuronen im dorso-medialen Teil von DP zeigen sehr starke Antworten wenn Objekte intensiv betrachtet und visuell untersucht werden (Li et al. 1989).

1.4.5. Die parietalen Brodmann Areale 5 und 7 (BA5, BA7a)

Die parietalen Brodmann Areale 5 und 7 liegen im *Lobulus parietalis superior* des parietalen Kortex. Das Brodmann Areal 7 nimmt den größten Teil des parietalen Lobus in Anspruch, ausgenommen sind hiervon der *Gyrus postcentralis* und der superiore parietale

Lobus. Area 7 wurde von Vogts basierend auf der Myelinisierung und der Cytoarchitektur in zwei Unterareale aufgeteilt, BA7a und 7b (Vogt and Vogt 1919).

BA5 liegt direkt posterior des primären somatosensorischen Kortex (Brodmann 3, 1 und 2) und anterior zu Brodmann BA7 und nimmt einen Großteil des superioren parietalen Lobus ein. Neuronen in BA5 stehen über reziproke Verbindungen direkt mit den ipsilateralen primären somatosensorischen Kortexes in Verbindung, wie auch manche von ihnen mit den kontralateralen (Lewis and Van Essen 2000; Pearson and Powell 1978) und dem *Clastrum* (Mikula et al. 2007) in Verbindung stehen. Zudem erhält BA5 Eingang aus den Motorassoziationsarealen (BA6) im Frontallobus (Hyvarinen 1982). BA7 steht reziprok mit V4, LIP und AIP (Mikula et al. 2007) sowie mit BA5 (Neal et al. 1987) in Verbindung. Die Acetylcholinausschüttung im parietalen Kortex wird durch Stimulation des NBM stark beeinflusst, so dass man direkte cholinerge Verbindungen vom NBM vermuten kann (Kurosawa et al. 1989). Interessanterweise wurde bisher von keinen Verbindungen zwischen dem *Clastrum* und BA7 berichtet.

Die Aufgabe des parietalen Kortex im Allgemeinen ist die sensorische Kontrolle von Bewegung, die Wahrnehmung des Raumes und die Orientierung im Raum. Dabei kommen verschiedene Modalitäten zusammen, deren Hauptverarbeitungsgebiete getrennt sind. In okzipitaler Richtung ist die visuelle Modalität vertreten, in frontale Richtung die somatosensorische Modalität. Jedoch ist diese Trennung nicht völlig scharf, da beide Areale Efferenzkopien aus der jeweilig anderen Modalitäten erhalten.

Ein Teil der Neuronen in BA5 verändern ihre Feuerraten auf eine passive Änderung von Gelenkstellungen und damit der Lage von Extremitäten. Ein anderer Teil der Neuronen erhöht die Rate mit der Aktionspotentiale generiert werden, bevor eine Bewegung ausgeführt wird (Hyvarinen 1982).

Zudem gibt es Neuronen, die das Zusammenspiel von Körper und Objekten repräsentieren und damit ein wichtiger Bestandteil in der Planung von Hand-Objekt-Manipulationen sind (Cohen et al. 1994; Mountcastle et al. 1975).

Wiederum andere Zellen sind weniger mit der Planung und Analyse aktiver Bewegung beschäftigt, sondern mehr mit dem zeitlichen Muster beobachteter Bewegung, z.B. Rhythmus und Bewegungsrichtung (LaMotte and Mountcastle 1979). Diese Annahme wird dadurch bestätigt, dass visuelle und auditorische Stimulation zu Antworten in diesem Areal führen (Lam et al. 1999).

In BA7a wurde eine Repräsentation der Körper- und Weltkoordinaten (Lacquaniti et al. 1995; Snyder et al. 1998) gefunden, was eine multisensorische Integration nahe legt, da

visuelle sowie somatosensorische bzw. propriozeptive Information miteinander in Bezug gesetzt werden müssen. Eine Läsion dieses Areals beim Menschen führt zu einer komplexen Störung, der sog. optischen Ataxie bzw. Apraxie. Bei dieser Störung kann der Patient weder den Kopf, noch die Augen oder eine Gliedmaße in die Richtung eines visuellen Ziels bewegen. Betrachtet man diese Unfähigkeit eingehender, wird klar, dass viele unterschiedliche Funktionen gestört sein müssen, um dieses Krankheitsbild zu ergeben. Es fehlt z.B. die genaue Wahrnehmung der Entfernungen und der räumlichen Relationen, zudem fehlt eine entsprechende Auge-Hand-Koordination, sowie das normale Repertoire an Bewegungsmustern der Arm-Reichbewegungen (De Renzi 1982; Perenin and Vighetto 1988).

1.4.6. Teil des primären somatosensorischen Kortex (Brodmann 1, BA1)

BA1 liegt auf dem Scheitelpunkt des *Gyrus postcentralis* und bildet zusammen mit den BA2 und 3 den primären somatosensorischen Kortex. Da aber nur BA3 den Großteil seiner Eingangsverbindungen aus thalamo-kortikalen Projektionen des sensorischen Eingangsfeldes erhält, sollte man BA1 und 2 nicht unbedingt als einen primären sensorischen Kortex ansehen. Folgerichtig projiziert auch BA3 auf Neuronen in BA1 und 2 (Kaas 1993; Lin and Sessle 1994; Sur et al. 1982). BA1 Neuronen wiederum projiziert auf Neuronen in BA2. Interessanterweise gibt es auch reziproke Verbindungen zwischen BA1 und dem *Clastrum* sowie BA4 und 5 (Mikula et al. 2007). BA1 erhält zudem Afferenzen aus dem NBM (Baskerville et al. 1993).

In BA1 ist, ebenso wie auch in BA2 und 3, die komplette Körperoberfläche repräsentiert (Kaas 1993). Jedoch scheinen diese Repräsentationen unterschiedlich spezialisiert zu sein. BA1 und 3b erhalten ihre Eingänge von Rezeptoren in der Haut, wohingegen BA3a und 2 propriozeptive Information von den Gelenken und Muskeln erhalten und somit die Stellung der des Körpers und die Lage der Extremitäten untereinander verarbeiten (Kandel et al. 2000).

1.4.7. Primärer Motorkortex (Brodmann 4, BA4)

Der primäre Motorkortex entspricht fast zur Gänze dem *Gyrus precentralis*. Die Grenzen sind nach anterior der *Sulcus precentralis*, nach medial die *Fissura longitudinalis* und nach posterior der *Sulcus centralis*, nach lateral wird er durch den *Sulcus lateralis* begrenzt. Der primäre motorische Kortex F1 bzw. M1 entspricht dem BA4 fast zur Gänze.

Der primäre Motorkortex ist das Exekutivareal, welches das, in anderen kortikalen Arealen initialisierte und geplante, Verhalten in eine Motorantwort umsetzt und dieses an die jeweilige Situation anpasst. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, erhält dieses Areal aus vielen anderen subkortikalen und kortikalen Arealen Eingänge. Unter anderem steht dieses Areal mit dem NBM (Baskerville et al. 1993) in Verbindung und unterhält reziproke Verbindungen mit BA1, dem subkortikalen *Clastrum*, (Mikula et al. 2007), sowie BA5, BA6 (Kandel et al. 2000) und BA7 (Ward et al. 1946).

Der primäre Motorkortex enthält die Repräsentation der Gesamtheit der Körpermuskulatur und dient somit der Koordination und der Ausführung von grob- und feinmotorischer Bewegung (Kandel et al. 2000). In BA4 ist, aufgrund der Größe, besonders die Repräsentation der Hand hervorzuheben (Yousry et al. 1995). Die endgültigen Muskelinstruktionen werden über den Kortikospinaltrakt (dessen Ursprung zu etwa 31% in Area 4 liegt) an die Muskulatur weiter gegeben. Diese Bewegungsinstruktionen können dann noch einige wenige Areale durch eine direkte Interaktion mit dem Hirnstamm oder dem Rückenmark beeinflussen.

In Einzelzelleableitungen konnte gezeigt werden, dass Neuronen in BA4 kurz vor dem Beginn einer Motorbewegung aktiv werden, gefolgt von Aktivität in BA6. Diese Aktivität steigerte sich dann nochmals während der Bewegung, wobei diese Steigerung eine Funktion aus der Richtung der Bewegung, der Geschwindigkeit und der benötigten Kraft war (Crutcher and Alexander 1990). Diese Ergebnisse konnten auch mit der Analyse evozierter Potentiale reproduziert werden (Ikeda et al. 1992).

Interessanterweise konnten sogar neuronale Antworten auf visuelle Reize in BA4 gefunden werden. (Wannier et al. 1989). Die in dieser Studie abgeleiteten Neuronen modulierten ihre Aktivität in Relation zu einem bewegten visuellen Stimulus. Einige dieser Neuronen zeigten sogar eine Richtungsselektivität.

1.4.8. Der Prämotorkortex und das mediale supplementäre Motorareal (Brodmann 6, BA6)

Die in dieser Arbeit verwendeten Elektroden waren in zwei Unterbereiche, F2 und F7 (Picard and Strick 2001), welche den dorsalen Prämotorkortex ausmachen, von BA6 implantiert. Diese Areale sind im oberen Bereich von BA6 zu finden. F7 findet sich dorsal des *Sulcus arcuatus superior*, F2 befindet sich wiederum dorsal von F7. Diese beiden Areale stehen reziprok miteinander in Verbindung. F2 erhält zudem aus, den für diese Arbeit relevanten, BA5, 7 und 4 neuronalen Eingang (Dum and Strick 1991) und Afferenzen aus

BA7 terminieren in F7. Cholinergen Eingang erhält BA6 aus dem NBM und hat reziproke Verbindungen mit dem *Clastrum* (Jurgens 1984). Interessanterweise wurden auch FF Eingänge aus dem primären und sekundären visuellen Kortex gefunden (Markowitsch et al. 1987).

F2 und F7 sind an einem breiten Spektrum verschiedener Funktionen beteiligt. So zeigen Neuronen in diesen Arealen erhöhte Aktivität, wenn visuell instruierte Bewegungssequenzen ausgeführt werden. Werden die gleichen Bewegungssequenzen ohne visuelle Instruktion durchgeführt, zeigen weniger Neuronen eine Erhöhung ihrer Feuerrate (Mushiake et al. 1991). Dies lässt den Schluss zu, dass sie eine wichtige Rolle beim Verknüpfen arbiträrer, sensorischer Information für motorisches Verhalten spielen (Freund 1996). Zudem zeigen die Neuronen in diesen Arealen eine Modulation ihrer Aktivität durch die Armposition (Crammond and Kalaska 1996). Somit sind sie auch mit dem propriozeptiven Netzwerk verknüpft und verarbeiten diese Information im Zusammenhang mit Planung und Koordination von Bewegung. Weiterhin zeigen die Feuerraten der Neuronen eine Veränderung abhängig davon, ob eine Bewegung für die Ausführung einer Aufgabe relevant ist oder nicht (Kalaska and Crammond 1995).

1.5. Zielsetzung und Arbeitshypothesen

Das Ziel dieser Arbeit ist, über den indirekten Weg der Latenzmessung und der Aufklärung raum-zeitlicher Muster kortikaler Aktivierung, mehr über die funktionelle Konnektivität verschiedener kortikaler Areale herauszufinden. Zudem soll durch die Untersuchung verschiedener Signaltypen (evoziert, induziert und STER) und ihrer Latenzgradienten eine bessere funktionelle Zuordnung dieser Signale möglich werden.

Grundlegend baut sich diese Arbeit auf folgenden Hypothesen auf:

1. Kortikale Prozessierung läuft sequentiell ab, so dass ein Latenzunterschied zwischen zwei Arealen auf einen gerichteten Informationstransfer hinweist.
2. FF Informationstransfer zeigt sich demnach in einem Latenzgradienten, der von den frühen sensorischen Arealen ausgeht und sich hin zu den höheren Assoziationsarealen zieht.
3. FB Verarbeitung sollte in den höheren Assoziationsarealen seinen Ursprung haben und neuronale Aktivität, die mit dieser Art der Verarbeitung assoziiert ist, sollte demnach kürzere Latenzen in diesen Arealen aufweisen.

2. Material und Methoden

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche wurden an drei männlichen Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) durchgeführt. Diese drei Affen wurden dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt vom ehemaligen Pharmakonzern Höchst Marion Roussel zur Verfügung gestellt. Alle Experimente und die Chirurgie wurden durch die Ethikkommission der hessischen Landesregierung genehmigt und gemäß dem deutschen Tierschutzgesetz durchgeführt.

2.1. Tierhaltung

Die Tiere wurden in einem 30 m³ großen Käfig in einer Gruppe von drei Tieren gehalten. Die Umgebung war durch Seile und Netze angereichert. Zudem bestand für die Tiere die Möglichkeit, bei trockenem Wetter in einen 30 m³ großen Außenbereich zu gelangen. Die Käfige waren mit handelsüblichem Bodestreum ausgestreut, in das das Trockenfutter, Nüsse und Pellets, gemischt wurde. An vier Tagen der Woche erhielten die Affen Trockenfutter sowie die Menge Wasser, die sie sich während des Trainings erarbeiteten. Von Freitagabend bis Samstagabend stand Vollfutter und Wasser ad libitum zur Verfügung. Sonntags wiederum bekamen die Affen nur Trockenfutter.

2.2. Training

Durch tägliches Training wurden die Tiere zunächst an den Primatenstuhl gewöhnt (Abb. 6). Nachdem sich die Tiere ohne Anzeichen von Stress mit dem Stuhl ins Labor und in die Ableitbox (Abb. 7) bringen ließen, wurden sie darauf trainiert, einen Hebel entlang einer linearen anterior-posterioren Trajektorie zu bewegen. Die Richtung, in die der Hebel gegen eine Federkraft bewegt werden sollte, wurde dem Affen durch eine visuelle Instruktion mitgeteilt. Um den Tieren diese komplexe Aufgabe beizubringen, wurde die Aufgabe in kleine Teilaufgaben unterteilt. Diese mussten so leicht gestaltet sein, dass die Affen sie per Zufall lösen konnten.

Im Rahmen des ersten Trainingsschrittes wurden die Affen mit etwas Wasser belohnt, wenn sie den Hebel anfassten bzw. in irgendeine Richtung bewegten. Nachdem sie die Hebelbewegung mit der Belohnung assoziiert hatten, wurde ihnen ein großes, driftendes, schwarz-weißes Balkenmuster präsentiert (Abb. 9). Nur wenn sie den Hebel bewegten,

während das Muster sichtbar war, wurden sie belohnt. Im nächsten Schritt, lernten sie aus der Bewegungsrichtung des Stimulus die geforderte Bewegungsrichtung des Hebels zu extrahieren. Dieser Schritt war mit einem erhöhten Trainingsaufwand verbunden, da es offensichtlich sehr schwierig für die Affen war, mit der Bewegung des Stimulus, die in dorso-ventraler Richtung verlief, eine Hebelbewegung in anterior-posteriorer Richtung zu assoziieren. Am Anfang dieses Trainingsschrittes wurde den Affen vom Experimentator die Hebelbewegung gezeigt. Zusätzlich wurde den Affen neben dem Stimulus eine Hilfslinie gezeigt, die die geforderte Hebelposition anzeigte. Trainingserfolge stellten sich nach mehreren Wochen intensiven Trainings ein.

Der nächste Schritt bestand darin, die bisher uneingeschränkte Bewegung des Hebels auf einen kleinen Zielbereich in den der Hebel gebracht und gehalten werden musste, einzugrenzen. Den Affen wurde das Erreichen der geforderten Zielposition durch ein summendes Geräusch des Stimulus PCs angezeigt. Wenn sie den Hebel an der Zielposition für 200 ms gehalten hatten, wurden sie belohnt und mussten den Hebel loslassen, der daraufhin durch Federn wieder in die neutrale Position gezogen wurde (Abb. 8 A, Position A).

Nachdem die Tiere diesen Teil der Aufgabe beherrschten, wurde die Anforderung erhöht, indem jeder Durchgang um eine zusätzliche Instruktion erweitert wurde. Diese konnte entweder den Affen veranlassen, den Hebel noch weitere zwei Zentimeter in die gleiche Richtung wie zuvor zu befördern, oder ihn vorsichtig in die Ausgangsposition zurückzubringen. Am Ende des Trainings konnten die Affen vier aufeinander folgende Instruktionen hintereinander ausführen.

Es gab insgesamt fünf verschiedene Positionen, in die der Hebel geschoben oder gezogen werden konnte; zwei vorwärts, zwei rückwärts und eine neutrale Position. Durch die vier aufeinander folgenden Instruktionen ergaben sich zwölf verschiedene Trajektorien, da aufeinander folgende Instruktionen maximal die angrenzenden Positionen instruierten (Abb. 8D).

Nachdem die Tiere den visuo-motor Teil der Aufgabe beherrschten, wurde unter genereller Anästhesie ein Titanbolzen in ein Kopffimplantat aus Dentalzement verankert und ein Skleralring in ein Auge implantiert. Dieser Ring diente der Messung der Augenbewegungen. Nach einer Erholungspause von vier Wochen wurden die Affen langsam an die Kopffixierung und an zwei Kupferdrahtspulen vor ihren Augen, die die Messung der Augenbewegung ermöglichten (indirect coil system), gewöhnt.

Anschließend wurde mit dem Fixationstraining begonnen. Die Affen lernten einen Punkt in der Mitte des Monitors mit einer Genauigkeit von ungefähr 2° Sehwinkel zu fixieren,

während der visuelle Stimulus auf $2 - 4^\circ$ Sehwinkel reduziert und in einer parafovealen Position von $7 - 8^\circ$ im rechten bzw. linken Hemifeld platziert wurde. Wenn sich der Stimulus im rechten Hemifeld befand, war der Fixationspunkt in der Mitte des Monitors rot; bei einer Positionierung im linken Hemifeld grün. Nachdem der Stimulus auf der finalen parafovealen Position platziert war, wurde bei zwei der drei Tiere ein Distraktor eingeführt. Ein kleineres schwarz-weißes Balkenmuster wurde auf der gegenüberliegenden Seite präsentiert. Die Bewegung dieses Musters instruierte eine Hebelbewegung auf eine falsche Position. Um zu vermeiden, dass sich aus der Bewegung des Distraktors die korrekte Zielposition schließen ließ, wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Distraktor-Stimulus Paaren eingeführt. Wenn die Affen mit einer gegebenen Distraktorgröße eine Leistungsschwelle von ungefähr 70% erreicht hatten, wurde die Größe des Distraktors vergrößert. Am Schluss des gesamten Trainings waren Stimulus und Distraktor gleich groß und nur die Farbe des Fixationspunktes instruierte den Affen, welches der beiden Muster die korrekte Hebelposition kodierte (rot – rechts, grün – links, Abb. 10). Die räumlich-selektive Aufmerksamkeit konnte von Durchgang zu Durchgang entweder auf das linke oder das rechte Hemifeld gelenkt werden. Nachdem die Affen eine Leistungsschwelle von 80% richtigen Durchgängen erreichten, war die Trainingsperiode beendet und es wurden Mikroelektroden in diverse kortikale Areale implantiert.



Abb. 6 Affe S. im Primatenstuhl.

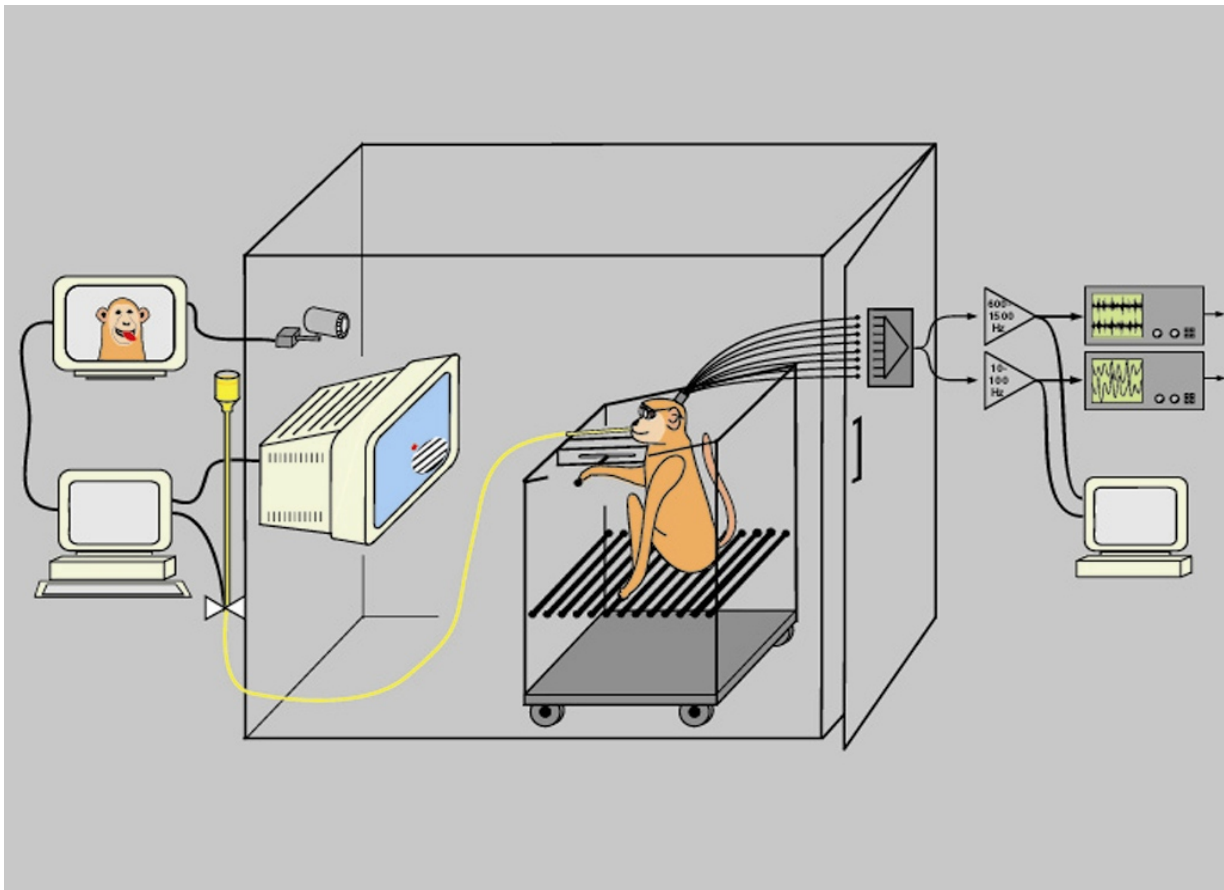


Abb. 7 Komplettes Setup mit einem Affen im Primatenstuhl. Auf der rechten Seite sind der Aufnahme Rechner und die in Aktionspotentiale und Feldpotentiale differentiell gefilterten Signale schematisch dargestellt. Das Aufnahmesystem ist über abgeschirmte Kabel mit den chronisch implantierten Elektroden verbunden. Der Affe sitzt innerhalb eines Faraday Käfigs und betätigt mit der rechten Hand das Manipulandum. Ein kleines Rohr ist mit dem Wasservorratsbehälter verbunden und führt so das Wasser zum Affen. Vor dem Affen ist ein abgeschirmter Röhrenmonitor angebracht, auf dem der visuelle Stimulus präsentiert wird. Der Stimulationsmonitor ist mit dem Stimulations-PC verbunden, der die Steuersignale vom Manipulandum und der Augenkontrolle erhält und die Stimulation daraufhin anpasst. Per Web-Cam wurde das Verhalten des Affen aufgezeichnet, um im Nachhinein eventuelle Artefakte aufgrund starker Bewegungen identifizieren zu können.

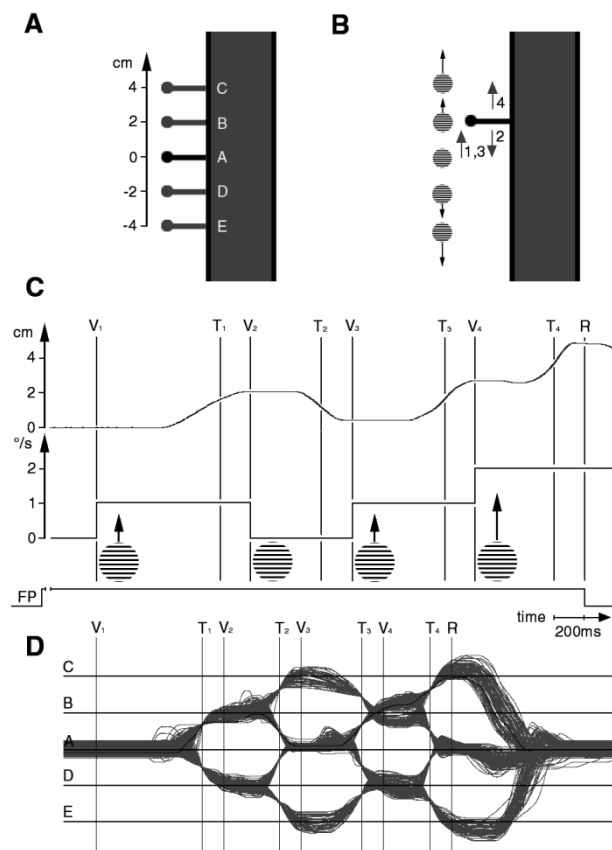


Abb. 8 Design der visuo-motor-integrations Aufgabe. (A) Das Manipulandum. Die Neutralposition ist mit A markiert. Die fünf Zielpositionen mussten mit einer Genauigkeit von 0.5cm erreicht werden. (B) Am Beispiel der Trajektorie ABABC wird die Assoziation zwischen der Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit des Balkenmusters und der Hebelposition gezeigt. (C) Einzelne Trajektorie mit Stimulus Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit. Die unterste Spur zeigt das Luminanzprofil des Fixationspunktes. Die kreisrunden Muster und die darüber liegende Spur geben ein Geschwindigkeitsprofil des Balkenmusters über der Zeit an. Die oberste Spur zeigt die Hebelbewegungsantwort eines Affen auf die entsprechende Stimulation. Die Bezeichnung der senkrechten Linie gibt für die Aufgabe wichtige Ereignisse an: V: Erscheinen des visuellen Stimulus bzw. Veränderung der Bewegungsgeschwindigkeit, T Erreichen der geforderten Hebelposition, R für die Belohnung in Form einer kleinen Menge Wasser. (D) Zwölf verschiedene Stimulus-Bewegungstrajektorien von 296 Durchgängen übereinander dargestellt Die V-T Abstände sind auf den Median aller Durchgänge skaliert.

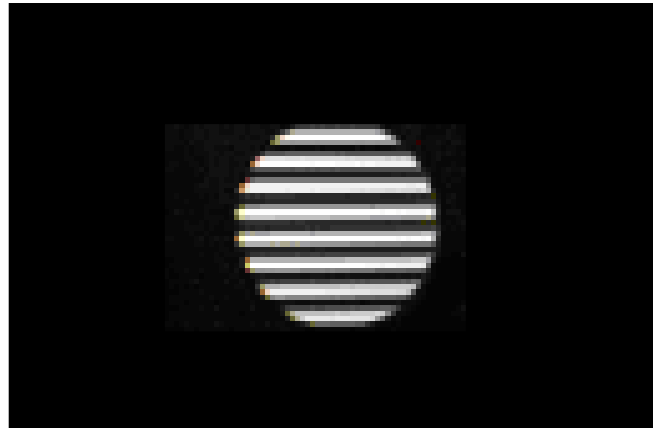


Abb. 9 Sinusoidales schwarz-weißes Streifenmuster der normalen Aufgabe.

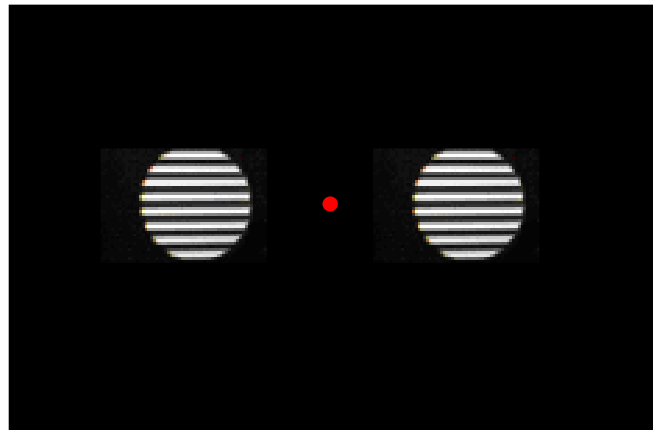


Abb. 10 Stimulation mit einem verhaltensrelevanten Stimulus (rechts) und einem Distraktor (links). In der Mitte ist der Fixationspunkt zu sehen, der die räumlich-selektive Aufmerksamkeit des Affen auf die rechte Seite dirigiert.

2.3. Chirurgie und Implantation

Die Implantationen wurden unter sterilen Bedingungen in einem Operationssaal unter genereller Anästhesie durchgeführt. Initiiert wurde die Narkose durch eine intramuskuläre Injektion von Ketamin (Selectavet, Deutschland 10mg/kg). Die zusätzliche Gabe von Atropinsulfat (B.Braun, Deutschland, 0.1mg/kg) sollte Kreislaufproblemen vorbeugen. Nach einer intratrachealen Intubation und Kannulation der Brachialvene wurden die Tiere mit N₂O/O₂ (7:3) und 1% Isofluran mit einer Frequenz von 19 Atemzügen/ Minute ventiliert. Der endtidale CO₂ Gehalt wurde kontinuierlich überwacht und bei 4 +/- 0,2 % gehalten (4700 OxyCap Monitor Ohmeda USA). Die Körpertemperatur wurde durch ein rektales Thermometer überwacht und mit einer elektrischen Thermodecke auf 37° gehalten. Das

Elektrokardiogramm wurde durch drei Elektroden mit einer unipolaren Ableitung nach Goldberger abgeleitet und verstärkt auf einem Oszilloskop sichtbar gemacht. Der Kopf des Tieres wurde in einem stereotaktischen Rahmen (Horsley und Clarke, USA) fixiert und vermessen.

Um das intravasale Volumen zu erhalten, wurde den Tieren durch eine Infusion (>5ml/kg) sterile physiologische Kochsalzlösung gegeben. Durch den venösen Zugang konnten bei Bedarf zusätzliche Medikamente gegeben werden. Eine prophylaktische Antibiose wurde am Tag vor der Chirurgie begonnen und für mindestens 10 Tage postoperativ fortgesetzt (Cefotaxim 50mg/kg (Claforan™, Aventis, Deutschland), Chloramphenicol 50mg/kg (Paraxin™, Roche Pharma AG, Deutschland). Falls sich während des Eingriffs Anzeichen eines Ödems zeigten, wurden intravenös Steroide (Dexamethason (Voren™, Böttinger Ingelheim, Deutschland) 1 mg/kg) gegeben. Die postoperative Analgesie wurde routinemäßig so lange wie nötig mit Metamizol 10mg/kg, (Novalgin, Aventis, Deutschland) durchgeführt.

Nachdem die Kopfhaut geöffnet und der Schädelknochen frei präpariert war, wurde die Schädelknochenoberfläche zuerst mechanisch und dann chemisch mit H₂O₂ (3%) und Ether-Ethanol (1:1) gereinigt. Anschließend wurde die Oberfläche des Knochens noch mit Dentallack (Copalite™, Cooley & Cooley, USA) behandelt, um eine bessere Haftung des Dentalzementes auf dem Knochen zu gewährleisten. Bei allen Tieren wurden 10 bis 12 „Kortikalschrauben“ (Synthes, USA) in einer ringförmigen Anordnung in den Schädelknochen geschraubt. Diese wurden mit einer dünnen Schicht Refobacinhaltigem Zement (Palacos™, Heraeus Kulzer GmbH, Deutschland) überschichtet. Nach dem Aushärten wurde eine dicke Schicht Dentalzement (Paladur™, Heraeus Kulzer GmbH, Deutschland) aufgetragen. In diese Schicht wurde ein Titanbolzen verankert, der somit keinen direkten elektrisch leitenden Kontakt zum Affen hatte, mit dem der Kopf des Affen später am Primatenstuhl befestigt wurde.

Die Implantation der Skleralringe wurde einige Wochen nach der Implantation des Titanbolzens durchgeführt. Diese Ringe wurden, unter genereller Anästhesie, nach der Öffnung der Sklera des rechten Auges um die Iris herum gelegt. Anschließend wurde die Sklera wieder vernäht.

Nachdem die Affen ihr Training beendet hatten, wurden die Mikroelektroden implantiert. Angefangen wurde mit großzügigem Entfernen des dentalen Zementes über dem Zielgebiet. Anschließend wurde der Knochen mit einem Zahnbohrer vorsichtig eröffnet. Vor

der Eröffnung des Kraniums wurde das endtidale CO₂ auf unter 3% gebracht um den intrakranialen Druck zu reduzieren.

Nachdem der Knochen über dem Zielkortexareal entfernt war, wurde mit einer feinen Duraschere die *Dura mater* an drei Seiten eines Rechtecks aufgeschnitten, so dass man sie aufklappen konnte. Die Elektroden waren auf dünnen Trägern aus medizinischem Stahl mit einem sich schnell auflösenden Zucker angeklebt und perpendicular zur Oberfläche der *Pia mater* positioniert. Dann wurde der Träger langsam, unter binokularer visueller Inspektion durch ein Mikroskop, nach vorne geschoben, bis die beiden Pole der Elektrode die *Pia mater* durchstoßen hatten. Anschließend wurde der Plastikaufsatz auf der Elektrode mit einer winzigen Menge Gewebekleber (Histoacryl, B Braun, Deutschland), welche durch eine Kapillare an Ort und Stelle gebracht wurde, auf die Kortexoberfläche geklebt. Falls der Klebevorgang erfolgreich war, wurde der Zucker, der die Elektrode mit dem Halter verband, mit steriler Kochsalzlösung aufgelöst. Dann konnte der Metallhalter entfernt werden. Die feinen Drähte der Elektroden wurden nach außen geführt und mit einer Identifikationsnummer versehen. Nachdem alle Elektroden einer Kraneotomie implantiert waren, wurde diese mit viskosem Silikonöl gefüllt und mit Dentalzement versiegelt und die Drähte wurden unter mikroskopischer visueller Kontrolle an einen Mikro-T-Stecker gelötet. Dieser wurde, nachdem alle Elektroden verlötet waren, mit Dentalzement in das Kopfimplantat einzementiert.

Insgesamt wurden Elektroden in visuellen, parietalen und fronto-zentralen Arealen durch zwei oder drei Kraneotomien implantiert (Abb. 11).

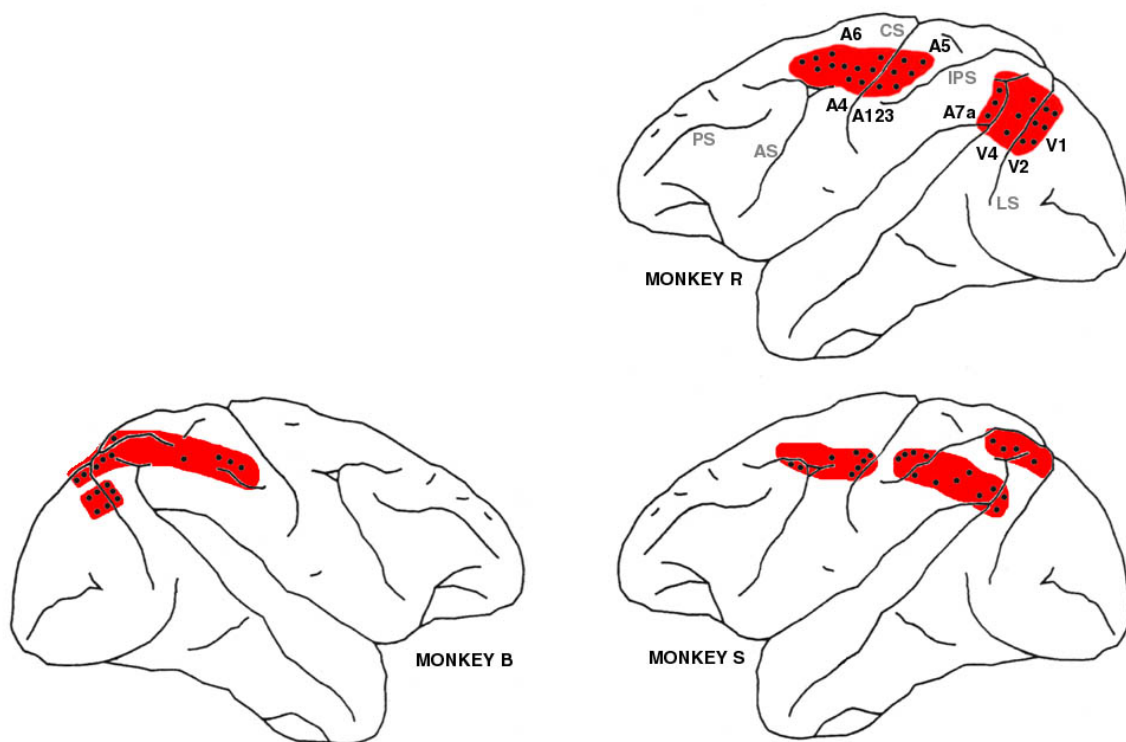


Abb. 11 Implantationsstellen der drei Affen (postmortem Rekonstruktion).

2.4. Visuelle Stimulation, Manipulandum und Verhaltenskontrolle

Das Manipulandum bestand aus einem elektrischen Schiebewiderstand mit einer Länge von 42 cm, einem Paar Federn, die den Hebel in der mittleren, neutralen Position hielten und einem Ladungs-Spannungs-Konverter. Die Längen-Kraft Charakteristik der Federn war im benutzten Bereich linear. Das konvertierte Signal wurde über einen Analog/Digital Wandler (DAS 1601) an den Stimulations- und an den Aufnahme-PC weitergegeben.

Die X und Z- Signale des Augenspulensystems, welche sich durch unterschiedliche Frequenzen des Magnetfeldes differenzierten (45 und 70 kHz), wurden über den gleichen Analog/Digital Wandler zum Stimulations- und zum Aufnahme-PC geleitet.

Die visuellen Stimuli wurden auf einem, mit 1,6 mm dicken Zinkblech abgeschirmten, 21 Zoll RGB Monitor (Bildwiederholungsrate 100Hz) präsentiert. Der Abstand zum Affen betrug in etwa 57 cm. Bei dieser Entfernung zum Monitor entsprach ein Zentimeter auf dem Monitor einem Grad Sehwinkel. Das selbst programmierte C-Programm lief auf einem 60 Mhz Intel Pentium PC unter DOS (Watcom compiler, DOS extender) mit einer Elsa Winner

2000 ProX Grafikkarte. Die Stimuli waren kreisrunde sinusoidale schwarz-weiße Balkenmuster (Abb. 9), die im Moment ihres Erscheinens anfangen zu driften. Dabei blieben sie im Raum stationär, so dass der Eindruck entstand, man betrachte ein sich bewegendes Muster durch eine Appertur hindurch. Die Stimuli waren $2 - 4^\circ$ Sehwinkel groß und in $7 - 8^\circ$ Sehwinkel parafoveal platziert. Die Muster konnten in zwei unterschiedlichen Geschwindigkeiten (1 oder 2 Zyklen/Sekunde) in zwei unterschiedliche Richtungen (oben, unten) laufen. Die schnellen Bewegungen kodierten für die jeweils extremen Positionen (4 cm von der neutralen Position entfernt) und die langsamen Bewegungen für die erste Hebelstellung (2 cm von der neutralen Position entfernt). Die Bewegungsrichtung nach oben kodierte für eine Hebelposition, die anterior der neutralen Position lag; eine Bewegungsrichtung nach unten für eine Hebelposition, die posterior der neutralen Position lag. Ein stationäres Muster instruierte den Affen, den Hebel in die neutrale Position zu bringen.

Ein Durchgang begann mit dem Erscheinen des Fixationspunktes in der Mitte des Monitors. Wenn der Affe diesen Punkt in einem Toleranzfenster von $2 \times 2^\circ$ Sehwinkel fixierte, erschien nach einem konstanten Intervall von 200 ms oder 1000 ms der erste Stimulus. Nachdem der Affe den Hebel in die entsprechende Position, die der Stimulus instruierte, gebracht hatte und den Hebel in einem Toleranzfenster von $\pm 10\%$ für 200ms hielt, wechselte die Bewegungsgeschwindigkeit und/oder die -richtung und instruierte den Affen, den Hebel in die nächste angrenzende Position zu bringen. Nach vier richtigen Hebelantworten war ein Durchgang beendet und der Affe erhielt eine Belohnung in Form einer kleinen Menge Wasser.

Zwei der drei Affen wurden auf eine zusätzliche Aufgabe trainiert, bei der ein Stimulus und ein Distraktor präsentiert wurden. Welche der beiden Muster der verhaltensrelevante Stimulus war, wurde dem Affen durch die Farbe des Fixationspunktes mitgeteilt (Abb. 10).

2.5. Ableitetechniken und Filtern

Die Elektroden bestanden aus zwei Teflon beschichteten Platin-Iridium Mikrodrähten mit elektrochemisch geätzten Spitzen. Eine der beiden Spitzen ragte in etwa $300 - 400 \mu\text{m}$ und die andere zwischen 1600 und $1800 \mu\text{m}$ aus der Polyethylenummantelung heraus (Abb. 12). Während den Ableitsitzungen saßen die Affen in einer abgeschirmten und geerdeten Kammer (Faraday Käfig). Die abgeleiteten Signale wurden durch einzeln abgeschirmte Kabel zum 40 cm entfernten Vorverstärker (Elektronik Werkstatt MPI Frankfurt) geleitet. Nach dem die Signale jeder einzelnen bipolaren Elektrode differenziell gefiltert worden waren, wurden

sie, um für die Kabelkapazität zu kompensieren, durch einen Leitungstreiber (Elektronik Werkstatt MPI Frankfurt) zu den Hauptverstärkern (Tectronix, USA) geleitet. Dort wurden sie für die Feldpotentiale zwischen 5 und 150 Hz (3dB/Oktave) gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 1 kHz digitalisiert (1401 plus 32 Kanal Version, CED United Kingdom).

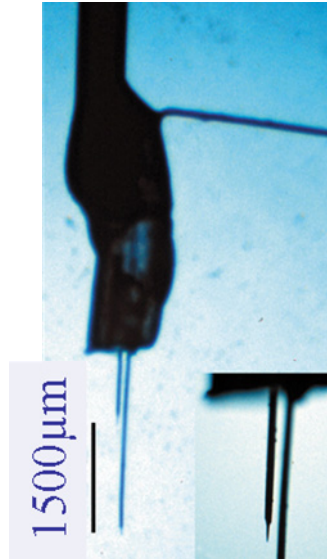


Abb. 12 Beispiel einer nicht benutzten (da sie zu lang war) Mikroelektrode mit zwei Kontakten, einem Kürzeren in etwa 500 μm Tiefe und einem Längeren in etwa 2000 μm Tiefe. Die Spitze der teflonbeschichteten Elektrode wurde durch Ätzen geschärft.

2.6. Analyse der transkortikalen Feldpotentiale

Für die Analyse der Feldpotentiale wurden nur Durchgänge verwendet, in denen alle vier Bewegungen korrekt ausgeführt wurden. Zudem wurden alle Durchgänge aus der Analyse herausgenommen, die offensichtliche Artefakte enthielten. Die zeitliche Struktur der Aufgabe, d.h. die Dauer eines Durchgangs, wann der Hebel die korrekte Position erreichte und sich die Stimuli änderten usw., hing einzig und alleine von dem Verhalten des Affen ab. Je weiter der analysierte Zeitraum vom Erscheinen des ersten visuellen Stimulus entfernt war, desto mehr ergaben sich Probleme hinsichtlich der Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Durchgängen. Aus diesem Grunde wurde für die folgenden Analysen nur der Zeitraum von 100 ms vor dem ersten visuellen Stimulus bis maximal 512 ms nach dem ersten visuellen Stimulus herangezogen. Da die Reaktionszeiten der Affen auf den ersten Stimulus länger als 512 ms waren (s. Ergebnisse), gab es in diesem Zeitraum auch noch keine motorische Antwort, so dass das Signal nicht durch Bewegungsartefakte gestört wurde.

2.6.1. Die Fouriertransformation

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in großem Maße mit der spektralen Zusammensetzung der transkortikalen Feldpotentiale (TFP). Um diese analytisch zu erfassen, wurde die sog. schnelle Fourier Transformation (FFT, Fast Fourier Transformation) angewendet. Dieser von James Cooley und John W. Tukey (Cooley and Tukey 1965) weiterentwickelte Algorithmus basiert auf der, 1822 von Jean Baptiste Joseph Fourier entwickelten, Fouriertransformation (Fourier 1822).

Diese Integraltransformation ordnet einer beliebigen Funktion ihre Fourier-Transformierte zu. Die Fourieranalyse basiert auf der Annahme, dass jedes beliebige Signal in eine Kombination aus Sinus oder Kosinuswellen unterschiedlicher Frequenz, Amplitude und Phase zerlegt werden kann. Wendet man nun eine FFT auf ein gegebenes Signal an, so erhält man die Amplitudenwerte der einzelnen Frequenzkomponenten.

Ein intrinsischer Nachteil dieser Analyse ist, dass jede Information über die zeitlichen Änderungen des Signals verloren geht. Um Änderungen im Zeitverlauf zu ermitteln, muss das vorhandene Signal in kleine überlappende Teilabschnitte aufgeteilt werden. Diese werden einzeln fouriertransformiert. Betrachtet man die Spektren der einzelnen Teilabschnitte hintereinander, so ergibt sich daraus die Änderung der spektralen Zusammensetzung über die Zeit. Eine so durchgeführte Fouriertransformation wird stFFT (short term fast fourier transformation) genannt. Jedoch sinkt die Frequenzauflösung, je kleiner die analysierten Teilabschnitte sind, da die Frequenzauflösung größer wird, je mehr Datenpunkte in die FFT einfließen. Verlängert man die einzelnen Datenstücke, so steigt zwar die Frequenzauflösung, jedoch sinkt die zeitliche Auflösung. Dieses Problem ergibt sich aus der mathematischen Berechnung der FFT und ist in der Physik als Heisenberg'sche Unschärferelation bekannt.

Durch die Zerlegung des Signals in einzelne endliche Teilabschnitte gewinnt der sog. spektrale Leck - Effekt an Bedeutung. Hierbei tritt Energie aus dem originalen Spektrum des Signals in andere Frequenzbereiche über. Grundlage dieses Effektes ist die mathematische Annahme der FFT, dass es sich um ein stationäres Signal handelt, welches sich in der vorliegenden Form unendlich wiederholt. Entspricht nun die Signalabschnittslänge nicht der Periodendauer der im Signal enthaltenen Frequenzen oder deren ganzzahligen Vielfachen, so gibt es „Sprünge“ im Signal, wenn man das Signalfenster immer wieder hintereinander anlegt. Diese Sprünge führen dann zum sog. Leck-Effekt (Abb. 14). Dieses Problem tritt nicht auf, wenn die Länge des Signals den enthaltenen Frequenzen entspricht (Abb. 13). Dies ist jedoch bei einem neuronalen Signal, welches viele verschiedene Frequenzen enthält, nicht möglich.

In einer stFFT ist dieser Effekt besonders stark, da der Übertritt von Energie in andere Frequenzbereiche pro Datenfenster entsteht, so wird bei der Benutzung von vielen Fenstern dieser Effekt auf die Gesamtanalyse amplifiziert. Eine Möglichkeit, dieses Problem abzuschwächen, ist die Benutzung sog. Fensterfunktionen. Hierbei wird jeder Signalteilabschnitt des Signals mit einer bestimmten Fensterfunktion, welche die Signalstärke an den Rändern des Signals reduziert, multipliziert. Diese vermindert die Amplitude der möglichen „Sprünge“, was wiederum eine Reduktion des spektralen Lecks zur Folge hat. Jedoch heben diese Fenster den spektrale Leck niemals völlig auf. Zudem verringern sie die Gesamtenergie im Signal. Die unterschiedlichen Fensterfunktionen weisen verschiedene Optimumkriterien (Abb. 15, Abb. 16, Abb. 17, Abb. 18, Abb. 19, Abb. 20) auf und müssen, basierend auf den Anforderungen der Fragestellung, passend für das jeweilige Signal und die jeweilige Analyse gewählt werden. Im Folgenden werden kurz die gebräuchlichsten Fensterfunktionen und ihre Auswirkung auf den spektralen Leck dargestellt.

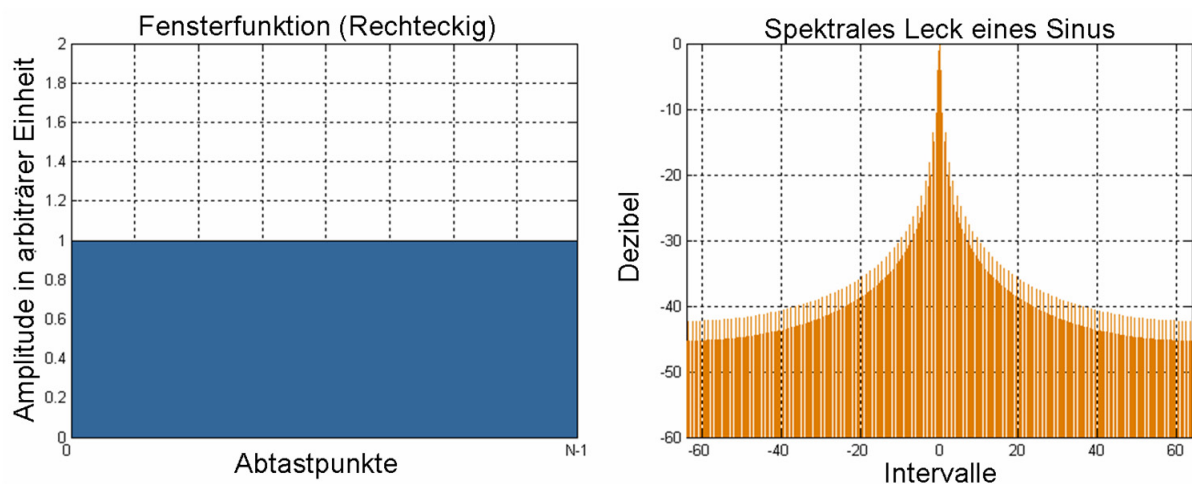


Abb. 13 Links: Rechtecksfensterfunktion mit der ein Signalabschnitt multipliziert wird, wenn keine spezielle Fensterfunktion gewählt wird. Rechts: Resultierender Leck-Effekt dieses Fensters (Wikipedia).

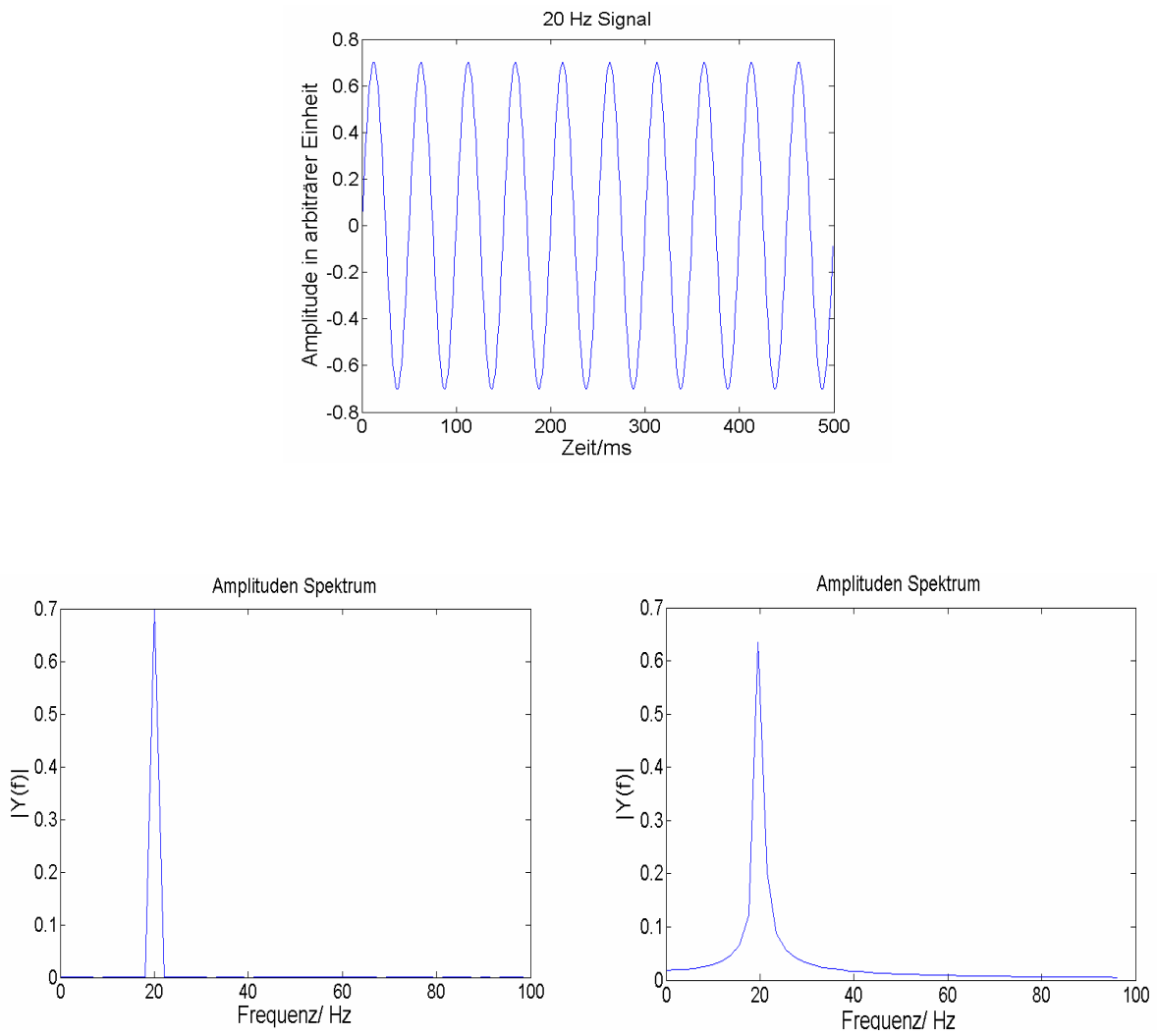


Abb. 14 Oben: Ein 20 Hz Signal, mit einer Abtastrate von 1 kHz digitalisiert und einer Länge von 500 ms. Unter links: FFT Spektrum des 20 Hz Signals mit einer Analysefensterlänge von 500 ms. Unten rechts: FFT Spektrum des 20 Hz Signals mit einer Analysefensterlänge von 512 ms. Deutlich ist der spektrale Leck zu erkennen, wenn die Analysefensterlänge nicht dem vielfachen der Frequenz entspricht.

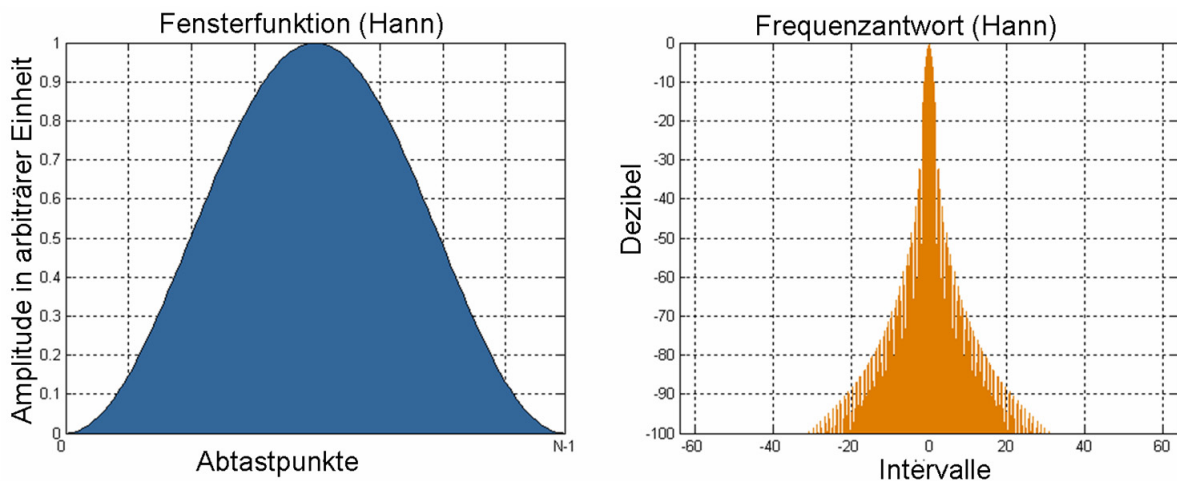


Abb. 15 Links: Von Hann Fenster; Rechts: Resultierender Leck-Effekt dieser Funktion (Wikipedia). Minimierung der Anzahl der Nebenmaxima zusammen mit der Minimierung der Breite des zentralen Maximums.

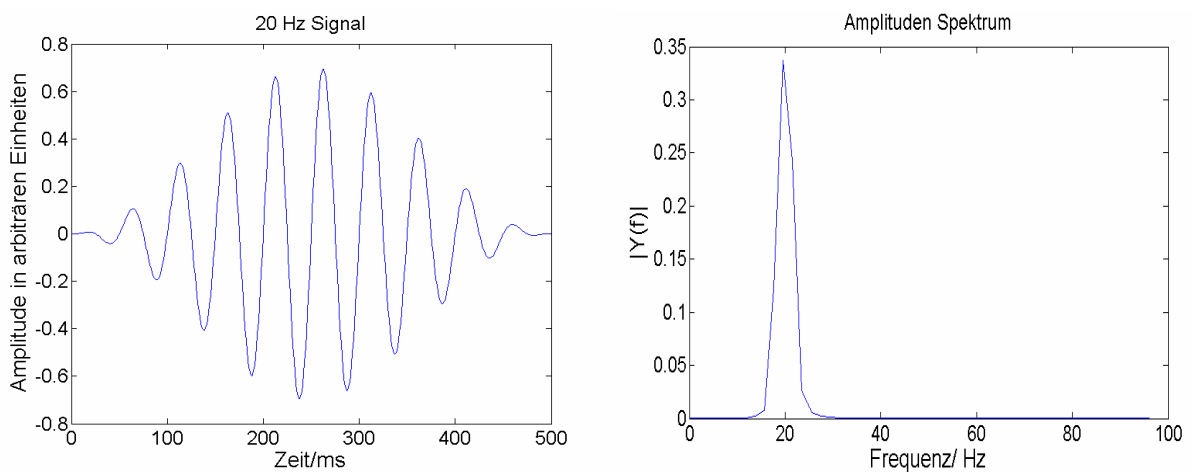


Abb. 16 Links: 20 Hz Signal multipliziert mit dem Von-Hann Fenster. Rechts: Resultierendes Amplitudenspektrum nach einer FFT mit 512 ms Analyselänge. Im Vergleich mit Abb.9 erkennt man, dass der spektrale Leck nicht so groß ist, jedoch ist die Gesamtamplitude sehr viel geringer.

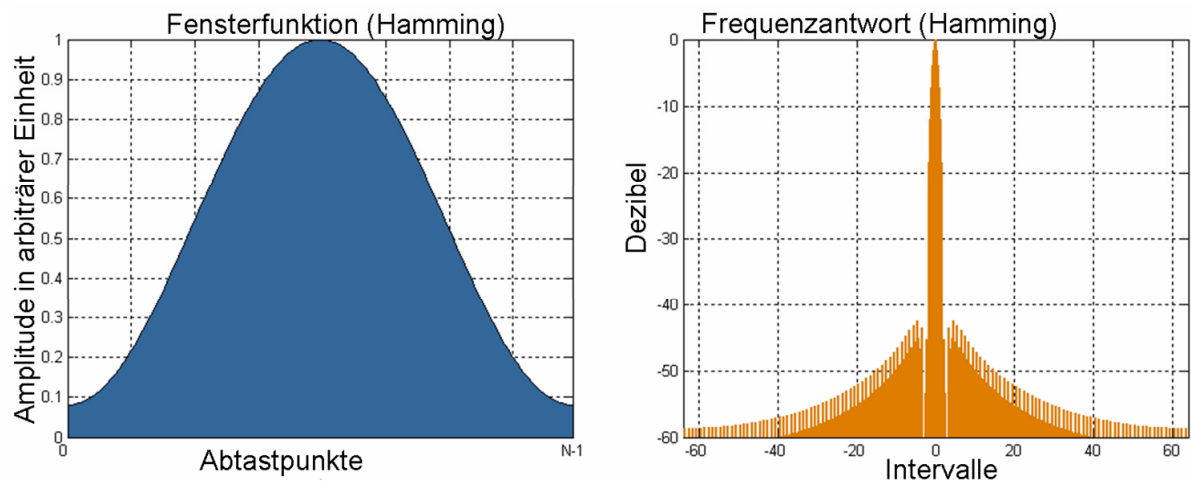


Abb. 17 Links: Hamming Fenster; Rechts: Resultierender Leck-Effekt dieser Funktion (Wikipedia). Minimierung der Breite des zentralen Maximums zusammen mit stark gedämpften Nebenmaxima.

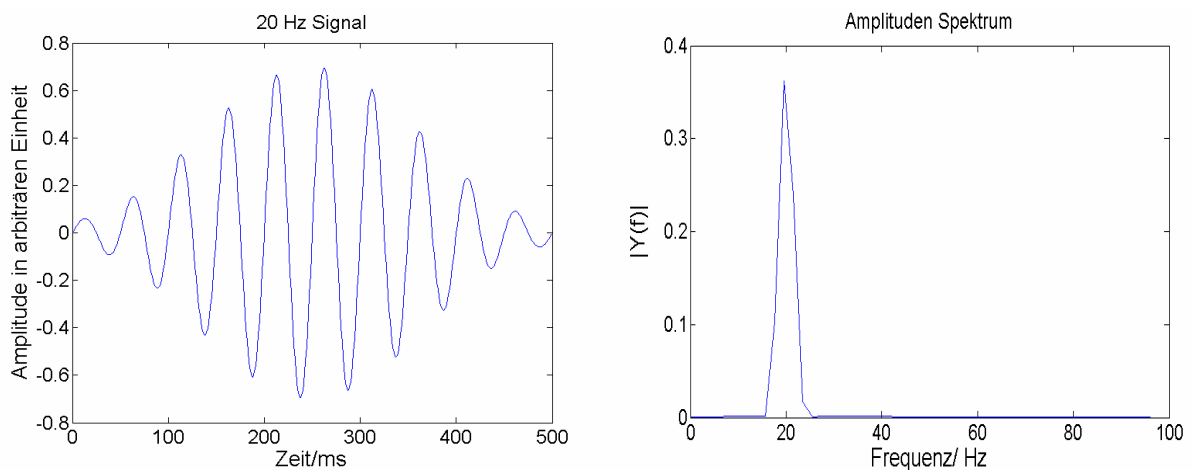


Abb. 18 Links: 20 Hz Signal multipliziert mit dem Hamming Fenster. Rechts:: Amplitudenspektrum des Signals. Im Vergleich mit dem von-Hann Fenster erkennt man, dass der spektrale Leck etwas kleiner ist und auch die Energie bei 20 Hz etwas mehr konzentriert ist. Maximiertes Verhältnis der Hauptkeulenergie zur Seitenkeulenergie

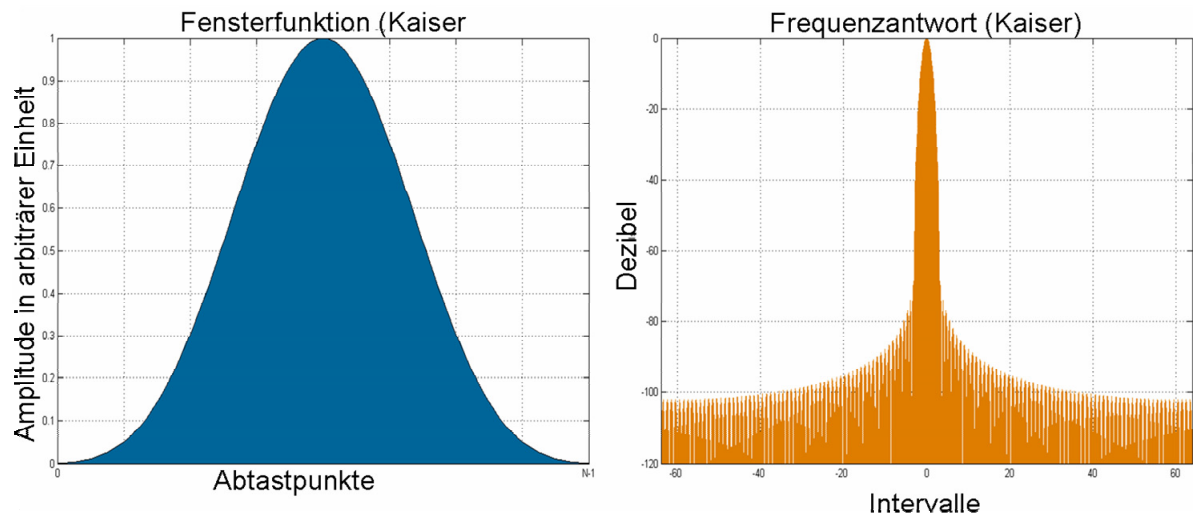


Abb. 19 Links: Kaiser Fenster; Rechts: Resultierender Leck-Effekt dieser Funktion (Wikipedia). Maximiertes Verhältnis der Energie des zentralen Maximums zu der Energie der Nebenmaxima.

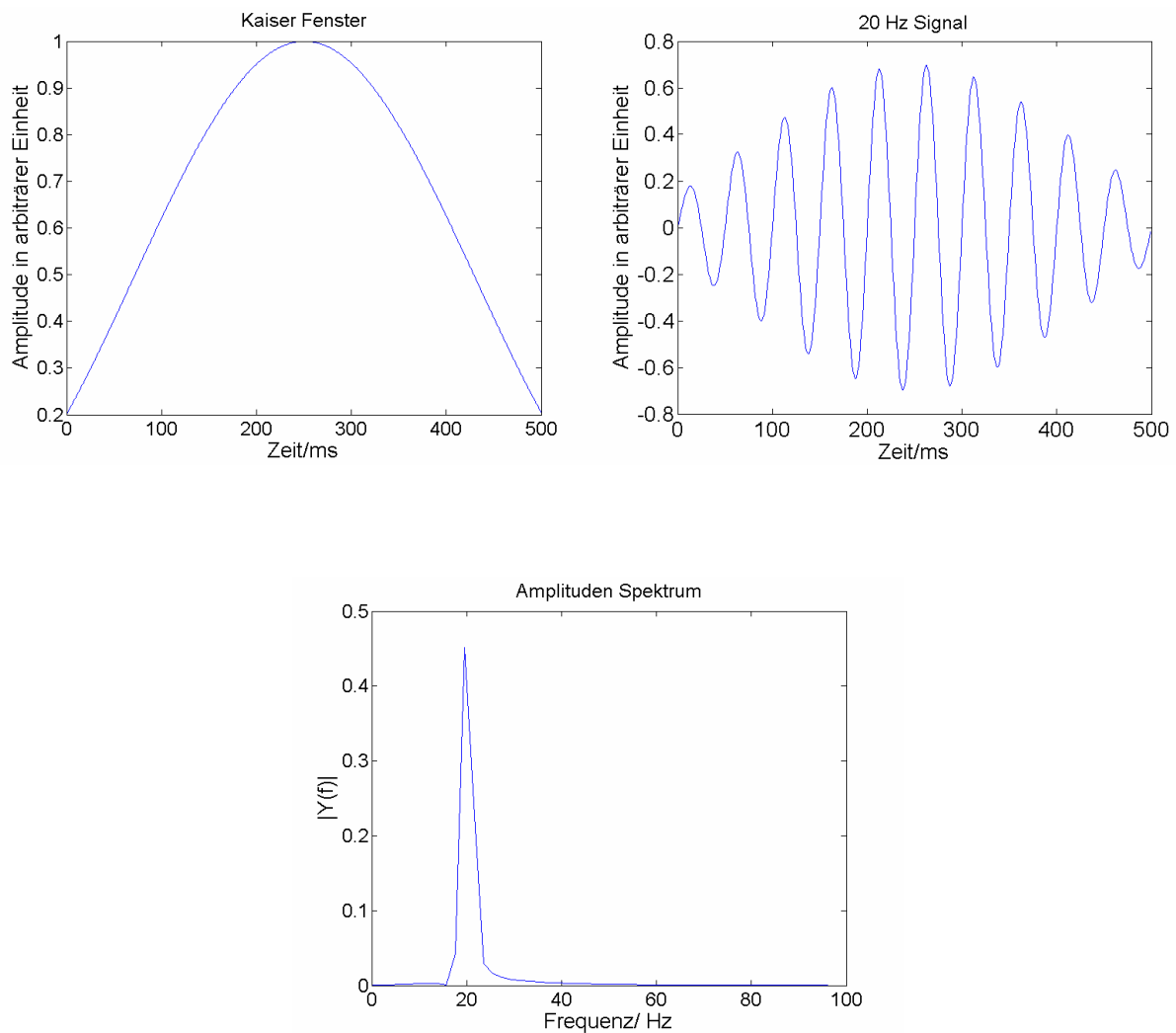


Abb. 20 Oben links: Kaiser-Fenster mit einem Beta Parameter von drei. Dieser Parameter kontrolliert die Form des Fensters und hat direkten Einfluss auf die Gesamtenergie des Signals und den spektralen Leck; Oben rechts: 20 Hz Signal mit dem Kaiser-Fenster multipliziert; Amplitudenspektrum des Signals. Man erkennt im Gegensatz zu den anderen beiden Fenstern einen etwas stärkeren Leck-Effekt in Richtung der höheren Frequenzen, jedoch ist die Energie in der Hauptfrequenz größer.

Bei den in dieser Arbeit angewandten Analysen wurden Kaiserfenster mit einem Beta-Parameter von drei verwendet, um möglichst viel Gesamtenergie im zentralen Maximum zu erhalten. Zwar wird dadurch die Energie über einen größeren Frequenzbereich verschmiert, jedoch ist das Verhältnis zwischen der Energie im zentralen Maximum und der verschmierten Energie groß und somit für die Bearbeitung Fragestellung geeignet.

2.6.2. Induzierte und evozierte Aktivität

Zur getrennten analytischen Erfassung induzierter und evozierter Aktivität wurden verschiedene Ansätze gewählt. Um induzierte Aktivität, also jene ohne ein festes Phasen- und Latenzverhältnis zu einem Stimulus, zu erfassen, wurden alle Analysen auf die einzelnen Durchgänge angewendet (Abb. 21). Erst danach wurden die Ergebnisse ggf. gemittelt. Um die evozierte Aktivität, also solche die ein festes Phasen- und Latenzverhältnis zum Stimulus hat, analytisch zugänglich zu machen, wurden zwei Methoden angewandt:

Der klassische Ansatz, bei dem die einzelnen Durchgänge in der Zeitdomäne gemittelt wurden (Abb. 21). Als Ansatzpunkt diente hier jeweils das Auftreten des Stimulus. Dieses gemittelte Signal, das sog. ERP (Event related potential, Ereignis bezogenes Potential), wurde dann den weiteren Analyseschritten unterzogen.

Zudem eine neuartige, in dieser Arbeit entwickelte, Methode um evozierte Aktivität aus dem Signal auf dem einzelnen Durchgang zu isolieren. Diese Methode separiert die evozierte Aktivität im Einzeldurchgang von der nicht evozierten Aktivität und macht somit die sog. STER (Single trial evoked response, Evozierte Antwort des Einzeldurchgangs) sichtbar und für Analysen zugänglich.

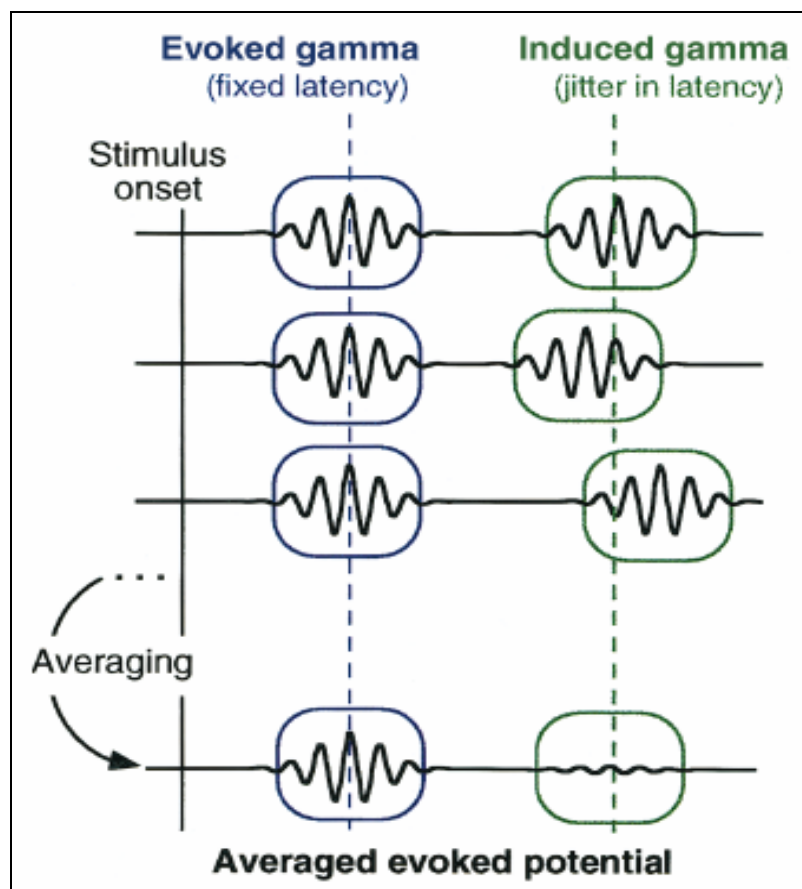


Abb. 21 Schematische Darstellung evozierter und induzierter Aktivität. Die evozierten Antworten (blauer Kasten) sind durch gleiche Latenz und gleiches Phasenverhältnis zum Stimulus über die Einzeldurchgänge charakterisiert. Dadurch überlebt diese Art der Antwort das Mittelungsverfahren und kann auf diese Weise analysiert werden. Der induzierten Antwort jedoch fehlen die fixe Latenz und das Phasenverhältnis über die Einzeldurchgänge, so dass sich diese Art der Aktivität heraus mittelt (aus (Tallon-Baudry and Bertrand 1999)).

2.6.3. Die Single Trial Evoked Response (STER)

Das Prinzip der STER basiert auf der Annahme, dass evozierte Aktivität in jedem Durchgang mit ungefähr gleicher Latenz und Phase relativ zum Zeitpunkt des Erscheinens eines Reizes auftritt. Diese Aktivität wird entweder zu der bestehenden Aktivität, welche eine mehr oder weniger zufällige Verteilung der Phasen aufweist, addiert, oder es kommt zu einer Phasenwinkelreinitialisierung. Bei dieser wird der Phasenwinkel einer schon bestehenden Oszillation, die über die Trials gesehen eine zufällige Verteilung der Phasenwinkel aufweist, auf den gleichen Wert verschoben, bzw. die Oszillation mit einem immer gleichen Phasenwinkel reinitialisiert.

Betrachtet man die Phasenverteilung in einem Zeitfrequenzintervall, in dem es zu solch einer Phasenneustrukturierung oder Signaladdition gekommen ist, über viele Durchgänge hinweg, so müsste die Verteilung unimodal sein (Abb. 23), also eine Konzentration der Phasenwinkel um einen bestimmten Wert herum vorliegen. Das Zentrum der unimodalen Verteilung sollte dann dem Phasenwinkel der evozierten Aktivität entsprechen. Falles es zu keiner Konzentration der Phasen um einen bestimmten Wert herum gekommen ist, ist die Verteilung uniform (Abb. 22). Dabei muss beachtet werden, dass die Genauigkeit, mit der der Phasenwinkel bestimmt werden kann, vom SRV abhängt. Wird das SRV größer, bewirkt dies eine schmalere Verteilung der Phasenwinkel über die Durchgänge hinweg; wird es kleiner, so wird die Verteilung breiter. Liegt hingegen in einem Frequenzbereich gar keine oszillatorische Aktivität vor, so zeigt sich in diesem Frequenzband eine zufällige, uniforme Verteilung der Phasenwerte.

Nachdem ein Zeit-/Frequenzintervall bestimmt wurde, in dem eine unimodale Verteilung vorliegt (Reighley Test, $p < 0.05$), kann nun in jedem Einzeldurchgang getestet werden, ob der Phasewinkel dieses Zeit-/Frequenzintervalls des respektiven Durchgangs im zentralen Maximum der Verteilung liegt. Ist dies der Fall, kann dieser Anteil des Einzeldurchgangssignals als evoziert angenommen werden. Ist dies nicht der Fall, muss diese Annahme verworfen werden.

Um die Phasen- und Amplitudenwerte der Frequenzen in den einzelnen Durchgänge zu erhalten, wurde eine stFFT durchgeführt. Als Fensterfunktion wurde ein 128 ms langes Kaiserfenster benutzt. Aus dem Ergebnis der FFT wurde für jedes Zeit-/Frequenzintervall der Phasenwert bestimmt. Aus den Phasenwerten eines Zeit-/Frequenzintervalls wurde über alle Durchgänge die Verteilung erstellt. Mit Hilfe des Rayleightest ($p < 0,05$) wurde ermittelt, ob eine unimodale Verteilung vorlag. Ergab der Test, dass die Verteilung nicht unimodal war, so wurde in allen Durchgängen die Amplitude der Aktivität in dem entsprechenden Zeit-/Frequenzintervall auf null reduziert. Lag dahingegen eine unimodale Verteilung vor, so wurde nun in jedem einzelnen Durchgang geprüft, ob der Phasenwinkel in dem entsprechenden Zeit-/Frequenzintervall dem Maximum der Verteilung ($\pm 9^\circ$) entsprach. War dies nicht der Fall, so wurde in dem Durchgang die Amplitude in diesem Zeit-/Frequenzintervalls auf null reduziert. Entsprach der Phasenwert jedoch dem Maximum, so wurde die Amplitude unverändert übernommen. Nachdem diese Prozedur für alle Durchgänge und alle Zeit-/Frequenzintervalle durchgeführt wurde, erhielt man eine Zeit-/Frequenzrepräsentation derjenigen Signalanteile, die über die Durchgänge einen stabilen ($\pm 9^\circ$) Phasenwert aufwiesen und demnach *per definitionem* evoziert waren. Anschließend wurde

mit einer inversen FFT diese Repräsentation jedes einzelnen Durchgangs wieder in eine Zeitreihe überführt. Dabei wurden jeweils 128 Datenpunkte zusammengefasst und einer inversen FFT unterzogen. Zur Korrektur der Fensterfunktion wurde das Ergebnis dann mit dem Kehrwert des Kaiserfensters multipliziert. Nachdem diese Rücktransformation für alle Datenabschnitte durchgeführt war, wurden die resultierenden Zeitreihen überlappend gemittelt. Schlussendlich erhielt man durch diese Vorgehensweise eine Zeitreihe für jeden einzelnen Durchgang, die ausschließlich Signalanteile enthielt, die als evoziert angenommen werden konnten (Abb. 24). Diese einzelnen Zeitreihen wurden anschließend mit den gleichen Analysen untersucht, die auch für induzierte Aktivität benutzt wurden und ließen demnach einen sehr guten Vergleich zwischen induzierter und evozierter Aktivität zu.

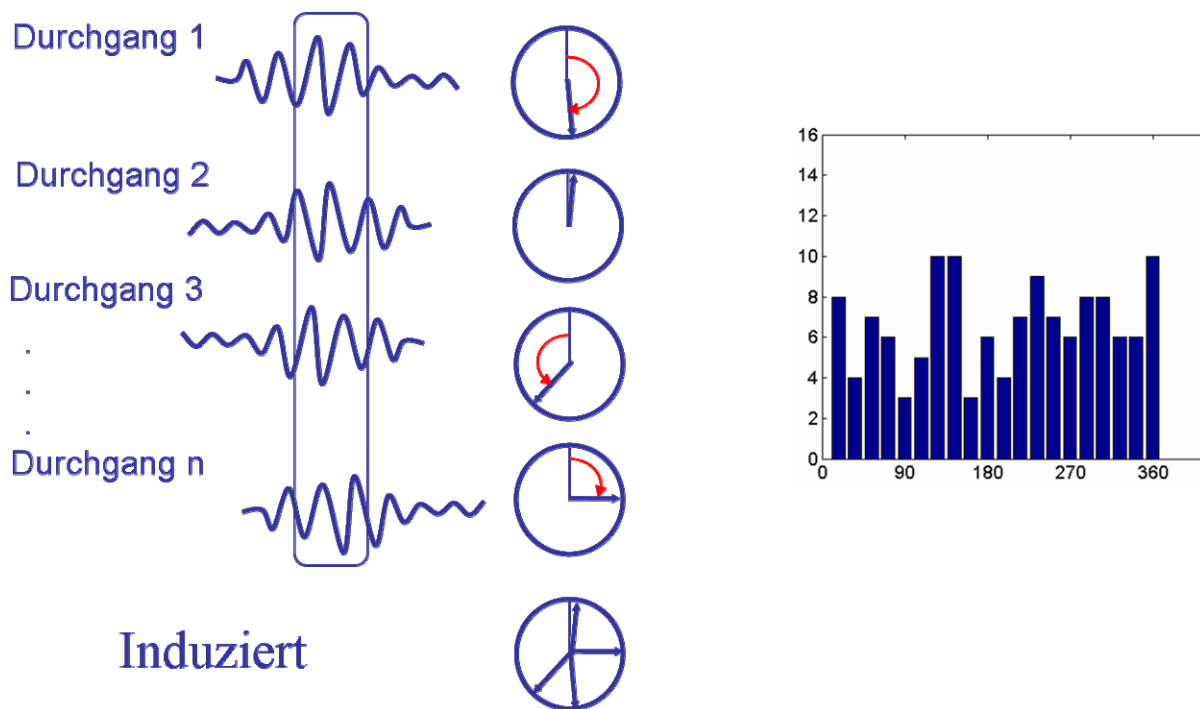


Abb. 22 Schematische Darstellung der Phasenmessung und der Verteilung der Phasenwerte über die Einzeldurchgänge induzierter Aktivität. Man erkennt, dass sich in jedem Durchgang die Phase der oszillatorischen Antwort geändert hat. Somit erhält man keine unimodale Verteilung der Phasenwerte über die Durchgänge.

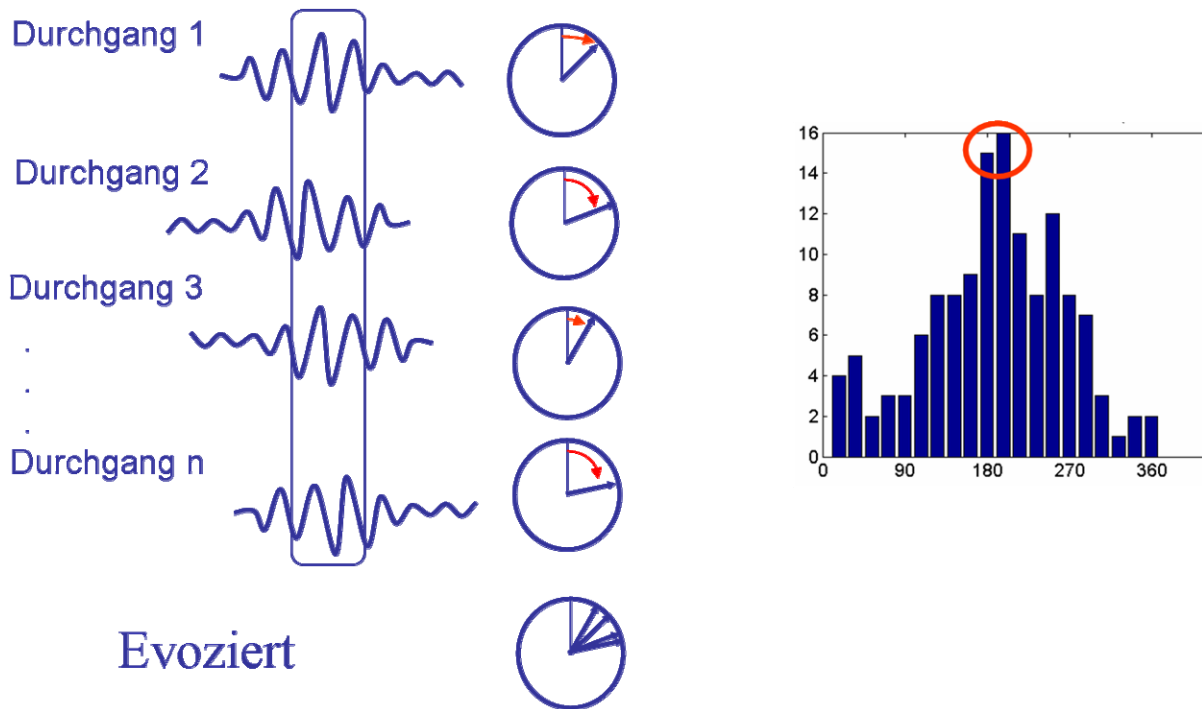


Abb. 23 Schematische Darstellung der Phasenmessung und der Verteilung der Phasenwerte über die Einzeldurchgänge evozierter Aktivität. Man erkennt, dass sich die Phasenwerte der oszillatorischen Antwort in den einzelnen Durchgängen sehr stark ähneln. Daraus resultiert eine unimodale Verteilung der Phasenwerte über die Durchgänge.

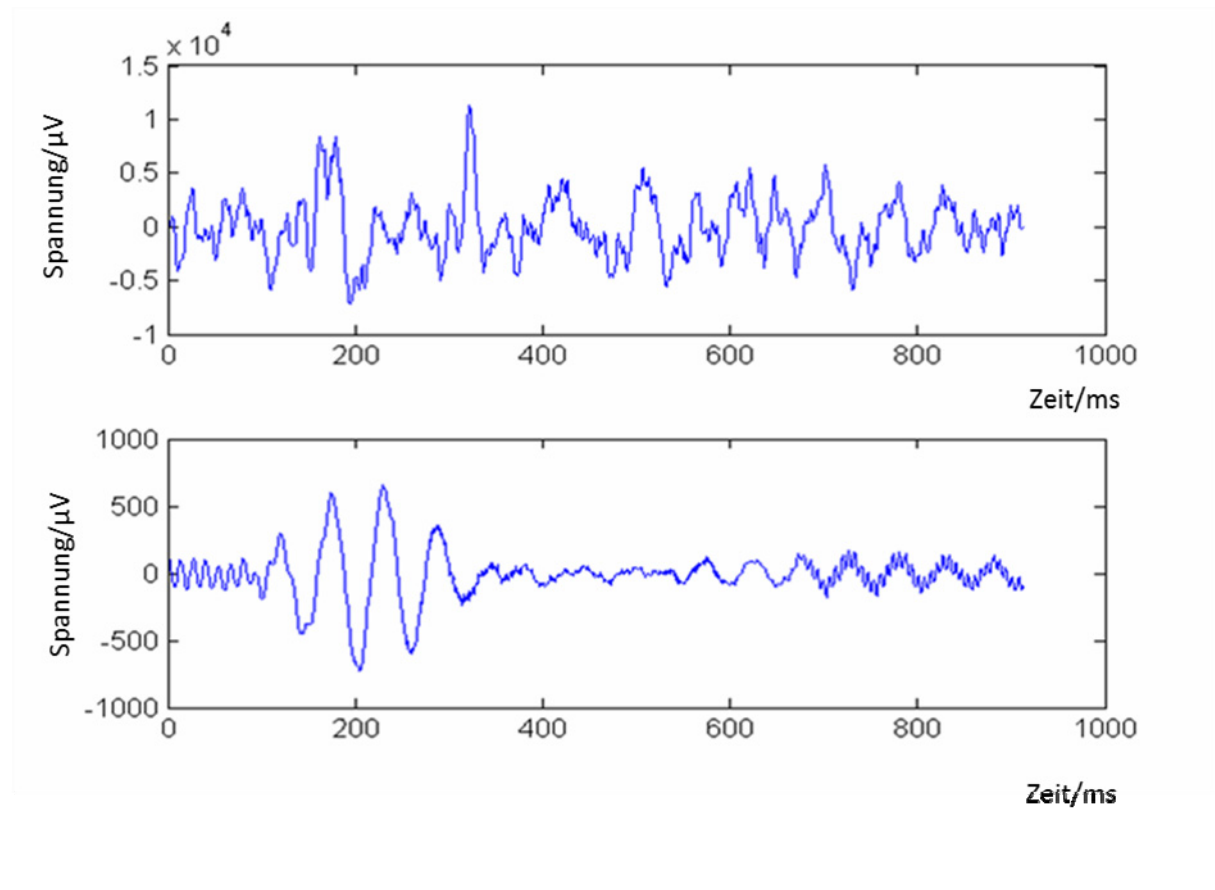


Abb. 24 Oben: Einzeldurchgang eines in Area V4 abgeleiteten TFP; Unten: Aus diesem Einzeldurchgang extrahierte STER.

2.6.4. Signifikante Oszillationen

Um festzustellen, ob eine signifikante oszillatorische Stimulusantwort vorlag oder nicht, wurden die Signale, Einzeldurchgänge, STER und ERPs in 15 Hz breiten, 5 Hz überlappenden Bändern digital Bandpass gefiltert. Die Butterworthfilter (10 dB Attenuierung) wurden mit der "Signal Processing Toolbox" in MatLab erstellt und auf die Signale angewendet. Zur Korrektur der starken Veränderungen der Phasenwinkel, die beim Filtern auftreten wurden die Signale einmal vorwärts und einmal rückwärts gefiltert. Nach dem Filtern wurde der Amplitudenmittelwert sowie die Standardabweichung der letzten 100 ms vor dem Stimulusbeginn ermittelt. Dieser Mittelwert plus/minus die dreifache Standardabweichung markierte die Grenze, die eine Amplitudenschwankung überschreiten musste, um als signifikante Amplitudenveränderung registriert zu werden. Wenn eine solche Überschreitung detektiert wurde, wurde geprüft, ob in einem Zeitintervall von vier kompletten Zyklen des Mittelwertes des jeweiligen Frequenzbands mindestens dreimal der Grenzwert überschritten wurde (Abb. 25). Wenn dieses Kriterium erfüllt war, wurde, um falsch positive Ergebnisse durch Filterartefakte zu vermeiden, getestet, ob nach einer stFFT im gleichen Zeit-

und Frequenzbereich ebenfalls signifikante Aktivität, die auch mit einem drei Sigma Kriterium bestimmt wurde, festgestellt werden konnte. Erst wenn alle diese Kriterien erfüllt waren, wurde die Oszillation als signifikante Stimulusantwort in die Analyse aufgenommen.

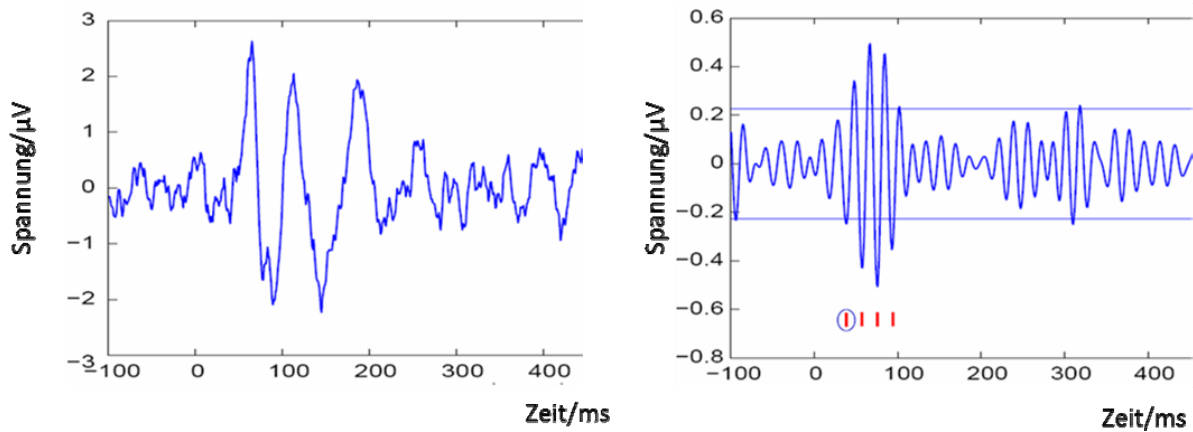


Abb. 25 Links: ERP abgeleitet aus dem Areal V1. Rechts: Zwischen 50 und 65 Hz gefiltertes Signal. Die beiden Linien markieren die obere und die untere Amplitudenschwelle. Die roten Striche markieren Zeitpunkte, an denen das Signal über- bzw. unterschwellig wurde. Da es vier Mal hintereinander zu einer Übertretung des Schwellenwertes kam, wurde die erste Übertretung als Latenz dieser Oszillation angegeben.

2.6.5. Die Latenzmessung

Um die Latenz einer Oszillation zu bestimmen, wurde der Zeitpunkt des ersten Überschreitens des Grenzwertes einer signifikanten oszillatorischen Antwort bestimmt (Abb. 25). Dieser Wert ergab die absolute Latenz einer Elektrode eines Areals. Um die durchschnittliche absolute Latenz eines Areals zu bestimmen, wurden alle Elektroden des Areals aller Affen und Versuchstage gemittelt. Da die absolute Latenz nicht unbedingt ein guter Indikator für die Reihenfolge der Aktivierung ist (siehe Resultate), wurde ein relatives Rangsystem eingeführt. Dabei wurde jeder Elektrode entsprechend ihres Aktivierungszeitpunktes relativ zu den anderen Elektroden ein Rang zugewiesen. Die erste Elektrode, die aktiv war, erhielt Rang eins, die zweite Rang zwei usw. Zur Bestimmung des durchschnittlichen Aktivierungszeitpunktes eines Areals wurden die Ränge aller Elektroden eines Areals gemittelt. Abschließend wurde über alle Ableitungen und Affen gemittelt. Dieses Rangsystem ermöglichte eine Bewertung der Aktivierungsreihenfolge, unabhängig von schwankenden absoluten Latenzen.

Da dieses System der Latenzbestimmung auf dem Überschreiten eines Grenzwertes beruhte, welcher durch die Aktivität in den 100 ms vor Stimulusbeginn bestimmt wurde, war diese Grenze von Störsignalen und Hintergrundaktivität beeinflussbar. Befand sich ein starkes Störsignal oder starke Hintergrundaktivität im Signal, so verschob sich der Grenzwert, den eine Oszillation erreichen musste, um als solche detektiert zu werden, nach oben. Da sich Oszillationen meist erst einschwingen, also mit jedem Zyklus an Amplitude gewinnen, führt ein Verschieben des Grenzwertes nach oben zu einem späteren Überschreiten. Da die Latenzbestimmung auf dem Zeitpunkt des ersten Überschreitens des Grenzwertes beruhte, beeinflusste demnach das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SRV) maßgeblich die Latenzen. Um auszuschließen, dass die beobachteten Aktivierungsreihenfolgen nicht durch Veränderungen in diesem Verhältnis zu erklären waren, wurde ein Maß entwickelt, welches dieses Verhältnis beschreibt. Es wurde das Amplitudenverhältnis zwischen dem Schwellenwert und dem absoluten Maximum der detektierten oszillatorischen Spindel berechnet. Ein lokales Maximum der Spindel wurde als absolutes Maximum definiert, wenn es von drei weiteren lokalen Maxima gefolgt wurde, die jeweils kleiner als das vorhergehende Maximum waren. Somit ergab sich ein Wert für jede signifikante Oszillation, der das SRV ausdrückte. Anschließend wurde die Korrelation zwischen der Aktivierungsreihenfolge und den entsprechenden Verhältnissen berechnet. Zeigte sich keine oder eine positive Korrelation (je höher das SRV, desto länger die Latenz), konnte davon ausgegangen werden, dass die beobachtete Aktivierungssequenz nicht durch eine Veränderung des SRV stammen konnte. Trat jedoch eine signifikante negative Korrelation auf (je niedriger das SRV, desto länger die Latenz), so musste davon ausgegangen werden, dass die Aktivierungssequenz möglicherweise durch eine Änderung dieses Verhältnisses zu Stande kam.

Ein weiterer Faktor, der die Latenzmessung beeinflusste, war die Geschwindigkeit, mit der sich eine Oszillation entwickelte. Eine Oszillation, die sich langsam einschwang und viele Zyklen brauchte, bis sie die Amplitude erreichte, die den Grenzwert überschritt, wies eine längere Latenz auf, als eine Oszillation mit einer sehr schnellen Dynamik. Um auszuschließen, dass der beobachtete Latenzgradient nur durch eine Änderung der Oszillationsdynamik zu Stande kam, wurde, ebenso wie für das SRV, ein Maß entwickelt, welches die Dynamik einer Oszillation hinreichend beschrieb (Maß der Oszillationsdynamik ODM). Dieses Maß beruhte auf der Zeitspanne, die zwischen dem Überschreiten des Grenzwertes und dem Erreichen des absoluten Maximums der oszillatorischen Spindel lag. Anschließend wurde die Korrelation zwischen der relativen Aktivierungsreihenfolge und dem ODM berechnet. Keine oder positive Korrelationen sprachen dafür, dass die Dynamik der

Oszillationen die Latenzen nicht systematisch beeinflusst hatte. Eine negative Korrelation lieferte einen Hinweis darauf, dass die Aktivierungssequenz durch eine Veränderung in der Geschwindigkeit, mit der sich die Oszillationen aufbauten, erklärt werden konnte.

3. Ergebnisse

3.1. Datenumfang

Im Folgenden soll der Umfang der Daten dargestellt werden, welcher für die Analysen zur Verfügung stand. Für die Berechnung der induzierten Aktivität standen von Affe B. drei, von Affe S. sechs und von Affe R. 13 Versuchstage zur Verfügung. Die ERPs wurden für die gleiche Population von Versuchstagen berechnet. Zur Berechnung der STER konnte nur eine Subpopulation dieser Versuchstage benutzt werden, da sich durch die Art und Weise der Berechnung der STER massive Computer Ressourcen Probleme ergaben. Aus diesem Grund gingen von Affe B. zwei Versuchstage, von Affe S. vier und von Affe R. sechs Versuchstage in die Berechnung der STER ein. An nur wenigen Ableittagen wurde das Paradigma durchgeführt, welches die Untersuchung des Aufmerksamkeitseffektes erlaubte. Bei Affe B. war dies an zwei Versuchstagen der Fall bei Affe R. an drei Versuchstagen.

Die folgende Tabelle (Tab. 1) zeigt, wie viele Einzeldurchgänge pro Areal in die Analysen gingen. Da sich in einem Areal oft mehr als eine Elektrode befand und jede dieser Elektroden einen Datenpunkt zur Inzidenz und zur Latenzanalyse beisteuerte, wird in der Tabelle das Produkt aus Durchgangsanzahl und Anzahl der Elektroden in einem Areal angegeben. Die Anzahl der Datenpunkte die für die Berechnung der Latenz in den zwei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen benutzt wurden sind gleich, da sie an den gleichen Versuchstagen gewonnen wurden.

	V1	V2	V4	DP	BA7A	BA5	BA1	BA6	BA4
Induziert	5668	6325	7241	3160	7055	5987	3705	8095	5509
STER	2561	2312	3050	1735	3132	2751	1508	2454	2326
Mit Aufm.	1185	1132	1100	80	898	449	1347	722	1219
Ohne Aufm.	1486	1431	1398	66	1222	611	1833	902	1563

Tab. 1 Produkt der Gesamtzahl der Einzeldurchgänge und der Anzahl der Elektroden in einem Areal, also die Anzahl der Datenpunkte, die in die Analyse eines Areals eingegangen sind.

Da in die Latenzanalyse nur diejenigen Durchgänge pro Elektrode eingingen, die signifikante Oszillationen mit einer Latenz zwischen 10 und 500ms aufwiesen, ergab sich für jedes einzelne Frequenzband eine unterschiedliche Anzahl von Datenpunkten, die in die Berechnung der Latenz mit eingingen. Die folgenden Tabellen fassen dies für induzierte Aktivität (Tab. 2) sowie für die STER (Tab. 3) zusammen.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 - 105 Hz	1809	2053	2277	867	2014	1841	1229	2641	1646
80 - 95 Hz	1725	2029	2158	927	1998	1736	1148	2557	1643
70 - 85 Hz	1627	1953	2173	875	1992	1725	1151	2444	1727
60 - 75 Hz	1706	1988	2152	847	1878	1639	1118	2403	1701
50 - 65 Hz	1819	2019	2349	935	1957	1741	1164	2529	1792
40 - 55 Hz	1811	2144	2421	946	2032	1771	1187	2584	1822
30 - 45 Hz	1585	2003	2177	870	1782	1572	1103	2087	1587
20 - 35 Hz	1559	1851	2071	801	1509	1337	1104	1933	1481

Tab. 2 Anzahl der in die Latenzberechnung induzierter Aktivität eingegangenen Latenzwerte.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 - 105 Hz	1455	1106	1544	1013	1353	1316	767	1099	931
80 - 95 Hz	1310	1006	1373	951	1294	1310	686	1161	964
70 - 85 Hz	1175	976	1355	973	1340	1355	732	1147	946
60 - 75 Hz	1127	1023	1326	937	1411	1484	717	1262	893
50 - 65 Hz	1035	880	1313	849	1214	1344	651	1227	841
40 - 55 Hz	1003	790	1316	752	1029	1149	673	1018	757
30 - 45 Hz	899	824	1235	755	1074	1154	692	898	727
20 - 35 Hz	946	839	1218	827	1283	1347	680	1001	812

Tab. 3 Anzahl der in die Latenzberechnung für die STER eingegangenen Latenzwerte.

3.2. Testen der neuen Methoden

3.2.1. Die STER

Die STER repräsentiert die Signalkomponenten im Einzeldurchgang, welche immer wieder mit annähernd dem gleichen Phasenwinkel über die Gesamtheit der Einzeldurchgänge auftreten. Da sie demnach *per definitionem* evozierte Aktivität darstellt, sollte sich durch eine Aufmittlung aller STER, das sog. evozierte Potential wenigstens teilweise reproduzieren

lassen. In Abb. 26 ist dem klassischen ERP ein ERP gegenübergestellt, welches durch Aufmittlung der STER berechnet wurde. Die beiden, durch die unterschiedlichen Methoden ermittelten, ERP waren im äußeren Erscheinungsbild recht ähnlich. Jedoch zeigte das aus der STER berechnete ERP eine um bis zu 10mal größere Amplitude sowie ein sehr gutes SRV. Zudem waren gerade im späteren Verlauf, ab 450ms, noch deutlich oszillatorische Prozesse zu erkennen, die im normalen ERP im Rauschen untergingen.

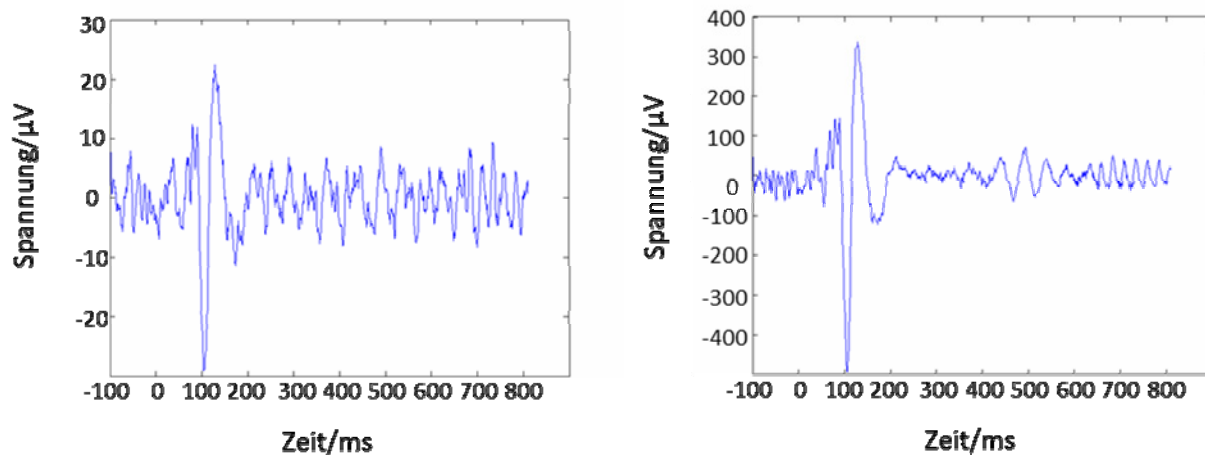


Abb. 26 Das linke ERP wurde durch das Aufmitteln von 131 unmodifizierten Einzeldurchgängen gewonnen. Um das rechte ERP zu erhalten, wurden die STERs der gleichen Einzeldurchgänge wie für das linke ERP aufgemittelt. Deutlich ist die Ähnlichkeit zwischen den beiden ERP, aber auch die größere Amplitude des STER-ERP und das größere SRV zu sehen. Zudem zeigten sich im späteren Zeitverlauf (ab 400 ms) auch deutliche oszillatorische Komponenten.

Um sicher zu gehen, dass durch die Umwandlung des Signals in den Frequenzraum sowie die Rücktransformation in eine Zeitreihe keine Artefakte in das Signal eingeführt wurden, wurde ein Signal mehrmals diesen Transformationen unterworfen. Bei diesem Vorgang wurden jedoch keine Signalanteile entfernt. Nach sechs Hin- und Rücktransformationen ergab sich, bei einer Zeitverschiebung von null, zwischen dem Originalsignal und dem transformierten Signal ein Kreuzkorrelationskoeffizient von 0.9 (Abb. 27).

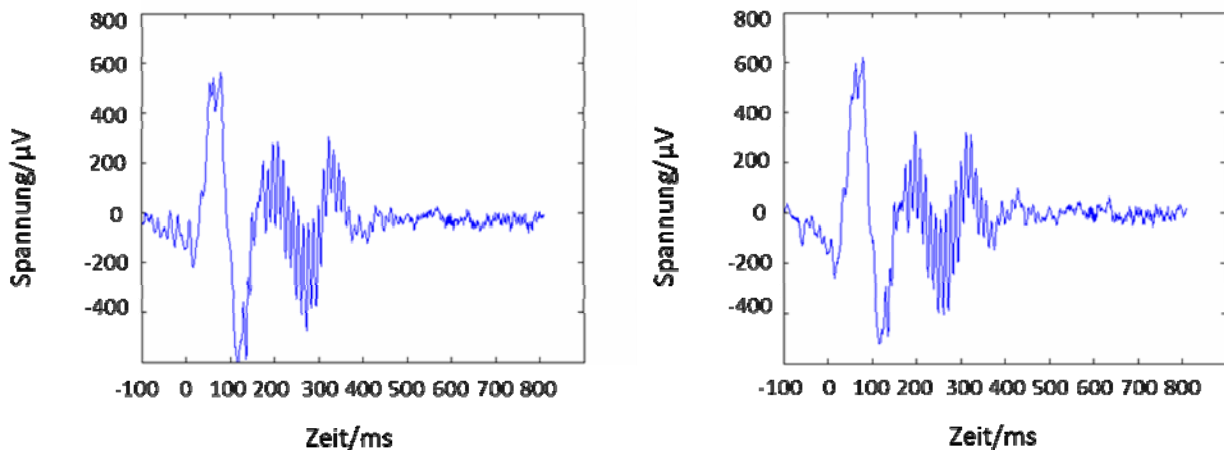


Abb. 27 In der linken Abbildung ist die STER nach einer Transformation dargestellt, in der rechten Abb. nach sechs Transformationen. Insgesamt ist eine Amplitudenreduktion zu erkennen, die jedoch gering ausfällt.

Bei der Berechnung der STER wird die Energie in jenen Zeit-/Frequenzintervallen auf null reduziert, deren Phase nicht dem Maximum ($\pm 9^\circ$) der Phasenverteilung über die Einzeldurchgänge entspricht. Da jedoch bei einer Fouriertransformation die Energie zwischen benachbarten Zeit-/Frequenzintervallen verschmiert wird (Leck-Effekt, s. Material und Methoden), reduziert sich ebenso die Energie in benachbarten Frequenzintervallen. Um die Stärke dieses Effektes einschätzen zu können, wurde die STER-Analysekette vier Mal hintereinander auf dasselbe Signal angewandt, d.h. das Signal wurde eine Fouriertransformation unterzogen und, wie vorher beschrieben, die Energie in einigen Zeit-/Frequenzintervallen auf null reduziert. Dann wurde das Signal in eine Zeitreihe rücktransformiert. Daraufhin wurde das Signal wieder dem gleichen Prozess unterworfen. Dieser Ablauf wurde viermal hintereinander ausgeführt (Abb. 28). Die hochfrequenten und damit auch amplitudenschwachen Anteile verschwanden aus dem Signal. Jedoch zeigte sich auch, dass die prominentesten Signalanteile im Verhältnis zum Restsignal erhalten blieben, also die absolute Amplitude abnahm, die relativen Amplitudenverhältnisse jedoch stabil blieben.

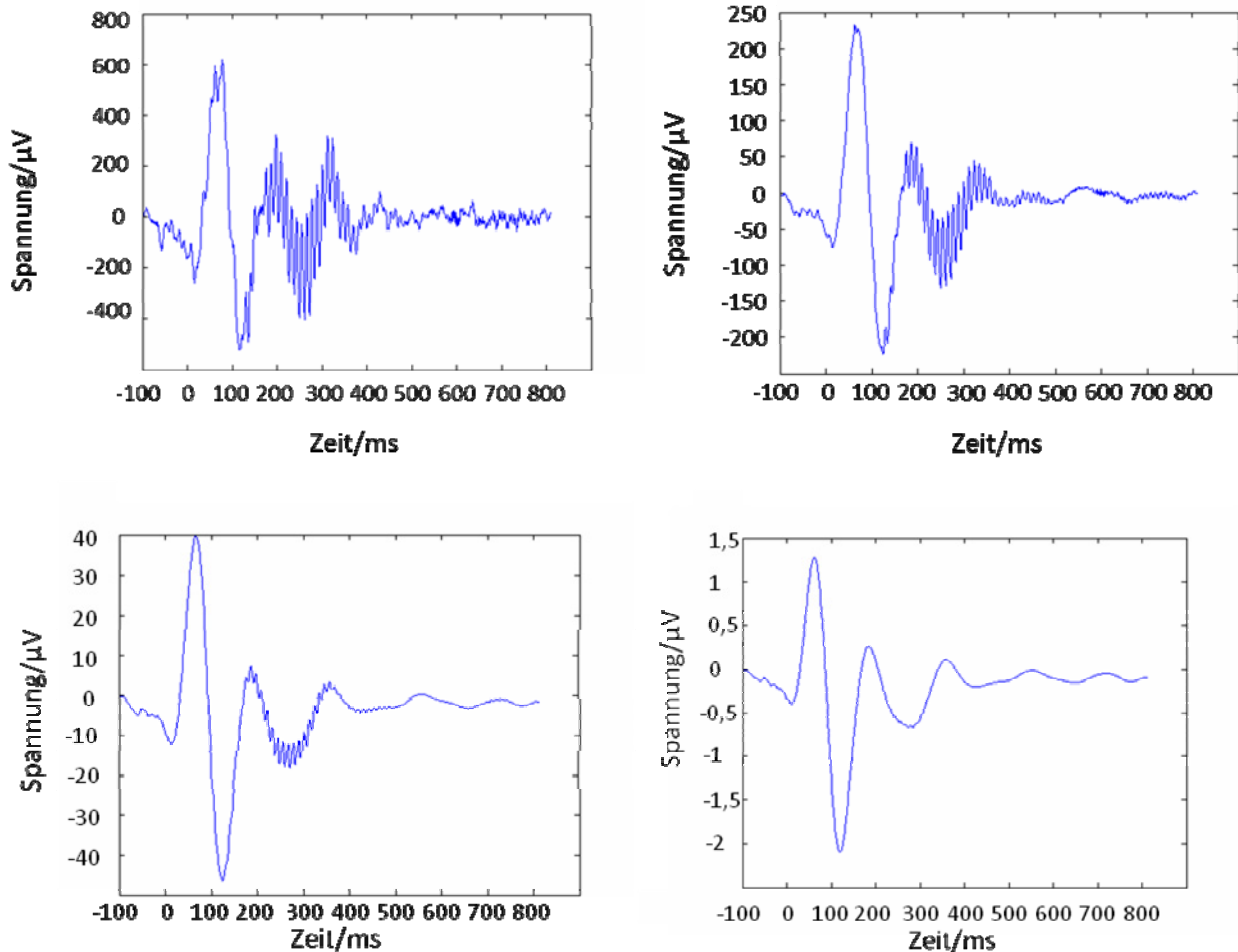


Abb. 28 STER nach der ersten (o. links), der zweiten (o. rechts), der dritten (u.links) und der vierten (u. rechts) Phasenfilterung. Deutlich erkennt man die Abnahme der Amplitude. Das Verhältnis der Hauptkomponenten bleibt zum Teil erhalten.

3.2.2. Die Latenzmessung

Zur Testung der neuentwickelten Methode der Latenzmessung, wurden drei künstliche Signale generiert und bei diesen die Latenz vermessen. Die Signale bestanden aus 950 ms weißem Rauschen mit einer Amplitude von drei arbiträren Einheiten. Zu den Signalen wurden nach 150 Datenpunkten (150 ms) zwei sinusförmige oszillatorische Signale mit 25 Hz und 80 Hz addiert. Diese Sinusschwingungen hatten eine Amplitude von acht arbiträren Einheiten und wurden mit einem Hamming-Fenster gefaltet, um das langsame Ansteigen einer Oszillation zu simulieren. Da für jedes der drei Signale das weiße Rauschen neu generiert wurde, führte dies zu unterschiedlichen Amplitudenverläufen der Signale. Dann wurde jeweils die Latenz in vier verschiedenen Frequenzbereichen gemessen (Tab. 4).

	1.Durchgang	2.Durchgang	3.Durchgang	Durchschnitt
80 - 95 Hz	161 ms	186 ms	198 ms	182 ms
70 - 85 Hz	154 ms	180 ms	178 ms	171 ms
40 - 55 Hz	-	-	-	-
20 - 35 Hz	216 ms	201 ms	200 ms	206 ms

Tab. 4 Drei Latenzmessungen des artifiziellen Signals (25 Hz und 80 Hz). Die langsameren Oszillationen wiesen längere Latenzen auf. Das Frequenzband in dessen "Mitte" das Signal lag, zeigte die kürzeste Latenz.

Wie zu erwarten war, wurden im Frequenzbereich 40 – 55 Hz keine signifikanten Oszillationen detektiert. Da die 80 Hz Oszillation im zentralen Filterbereich des 70 bis 85 Hz Filters lag und demnach die Amplitudenabschwächung geringer ausfiel als bei dem 80 – 95 Hz Filter, ergab sich in diesem Frequenzband eine kürzere Latenz als im darüber liegenden Frequenzband. Da sich die Amplitude im Frequenzbereich von 20 – 35 Hz langsamer ändert und demnach auch zu einem späteren Zeitpunkt eine Übertretung des Schwellenwertes zu erwarten war, fand sich hier die längste Latenz. Somit ist die von uns verwendete Methode der Latenzbestimmung durchaus zuverlässig, wenn man beachtet, dass kürzere Latenzen in den oberen Frequenzbereichen im Verhältnis zu den tieferen Frequenzen, durchaus durch die Methode bedingt sein können.

3.3. Verhaltensdaten

Die Experimente wurden nach 12 bis 18 Monaten intensiven Trainings an drei ausgewachsenen Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) durchgeführt. Nachdem die Mikroelektroden chronisch in okzipitale (V1, V2, V4), parietale (DP, BA5, BA7a), zentrale (BA1) und präzentrale (BA6, BA4) Arealen implantiert worden waren, begannen die simultanen Ableitungen mit bis zu 30 Elektroden. Die Ableitungen konnten an einem Tag zwischen drei und acht Stunden andauern. Insgesamt wurde von den Affen über einen Zeitraum zwischen zwei Wochen und sechs Monaten abgeleitet (Tab. 5). Alle drei Affen erreichten bei der Durchführung der Visuo-Motor-Integrations-Aufgabe ein Leistungsniveau von mindestens 67% korrekten Durchgängen. Die restlichen 40%, oder weniger, verteilten sich auf Fehlerdurchgänge mit Fixationsfehlern, Manipulandumfehlern oder auch einfach auf Durchgänge, die ohne eine Verhaltensantwort im vorgegebenen Zeitrahmen (12 Sekunden) blieben. Aus der Gesamtzahl der Durchgänge wurden von Affe B. drei Versuchstage (501

korrekte Durchgänge), von Affe R. neun (1731 korrekte Durchgänge) und von Affe S. sechs (korrekte Durchgänge 770) in die Auswertung aufgenommen.

Die Reaktionszeiten für Affe B. lagen zwischen 516 ms und 676 ms, für Affe R. zwischen 667 ms und 818 ms und für Affe S. zwischen 612 ms und 831 ms. Die Reaktionszeit auf den ersten Stimulus lag für Affe B. bei durchschnittlich 630 ms, für Affe R. bei 736 ms und für Affe S. bei 760 ms.

	Anzahl der Ableitungen	Zeitspanne der Ableitungen in Tagen	Durchgänge	Korrekt	Fehler	Leistungsniveau in %
Affe B.	6	95	2443	1718	191	85
Affe R.	23	190	18823	10134	1082	89
Affe S.	6	13	4569	1778	528	67

Tab. 5 Zusammenfassung der Datenmenge und des Leistungsniveaus der drei Affen.

3.4. Analyse der transkortikalen Feldpotentiale

Die Analyse der transkortikalen Feldpotentiale wurde für induzierte und evozierte Aktivität separat durchgeführt. Um evozierte Aktivität der Analyse zugänglich zu machen, wurden zwei Ansätze gewählt. Beim klassischen Ansatz wurde durch Aufmitteln der Einzeldurchgänge in der Zeitdomäne das ERP berechnet. Alle folgenden Analysen wurden dann mit diesem aufgemittelten ERP durchgeführt. Die zweite Methode zur Analyse evozierter Aktivität basierte auf der in dieser Arbeit entwickelten Berechnung der STER. Zur Analyse induzierter Oszillationen, wurde jede der Analysemethoden auf den unmodifizierten Einzeldurchgang angewandt. Anschließend wurden die Ergebnisse ggf. (abhängig von der Methode) aufgemittelt. Durch diesen Vorgang wurde die induzierte nicht von evozierter Aktivität getrennt. Jedoch zeigte die Analyse der Koinzidenz zwischen STER und induzierter Aktivität, dass die beiden Signaltypen unabhängig voneinander auftreten (siehe 3.4.4.1). Dadurch ist anzunehmen, dass die Amplitude evozierter Oszillationen nicht ausreichte, um im unmodifizierten Einzeldurchgang das Amplitudenschwellenkriterium zu überschreiten. Demnach wurde angenommen, dass durch die gewählte Analysemethoden induzierte Aktivität getrennt von evozierter Aktivität untersucht werden konnte.

3.4.1. Das Signal

Das aus multiplen kortikalen Arealen abgeleitete Signal, das so genannte transkortikale Feldpotential, wurde auf drei verschiedene Arten analysiert. Unmodifizierte Einzeldurchgänge, aufgemittelte evozierte Potentiale und STER wurden getrennt voneinander betrachtet und separat analysiert. In Abb. 29 sind beispielhaft ein Einzeldurchgang aus dem Areal V2, ein ERP aus dem Areal V1 und eine STER aus Areal V4 dargestellt. Im Einzeldurchgang ist bei ca. 100 ms nach Stimulationsbeginn deutlich eine transiente Antwort zu erkennen (roter Pfeil). Im ERP zeigt sich in dem hier angeführten Beispiel bei ungefähr 80 ms ein starker negativer Ausschlag (roter Pfeil). Diese Antwort im ERP ist eine komplexe, gedämpfte Schwingung, da die Frequenz und die Amplitude im Zeitverlauf abnehmen. In dem STER Beispiel erkennt man sehr deutlich zwei übereinander gelagerte Frequenzkomponenten. Der hochamplitudigen ca. 20 Hz Antwort ist eine schnellere ca. 40 Hz Komponente aufgelagert (zwischen blauem und rotem Pfeil). Da die schnellere Komponente nur bis etwa 150 ms, die langsamere jedoch bis etwa 250 ms zu finden ist, kann man davon ausgehen, dass es sich hier um zwei getrennte Prozesse handelt.

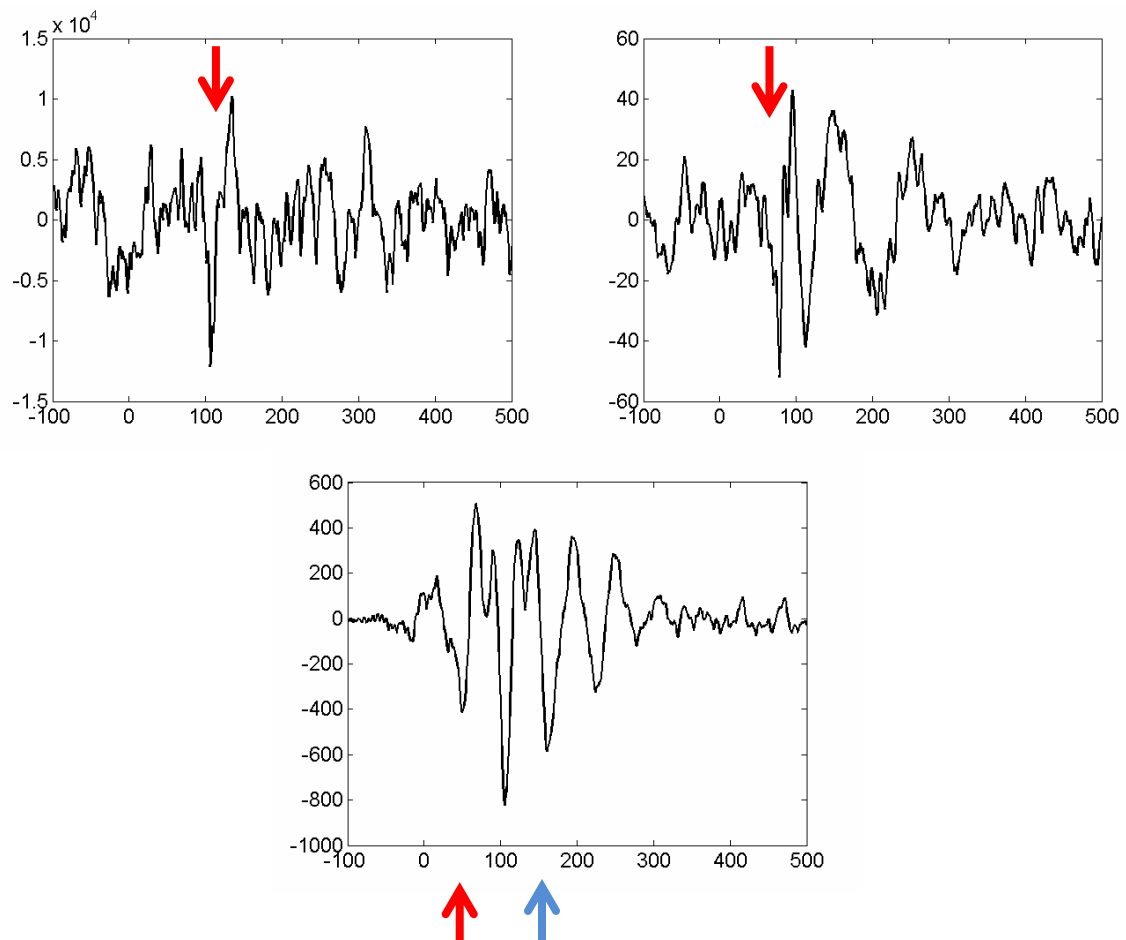


Abb. 29 Drei Beispiele der in dieser Arbeit analysierten Signale. Links oben ist das TFP eines Einzeldurchgangs aus V2 zu sehen. Bei ca. 100 ms ist ein deutlicher negativer Ausschlag zu sehen. Rechts oben ist ein klassisch berechnetes ERP aus V1 zu sehen. Im unteren Bild ist die STER eines Einzeldurchgangs aus V1 zu erkennen.

3.4.2. Das ERP

3.4.2.1.ERP Wellenform

Die in dieser Arbeit analysierten ERPs lassen sich grob in vier Klassen unterteilen.

1. ERPs mit hochamplitudigen transienten Anteilen, ohne deutliche oszillatorische Komponenten (Abb. 30).
2. ERPs deren starken transienten Anteilen deutliche oszillatorische Komponenten aufgelagert waren (Abb. 31).
3. ERPs bei denen hauptsächlich oszillatorische Komponenten auftraten (Abb. 32).
4. ERPs ohne klar ersichtliche Transiente oder oszillatorische Komponenten.

In der Zeit-/Frequenztransformation der ERP-Typen eins und zwei lag die Hauptenergie der Transienten im Bereich um 20 Hz. Die Energie der oszillatorischen Komponenten trat im Frequenzbereich darüber auf. Da sich diese Arbeit hauptsächlich mit

den oszillatorischen Antworten beschäftigte, wurde aus diesem Grund die Analyse im Frequenzraum auf den Frequenzbereich ab 20 Hz und darüber beschränkt.

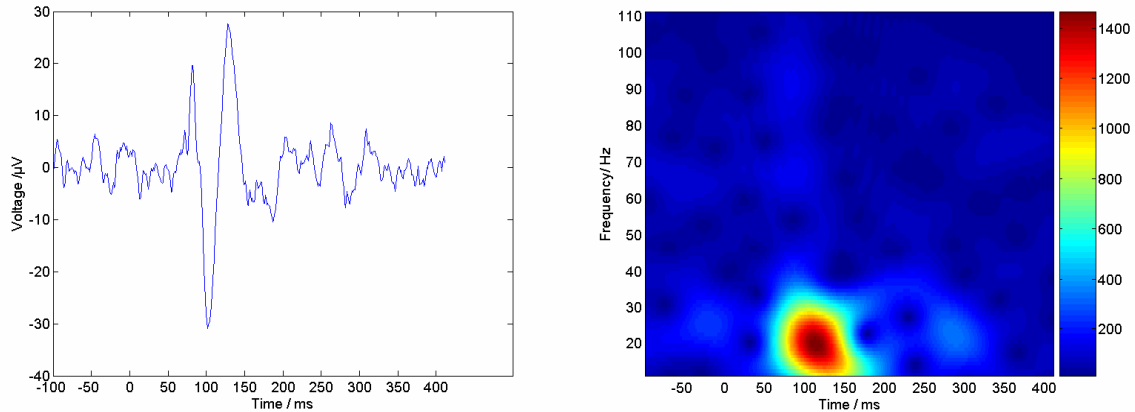


Abb. 30 Beispiel eines ERPs aus V2 mit einer starken Transiente ohne deutlich sichtbare oszillatorische Komponenten. Spektrogramm des linken ERPs. Im Bereich um 20 Hz ist die Hauptenergie der Transiente konzentriert.

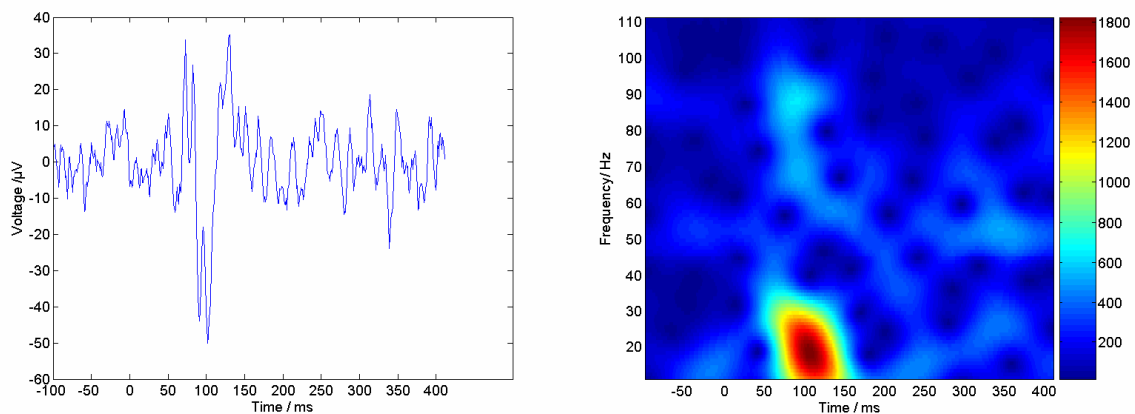


Abb. 31 Links: Beispiel eines transienten ERPs mit aufgelagerten hochfrequenten Oszillationen. Die hochfrequenten Anteile traten ungefähr zum gleichen Zeitpunkt wie die Transiente auf, persistierten jedoch länger. Rechts: Zeit-/Frequenztransformation des linken ERPs. Im Bereich um 20 Hz war die Energie der Transiente konzentriert und im hochfrequenten Bereich, ab 60 Hz, die der aufgelagerten Oszillationen.

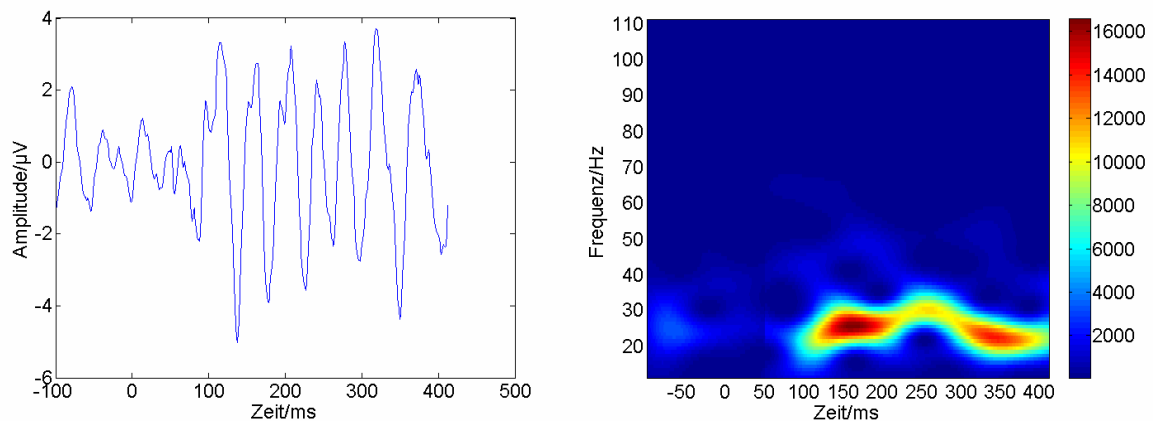


Abb. 32 Links: Beispiel eines stark oszillierenden ERPs aus Areal BA7a . Ab 100 ms sind starke Oszillationen zu erkennen, die auch bis über 400 ms anhalten. Rechts: Das Spektrogramm desselben Signals zeigt deutlich, dass diese Oszillation eine Frequenz zwischen 25 und 30 Hz aufweist und über einen Zeitraum von mehreren hundert Millisekunden anhält.

In dem die entsprechenden evozierten Potentiale berechnet wurden, konnte getestet werden, ob visuell evozierte neuronale Antworten auf die dargebotenen Stimuli auftraten. Affe R. zeigte an 53% der Elektroden ERPs, deren Amplitude jenseits der ersten bzw. 99 Perzentile der 250 ms Grundaktivität lag. Bei Affe S. zeigten nur 35% der Elektroden signifikante evozierte Aktivität, bei Affe B. konnte an 75% der Ableitstellen signifikante ERPs gemessen werden. Insgesamt konnten visuell evozierte Antworten in visuellen, parietalen, somatosensorischen und prämotorischen Arealen gefunden werden. Erwartungsgemäß lag die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von visuell evozierten Antworten höher in visuellen Arealen. In V1, V2 und V4 lag die Wahrscheinlichkeit bei ca. 90%, in DP und BA7a bei etwa 60 %, in BA6 bei 50%, BA5 30 %, BA4 40% und in BA1 bei 25%.

3.4.2.2. Stimulusabhängigkeit des ERP

Um das ERP zu charakterisieren, wurde die Stimulusabhängigkeit des ERPs in den Arealen V1, V2 und V4 untersucht. Hierzu wurde die Aktivität in den klassischen Frequenzbändern (Delta 0 – 4 Hz; Theta 4 – 8 Hz; Alpha 8 – 12 Hz; Beta 12 – 30 Hz; Gamma 30 – 105 Hz) zwischen der ersten Stimulusepoche, in der der Stimulus erscheint und sich direkt bewegt und der nachfolgenden Epoche, in der sich nur die Bewegungsrichtung oder Geschwindigkeit ändert und die Luminanz gleich bleibt, verglichen. Da die Frequenzbereiche unterschiedlich groß waren wurde die Amplitude auf die Größe des Frequenzintervalls normiert. Im Alpha- und Beta band zeigten sich in der ersten und zweiten Stimulusepoche die

stärksten neuronalen Antworten (Abb. 33). Wobei bei Affe R. sich eine sehr starke Aktivierung im Deltaband zeigte. In beiden Epochen zeigten sich im Gammaband die schwächsten Oszillationen. In allen Frequenzbändern traten in der ersten Stimulusepoche die stärksten Antworten auf. Der größte Unterschied zwischen den beiden Stimulusepochen zeigte sich im Alpha- und Betaband. Da sich zwischen den beiden Epochen nur die Bewegung und nicht die Luminanz änderte, in der zweiten Epoche aber die wesentlich schwächeren Antworten zu beobachten waren, schien die Luminanzänderung und nicht die Bewegung des Stimulus die Reizkomponente zu sein, die für die Hauptaktivität im Alpha und Beta Bereich verantwortlich war.

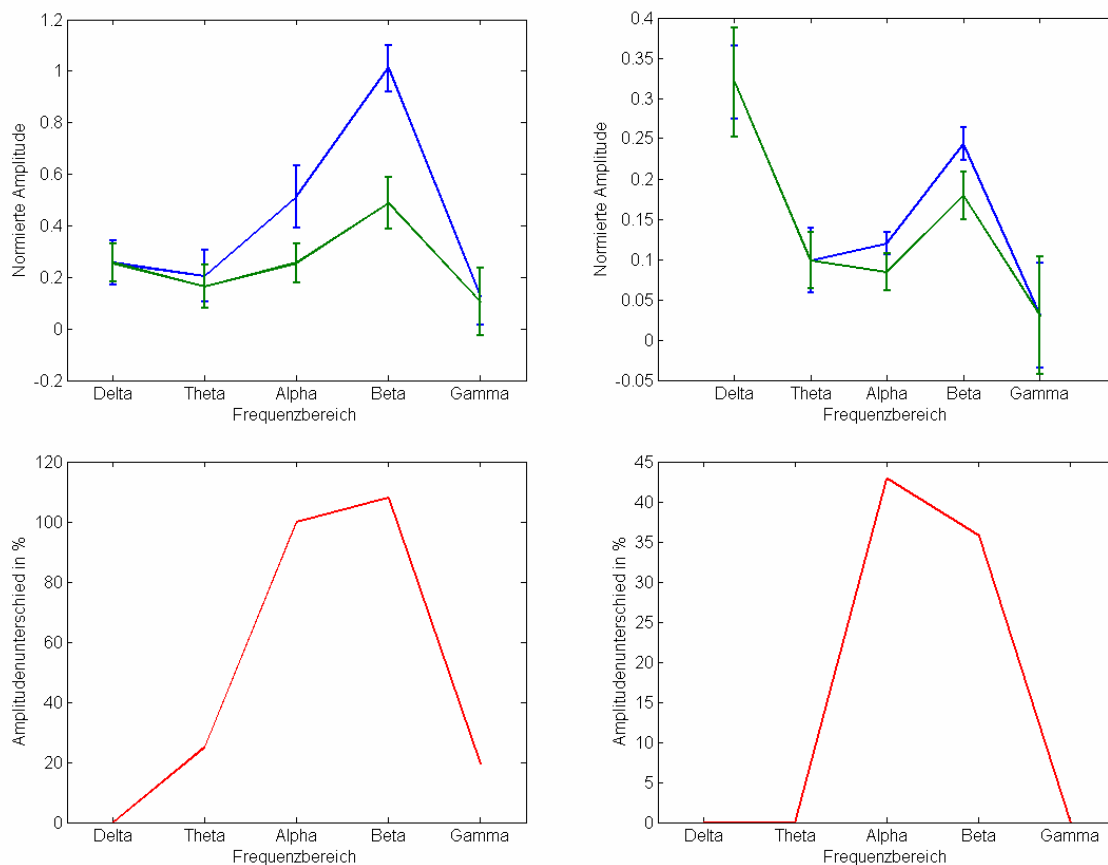


Abb. 33 Oben: Normiertes Spektrum der Antworten im ERP nach erster Stimulus Epoche, also nach einer starken Luminanzänderung (blau) und nach der zweiten Epoche, bei der sich nur die Bewegungsrichtung oder Geschwindigkeit geändert hat (grün). Links Affe B. und rechts Affe R. Unten: Änderung der Antwortstärke in Prozent zwischen erster und zweiter Stimulationsepoche.

3.4.2.3. Auftretenswahrscheinlichkeit signifikanter Oszillationen im ERP

Es wurden im bandpassgefilterten ERP in allen Arealen signifikante Oszillationen gefunden. Die Inzidenz der Oszillationen zeigte ein hohes Maß an Variabilität zwischen den Frequenzbändern und den Arealen (Tab. 6). Sie reichte von 0% (BA1, 50 – 65 Hz) bis hin zu 54% (V2 80 – 95 Hz). In V1 war die Inzidenz mit durchschnittlich nur 17% von allen visuellen Arealen am geringsten. Die nachfolgenden visuellen Areale V2 und V4 zeigten deutlich häufiger (durchschnittlich 33% und 26%) signifikante oszillatorische Aktivität. In den parietalen Arealen fanden sich in BA7a mit durchschnittlich 26% am häufigsten Oszillationen, gefolgt von DP mit 13% und BA5 mit 10%. In den frontalen Arealen waren insbesondere in BA1 häufig Oszillationen zu beobachten (32%), gefolgt von BA6 (17%) und BA4 (15%). Insgesamt fällt besonders BA1 auf, da es als nicht visuelles bzw. parietales Areal durchschnittlich die zweitgrößte Inzidenz visuell evozierter Oszillationen aufweist.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	20	32	34	9	39	10	38	20	25
80 - 95 Hz	16	54	31	27	33	10	50	23	21
70 - 85 Hz	16	43	46	9	36	6	50	20	21
60 - 75 Hz	16	32	26	18	45	19	38	18	14
50 - 65 Hz	12	29	20	5	21	10	0	15	21
40 - 55 Hz	12	21	20	18	12	3	25	10	7
30 - 45 Hz	20	18	11	5	15	10	38	13	4
20 - 35 Hz	24	36	17	14	9	10	13	13	4

Tab. 6 Inzidenz evozierter Oszillationen im ERP über alle Areale und Frequenzbereiche

3.4.2.4. Latenzanalyse oszillatorischer Aktivität im ERP

Ausgehend von der Hypothese, dass evozierte Oszillationen die Prozessierung von Stimulusinformation repräsentieren, wurde für die evozierten Oszillationen im ERP ein Latenzgradient erwartet, der eine serielle Aktivierung der abgeleiteten Areale in "Feedforward" Richtung nahe legen würde. Um diese Annahme zu testen, wurde die Latenz der evozierten Oszillationen in den abgeleiteten Arealen gemessen und überprüft, ob die

Abfolge der Aktivierung der verschiedenen Areale mit dieser Hypothese in Einklang zu bringen sei.

Die absoluten Latenzen zeigten jedoch kein klares raum-zeitliches Muster (Abb. 34). Sie reichten von knapp 25 ms (DP: 50 – 65 Hz) bis hin zu 220 ms (BA4: 20 – 35 Hz). Insgesamt zeigte sich ein leichter Trend, dass die sensorischen Areale V1 sowie V2 und V4 kleinere Latenzen aufwiesen als die anderen Areale. Ein Rangsummentest ergab jedoch keinen signifikanten ($p > 0.3$) Unterschied zwischen den funktionell zusammen gefassten visuellen Arealen (V1, V2, V4) und den parietalen Arealen (DP, BA7a, BA5) bzw. motorischen Arealen (BA6, BA4).

Insgesamt war der S.E.M. innerhalb der einzelnen Areale recht hoch (Abb. 34) und stellte damit die Validität der Ergebnisse in Frage. Ein, aus diesem Grunde berechnetes relatives Maß für die Aktivierungsreihenfolge, wurde durch die Zuordnung von Rängen, basierend auf der Aktivierungsreihenfolge in jedem einzelnen Durchgang an den jeweiligen Ableittagen, bestimmt.

Da dieser relative Aktivierungsrang ein robusteres Maß zur Berechnung von Aktivierungsreihenfolgen ist, wurden die relativen Ränge in ihrer Validität höher bewertet.

So ließen die Ränge ein deutliches raum-zeitliches Aktivierungsmuster erkennen (Abb. 35). Im oberen Frequenzbereich, über 40 – 55 Hz, wiesen die visuellen Areale die kleinsten Ränge auf und waren somit die Ersten, in denen signifikante oszillatorische Aktivität gemessen werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigten im unteren Frequenzbereich die parietalen Areale die kleinsten Ränge. Der beobachtete Rangunterschied zwischen den visuellen und den parietalen Arealen war dennoch sehr klein (max. 0,6 Ränge), so dass nur von einem leichten Trend gesprochen werden konnte.

Eine Analyse des SRV (Abb. 36), zeigte, dass die visuellen Areale vor allem im niedrigen Frequenzbereich (20 – 45 Hz) das beste SRV aufwiesen. Daher wäre zu erwarten gewesen, dass ein Latenzgradient, der hauptsächlich durch das SRV bestimmt gewesen wäre, seinen Anfang in den visuellen Arealen gehabt hätte. Da der tatsächlich beobachtete Gradient aber seinen Ursprung in den parietalen Arealen hatte, konnte man davon ausgehen, dass der Gradient nicht durch eine systematische Änderung des SRV zu Stande gekommen war.

Bei der hier benutzten Methode der Latenzbestimmung war es möglich, dass ein Anstieg der Oszillationsdynamik eine Verlängerung der Latenz nach sich zog. Ein plötzlicher Amplitudenanstieg einer Oszillation konnte zu einer früheren Detektion dieser Oszillationen führen, Oszillationen die langsamer an Amplitude gewannen, wurden später detektiert. Um sicher zu gehen, dass die Messungen nicht von der Oszillationsdynamik beeinflusst waren,

wurde ein Maß eingeführt (ODM), um die Schnelligkeit des Amplitudenanstiegs einer Oszillation zu messen. Dieses Maß entsprach der Zeitspanne, die eine oszillatorische Spindel vom Überschreiten des Schwellenwertes bis zum Erreichen des Maximums brauchte.

Die ODM der Oszillationen im ERP stellte sich in den visuellen Arealen kleiner dar als in den parietalen Arealen. Obwohl sich demnach die Oszillationen in den visuellen Arealen schneller als in den parietalen Arealen entwickelten und man demnach eine frühere Überschreitung der Amplitudenschwelle erwartet hätte, wiesen sie längere Latenzen auf. Dies ließ den Schluss zu, dass der beobachtete Ranggradient auf unterschiedlich lange Latenzen zurück zu führen war.

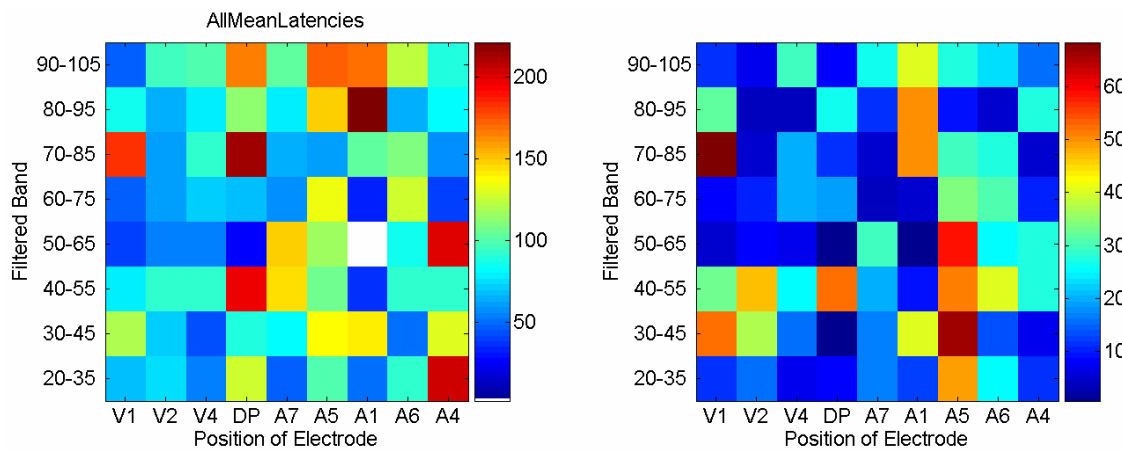


Abb. 34 Links: Verteilung der durchschnittlichen absoluten Latenzen über Areale und Frequenzen im ERP. Rechts: Korrespondierende Werte des Standardfehlers.

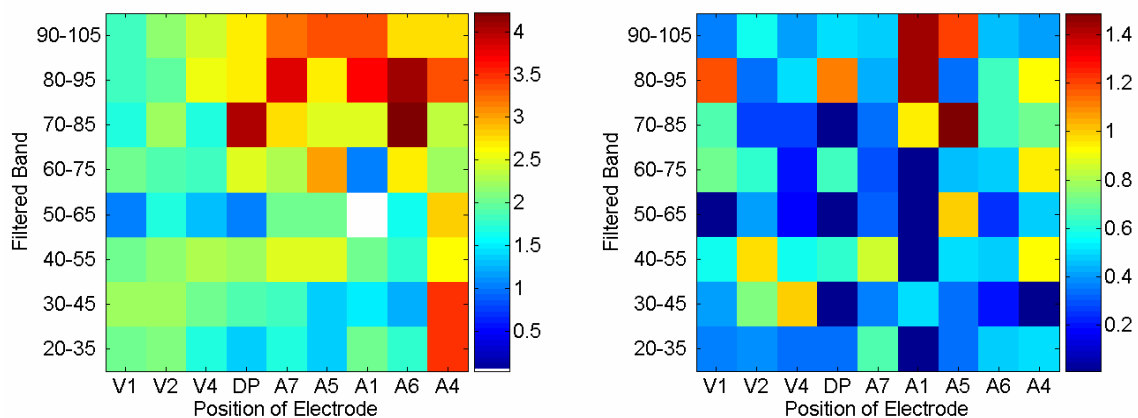


Abb. 35 Links: Raum-Frequenzmuster der durchschnittlichen relativen Aktivierungsränge evozierter Oszillationen im ERP. Rechts: Korrespondierende Werte des Standardfehlers.

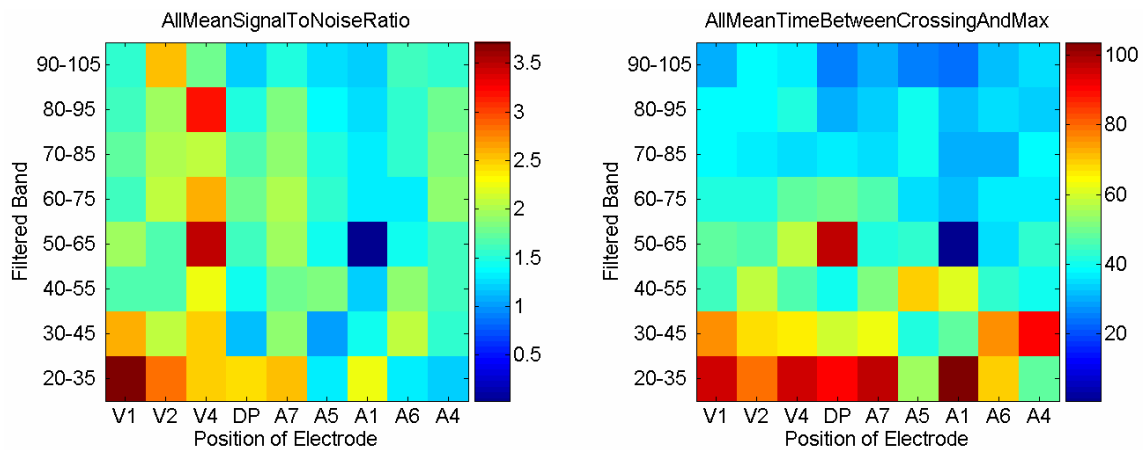


Abb. 36 Das Raum-Frequenzmuster des SRV evozierter Oszillationen im ERP (links) sowie das ODM (rechts).

3.4.3. Analyse der STER

3.4.3.1. Die Auftretenswahrscheinlichkeit signifikanter Oszillationen in der STER

Der zweite Signaltyp, der in dieser Arbeit untersucht wurde, ist die STER. Sie repräsentiert den Anteil an einem Einzeldurchgangssignal, der über viele Durchgänge immer mit $\pm 9^\circ$ Phasenwinkel der gleichen Phase auftritt. Somit ist die STER *per definitionem* der Anteil am Signal, der evoziert ist.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit der STER zeigte eine gleichmäßigere Verteilung als die Inzidenzen der Oszillationen im ERP (Tab. 7). Sie schwankte zwischen 31% (BA4 30 – 45 Hz) und 58% (BA7a 90 – 105 Hz). Die STER trat auch wesentlich häufiger auf als Oszillationen im ERP. Über alle Areale gesehen trat die STER in den höheren Frequenzen (> 50 Hz) etwas häufiger auf als in dem darunter liegenden Frequenzbereich. Im Mittel über alle Frequenzen fand sich die STER in BA7a am häufigsten und in BA4 am seltensten.

	V1	V2	V4	BA7a	DP	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	57	48	51	58	43	48	51	45	40
80 - 95 Hz	51	44	45	55	41	48	45	47	41
70 - 85 Hz	46	42	44	56	43	49	49	47	41
60 - 75 Hz	44	44	43	54	45	54	48	51	38
50 - 65 Hz	40	38	43	49	39	49	43	50	36
40 - 55 Hz	39	34	43	43	33	42	45	41	33
30 - 45 Hz	35	36	40	44	34	42	46	37	31
20 - 35 Hz	37	36	40	48	41	49	45	41	35

Tab. 7 Inzidenz signifikanter Oszillationen in der STER über alle Frequenzbereiche und Areale.

3.4.3.2. Inzidenzanalyse der STER unter verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen

Um den Einfluss räumlich-selektiver Aufmerksamkeit auf die STER zu untersuchen wurden zwei der Drei Affen auf eine besondere Aufgabe trainiert. Bei dieser Aufgabe wurden den Affen zwei gleich große, kreisrunde sinusoidale schwarz-weiße Balkenmuster in parafovealer Position simultan präsentiert. Die Richtung und die Geschwindigkeit der beiden Muster unterschieden sich, so dass die Bewegungsanweisungen, die sie dem Affen übermittelten, unterschiedlich waren. Über die Farbe des Fixationspunktes (rot --> rechte Seite; grün --> linke Seite) wurden die Affen instruiert, welches der beiden Muster für sie verhaltensrelevant war und für die richtige Bewegung kodierte. Um festzustellen, ob "Top-Down" Einflüsse die Häufigkeit der evozierten Oszillationen modulierten, wurden die Inzidenzen zwischen den Durchgängen verglichen, in denen die räumlich-selektive Aufmerksamkeit auf dem zur Ableitseite kontralateral (Tab. 8) liegenden Stimulus lag und den Durchgängen, bei denen die Aufmerksamkeit auf den ipsilateralen (Tab. 9) Stimulus gerichtet war. Aufgrund der überkreuzten Repräsentationen der Hemifelder sollte sich, wenn eine Modulation durch "Top-Down" Einflüsse vorliegt, ein Unterschied zwischen diesen beiden Bedingungen zeigen.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	55	55	63	75	55	59	46	73	54
80 - 95 Hz	50	55	52	61	39	64	53	73	52
70 - 85 Hz	43	58	46	40	38	58	57	68	53
60 - 75 Hz	39	58	45	41	48	56	56	58	47
50 - 65 Hz	39	53	41	53	53	57	48	56	45
40 - 55 Hz	36	41	37	43	49	64	36	48	49
30 - 45 Hz	36	42	37	21	43	58	34	43	52
20 - 35 Hz	41	48	41	20	36	44	30	45	51

Tab. 8 Inzidenz signifikanter Oszillationen in der STER bei auf kontralaterale Seite gerichteter Aufmerksamkeit.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	49	50	60	74	51	55	44	62	53
80 - 95 Hz	44	47	52	56	41	54	45	63	50
70 - 85 Hz	38	51	51	41	43	57	52	61	53
60 - 75 Hz	31	51	48	53	50	58	52	54	51
50 - 65 Hz	33	53	44	53	55	55	50	53	50
40 - 55 Hz	34	45	42	39	50	52	40	47	48
30 - 45 Hz	40	43	38	33	42	47	39	39	49
20 - 35 Hz	43	49	40	29	32	44	33	41	48

Tab. 9 Inzidenz signifikanter Oszillationen in der STER bei auf ipsilaterale Seite gerichteter Aufmerksamkeit.

Ein Rangsummentest erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,2$) zwischen den Inzidenzverteilungen über alle Areale und Frequenzen der beiden Aufmerksamkeitsbedingungen (Abb. 37). Eine getrennte Betrachtung der Inzidenzen für die einzelnen Frequenzbereiche (Tab. 10) ergab ein anderes Bild. In nahezu allen Arealen fand sich eine Erhöhung der Inzidenz im Frequenzbereich 80 – 105 Hz, wenn die Aufmerksamkeit auf die kontralaterale Seite gerichtet war. Zudem war ein Anstieg der Inzidenz durch Aufmerksamkeit ab 60 Hz in V1, V2, BA1 und BA6 zu beobachten. Verringerte Inzidenzen fanden sich hauptsächlich in den niederen Frequenzen. Folglich gab es einen differenzierten Effekt der Aufmerksamkeit auf die Auftretenswahrscheinlichkeit evozierter Oszillationen in den einzelnen Arealen und Frequenzbereichen. Interessanterweise nahm die Bandbreite des durch Aufmerksamkeit verstärkten Frequenzbereiches von V1 nach V2 und V4 ab. In V1

zeigte sich eine erhöhte Inzidenz schon ab 40 Hz, in V2 erst ab 60 Hz und in V4 sogar nur im Bereich von 90 – 105 Hz. Obwohl in den parietalen Arealen DP und BA7a Aufmerksamkeit nur in einzelnen Frequenzbändern einen verstärkenden Effekt auf die Inzidenz zeigte, fand sich in BA5 nahezu im gesamten untersuchten Frequenzbereich eine positive Modulation der Auftretenswahrscheinlichkeit. BA1 zeigte im oberen Frequenzbereich zwischen 60 und 105 Hz eine positive Modulation. In den beiden motorischen Arealen BA6 und BA4 war der Einfluss räumlich-selektiver Aufmerksamkeit hauptsächlich verstärkender Natur. Vor allem BA6 zeichnete sich durch eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit der STER im gesamten untersuchten Spektrum aus.

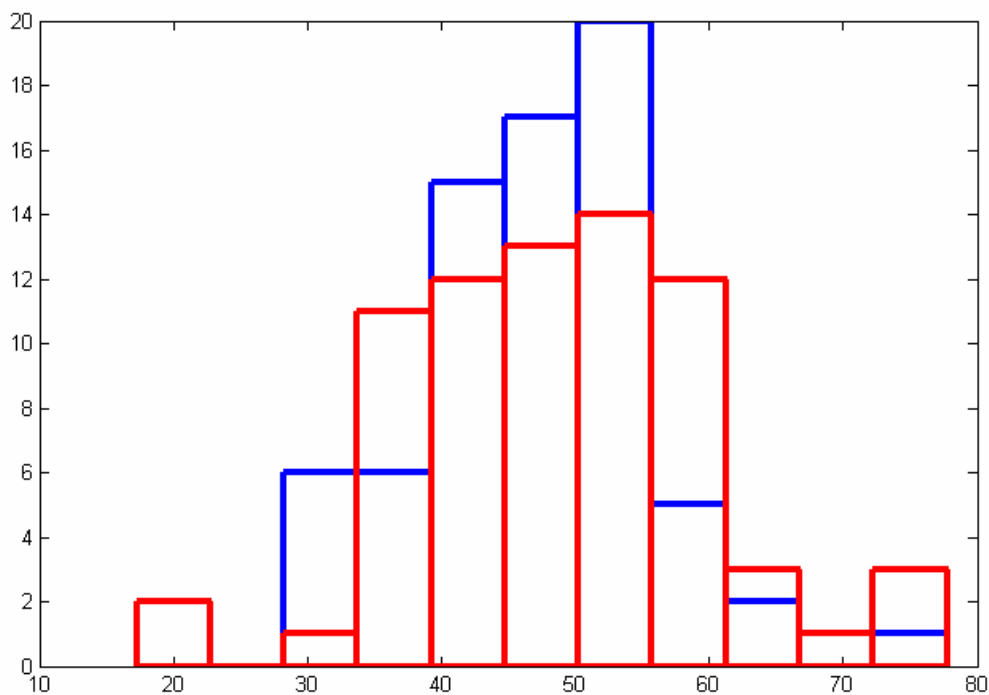


Abb. 37 Inzidenzverteilung der signifikanten evozierten Oszillationen der STER über alle Areale und Frequenzbereiche. Rot: Räumlich-selektive Aufmerksamkeit kontralateral zur Ableitseite. Blau: Räumlich-selektive Aufmerksamkeit ipsilateral zur Ableitseite.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	6	5	3	1	4	4	2	11	1
80 - 95 Hz	6	8	0	5	-2	10	8	10	2
70 - 85 Hz	5	7	-5	-1	-5	1	5	7	0
60 - 75 Hz	8	7	-3	-12	-2	-2	4	4	-4
50 - 65 Hz	6	0	-3	0	-2	2	-2	3	-5
40 - 55 Hz	2	-4	-5	4	-1	12	-4	1	1
30 - 45 Hz	-4	-1	-1	-12	1	11	-5	4	3
20 - 35 Hz	-2	-1	1	-9	4	0	-3	4	3

Tab. 10 Differenz der Inzidenz signifikanter Oszillationen in der STER zwischen den beiden Aufmerksamkeitsbedingungen. Positive Zahlen (rot) bedeuten eine höhere Inzidenz, wenn die Aufmerksamkeit auf die kontra laterale Seite gerichtet war, negative Zahlen (blau) weisen auf eine erniedrigte Inzidenz hin, wenn die Aufmerksamkeit auf die kontralaterale Hemisphäre gerichtet war.

3.4.3.3. Latenzanalyse der STER in unterschiedlichen Frequenzbändern

Ausgehend von der Annahme, dass die STER die Signalanteile repräsentiert, die auch im klassischen ERP zu finden sind (siehe Resultate 3.2.1), wurden qualitativ ähnliche Ergebnisse erwartet: Einen "Feedforward" Gradienten im Frequenzbereich von 70 – 105 Hz mit kürzeren absoluten Latenzen bzw. kleineren Rängen in visuellen gegenüber parietalen Arealen und ein "Feedback" Gradient im Frequenzbereich von 20 – 45 Hz mit kürzeren Latenzen bzw. kleineren Rängen der parietalen gegen über den visuellen Arealen. Der obere Frequenzbereich zeigte auch die erwarteten raum-zeitlichen Muster. Die kürzesten Latenzen (Abb. 38) und die niedrigsten Ränge (Abb. 39) lagen in den visuellen Arealen vor. Jedoch zeigte sich innerhalb der visuellen Areale über die verschiedenen Frequenzen hinweg keine klare Aktivierungsreihenfolge. In allen Frequenzen (außer 30 – 45 Hz und 70 – 85 Hz in V2) wurden in V1 die kürzesten Latenzen detektiert. Auch zeigte sich kein durchgängiges Aktivierungsmuster zwischen V2 und V4. Betrachtet man nun den relativen Aktivierungsrang zwischen diesen drei Arealen, so fällt auf, dass die Aktivierungsreihenfolgen konsistenter waren. Durchgängig zeigte sich im Frequenzbereich von 30 – 65 Hz eine der Anatomie entgegen läufige Aktivierung, also zuerst V4, dann V2 und abschließend V2 und V1. In den anderen Frequenzbereichen wies V1 die kürzesten Latenzen auf.

Insgesamt zeigte sich aber ein klarer, von den visuellen Arealen ausgehender Gradient hin zu den parietalen Arealen. Die Aktivierungsreihenfolge zeigte im Frequenzbereich von 20 – 55 Hz, dass Area BA7a vor DP aktiv war. Im Frequenzbereich von 60 – 105 Hz war zuerst DP aktiv, danach BA7a. In allen Frequenzbereichen war BA5 als letztes aktiv. Im relativen

Aktivierungsrang erkennt man fast durchgehend, mit Ausnahme des Frequenzbereiches von 80 – 105 Hz, dass DP vor BA7a aktiviert wurde. Jedoch war, im Gegensatz zu dem Ergebnis der Analyse der absoluten Latenzen, im Frequenzbereich von 20 – 75 Hz BA5 vor BA7a aktiv.

Auf Aktivität in den parietalen Arealen folgte Aktivität in BA4 und BA6. Im Frequenzbereich bis 75 Hz war BA6 vor BA4 aktiv, in den Frequenzen darüber erfolgte die Aktivierung in umgekehrter Reihenfolge. Die Ranganalyse zeigte jedoch für alle Frequenzen zuerst eine Aktivierung von BA6, gefolgt von BA4. Die längsten absoluten Latenzen fanden sich im somatosensorischen Areal BA1. In der Aktivierungsreihenfolge lag BA1 aber immer vor BA4. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass BA4 die höchsten Standardfehler in den relativen Rängen zeigte, BA1 hingegen relativ geringe Standardfehler aufwies.

Ein Rangsummentest ergab einen signifikanten ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den funktionell zusammen gefassten visuellen Arealen (V1, V2, V4) und den parietalen Arealen (DP, BA7a, BA5), sowie zwischen den visuellen und den motorischen Arealen (BA6, BA4). Ein signifikanter Unterschied zwischen den parietalen und den motorischen Arealen konnte in fast allen Frequenzbändern gefunden werden. Ausnahmen bildeten hier das Frequenzband 20 – 35 Hz, 30 – 45 Hz sowie 80 – 95 Hz.

Im Gegensatz zu den Erwartungen, die durch die Analyse der ERPs geschaffen wurden, fand sich kein "Feedback" Gradient für den tiefen Frequenzbereich (20 – 45 Hz). Vielmehr zeigten auch die niedrigen Frequenzen in der STER einen sehr deutlichen "Feedforward" Gradienten von visuellen zu parietalen, dann zu Prä-/Motorarealen und abschließend zu BA1. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, in wie weit die STER und das ERP die gleichen Signalkomponenten repräsentieren. Das deutliche raum-zeitliche Muster über die Areale hinweg wurde durch einen Gradient über die Frequenzen hinweg ergänzt. Die absoluten Latenzen der STER verlängerten sich mit steigender Frequenz. Dabei war ein kontinuierlicher Anstieg der Latenzen zu beobachten. Somit zeigten die langsamsten Oszillationen die kürzesten Latenzen. Im niedrigen Frequenzbereich von 20 bis 45 Hz konnten wir Latenzunterschiede zwischen 60 und 70 ms zwischen okzipitalen und frontalen Arealen finden. In den höheren Frequenzbereichen fand sich ein kleinerer (30 – 50 ms) Latenzunterschied zwischen diesen Hirnregionen.

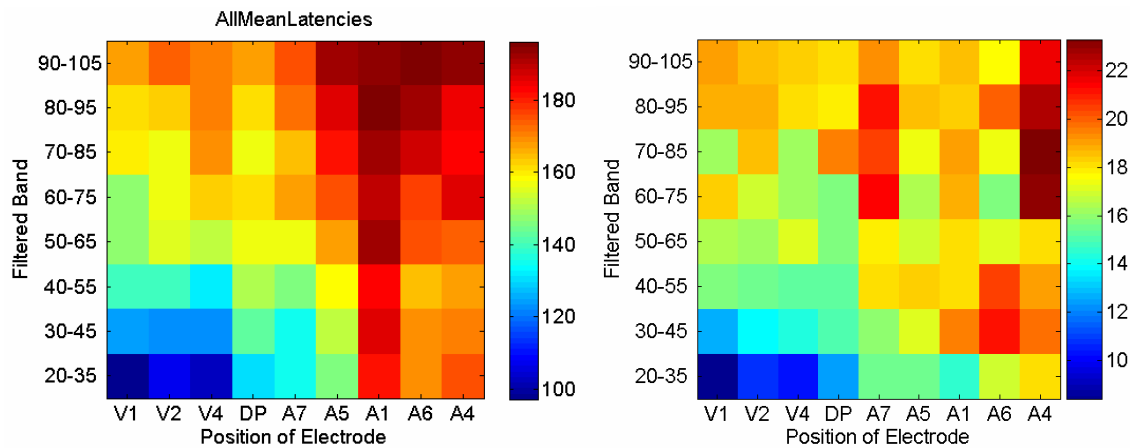


Abb. 38 Die linke Abbildung zeigt das Raum-Frequenzmuster der durchschnittlichen absoluten Latenz der Oszillationen in der STER. In der rechten Abbildung befinden sich die korrespondierenden Werte des Standardfehlers

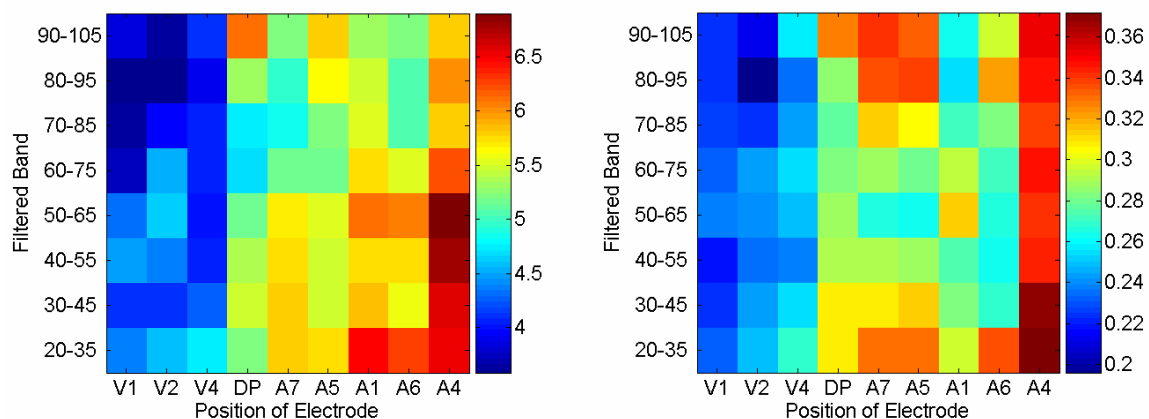


Abb. 39 Die linke Abbildung zeigt das Raum-Frequenzmuster des durchschnittlichen relativen Aktivierungsrangs der Oszillationen in der STER. In der rechten Abbildung befinden sich die korrespondierenden Werte des Standardfehlers

Um sicher zu gehen, dass keine systematischen Änderungen des SRV und des ODM (Abb. 40) vorlagen, die den beobachteten Gradienten erklären konnten, wurden für die STER diese beiden Maße berechnet. Die Berechnung der Korrelationsstärke zwischen dem relativen Aktivierungsrang über die Areale und diesen beiden Maßen zeigte keine signifikanten Korrelationen ($p > 0,05$). Signifikante ($p < 0,05$) negative Korrelationen wurden hingegen zwischen dem ODM und dem Latenzgradienten über die Frequenzen gefunden. Eine negative Korrelation bedeutete in diesem Fall, dass die Latenz umso länger war, je weniger Zeit zwischen Übertreten der Schwelle und Erreichen des Maximums der Spindel verging. Da aber angenommen werden kann, dass schnell ansteigende Oszillationen den

Amplitudenschwellenwert früher erreichen als langsam ansteigende, würde dies zu kürzeren Latenzen in den höheren Frequenzbereichen führen. Da hier aber kürzere statt längerer Latenzen vorlagen, lässt sich der Latenzgradient nicht durch eine systematische Änderung des ODM erklären.

In fünf der abgeleiteten Areale fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der absoluten Latenz und dem SRV (Tab. 11). Ein schlechteres SRV kann zu einer späteren Überschreitung der Amplitudenschwelle führen. Trotzdem war nicht anzunehmen, dass der beobachtete Latenzgradient durch eine Änderung im SRV zu Stande gekommen war. Der Grund hierfür liegt in der Beobachtung, dass einzelne Durchgänge auftraten, welche ein sehr hohes SRV aufwiesen und trotzdem eine lange Latenz zeigten. Zudem fand sich in BA4 eine positive Korrelation zwischen dem SRV und dem Latenzgradienten was der Vermutung entgegensteht, dass ein sinkendes SRV für die langen Latenzen in den hohen Frequenzen verantwortlich war.

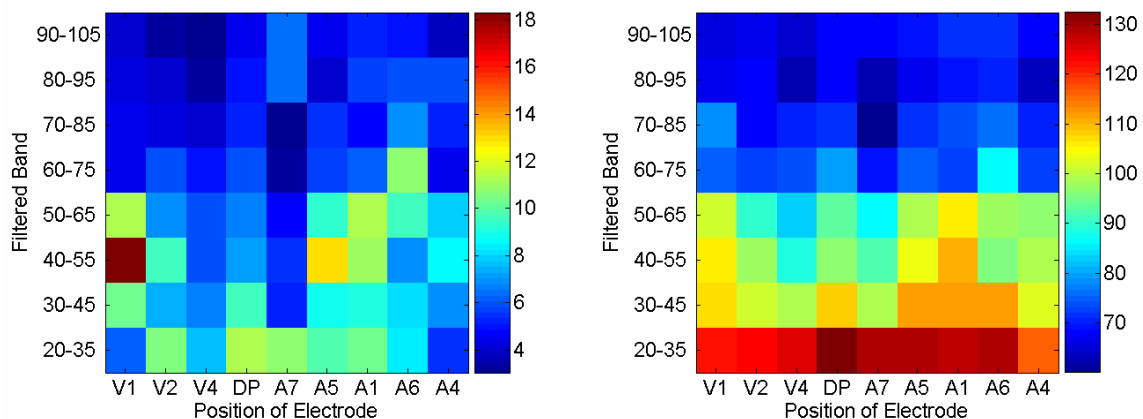


Abb. 40 Verteilung des SRV signifikanter Oszillationen in der STER über alle Frequenzbereiche und Areale (links) und das ODM (rechts).

	r	p
V1	-0,15	0,73
V2	-0,76	0,03
V4	-0,92	0,00
DP	-0,81	0,01
BA7a	-0,67	0,07
BA5	-0,64	0,09
BA1	-0,56	0,15
BA6	-0,86	0,01
BA4	0,71	0,05

Tab. 11 Korrelationsstärke des Latenzgradienten und des SRV über die Frequenzbereiche hinweg (signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind gelb markiert).

3.4.4. Analyse induzierter Oszillationen

3.4.4.1. Die Auftretenswahrscheinlichkeit induzierter Oszillationen in unterschiedlichen Frequenzbändern

Abhängig vom Frequenzbereich und Kortexareal fanden sich in 21% bis 34% der Einzeldurchgänge signifikante oszillatorische Antworten (induzierte Aktivität) (Tab. 12). Interessanterweise fand sich eine gleichmäßige Verteilung der Inzidenzen über die Areale und Frequenzen hinweg.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 - 105 Hz	32	32	31	27	29	31	33	33	30
80 - 95 Hz	30	32	30	29	28	29	31	32	30
70 - 85 Hz	29	31	30	28	28	29	31	30	31
60 - 75 Hz	30	31	30	27	27	27	30	30	31
50 - 65 Hz	32	32	32	30	28	29	31	31	33
40 - 55 Hz	32	34	33	30	29	30	32	32	33
30 - 45 Hz	28	32	30	28	25	26	30	26	29
20 - 35 Hz	28	29	29	25	21	22	30	24	27

Tab. 12 Inzidenz induzierter Oszillationen über alle Areale und Frequenzbereiche.

Die Koinzidenz signifikanter induzierter Oszillationen und signifikanter Aktivität in der STER (Tab. 13) bewegte sich im Bereich ihrer Verbundwahrscheinlichkeit (Tab. 14), die sich aus den Einzelwahrscheinlichkeiten ableitet und damit die Wahrscheinlichkeit wiedergibt, mit der beide Signale zufälligerweise in einem Trial signifikante Oszillationen zeigen. Ein Rangsummentest ergab keinen signifikanten ($p > 0,4$) Unterschied zwischen den beiden Inzidenzverteilungen. Somit gibt es keine Abhängigkeit zwischen den beiden Signaltypen. Zudem lag die Wahrscheinlichkeit, dass sich die detektierte Latenz der beiden Signaltypen um bis zu 10 ms unterschied, weit unter der Wahrscheinlichkeit, dass sie gemeinsam in einem Durchgang auftraten (Tab. 15). Selbst wenn diese beiden Signale in demselben Durchgang auftraten, lag die Latenz also meistens mehr als 10 ms auseinander, was dafür spricht, dass das Auftreten des einen Signals nicht das gleichzeitige Auftreten des anderen Signals bedingte.

	V1	V2	V4	BA7a	DP	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	18	16	15	17	13	15	15	15	12
80 - 95 Hz	15	14	13	16	11	14	12	14	13
70 - 85 Hz	13	14	13	15	11	15	15	15	13
60 - 75 Hz	13	14	13	14	12	16	15	16	12
50 - 65 Hz	12	12	15	14	11	15	13	16	12
40 - 55 Hz	12	11	15	14	10	13	13	14	11
30 - 45 Hz	9	12	14	13	8	11	13	11	10
20 - 35 Hz	10	12	13	13	9	11	13	12	11

Tab. 13 Auflistung der beobachteten Koinzidenz signifikanter Oszillationen im Einzeldurchgang und in der STER.

	V1	V2	V4	BA7a	DP	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	18	15	16	17	12	15	16	14	12
80 - 95 Hz	15	13	13	16	11	14	14	15	12
70 - 85 Hz	13	13	13	16	12	14	15	14	13
60 - 75 Hz	13	13	13	14	12	15	15	15	12
50 - 65 Hz	12	12	14	14	10	15	13	16	12
40 - 55 Hz	12	11	15	13	9	13	14	13	11
30 - 45 Hz	10	11	13	12	8	11	13	10	10
20 - 35 Hz	10	11	12	12	9	11	13	11	10

Tab. 14 Auflistung der Verbundwahrscheinlichkeit, mit der in einem Durchgang signifikante Oszillationen im Einzeldurchgang und in der STER auftraten.

	V1	V2	V4	BA7a	DP	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	0.9	1.5	1.3	0.7	1.3	1.1	0.5	1.6	1.0
80 - 95 Hz	0.8	1.6	1.4	0.7	1.0	0.8	0.6	1.1	1.3
70 - 85 Hz	1.9	2.4	1.8	1.4	1.7	1.9	0.6	1.6	1.3
60 - 75 Hz	1.2	2.2	2.4	1.4	1.9	2.0	0.8	1.8	1.9
50 - 65 Hz	1.6	2.0	1.9	1.2	1.8	2.3	0.4	1.1	1.0
40 - 55 Hz	1.0	1.6	1.2	1.0	1.4	1.2	0.9	0.8	0.9
30 - 45 Hz	1.5	1.9	1.5	0.8	1.6	1.4	1.0	0.8	0.8
20 - 35 Hz	2.6	2.8	2.9	1.8	2.3	1.5	0.7	2.3	1.4

Tab. 15 Wahrscheinlichkeit, dass die detektierte Latenz der STER und der Einzeldurchgangoszillationen nicht länger als bis zu 10 ms auseinander lagen.

3.4.4.2. Inzidenzanalyse induzierter Oszillationen unter verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen

Zur Untersuchung, inwieweit induzierte Oszillationen durch Top-Down Mechanismen, also Einflüsse, die ihren Ursprung in höheren Kortexarealen haben, moduliert werden, wurde, wie für die STER schon beschrieben, die Inzidenz zwischen zwei verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen verglichen.

Tatsächlich wurde eine um durchschnittlich 6,2 % - Punkte erhöhte Inzidenz für induzierte Oszillationen beobachtet, wenn die räumlich-selektive Aufmerksamkeit des Affen auf die kontralateral gelegene Seite dirigiert worden war (Tab. 16 & Tab. 17). Zudem ergab ein Rangsummentest einen signifikanten ($p < 0,01$) Unterschied zwischen den beiden, über alle Areale und Frequenzbereiche hinweg berechneten, Inzidenzverteilungen (Abb. 41) der unterschiedlichen Bedingungen.

Dieser Befund untermauerte die Vermutung, dass die von uns beobachteten induzierten Oszillationen zumindest in ihrer Häufigkeit des Auftretens durch räumlich-selektive Aufmerksamkeit und damit durch Top-Down Mechanismen moduliert waren. Die Inzidenzveränderungen, getrennt für die einzelnen Areale und Frequenzbereiche (Tab. 18) zeigte das erwartete Bild, dass es in nahezu allen Arealen (außer V4 30 – 65 Hz sowie in DP 50 – 65 und 80 – 95 Hz) und untersuchten Frequenzbereichen zu einer positiven Modulation der Inzidenz kam.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	44	33	42	26	43	47	38	35	42
80 - 95 Hz	44	36	40	26	41	38	37	43	42
70 - 85 Hz	46	36	43	26	43	39	38	39	42
60 - 75 Hz	41	36	37	30	42	38	40	33	41
50 - 65 Hz	39	33	31	30	39	39	43	31	42
40 - 55 Hz	37	32	26	38	39	35	41	35	38
30 - 45 Hz	32	31	27	26	37	34	38	32	37
20 - 35 Hz	30	32	32	26	39	35	33	30	37

Tab. 16 Inzidenz signifikanter induzierter Oszillationen, bei auf kontralaterale Seite gerichteter Aufmerksamkeit.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	32	33	29	24	33	29	31	32	33
80 - 95 Hz	28	30	27	30	33	31	30	32	33
70 - 85 Hz	28	31	29	20	31	33	32	31	33
60 - 75 Hz	28	32	30	18	30	35	30	30	33
50 - 65 Hz	27	32	34	35	31	34	32	30	31
40 - 55 Hz	30	32	34	33	32	35	32	30	32
30 - 45 Hz	29	30	33	21	29	30	31	27	30
20 - 35 Hz	28	30	31	21	30	30	29	29	29

Tab. 17 Inzidenz signifikanter induzierter Oszillationen, bei auf ipsilaterale Seite gerichteter Aufmerksamkeit.

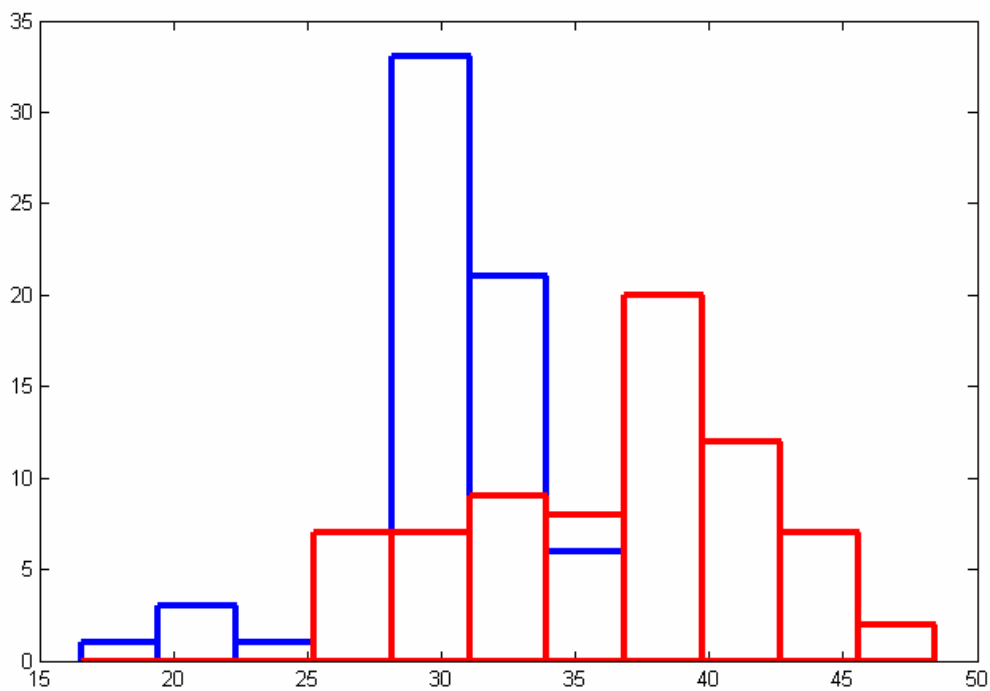


Abb. 41 Inzidenzverteilung der induzierten Oszillationen über alle Areale und Frequenzbereiche. Rot: Räumlich-selektive Aufmerksamkeit kontralateral zur Ableitseite. Blau: Räumlich-selektive Aufmerksamkeit ipsilateral zur Ableitseite.

	V1	V2	V4	DP	BA7a	BA5	BA1	BA6	BA4
90 -105Hz	12	0	13	2	10	18	7	3	9
80 - 95 Hz	16	6	13	-4	8	7	7	11	9
70 - 85 Hz	18	5	14	6	12	6	6	8	9
60 - 75 Hz	13	4	7	12	12	3	10	3	8
50 - 65 Hz	12	1	-3	-5	8	5	11	1	11
40 - 55 Hz	7	0	-8	5	7	0	9	5	6
30 - 45 Hz	3	1	-6	5	8	4	7	5	7
20 - 35 Hz	2	2	1	5	9	5	4	1	8

Tab. 18 Differenz der Inzidenz signifikanter induzierter Oszillationen zwischen den beiden Aufmerksamkeitsbedingungen. Positive Zahlen (rot) bedeuten eine höhere Inzidenz, wenn die Aufmerksamkeit auf die kontralaterale Seite gerichtet war. Negative Zahlen (blau) weisen auf eine erniedrigte Inzidenz hin, wenn die Aufmerksamkeit auf die kontralaterale Hemisphäre gerichtet war.

3.4.4.3. Latenzanalyse der induzierten Oszillationen in unterschiedlichen Frequenzbändern

Nachdem abgesichert war, dass die "Top-Down" Prozesse die induzierten Oszillationen modulierten, wurden die Latenzen derselben untersucht. Ausgehend von dem Befund, dass induzierte Oszillationen durch Aufmerksamkeit und damit durch „Top-Down“ Prozesse, deren Ursprung in frontalen Arealen vermutet wird, moduliert wurden, stellte sich die Frage, ob die gemessenen Latenzen mit dem Modell einer Prozesskette übereinstimmen, die ihren Anfang in den höheren Arealen hat und dann rückwärts durch die kortikale Hierarchie in die sensorischen Areale propagiert.

Ein recht auffälliges Muster zeigten die absoluten Latenzen induzierter Oszillationen (Abb. 42). Die Latenzen der niedrigfrequenten Oszillationen (20 bis 55 Hz) lagen im Bereich zwischen 126 und 134 ms und waren damit kürzer als die der höher frequenten Oszillationen (60 bis 100 Hz), die im Bereich zwischen 136 und 142 ms lagen. Da sich im S.E.M kein Unterschied zwischen den Frequenzbereichen nachweisen ließ, konnte davon ausgegangen werden, dass ein Varianzunterschied nicht für den Latenzunterschied verantwortlich sein konnte. Bemerkenswert war zudem, dass der Unterschied zwischen der kürzesten und der längsten Latenz nur 12 ms betrug. Somit liegen die Zeitpunkte, zu denen die induzierten Oszillationen in den verschiedenen Arealen und Frequenzen auftraten, zeitlich sehr nah beieinander.

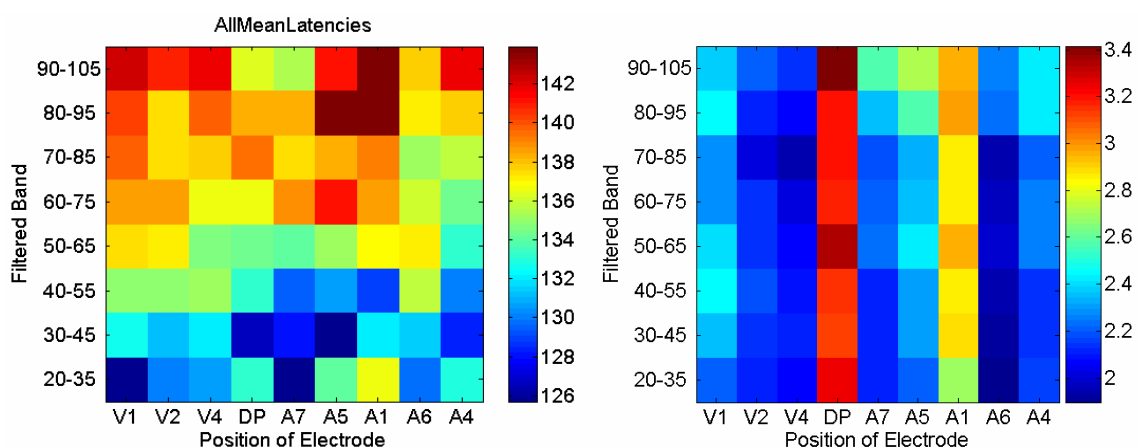


Abb. 42 In der linken Abbildung ist das Raum-/Frequenzmuster der durchschnittlichen absoluten Latenz induzierter Oszillationen zu sehen. In der rechten Abbildung befinden sich die korrespondierenden Werte des Standardfehlers.

Überraschenderweise zeigte der relative Aktivierungsrang deutliche Unterschiede zur absoluten Latenz (Abb. 43). In allen Frequenzbändern wiesen die visuellen Areale die kleinsten Ränge auf. Somit wurden dort als erstes signifikante Oszillationen detektiert. In allen Frequenzbändern, mit Ausnahme des Bandes von 80 bis 95 Hz, entsprach die Aktivierungsreihenfolge der visuellen Areale auch ihrer funktionell-anatomischen Anordnung.

In sieben von acht Frequenzbändern folgte in der Aktivierungsreihenfolge auf die visuellen Areale das parietale Areal DP. Nach DP zeigten sich in sechs von acht Frequenzbereichen signifikante Oszillationen in BA1. Die nächste Stufe der Aktivität, die durch oszillatorische Prozesse gekennzeichnet war, erwies sich als nicht durchgängig zwischen den Frequenzbereichen. In der einen Hälfte der Frequenzbänder war zunächst BA6 aktiv, in der anderen Hälfte zuerst BA4. Da die Aktivierungsreihenfolge dieser beiden Areale aber von Frequenzbereich zu Frequenzbereich wechselte, ist anzunehmen, dass hier eventuell eine nahezu gleichzeitige Aktivierung vorlag. Dementsprechend zeigte sich auch für die nächste Stufe, dass in vier Frequenzbereichen BA6 aktiv war und in zwei Frequenzbändern BA4. Für die nächsten beiden Stufen der Verarbeitung zeigten dann wieder sechs Frequenzbereiche zunächst Aktivität in BA7a, gefolgt von BA5 in sieben von acht Frequenzbereichen.

Mit Hilfe eines Rangsummentests wurde getestet, ob zwischen den Arealen, die sich funktionell zusammenfassen ließen, ein signifikanter Unterschied in der Aktivierungsreihenfolge bestand. Dazu wurden die visuellen Areale (V1, V2, V4), die parietalen Areale (DP, BA7a, BA5) und die motorischen Areale (BA6, BA4) zusammengefasst. Es ergab sich für alle Frequenzen ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen den visuellen und den parietalen, sowie den visuellen und den motorischen Arealen. Kein signifikanter Unterschied fand sich jedoch zwischen den parietalen und den motorischen Arealen.

Diese Ergebnisse waren unerwartet, da, wie hier gezeigt, induzierte Oszillationen durch "Top-Down" Mechanismen beeinflusst wurden. Somit hätte man eine Aktivierungsreihenfolge erwartet, die in Gegenrichtung zur kortikalen Hierarchie, in die sog. "Feedback" -Richtung, verläuft.

Betrachtet man nun die absoluten Latenzdifferenzen zwischen den einzelnen Arealen, so fällt auf, dass diese Differenz mit maximal 12 ms zwischen BA7a und BA1 sehr klein waren. Zudem betrug die Differenz zwischen dem niedrigsten und dem höchsten relativen

Rang nur 0,9 Ränge. Diese beiden Befunde sprechen für eine nahezu gleichzeitige Aktivierung aller abgeleiteten Areale.

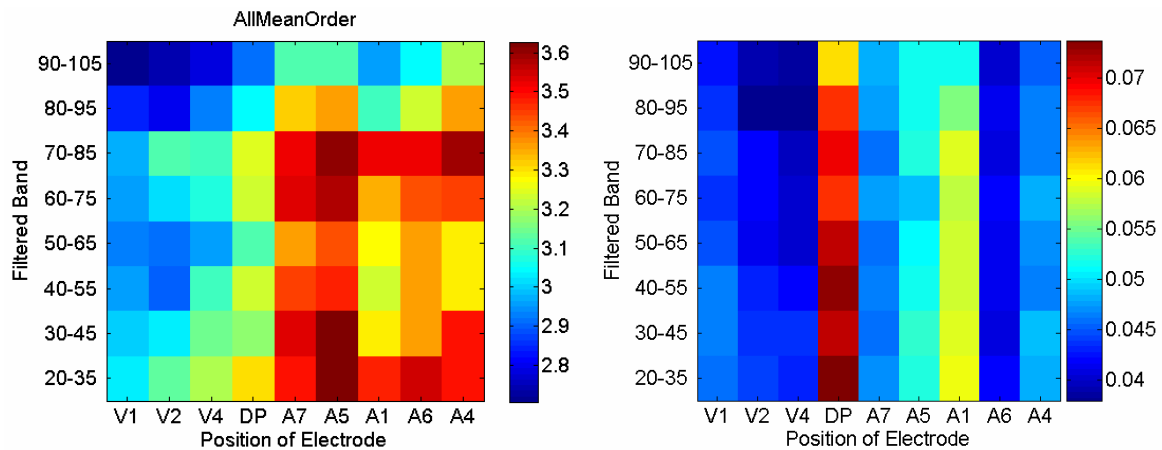


Abb. 43 Die linke Abbildung zeigt das Raum-/Frequenzmuster der durchschnittlichen relativen Aktivierungsränge induzierter Oszillationen. In der rechten Abbildung befinden sich die korrespondierenden Werte des Standardfehlers.

Da die Latenzen durch die Überschreitung eines Amplitudenschwellenwertes bestimmt wurden, musste, um sicher zu gehen, dass die Ergebnisse nicht nur durch eine Änderung im SRV zustande kamen, eine zusätzliche Analyse erfolgen. Bei dieser Analyse wurde die Aktivierungsreihenfolge mit dem SRV korreliert, um zu testen, ob ein Anstieg der Latenz durch eine Erniedrigung des SRV erklärbar war. Das SRV änderte sich jedoch unsystematisch über die Frequenzen und Areale hinweg (Abb. 44). Die Korrelation zwischen relativem Aktivierungsrang über die Areale sowie dem Latenzgradienten über die Frequenzen und dem SRV war nicht signifikant ($p > 0,05$) und daher war anzunehmen, dass die gemessenen Ranggradienten bzw. die Latenzgradienten, nicht durch eine systematische Änderung des SRV zu Stande gekommen waren.

Die Analyse des ODM zeigte, dass sich die Areale in der Dynamik ihrer Oszillationen kaum unterschieden (Abb. 44). Zudem ergab eine Korrelationsanalyse, dass keine signifikanten ($p > 0,05$) Korrelationen (weder positive noch negative) zwischen dem ODM und dem Ranggradienten bestanden. Interessanterweise wurde eine negative Korrelation zwischen dem ODM und dem absoluten Latenzgradienten über die Frequenzen hinweg gefunden. Das weist daraufhin, dass obwohl das ODM kleiner wurde (was auch zu erwarten war bei höher frequenten Oszillationen) die Latenz anstieg. Diese Ergebnisse zeigen, dass der

von uns beobachtete Latenzgradient tatsächlich auf einen Unterschied in den Latenzen und nicht auf eine Änderung des SRV zurück zu führen war.

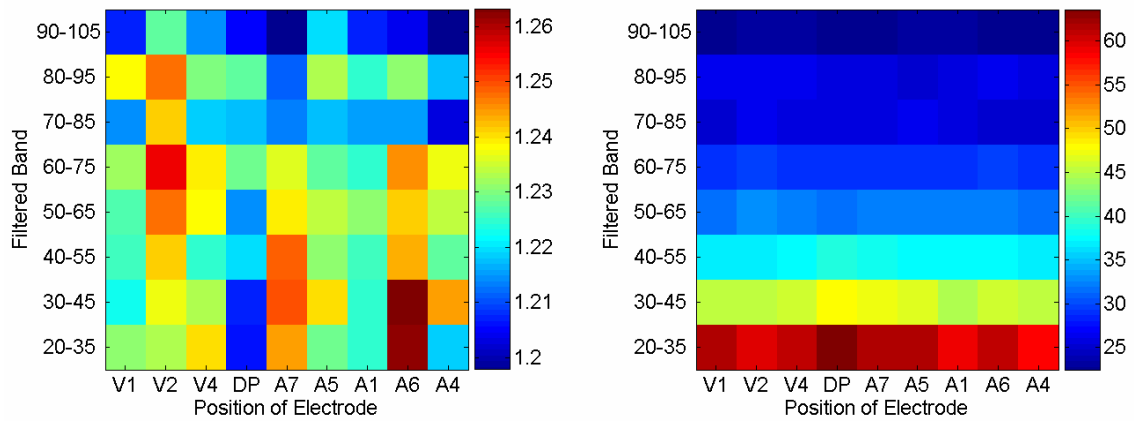


Abb. 44 Das Raum/Frequenzmuster des SRV induzierter Oszillationen (links) sowie das ODM (rechts).

..

4. Diskussion

4.1. Methodische Aspekte

Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf die Aufklärung raum-zeitlicher Muster neuronaler Aktivität gerichtet war, war es von besonderer Wichtigkeit, dass von vielen Arealen abgeleitet wurde. Um verlässliche Aussagen über Latenzgradienten und Aktivierungsreihenfolgen treffen zu können, war es zudem erforderlich, von möglichst vielen Arealen simultan abzuleiten. Aufgrund der begrenzten Informationsaufnahme einer einzelnen Elektrode war es notwendig, mehrere Elektroden gleichzeitig innerhalb eines Areals zu verwenden. Jedoch stellten diese Notwendigkeiten ein beträchtliches methodisches Problem dar, welches die Frage nach der geeigneten Ableittechnik aufbrachte. Eine semichronische Ableitung mit akuter Platzierung der Elektroden schloss sich aufgrund des großen Zeitaufwandes für deren Platzierung aus. Somit war es erforderlich chronische Elektroden in die verschiedenen kortikalen Areale zu implantieren. Dies ermöglichte es, von vielen Elektroden und Arealen simultan abzuleiten. Zudem ergab sich der Vorteil, dass von einer annähernd gleichbleibenden Population von Neuronen abgeleitet wurde und somit schon durch wenige Ableitungen eine größere statistische Aussagekraft gewonnen werden konnte als bei semichronischen Ableitungen.

Die verwendeten Elektroden zeichneten sich durch gute Gewebeverträglichkeit und eine wenig gewebeschädigende Implantationsmethode aus. Diese Faktoren ermöglichten Ableitungen über einen Zeitraum von bis zu 190 Tagen.

Die benutzten Analysemethoden setzten sich zum Teil aus herkömmlichen und zum Teil aus neu entwickelten Methoden zusammen. An dieser Stelle soll diskutiert werden, weshalb die Entwicklung neuer Methoden erforderlich war und welche Anwendungsgebiete sich für diese neuen Methoden ergeben.

4.1.1. STER

In dieser Arbeit wurde eine Methode entwickelt und getestet, um evozierte Signalanteile auf Einzeldurchgangsniveau zu analysieren. Diese Methode basiert auf der Phasenverteilung, also auf der Statistik, eines Zeit-/Frequenzintervalls über viele Durchgänge hinweg. Die Grundidee dieser Methode basiert auf der Annahme, dass evozierte Aktivität immer mit der gleichen Phase und Latenz zum Erscheinen eines Stimulus auftritt und deshalb

zu einer Konzentration der Phasenwerte in einem Zeit-/Frequenzintervall über alle Durchgänge hinweg führt. Ausgehend von dieser Annahme wurde getestet, ob die Phasenverteilung über alle Durchgänge in einem gegebenen Zeit-/Frequenzintervall unimodal war und somit ein großer Anteil der Durchgänge eine ähnliche Phase aufwies. War dies der Fall, wurde für jeden Einzeldurchgang getestet, ob die Phase im respektiven Zeit-/Frequenzintervall dem Maximum der Verteilung ($\pm 9^\circ$) entsprach. Wurde auch dieses Kriterium erfüllt, wurde die Energie in diesem Zeit-/Frequenzintervall bei der Rücktransformation des Signals in eine Zeitreihe erhalten. Entsprach die Phase nicht dem Maximum der Verteilung, wurde die Energie dieses Zeit-/Frequenzintervalls vor der Rücktransformation eliminiert. Das gleiche Verfahren wurde auf ein Zeit-/Frequenzintervall aller Durchgänge angewendet, falls keine unimodale Verteilung der Phasenwerte vorlag. Somit ist diese Methode im Prinzip ein Phasenfilter, der die innewohnende Statistik des Signals zur Auswahl des Filterbereichs benutzte.

Die klassische Methode, evozierte Aktivität zu berechnen, beinhaltet die Mittelung vieler Durchgänge in der Zeitdomäne. Durch diese Methode lässt sich keine direkte Aussage über die Aktivität in den einzelnen Durchgängen treffen. Somit ist ein Vergleich mit induzierter Aktivität schwierig, da diese auf der Frequenztransformation des Einzeldurchgangs basiert. Dies gewährleistet die Möglichkeit, völlig andere statistische Analysen, z.B. die Ermittlung der Varianz der Energieverteilung zwischen den Frequenzbändern, anzuwenden. Bei der klassischen Herangehensweise, evozierte Aktivität zu berechnen, ist dies nicht möglich, da nur eine einzige Zeitreihe, nämlich das ERP, frequenztransformiert wird. Die STER ermöglicht, analog zur Analyse induzierter Aktivität, eine Frequenztransformation der Einzeldurchgänge durchzuführen. Damit kann die gleiche statistische Aussagekraft gewonnen und ein fairer Vergleich zwischen induzierter und evozierter Aktivität ermöglicht werden.

Um sicher zu gehen, dass es sich bei STER und induzierter Aktivität um zwei getrennte Phänomene handelt, wurde die beobachtete Koinzidenz zwischen den induzierten (nicht phasenstabilen) Oszillationen und der STER berechnet. Diese wurde anschließend mit der Verbundwahrscheinlichkeit der beiden Signale verglichen. Ein Rangsummentest zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Inzidenzverteilungen. Daraus ließ sich schließen, dass STER und induzierte Oszillationen nicht häufiger als durch ihre einzelnen Auftretenswahrscheinlichkeiten determiniert in einem Durchgang auftraten. Zudem wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die detektierte Latenz der beiden Oszillationstypen weniger als 10 ms auseinander lag. Dabei zeigte sich, dass diese Wahrscheinlichkeit weit

unter der beobachteten Koinzidenz lag. Das bedeutete, dass in den Durchgängen, in denen beide Signaltypen auftraten, ihre Latenz meistens mehr als 10 ms auseinander lag.

Diese beiden Befunde sprechen dafür, dass es sich bei STER und induzierter Aktivität um zwei unabhängig voneinander auftretende Signaltypen handelt.

Im Allgemeinen gibt es zwei Hypothesen die besagen wie evozierte Aktivität das ERP bestimmt. Entweder addiert sich evozierte Aktivität mit einer festen Latenz und Phase zu bestehender Grundaktivität hinzu oder die Phase schon vorhandener Oszillationen wird auf immer wieder den gleichen Wert gesetzt ("Phase reset"). In der Literatur finden sich Studien, die jeweils eine der beiden oder beide Möglichkeiten für die Generierung des ERP heranziehen. Als Beispiel seien hier die Arbeiten von Makeig genannt, in denen hauptsächlich durch den Phasen- und Amplitudenvergleich zwischen Grundaktivität und stimulusgetriebener Aktivität geschlossen wurde, dass das ERP durch eine Verschiebung der Phasen von schon bestehenden Oszillationen entsteht. (Makeig 2002; Makeig et al. 2004; Makeig et al. 2002). Shah et al. (Shah et al. 2004) hingegen argumentierten, basierend auf gleichzeitigen Ableitungen von LFP und EEG, dass die evozierte Antwort durch neu einsetzende neuronale Aktivität zu Stande kommt. Es gibt es auch Gruppen, die eine Mischung von Phasenneustrukturierung und Addition von neuer Aktivität vermuten (Penny et al. 2002).

Die in dieser Arbeit entwickelte und vorgestellte Methode zu Berechnung der STER lässt sich einsetzen, um die Frage nach dem Entstehungsmechanismus zu klären. Wenn evozierte Aktivität rein durch eine Phasenneustrukturierung, ausgelöst durch die Präsentation eines Reizes, entsteht, dann sollte sich die spektrale Zusammensetzung vor und nach dem Reiz nicht unterscheiden. Entsteht das ERP aber durch hinzuaddierte Aktivität, sollte sich das Spektrum vor der Stimulation und nach der Stimulation unterscheiden. Berechnet man die STER und vergleicht ihre spektrale Zusammensetzung mit der unmodifizierten Einzeldurchgangsaktivität vor und nach der Präsentation des Stimulus, so lässt sich die Frage nach der Entstehung evozierter Oszillationen klären: Findet sich nämlich annähernd gleich starke Oszillationen in der STER und im unmodifizierten Einzeldurchgang vor und nach der Stimuluspräsentation, so kann man davon ausgehen, dass die STER durch eine Phasenumstrukturierung entstanden ist. Hat sich jedoch die Aktivität im unmodifizierten Einzeldurchgang zwischen vor und nach der Stimulation um etwa den Betrag der STER erhöht, so kann man von einem additiven Entstehungsmechanismus ausgehen.

Durch eine Modifikation der Phasentoleranz bei der Berechnung der STER lassen sich verschiedene Anteile des Signals, die einen unterschiedlich hohen Grad an Phasenkopplung aufweisen, separat analysieren. Über die Analyse dieser Signalanteile sowie den Residualen des Signals lassen sich weitere Rückschlüsse über die Entstehung des ERP gewinnen.

Ein weiteres Problem der klassischen Methode zur Berechnung evozierter Aktivität liegt in ihrer Anfälligkeit gegenüber "Ausreißerdurchgängen" mit hochamplitudigen Signalanteilen, wie z.B. Bewegungsartefakten. Die STER hingegen ist robuster gegenüber hochamplitudigen Artefakten, da sie auf der Phasenverteilung basiert und die Amplitude bei der Bestimmung der Phasenverteilung eine viel kleinere Rolle spielt. Die Amplitude einer Oszillation beeinflusst nur die Genauigkeit, mit der die Phase bestimmt werden kann. Ein hochamplitudiges Artefakt kann die STER nur dann kontaminieren, wenn das Artefakt zufälligerweise in einem Intervall auftritt, welches erstens eine unimodale Phasenverteilung über die Einzeldurchgänge aufweist und das Artefakt zudem die gleiche Phase aufweist, wie das Maximum der Verteilung,

4.1.2. Die Latenzanalyse

Der hier beschriebene Ansatz, die Latenz oszillatorischer Antworten im TFP zu bestimmen, basierte auf dem Filtern der Signale in 5 Hz überlappenden 15 Hz breiten Frequenzbändern und der anschließenden Anwendung eines drei Sigma Amplitudenschwellenwertkriteriums. Um auszuschließen, dass diese Methode die Latenz in eine bestimmte Richtung verzerrte, wurde sie mit einem artifiziellen Signal getestet.

Die Ergebnisse zeigten, dass durch das zweiseitige Filtern des Signals und die anschließende Anwendung des Amplitudenkriteriums zuverlässig bestimmt werden konnte, ob eine signifikante Oszillation vorlag oder nicht. Zudem zeigten die Ergebnisse, dass die Latenzen mit einer zufrieden stellenden Genauigkeit reproduzierbar bestimmt werden konnten. Insgesamt wurden die Latenzen dahingehend verzerrt, dass langsame Oszillationen längere Latenzen als schnellere Frequenzen aufwiesen. Da die Amplitude der langsamen Oszillationen langsamer ansteigt, als dies bei hochfrequenten Oszillationen der Fall ist und somit die Amplitudenschwelle später überschritten wird, war dieses Ergebnis zu erwarten. Diese Verzerrung der Latenzen sollte in jedem Fall bei der Beurteilung der experimentellen Befunde mit in Betracht gezogen werden.

4.2. Ergebnisse der Datenanalyse

In dieser Arbeit wurden neuronale Antworten auf visuelle Reize an wachen Affen abgeleitet, während diese eine komplexe Visuo-Motor-Integrations-Aufgabe ausführten. Anschließend wurden die evozierten und induzierten Antworten charakterisiert. Die transkortikalen Feldpotentiale, die bei dieser Arbeit analysiert wurden, stammten aus einer Vielzahl simultan abgeleiteter okzipitaler, parietaler und frontaler Areale. Die Amplitudenantwort der ERPs, die Inzidenz evozierter und induzierter Oszillationen, sowie die Latenzen dieser oszillatorischen Antworten wurden anschließend untersucht.

4.2.1. ERPs

Die Berechnung des ERP ist eine klassische Methode, stimulusbezogene Aktivität in analogen Hirnsignalen sichtbar zu machen. Durch das, auf das Erscheinen eines Stimulus bezogene, Aufmitteln der Einzeldurchgänge, wird jene Aktivität sichtbar, die ein festes Phasen- und Latenzverhältnis zum Stimulus aufweist.

4.2.1.1. Analyse der ERP Wellenform

Vergleicht man die in dieser Arbeit abgeleiteten ERP mit den ERP eines humanen EEG (Abb. 45), so fällt auf, dass die Affen ERPs sehr viel variabler ausfielen. Zudem zeigten sich auch in den ERP des TFP die höher frequenten Komponenten deutlicher. Diese beiden Phänomene sind hauptsächlich auf die Ableittechnik zurückzuführen. Die Signale, die mit einem klassischen EEG abgeleitet werden, sind die Summe der Aktivität einer sehr großen Population von Neuronen (ca. 10^7 , (Nunez and Cutillo 1995)). Somit ist dieses Signal im höchsten Maße ein globales Signal. Im Gegensatz dazu ist die neuronale Population, die durch die, in dieser Arbeit benutzten, intrakortikalen Elektroden abgeleitet wurde, klein (ca. 10^5). Dies gilt insbesondere, da bipolare Elektroden benutzt wurden. Bei dieser Art der Elektroden wird ein Differenzsignal zwischen der oberen und unteren Elektrodenspitze abgeleitet. Dies führte dazu, dass die globalen Anteile des Signals, welche an beiden Elektrodenspitzen nahezu gleich stark vorhanden waren, ausgelöscht wurden und ein lokales Signal zur Analyse zur Verfügung stand. Daraus folgt, dass dieses Signal sehr stark von den lokalen neuronalen Netzwerken und deren Aktivität bestimmt wurde, was im Vergleich mit einem EEG zu einem variableren Signal führte. Das Vorhandensein von hoch frequenten Anteilen in den von uns analysierten ERPs ist ebenso durch die Ableitmethodik zu erklären. Neuronales Gewebe wirkt als eine Art Tiefpassfilter, welcher die höher frequenten Komponenten umso stärker

abgeschwächt, je weiter sich der Sensor von der Quelle entfernt befindet (Bedard et al. 2006). Da EEG Elektroden auf der Skalpoberfläche platziert werden und demnach sehr viel weiter von den neuronalen Quellen entfernt sind, als die in dieser Arbeit benutzten Elektroden, die sich in direkter Nähe zu diesen Quellen befanden, filtert das neuronale Gewebe viel weniger hochfrequente Signalanteile aus dem Signal heraus.

In einer Arbeit von Jürgens et al. (Juergens et al. 1999) wurde ein direkter Vergleich zwischen humanem EEG und intrakortikalen Ableitungen beim Affen gezogen. Hier zeigte sich, dass das bei den Affen abgeleitete LFP mehr hochfrequente Anteile enthielt als das menschliche EEG. Da die hochfrequenten Signalanteile im LFP eine Stimulusabhängigkeit zeigten, war gewährleistet, dass es sich um ein biologisches Signal handelte. In der EEG Literatur finden sich generell kaum Hinweise auf hochfrequente (>80 Hz) Oszillationen.

Da das Massensignal EEG hauptsächlich globale Aktivität darstellt und die hier benutzten bipolaren Elektroden hauptsächlich lokale Aktivität ableiteten, liegt die Vermutung nahe, dass die beobachteten hochfrequenten Oszillationen durch lokale Netzwerkaktivität zu Stande kamen.

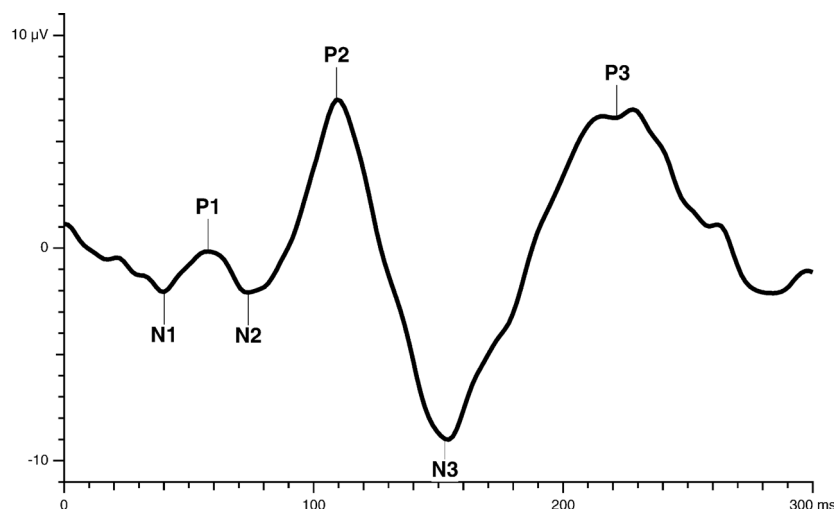


Abb. 45 Bei humanem Probanden durch EEG abgeleitetes visuell evoziertes Potential (Odom et al. 2004)

Kortikale Oszillationen im Allgemeinen, und jene im Gammaband im Speziellen, werden mit höheren Hirnfunktionen in Zusammenhang gebracht (Tallon-Baudry and Bertrand 1999). Aus diesem Grund wurde der Schwerpunkt der Analyse in dieser Arbeit auf die oszillatorischen Komponenten neuronaler Antworten gelegt. Eine Zeit-/Frequenzanalyse der unterschiedlichen ERP-Klassen zeigte, dass, wenn die ERPs durch eine nicht-oszillatorische

Transiente dominiert wurden, sich die Hauptenergie bei knapp 20 Hz befand. ERP, in denen sich oszillatorische Signale fanden, zeigten meist ihre Hauptenergie im Frequenzbereich über 20 Hz. Aus diesem Grund beschränkte sich die Analyse auf den Frequenzbereich 20 Hz und darüber. Somit gingen hauptsächlich die oszillatorischen Anteile des Signals mit in die Analyse ein.

Der erste Schritt bei der Analyse der ERPs bestand in einer einfachen Amplitudenanalyse der Zeitreihe. Dabei wurde ein Schwellenwert gesetzt, der auf der Verteilung der Amplitudenwerte vor dem Beginn der Stimulation basierte. Lag die Aktivität nach dem Stimulus jenseits der ersten oder 99 Perzentile dieser Verteilung, so konnte man von einer signifikanten Veränderung der neuronalen Aktivität durch den visuellen Stimulus ausgehen. Bei den drei Affen wurde ein unterschiedlich großer Anteil an Elektroden gefunden, an denen sich signifikante Aktivität zeigte. Der Anteil schwankte zwischen 35% bei Affe S. und 75% bei Affe B. Dieser unterschiedlich hohe Anteil aktiver Elektroden war nicht weiter verwunderlich, da bei den Affen unterschiedlich viele Elektroden in die einzelnen Areale implantiert wurden. Bei Affe B. waren 64% der Elektroden in visuelle Areale implantiert, bei Affe R. 31% und bei Affe S. nur 13%. Da zwar in allen Arealen evozierte Antworten gefunden wurden, jedoch erwartungsgemäß an den Elektroden in visuellen Arealen häufiger visuell evozierte Aktivität gefunden wurde, erklärt dies die unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens signifikanter Antworten im ERP.

Erstaunlicherweise wurden visuell evozierte Antworten in nicht-visuellen Arealen gefunden. Eine mögliche Erklärung könnte passive Volumenweiterleitung darstellen. Wäre dies der Fall, würde man erwarten, dass die Signale an allen Elektroden zur gleichen Zeit auftauchen, da die passive Weiterleitung instantan erfolgt (Nunez and Cutillo 1995). Die hier abgeleiteten Signale zeigten jedoch unterschiedlich lange Latenzen an den Elektroden. Zudem wurde durch die benutzte Ableitmethodik ein Signal, welches in etwa gleich stark an der oberen und unteren Elektrodespitze auftrat, heraus differenziert und somit nicht aufgezeichnet.

Vielmehr könnte es sich bei dieser Aktivität um die Antworten multimodaler Neuronen handeln. Eine Arbeit von Scheller et al. (Scheller et al. 2007) zeigte durch Ableitungen im auditorischen und visuellen Kortex der Katze, dass es im LFP zu oszillatorischer Aktivität kommen kann, wenn ein Stimulus der jeweils anderen Modalität präsentiert wird. Weiterhin wurde die Stärke der Aktivität davon bestimmt, ob die Stimuli zeitlich kongruent oder inkongruent auftraten. In einer Studie, bei der gleichzeitig ein aufgabenrelevanter taktiler Stimulus und ein aufgabenirrelevanter visueller Stimulus gezeigt

wurde, stellte sich heraus, dass das ERP über dem somatosensorischen Kortex eine größere Amplitude aufwies, wenn der visuelle Stimulus in der Nähe des taktilen Stimulus auftauchte (Sambo and Forster 2009). Auch andere Studien konnten multimodale Eigenschaften des somatosensorischen Kortex (Zhou and Fuster 2000), des Prämotorikortex (Rizzolatti et al. 1981), BA7a und des Motorkortex zeigen (Merchant et al. 2001; Merchant et al. 2004). Somit stützen die hier gezeigten Ergebnisse die Auffassung, dass multimodale Integration in vielen kortikalen Arealen stattfindet und sich in sensorischen Arealen Neuronen befinden, die auf Stimuli in einer anderen Modalität antworten. Das zeigt wiederum, in welchem großem Maße kortikale Areale miteinander in Verbindung stehen.

4.2.1.2. Einfluss von Stimulus Eigenschaften auf das ERP

Um zu klären, inwieweit Bottom-Up Informationsfluss das ERP beeinflusst, wurde die Stimulusabhängigkeit der spektralen Zusammensetzung der ERPs untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Spektren der ERPs der ersten und der zweiten Stimulusperiode verglichen. Vor der ersten Stimulationsperiode war auf dem Monitor einzig der Fixationspunkt zu sehen, so dass durch das Erscheinen des Stimulus eine starke Luminanzänderung im RF der abgeleiteten Neuronen eintrat. Da sich der Stimulus direkt von Anfang an bewegte, beinhaltete der Stimulus in der ersten Stimulationsperiode eine Luminanz- und eine Bewegungskomponente. Nachdem die Affen entsprechend der ersten Stimulation die Hebelbewegung ausgeführt hatten und der Hebel in der richtigen Position angelangt war, änderte sich nur die Bewegungsrichtung oder die Geschwindigkeit des Balkenmusters, die Luminanz jedoch veränderte sich nicht. Damit ergab sich für die zweite Stimulationsperiode nur eine Änderung der Bewegungskomponente. Vergleicht man nun die neuronalen Antworten zwischen diesen beiden Perioden, erklärt sich ein beobachteter Unterschied in der Antwortstärke hauptsächlich aus der Luminanzänderung durch das Erscheinen des Stimulus.

Vergleicht man die Stärke der Antwort zwischen den beiden Stimulationsperioden in den einzelnen Frequenzbändern, so zeigte sich im Alpha- und Betaband ein massiver Unterschied zwischen den Stimulusbedingungen. Die neuronalen Antworten waren im Alpha- und Betaband jeweils stärker in der ersten Stimulusperiode. Somit scheint die Luminanzänderung die Reizkomponente zu sein, die für die Hauptaktivität im Alpha- und Betabereich verantwortlich war. Da diese beiden Frequenzbänder stark durch die Stimulusparameter beeinflusst wurden, lässt sich daraus schließen, dass die Bottom-Up Prozessierung der Stimulusinformation einen starken modulatorischen Einfluss auf diese

beiden Frequenzbänder ausübt. In der Stärke der Delta-, Theta- und Gammabandantwort waren diese unterschiedlichen Stimuluseigenschaften anscheinend nicht repräsentiert, da kein Unterschied in der Antwortstärke zwischen den beiden Stimulusperioden vorlag.

Diese Ergebnisse stehen im Bezug auf die evozierte Gammaantwort aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von Busch et al. (Busch et al. 2004), die zeigten, dass die evozierte Gammabandantwort durch bestimmte Stimulusparameter beeinflusst wird. Die beiden Parameter, die in jener Studie untersucht wurden, waren Größe und Exzentrizität. Diese Parameter beeinflussen die Anzahl der Neuronen, die in visuellen Arealen aktiviert werden, da sich bei beiden die Größe der kortikalen Oberfläche ändert, die direkt an der Verarbeitung der Stimuli beteiligt ist. Je größer ein Stimulus ist, desto mehr rezeptive Felder bedeckt er und desto mehr Neuronen werden aktiviert. Ähnliches gilt für eine Veränderung der Exzentrizität, da der kortikale Vergrößerungsfaktor kleiner wird, je weiter peripherer ein rezeptives Feld liegt. In den hier gezeigten Experimenten wurde jedoch die Größe der aktivierten kortikalen Oberfläche nicht manipuliert. Dies könnte den Unterschied zu den Beobachtungen von Busch et al. (Busch et al. 2004) erklären.

Die Amplitude evozierter Beta- und Gammaoszillationen wird auch durch die räumliche Frequenz eines schwarz-weiß Balkenmusters beeinflusst (Tzelepi et al. 2000). Bei einer höheren räumlichen Frequenz des Balkenmusters zeigen sich stärkere Gammaoszillationen als bei niedrigerer räumlicher Frequenz. Dies lässt sich aber auch durch den Unterschied in der Anzahl aktivierter Neuronen erklären, denn viele Neuronen in den frühen visuellen Arealen antworten auf Kanten in ihren rezeptiven Feldern. Da bei einem Stimulus mit höherer räumlicher Frequenz mehr Kanten über die gleiche Fläche verteilt sind als bei niedriger räumlicher Frequenz, beeinflusst dies direkt die Anzahl der Neuronen die auf den dargebotenen Stimulus antworten. Zudem zeigte diese Studie, dass die Gammaoszillationen durch eine Halbfeld-Stimulation nicht lateralieren, wie es bei den Betaoszillationen der Fall ist, so dass visuell evozierte Gammaoszillationen nur schwach topographisch organisiert scheinen und somit eher einen generalisierten Aspekt der visuellen Prozessierung im Bereich der Fovea widerspiegeln. Betaoszillationen hingegen sind stärker an die sog. N70 Komponente des ERP gekoppelt, spiegeln die Topographie wieder, werden stärker durch die räumliche Frequenz des Stimulus determiniert und scheinen dementsprechend mehr an der Verarbeitung von Stimuluseigenschaften beteiligt zu sein als evozierte Gammaoszillationen. Auch scheinen Stimuluseigenschaften wie z.B. die Stimuluskohärenz visueller Reize nicht die Stärke der evozierten Gammaoszillationen zu beeinflussen (Tallon-Baudry and Bertrand 1999).

Die hier gezeigten Ergebnisse passen demnach gut in das Bild, dass evozierte Betaoszillationen mit der Prozessierung physikalischer Stimulusparameter in Zusammenhang stehen und dass evozierte Gammaoszillationen nicht durch physikalische Eigenschaften des Stimulus beeinflusst werden. Das hier beobachtete unterschiedliche Verhalten von Beta- und Gammaoszillationen weist auf eine funktionelle Dissoziation zwischen diesen beiden Frequenzbändern hin. Die Frage nach der Funktion von evozierten Gammaoszillationen und ihr Verhältnis zu tiefer frequenten evozierten Komponenten bleibt jedoch bestehen und soll im weiteren Verlauf dieser Diskussion eingehender betrachtet werden.

4.2.1.3. Latenzanalyse oszillatorischer Antwortkomponenten im ERP

Die Bestimmung der absoluten Latenz der Oszillationen im ERP ergab kein klares raum-zeitliches Muster für das Auftreten evozierter Oszillationen. Die Latenzen änderten sich zwischen den Arealen und den Frequenzen sehr sprunghaft und ohne eine klare Abfolge der Aktivierung. Der Umstand, dass kein klares raum-zeitliches Muster zu finden war, erklärt sich wahrscheinlich durch die Nachteile, die die Analyse evozierter Oszillationen mit Hilfe der Berechnung der ERPs mit sich brachten. Bildet man das metrische Mittel der Einzeldurchgänge, können einzelne Ausreißer die Amplitude des ERP maßgeblich beeinflussen. Zudem ergibt diese Vorgehensweise nur eine geringe Anzahl von ERPs, die den entsprechenden Analysen unterzogen werden können. Die Analyse der absoluten Latenz kann durch wenige ERPs mit sehr kurzen oder sehr langen Latenzen stark verzerrt werden. Somit kommen bei der Analyse der absoluten Latenz gleich mehrere Dinge zusammen, die die Ergebnisse fragwürdig erscheinen lassen. Wenige aufgemittelte Signale, die, beim Auftreten sehr hoher oder sehr niedriger Latenzen, das Ergebnis der Analyse verzerren können.

Die rangbasierte Analyse der Latenzen ist unempfindlicher gegen Ausreißer der absoluten Latenz, da sie die relative Aktivierungsreihenfolge widerspiegelt. Sie ist aus diesem Grund auch für eine geringere Stichprobenmenge geeignet. Es zeigte sich dementsprechend ein homogeneres Bild der relativen Aktivierungsreihenfolge zwischen den Frequenzen und Arealen. Die Aktivierungsabfolge unterteilte den Frequenzraum in zwei Bereiche: Im oberen Frequenzbereich (> 50 Hz) wurden die okzipitalen Areale früh aktiviert, gefolgt von frontalen und parietalen Arealen. Interpretiert man die Aktivierungsreihenfolge als Indikator für die Richtung des Informationstransfers, so deutet dies daraufhin, dass hochfrequente Oszillationen, die im ERP auftreten, mit FF Verarbeitung im Zusammenhang stehen. Im unteren Frequenzbereich ließ sich ein Trend erkennen, bei dem die parietalen und frontalen

Areale (wobei BA4 eine Ausnahme darstellte) als erstes aktiviert wurden. Erst dann zeigten sich signifikante Oszillationen in den visuellen Arealen. Dieser Aktivierungsgradient spricht für einen Zusammenhang zwischen den niederen Frequenzen evozierter Oszillationen im ERP und einer FB Verarbeitung.

Diese Interpretation der Befunde steht jedoch zunächst im Gegensatz zu den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen, dass niederfrequente Oszillationen durch die Stimuluseigenschaften beeinflusst wurden, Gammaoszillationen jedoch nicht (s.o.). In der Literatur finden sich nur spärliche Hinweise auf den Zusammenhang zwischen FF/FB Verarbeitung und evozierten Betaoszillationen, da sich die meisten Studien, die sich mit niederfrequenten Signalanteilen befassen, nur die negativen und positiven Spitzenamplituden des ERPs analysieren und die Signale nicht in den Frequenzraum transformiert wurden. In einer Arbeit von Tallon-Baudry (Tallon-Baudry et al. 1996) wird in einer Abbildung gezeigt, dass die Amplitude der evozierten 20 – 30 Hz Komponente abhängig davon ist, ob ein illusionäres Dreieck (Kanisa Dreieck), ein echtes Dreieck oder kein Dreieck präsentiert wird (Fig.2), wobei das Kanisa Dreieck die stärkste Antwort und kein Dreieck die schwächste Antwort auslöst. Da sich die physikalischen Stimuluseigenschaften zwischen dem illusionären und dem „Kein-Dreieck“ – Stimulus wenig unterscheiden, liegt die Vermutung nahe, dass Top-Down Einflüsse die Amplitude der Betaoszillationen beeinflusst haben. Leider gehen die Autoren nicht auf diese Beobachtung ein. Gleichzeitige visuelle und auditorische Stimulation verstärken evozierte Betaoszillationen über fronto-zentralen Arealen und dem okzipitalen Kortex (Senkowski et al. 2006). Die Autoren schließen daraus, dass evozierte Betaoszillationen eine wichtige Rolle bei frühen multisensorischen Integrationsprozessen spielen. Da in der hier untersuchten Aufgabe multisensorische Integration eine wichtige Rolle spielt und parietale Areale wichtige Zentren der multisensorischen Integration darstellen, könnte der beobachtete Aktivierungsgradient durch frühe Integrationsprozesse zu erklären sein.

Schließlich hat räumlich-selektive Aufmerksamkeit einen schwach modulatorischen Einfluss auf die Stärke visuell evozierter Betaoszillationen (Alonso-Prieto et al. 2008). Martinez hat zudem gezeigt, dass die Latenz mit der eine Aufmerksamkeitsmodulation des ERP auftritt, in V4 und V2 kürzer ist als in V1 (Martinez et al. 2001). Sie gehen davon aus, dass nicht die Stimulusantwort durch Aufmerksamkeit moduliert wird, sondern dass wieder eintretende visuelle Information aus höher liegenden Arealen für die Modulation verantwortlich ist. Da nur die Wellenform des ERPs analysiert wurde, beziehen sich die

gefundenen Modulationen auf die niederfrequenten Signalanteile und könnten sich demnach im Betafrequenzbereich widerspiegeln.

In auditorischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Amplitude der evozierten Betaoszillationen durch Aufmerksamkeit moduliert wird (Haenschel et al. 2000). Zudem erhöhte sich die Amplitude der Betaoszillationen wenn in einer Reihe gleicher Töne ein andersartiger Ton auftrat (Haenschel et al. 2000). Es finden sich in der aktuellen Literatur also einige Hinweise, die einen Top-Down modulatorischen Einfluss auf evozierte Betaoszillationen nahe legen.

Dementsprechend steht der hier gezeigte Befund mit der Annahme in Einklang, dass die Stärke evozierter Betaoszillationen, durch FB Prozesse moduliert wird. Wie ist diese Schlussfolgerung aber im Hinblick auf die Ergebnisse der ERP Analyse zu verstehen, die gezeigt haben, dass physikalische Parameter des Stimulus einen Einfluss auf die Betaoszillationen in visuellen Arealen haben? Die beobachteten Betaoszillationen treten zuerst in parieto-frontalen Arealen auf, sind aber in den visuellen Arealen durch Stimuluseigenschaften moduliert. Möglicherweise wird in den parieto-zentralen Arealen zunächst die Information über die Stellung der Hand aus den somatosensorischen Bereichen abgefragt. Dieser Prozess setzt die evozierten Oszillationen in besagten Arealen in Gang. Die streng rhythmisierte Aufgabe mit stereotypischem zeitlichen Muster sowie das lange Training der Affen könnte zu einer Kopplung der neuronalen Prozesse an diesen festen zeitlichen Ablauf geführt haben. Bekräftigt wird diese Vermutung durch die Tatsache, dass BA5 an der Verarbeitung zeitlicher Muster (Rhythmus) beteiligt ist (LaMotte and Mountcastle 1979) und die Betaoszillationen dort als erstes Auftreten. Somit wäre der visuelle Stimulus nicht der direkte Auslöser der von uns beobachteten evozierten Betaoszillationen, sondern die feste zeitliche Abfolge der Aufgabe. Um dies zu klären wäre es in zukünftigen Versuchen erforderlich, die zeitliche Struktur variabel zu gestalten.

Betaoszillationen könnten ihren Ursprung in der Interaktion zwischen parietalen Arealen und somatosensorischen Arealen haben, rückwärts durch die kortikale Hierarchie zu den visuellen Arealen gelangen und dort eintreffende visuelle Information in den richtigen Kontext setzen. Die eintreffende Information wird jedoch in den visuellen Arealen stark durch die physikalischen Parameter des Stimulus bestimmt. So erklärt sich auch der Einfluss der Stimulusparameter auf die Stärke der beobachteten Oszillationen. Eine zweite Möglichkeit, das frühe Auftreten visuell evozierter Oszillationen in BA5 zu erklären, wären die thalamischen Eingänge nach Area 5 (Padberg and Krubitzer 2006). Diese transportieren subkortikale somatosensorische, visuelle und motorische Information nach BA5 und könnten

demnach durch ihre Interaktion Auslöser der frühen Betaoszillationen sein, die anschließend, gemäß der oben formulierten Hypothese, rückwärts durch die kortikale Hierarchie bis zu den visuellen Arealen gelangen.

Die Ergebnisse der Latenzgradientanalyse, die einen FF Gradient der hoch frequenten Gammaoszillationen gezeigt haben, scheinen dem hier gezeigten Ergebnis, dass Gammaoszillationen nicht durch Stimuluseigenschaften beeinflusst werden (s.o.) zu widersprechen. Der FF Latenzgradient lässt nämlich auf einen Informationstransfer der Stimuluseigenschaften schließen, was wiederum zu der Annahme führen würde, dass die Stärke der auftretenden Oszillationen physikalische Parameter des Stimulus widerspiegeln. Wie aber schon weiter oben diskutiert wurde, konnte in anderen Arbeiten ebenfalls kein Einfluss der Stimuluseigenschaften auf evozierte Gammaoszillationen gezeigt werden (Pantev et al. 1991; Tallon-Baudry et al. 1996; Tiitinen et al. 1994).

Wie lässt sich aber der hier beobachtete FF Latenzgradient erklären? In einer Konzeptarbeit von Herrmann et al. (Herrmann et al. 2004) wurde vorgeschlagen, dass evozierte Gammaoszillationen die Interaktion zwischen Top-Down und Bottom-Up Prozessen darstellen. Insbesondere scheint der Vergleich zwischen Stimulusinformation und Gedächtnisinhalten eine wichtige Rolle zu spielen. Die Autoren schlagen das sog. „Match-and-Utilization model“ (MuM) vor. Sie vermuten, dass die evozierten Gammaoszillationen die Übereinstimmung zwischen Bottom-Up-Information und Gedächtnisinhalten reflektieren. Da dieser Vergleich aber nur in den Arealen angestellt werden kann, in denen gleichzeitig FF und FB Information eintreffen und Stimulusinformation in FF Richtung transferiert wird, erklärt dies möglicherweise den in dieser Arbeit beobachteten FF Latenzgradienten. Die Amplitude der evozierten Antwort wird im Gegenzug stark durch die Übereinstimmung mit Gedächtnisinhalt bestimmt und weniger durch die physikalischen Stimuluseigenschaften (Herrmann and Bosch 2001). Da in der vorliegenden Arbeit jedoch zwei Stimuli verglichen wurden, die sich in ihren physikalischen Eigenschaften unterschieden, deren Grad an Übereinstimmung mit Gedächtnisinhalten aber gleich war (die Affen waren mit allen Stimuli gleichermaßen vertraut), wurde kein Unterschied in der Stärke der neuronalen Antwort gefunden.

4.2.2. STER

4.2.2.1. Der Einfluss räumlich-selektiver Aufmerksamkeit auf die Auftretenswahrscheinlichkeit oszillatorischer Antworten in der STER

Um festzustellen, ob die STER durch räumlich-selektive Aufmerksamkeit und damit durch Top-Down Prozesse moduliert wird, wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen zwei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen getestet. Den Affen wurden gleichzeitig zwei sinusoidale schwarz-weiß Balkenmuster, die sich in unterschiedliche Richtungen bewegten, präsentiert. Ein Muster lag kontralateral und eines ipsilateral zu den Ableitstellen. In einer Bedingung wurden die Affen durch einen roten Fixationspunkt instruiert die Hebelbewegung auszuführen, die von dem Muster kodierte wurde, welches kontralateral zur Ableitstelle positioniert wurde. Da die Gesichtsfelder überkreuz repräsentiert sind, war dies die Bedingung bei der die Aufmerksamkeit auf dem Bereich lag, der von denjenigen Neuronen verarbeitet wurde von denen abgeleitet wurde. In der zweiten Bedingung wurden die Affen durch einen grünen Fixationspunkt instruiert, die Aufmerksamkeit auf den ipsilateralen visuellen Stimulus zu richten. Anschließend wurde die Inzidenz signifikanter Oszillationen in der STER zwischen diesen beiden Bedingungen verglichen.

Ein Vergleich der absoluten Inzidenz zwischen den einzelnen Arealen wurde nicht durchgeführt, da jeder Affe eine unterschiedliche Anzahl von Elektroden zu dem Gesamtdatenpool eines Areals beisteuerte. Somit stammte in einem Areal die Mehrzahl der Elektroden von dem einen Affen, in einem anderen Areal von einem anderen Affen. Da die Inzidenz sehr stark mit der Detektierbarkeit sowie der Konsistenz der Aktivität über die Durchgänge zusammenhängt, diese beiden Faktoren aber von Individuum zu Individuum unterschiedlich sein können, sollte die Inzidenz nur zwischen unterschiedlichen Bedingungen verglichen werden.

Ausgehend von der Grundhypothese, dass evozierte Oszillationen Stimuluseigenschaften repräsentieren und in FF Richtung transportieren, wurde die Verteilung der Inzidenzen zwischen den beiden Bedingungen verglichen. Ein t-test zeigte der Hypothese entsprechend keinen signifikanten Unterschied ($p > 0.2$) zwischen den beiden Verteilungen. Wie aber Senkowski et al. (Senkowski et al. 2005) gezeigt haben, kann räumlich-selektive Aufmerksamkeit einen unterschiedlich starken Effekt auf die

verschiedenen Frequenzbereiche haben. Aus diesem Grund wurde hier der Einfluss der Aufmerksamkeitsprozesse auf die einzelnen Frequenzbereiche gesondert analysiert. Wie in Tab. 16 zu sehen ist, zeigte sich ein differentieller Einfluss der räumlich-selektiven Aufmerksamkeit auf die STER. In den tieferen Frequenzbereichen zeigte sich eine Abnahme, in den höheren Frequenzen eine Zunahme der Inzidenz, wenn die Aufmerksamkeit auf den kontralateralen Stimulus gerichtet war. Den Ergebnissen dieser Analyse zu Folge hat räumlich-selektive Aufmerksamkeit einen Effekt auf den hohen und den tiefen Frequenzbereich evozierter Oszillationen, jedoch mit umgekehrten Vorzeichen. Dies führte beim Vergleich der Inzidenzverteilungen dazu, dass kein signifikanter Effekt zu finden war. Der Einfluss der räumlich-selektiven Aufmerksamkeit war für die verschiedenen Areale sehr spezifisch (vgl. Tab.16).

In V1 führte räumlich-selektive Aufmerksamkeit zu einer Erhöhung der Inzidenz im gesamten Gammaband, in V2 nur im oberen Gammabereich. Dieser Befund ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Arbeiten, die einen Anstieg der evozierten Oszillationen im Gammabereich durch FB Prozesse gefunden haben (Herrmann et al. 1999; Muller et al. 2001; Tallon-Baudry and Bertrand 1999; Tiitinen et al. 1993). Erklären lässt sich ein Anstieg evozierter Oszillationen durch ein Modell, bei dem Aufmerksamkeit dafür sorgt, dass sensorischer Eingang aus dem Thalamus verstärkt wird und laterale und Feedback Einflüsse vermindert werden (Thiele 2009). Diesem Model nach könnte Aufmerksamkeit zu einer Inhibition des *Nucleus reticularis* im Thalamus (RTN) führen, der seinerseits den Eingang aus der sensorischen Peripherie in den Kortex auf der Stufe des thalamischen Relais Nucleus inhibitorisch kontrolliert. Durch die Inhibition des RTN würden die thalamokortikalen Verbindungen enthemmt. Dies würde zu einer stärkeren Dominanz der sensorischen Eingänge im Kortex führen, was wiederum zu einer verringerten Varianz bzw. einer Erhöhung der Reliabilität zwischen einzelnen Durchgängen führen würde. Zudem könnten durch Aufmerksamkeit die lateralen Verbindungen innerhalb des Kortex gehemmt werden. Im Kortex würde dies die Abhängigkeit der neuronalen Antworten von der sensorischen Peripherie verstärken und zu zeitlich präziseren Antworten zwischen unterschiedlichen Durchgängen führen. Außerdem würde dieser modellhafte Einfluss der Aufmerksamkeit auf die neuronale Verarbeitung durch eine Dekorrelation der Aktivität einer Neuronenpopulation zeigen. Diese beiden Voraussagen des Modells konnten Goard und Dan (Goard and Dan 2009) in einer Studie zeigen, in denen sie den NBM stimulierten und einen Anstieg der Reliabilität sowie eine Dekorrelation der neuronalen Antworten fanden. Somit lässt sich der hier beobachtete Anstieg der evozierten Oszillationen durch Aufmerksamkeit durch eine

Verstärkung des thalamokortikalen Eingangs sowie eine Abschwächung der lateralen Verbindungen erklären.

In V4 jedoch wurde in der vorliegenden Arbeit fast im gesamten untersuchten Frequenzbereich eine Abnahme der Inzidenz evozierter Oszillationen gefunden. In der Literatur findet sich bisher nur eine Arbeit, die intrakortikale evozierte Gammaoszillationen im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit in V4 untersucht (Fries et al. 2001). In dieser Arbeit wurde beschrieben, dass durch Aufmerksamkeit die Amplitude der evozierten Gammaoszillationen vergrößert und der Betaoszillationen erniedrigt wird. Wie kommt es also zu dem Unterschied zwischen den hier beschriebenen Ergebnissen und der Literatur?

Der hier beschriebene Unterschied zwischen V1, V2 und V4 könnte damit zusammenhängen, dass die Stimuli mit einer Exzentrizität von 8° präsentiert wurden. Neuronen in V1 zeigen dort rezeptive Felder mit einer Größe von ungefähr 0.5° , V2 Neuronen mit bis zu 2.5° und V4 Neuronen bis zu 8° (Smith et al. 2001). Somit bedeckt der 2° große Stimulus in V1 das komplette RF, in V2 80% und in V4 nur noch 25% des RF. Der gesamte FF Eingang, den ein Neuron in V2 bzw. V4 erhält ist somit, relativ zu V1 Neuronen, durch einen kleineren Anteil von Neuronen bestimmt, die vom Stimulus selbst getrieben werden und eine präzise Phasenkopplung aufweisen. Der FB Einfluss auf die V4 Neuronen ist demnach relativ zum stimulusgetriebenen, präzise phasengekoppelten Eingang größer und könnte demnach die scharfe Phasenkopplung stören. Da bei der Berechnung der STER in dieser Arbeit nur eine kleine Phasentoleranz zugelassen wurde ($\pm 9^\circ$), könnte dieser Umstand zu einer Abnahme der STER Inzidenz geführt haben. Diese Interpretation wird durch diejenigen Studien gestützt, die zeigen konnten, dass Aufmerksamkeitseffekte auf die neuronale Aktivität in V4 stärker sind als z.B. in V1 (Buffalo et al. 2010; Mehta et al. 2000a; Mehta et al. 2000b).

Folgt man dieser Interpretation, so könnte der Unterschied in V4 zwischen der Studie von Fries et al. (Fries et al. 2001) und der hier vorgelegten Studie dadurch zu erklären sein, dass die STER sehr präzise phasengekoppelte Aktivität repräsentiert und die von Fries et al. analysierten VEPs eine größere Toleranz hinsichtlich der Phasenpräzision zu lassen. Zudem spielen der Stimulus und die Präsentationsposition eine große Rolle. In der Studie von Fries et al. waren die Stimuli auf ca. 3° Exzentrizität platziert und hatten eine Größe von ungefähr $1.5 - 2^\circ$. Da Neuronen in V4 dort rezeptive Felder mit einer Größe von ungefähr $3 - 3.5^\circ$ (Smith et al. 2001) aufweisen, deckte der Stimulus sehr viel mehr vom rezeptiven Feld ab, als in der vorliegenden Studie. Damit war der relative Anteil derjenigen Neuronen, die auf die abgeleiteten Neuronen projizierten und deren Aktivität durch den Stimulus bedingt wurde,

sehr viel größer in der vorliegenden als in der Fries et al. (Fries et al. 2001) Studie. Die Tatsache, dass die rezeptiven Felder nicht komplett abgedeckt wurden, könnte dann auch die geringe Stärke der positiven Modulation erklären (19% median). Eine Möglichkeit, zu testen, ob die weniger präzise phasengekoppelten Oszillationen durch Aufmerksamkeit in V4 positiv moduliert werden, wäre, bei der Berechnung der STER die Anteile aus dem Signal zu entfernen, die ein sehr präzises Phasenverhältnis aufweisen und nur solche in den Zeitraum zurück transformieren die z.B. einen Phasenwinkel zwischen 18 und 45° aufweisen. Eine Analyse dieser Signale in den zwei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen könnte dann zeigen, ob diese „ungenaueren“ Anteile evozierter Aktivität tatsächlich FB Einflüssen ausgesetzt sind.

Die hier vorgeschlagene Erklärung der Inzidenzbefunde der STER in visuellen Arealen lässt sich auch auf die Ergebnisse von DP und BA7a anwenden. Diese parietalen Areale erhalten starke FB Eingänge, die ebenso wie in V4 die präzise Phasenkopplung stören und so zu einer Erniedrigung der STER Inzidenz führen könnten.

Warum aber steigt die Inzidenz der STER in BA5, BA1, BA6 und BA4 an? Einen Teil des Eingangs erhält BA5 aus thalamischen Nuklei (Padberg and Krubitzer 2006) und ist deshalb stark durch den Stimulus determiniert. Demnach könnte die in BA5 beobachtete oszillatorische Aktivität möglicherweise durch thalamokortikale Verbindungen vermittelt werden, daher sehr phasenpräzise sein und die phasengekoppelte Aktivität erklären.

In einem PET Experiment konnte gezeigt werden, dass der superiore posteriore Kortex aktiviert wird, wenn räumlich-selektive Aufmerksamkeit auf ein peripheres Ziel gelenkt wird (Corbetta et al. 1993). Die erhöhte Aktivität zeigte sich in den Bereichen des superioren parietalen Kortex, in dem sich BA5 befindet. Diese Aktivierung zeigte sich jedoch nur, wenn die Aufmerksamkeit auf die Peripherie verschoben wurde, nicht jedoch, wenn sie kontinuierlich auf ein Objekt gerichtet war. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die ersten 512 ms nach dem ersten Auftauchen des Stimulus analysiert. In diesem Zeitfenster wurde die Aufmerksamkeit des Affen vom Fixationspunkt auf das Ziel verschoben. Eine Allokation räumlich-selektiver Aufmerksamkeit auf den peripheren Stimulus könnte dann über ähnliche Mechanismen wie für V1 diskutiert zu einer Amplituden- oder Phasenmodulation der STER geführt haben. Die so verstärkten evozierten Oszillationen könnten daraufhin über direkte Verbindungen von BA5 nach BA1 (Mikula et al. 2007), BA4 und BA6 (Kandel et al. 2000) vermittelt werden und sich in diesen Arealen dann durch erhöhte Inzidenz bemerkbar machen.

4.2.2.2. Latenzanalyse oszillatorischer Antwortkomponenten in der STER

Es wurde die Latenz evozierter oszillatorischer Antworten auf dem Einzeldurchgangsniveau (STER) gemessen, um festzustellen, ob die neuronale Aktivierung einem hierarchisch organisierten sequentiellen Muster folgt.

Ein sehr deutlicher Latenzgradient konnte von den tiefen zu den hohen Frequenzen hin beobachtet werden. Dabei waren die längsten Latenzen in den hohen Frequenzen zu finden. Eine Analyse des Verhältnisses zwischen der Oszillationsdynamik und der Latenz ergab eine negative Korrelation - je weniger Zeit zwischen Übertreten der Schwelle und Erreichen des Maximums der Spindel verstreicht, desto länger ist die Latenz. Da aber zu erwarten wäre, dass eine schnell ansteigende Oszillation den Amplitudenschwellenwert früher erreichen würde als eine langsam ansteigende, lässt sich der Latenzgradient nicht durch eine einfache Änderung des ODM erklären.

Eine Analyse der Korrelation zwischen dem SRV und dem Latenzgradienten über die Frequenzen hinweg ergab in vier Arealen eine signifikante negative Korrelation. Dieser Befund könnte tatsächlich den Anstieg der Latenzen erklären, da ein schlechteres SRV zu einer späteren Überschreitung der Amplitudenschwelle führen kann. Trotzdem ist nicht anzunehmen, dass der beobachtete Latenzgradient durch eine Änderung im SRV zu Stande kam. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass es durchaus Einzeldurchgänge gab, die ein sehr hohes SRV zeigten und trotzdem eine lange Latenz aufwiesen. Außerdem fand sich in BA4 eine positive Korrelation zwischen dem SRV und dem Latenzgradienten, was der Vermutung, dass ein sinkendes SRV für die langen Latenzen in den hohen Frequenzen verantwortlich war, widerspricht.

Die Analyse der absoluten Latenzen sowie des Latenzgradienten zeigte, dass diese in den visuellen Arealen, also V1, V2 und V4, mit nur kleinen zeitlichen Unterschieden am kürzesten waren. Die nächsten Areale, die signifikante Oszillationen aufwiesen, waren die parietalen Areale DP, BA7a und BA5. Anschließend zeigten sich neuronale Antworten in den Prä-/Motor-Arealen BA4 und BA6. Die mit Abstand längsten Latenzen der STER wurden im somatosensorischen Areal BA1 gefunden. Der beschriebene Gradient der absoluten Latenzen reichte von den visuellen Arealen über die parietalen bis hin zu den frontalen Arealen. Eine Analyse des SRV sowie des ODM konnte ausschließen, dass der beobachtete Gradient durch eine systematische Änderung dieser Parameter hervorgerufen wurde. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die STER ein Signal ist, das durch die kortikale Hierarchie in FF Richtung propagiert. Eine Verbindung zwischen evozierten tiefer frequenten oszillatorischen

Antworten und Prozessierung von Stimulusparameter wurde schon im ERP Teil dieser Diskussion beschrieben (s.o.) und stützt die Befunde der STER, die auch im unteren Frequenzbereich einen FF Gradienten aufwies. Zudem machte die Analyse des Einflusses der Stimulusparameter auf Oszillationen im ERP deutlich, dass Betaoszillationen durch physikalische Eigenschaften der Stimuli beeinflusst wurden. Da die STER und das ERP evozierte oszillatorische Phänomene beschreiben und demnach die Ergebnisse vergleichbar sein sollten, überraschte dieser Befund nicht. Der Latenzgradient der niedrigen Oszillationen im ERP und in der STER aber verhielt sich hierzu gegensätzlich. Dem FB Gradienten des ERP stand ein deutlicher FF Gradient der STER gegenüber. Möglicherweise spiegelt dieser Befund die selektivere Auswahl der sehr präzise phasengekoppelten Oszillationen in der STER wieder. Die STER beschränkt sich auf einen Toleranzbereich von $\pm 9^\circ$. Diese sehr präzise Phasenkopplung über die Durchgänge zeigen möglicherweise nur die FF propagierenden Oszillationen. Da sich im ERP auch weniger präzise Oszillationen niederschlagen, welche z.B. FB Einflüsse widerspiegeln, könnten diese im niederfrequenten Bereich das ERP dominieren und zu einem FB Latenzgradienten beitragen.

Im ERP Teil der Diskussion wurden zwei mögliche Erklärungen für einen FB Latenzgradienten, der seinen Ursprung in BA5 hat, diskutiert; thalamische Eingänge nach BA5 oder der stark rhythmisierte Ablauf der Aufgabe und die Rolle von BA5 in der Rhythmusverarbeitung. Da man davon ausgehen kann, dass die thalamischen Eingänge eine hohe Phasenpräzision aufweisen, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese nicht für den beobachteten FB Gradienten verantwortlich waren. Wäre dies nämlich der Fall, wäre auch in der STER ein solcher Gradient zu beobachten gewesen. Dies lässt den Schluss zu, dass für die niederfrequenten Oszillationen, die in BA5 als erstes auftraten, eher der stark rhythmisierte Ablauf der Aufgabe und die Kopplung von BA5 an diesen Ablauf verantwortlich war bzw. diese das ERP dominierten.

Trotzdem ist es möglich, dass, wie bei der Diskussion der STER Inzidenzen vorgeschlagen, thalamokortikale Eingänge nach BA5 für die STER verantwortlich sind. Diese Eingänge wären aber schwächer in ihrer Amplitude als die rhythmusgekoppelten und würden einem FF Gradienten folgen. Betrachtet man jedoch den fließenden Latenzübergang zwischen den abgeleiteten Arealen und die lange Latenz in BA5, ist es wahrscheinlicher, dass die STER tatsächlich von den okzipitalen über die parietalen hin zu den frontalen Arealen propagiert. Eine mögliche Route, die auch durch anatomische Verbindungen gestützt würde, verlief von V1 nach V2 anschließend nach V4, von dort aus nach BA7a und über die Verbindungen von BA7a nach BA5 (Neal et al. 1987). Die Analyse der Aufmerksamkeitsmodulation der

Inzidenz ist aber widersprüchlich zu dieser Interpretation, da Aufmerksamkeit zu einer Abnahme der Inzidenz in V4 führt, jedoch in nahezu allen Frequenzbereichen in BA5 zu einer Zunahme. Würden die evozierten Oszillationen aber über einen V4-BA7a-Weg nach BA5 gelangen, so würde man auch eine Abnahme der Oszillationsstärke in BA5 erwarten. Demnach müssen die Oszillationen in BA5 über einen anderen Weg vermittelt werden. Die thalamischen Eingänge stellen daher den wahrscheinlichsten Kandidaten da. Diese Eingänge müssen aber, wenn sie unabhängig vom dorsalen Pfad sind, zeitlich sehr genau mit der restlichen Verarbeitung abgestimmt sein, um das hier gefundene Bild eines fließenden Latenzgradienten zu erklären. Interessanterweise haben Avanzini et al. (Avanzini et al. 1980) im rostralen Teil von LIC (lateral intermediate complex, pars caudalis), der Verbindungen nach BA5 unterhält (Avendano et al. 1985), somato-visuelle Konvergenzen gefunden, die sehr lange Latenzen aufwiesen. Zudem scheinen LIO (lateral intermediate complex, pars oralis) und die rostro-ventralen Sektoren von LIC an visuo-motor Funktionen beteiligt zu sein (Wilson and Goldberg 1980). Die hier beschriebenen späten STER in BA5 könnten demzufolge über LIO und LIC vermittelt werden, was auch sehr gut zu den beschriebenen multisensorischen Konvergenzen und Visuo-Motor-Funktionen dieser thalamischen Nuklei passen würde.

Trotzdem ist es verwunderlich, dass der FF Gradient in allen Frequenzbändern zu beobachten war. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Latenzgradient über die Frequenzen hinweg. Diese beiden Phänomene lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass die langsameren Oszillationen bei einem Informationstransfer zwischen den Arealen zum Tragen kommen (Kopell et al. 2000) und diese dann die lokalen Prozesse beeinflussen, die sich in höher frequenten Oszillationen manifestieren. Dies würde erklären, warum auch die hochfrequenten Oszillationen einen FF Gradient aufweisen und warum sie mit einer längeren Latenz als die niederfrequenten Oszillationen auftreten.

4.2.3. Induzierte Aktivität

Der in dieser Arbeit benutzte Begriff der induzierten Aktivität bezieht sich auf jegliche oszillatorische Aktivität, die in einem einzelnen Durchgang auftritt. Demnach entspricht dieses Signal der Addition von induzierter (über Durchgänge nicht phasenstabilen) und evozierter (über Durchgänge phasenstabilen) Aktivität. Die Ergebnisse der Inzidenzanalyse der STER und der induzierten Oszillationen haben gezeigt, dass diese beiden Signaltypen unabhängig voneinander auftreten. Da die STER die evozierte Antwort im Einzeldurchgang repräsentiert, bedeutet dies, dass die Amplitude des evozierten Anteils in den meisten

Durchgängen nicht ausreichte, um ein Übertreten der Amplitudenschwelle des unmodifizierten Einzeldurchgangs zu gewährleisten. Daraus resultiert die Annahme, dass die Einzeldurchgangsanalyse tatsächlich fast identisch mit der Analyse rein induzierter Aktivität, wie sie von Galambos (Galambos 1992) definiert wurde, ist.

4.2.3.1. Der Einfluss räumlich-selektiver Aufmerksamkeit auf die Auftretenswahrscheinlichkeit induzierter oszillatorischer Antworten

Die anfängliche Arbeitshypothese dieser Studie ging davon aus, dass induzierte Oszillationen im TFP mit FB Verarbeitung in Zusammenhang stehen. Die Formulierung dieser Hypothese ergab sich aus denjenigen Studien, die zeigen konnten, dass induzierte Oszillationen im Gammabereich durch kognitive Prozesse, wie z.B. Aufmerksamkeit, moduliert wird (Fries et al. 2008; Gruber et al. 1999).

Da Aufmerksamkeit einen klassischen FB Prozess darstellt, der sich leicht durch eine Änderung der Verhaltensanforderung einer Aufgabe manipulieren lässt, wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit von Oszillationen im Einzeldurchgang zwischen zwei unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen verglichen (s. STER). In der ersten Bedingung richtete sich die räumlich-selektive Aufmerksamkeit des Affen auf einen Stimulus der kontralateral zur Ableitstelle lag, in der zweiten Bedingung lag der beachtete verhaltensrelevante Stimulus ipsilateral zur Ableitstelle.

Es konnte gezeigt werden, dass räumlich-selektive Aufmerksamkeit die Inzidenz induzierter Oszillationen erhöhte. Dieser Effekt wurde in allen untersuchten kortikalen Arealen sowie in nahezu allen Frequenzbändern gefunden. Diese Ergebnisse sind im Konsens mit jenen Studien, in denen Aufmerksamkeit induzierte Oszillationen verstärkte (Fries et al. 2008; Gregoriou et al. 2009; Gruber et al. 1999; Muller et al. 2000; Tallon-Baudry et al. 2005) und bestärken die Hypothese, dass durch rhythmische Synchronisation einer Neuronenpopulation die Informationsverarbeitung und/oder die Weiterleitung faszilitiert werden kann. Die vorliegende Studie hebt sich gegenüber den oben genannten Studien insbesondere dadurch ab, dass zum ersten Mal in vielen Arealen gleichzeitig durch intrakortikale Ableitungen ein Effekt der Aufmerksamkeit auf induzierte Gammaoszillationen gezeigt werden konnte. In bisherigen Studien wurden großflächige Ableitungen nur in EEG und MEG Studien durchgeführt, welche eine Modulierung der oszillatorischen Aktivität hauptsächlich in parieto-okzipitalen Arealen zeigten. Mit intrakortikalen Ableitungen ist

dieser Nachweis bisher nur in V1 (Herrero et al. 2008), V4 (Fries et al. 2008; Gregoriou et al. 2009), FEF (Gregoriou et al. 2009), im lateralen okzipitalen Kortex (LO) und im fysiiformen Gyrus im Menschen (Tallon-Baudry et al. 2005) gelungen. Somit erweitert diese Arbeit die Anzahl der Areale, die eine nachweislich aufmerksamkeitsassoziierte Modulation der induzierten Gammaoszillationen zeigen, beträchtlich. Durch den Nachweis, dass induzierte Gammaoszillationen durch Aufmerksamkeit in den beteiligten Arealen moduliert waren, ist die oben genannte Hypothese der Beteiligung induzierter Gammaoszillationen an der aufmerksamkeitsmodulierten Weitergabe von Information, weiter untermauert.

Interessanterweise gibt es zwei Studien, die von einer Abnahme der induzierten Gammaoszillationen durch Aufmerksamkeit berichten. Durch intrakranielle Ableitungen bei Epilepsiepatienten haben Tallon-Baudry et al. (Tallon-Baudry et al. 2005) im lateralen okzipitalen Kortex (wobei noch diskutiert wird, ob es als homolog zum Affen V4 anzusehen ist (Denys et al. 2004; Tootell and Hadjikhani 2001; Zeki 2003)) eine Zunahme der spontanen Gammaoszillationen und eine Abnahme der stimulusinduzierten Gammaoszillationen durch Aufmerksamkeit gefunden. Bei gleichzeitiger Ableitung im fysiiformen Gyrus hingegen wurde eine Zunahme der stimulusinduzierten Gammaoszillationen gefunden, wodurch ein genereller Unterschied in Ableittechnik oder Analyse, als Ursache dieses Ergebnisses auszuschließen ist. Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis dahingehend, dass die Erhöhung der spontanen Gammaoszillationen in der Prästimulusphase durch starke antizipatorische Einflüsse zu Stande kam. Die initialen Gammaoszillationen könnten zu einer sehr viel schnelleren Prozessierung der eintreffenden Stimulusinformation im lateralen okzipitalen Kortex geführt haben. Diese Erhöhung der Verarbeitungsgeschwindigkeit hätte dann wiederum zu einer schnelleren Weitergabe der Information an die nachfolgenden Areale geführt. Dadurch wäre die oszillatorische Aktivität schon kurz nach dem Beginn der Stimulation abgeklungen und hätte in dem, über einen längeren Zeitraum aufsummierten, Frequenzspektrum zu einer Abnahme der Oszillationsamplitude geführt. Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse sprechen jedoch gegen eine solche Interpretation, da die Affen sehr lange auf diese Aufgabe trainiert wurden und dementsprechend der antizipatorische Einfluss auf die Stimulusprozessierung größer gewesen sein müsste, als bei den untrainierten Probanden. Trotzdem konnte ein Anstieg der Inzidenz der induzierten Gammaoszillationen gefunden werden. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurde bei intrakortikalen Ableitungen in V1 ein ähnliches Ergebnis gefunden (Chalk et al. 2010). Räumlich-selektive Aufmerksamkeit führte in dieser Studie zu einer Abnahme der induzierten Oszillationen in einem Bereich von 30 – 50 Hz. Die Autoren interpretieren

ihre Ergebnisse als einen Hinweis darauf, dass Aufmerksamkeit die Zentrum-Umfeld-Interaktion reduziert. In einer anderen Studie aus dem selben Labor konnte nämlich gezeigt werden, dass die Amplitude stimulusinduzierter Oszillationen in V1 umso größer wird, je größer ein Stimulus ist (Gieselmann and Thiele 2008). Da ein großer Stimulus zu verstärkter Zentrum-Umfeld-Interaktion führt, wurde dies dahingehend interpretiert, dass Gammaoszillationen diese Prozesse widerspiegeln und dass eine Abnahme demnach ein Hinweis darauf ist, dass mehr lokale Verarbeitung erfolgt. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der Chalk (Chalk et al. 2010) Studie und der vorliegenden Arbeit lässt sich eventuell mit dem Zeitfenster der Analyse erklären. In der Chalk Studie wurde nämlich das Zeitfenster von 256 bis 512 ms nach dem Stimulus analysiert, welches demnach die frühe stimulusinduzierte Aktivität nicht berücksichtigt. Vergleicht man nun die Latenzen der hier gezeigten Daten, so liegen diese innerhalb der ersten 256 ms. Insofern ist es sehr gut möglich, dass hier zwei völlig unterschiedliche Prozesse untersucht wurden; zum Einen die initiale Stimulusverarbeitung, die sehr stark vom Stimulus getrieben ist. Zum Anderen die so genannte „Sustained Activity“. Zieht man die Tallon-Baudry Studie (Tallon-Baudry et al. 2005) hinzu, in der vermutet wird, dass eine schnellere Verarbeitung durch frühe, verstärkte antizipatorische Gammaoszillationen ausgelöst werden kann, könnte die von Chalk et al. (Chalk et al. 2010) gefundene Reduktion der Gammaoszillationen nach einer initialen Erhöhung liegen. Dies würde dann auch den Unterschied zur vorliegenden Arbeit erklären.

4.2.3.2. Latenzanalyse induzierter Oszillationen

Ein Vergleich der absoluten Latenzen zwischen STER und induzierten Oszillationen wird an dieser Stelle nicht angestellt, da die Behandlung der beiden Einzeldurchgänge völlig verschieden ist und einen starken Einfluss auf die absolute Latenz haben kann. Die relativen Ränge und die Verhältnisse innerhalb der einzelnen Signaltypen lassen sich jedoch problemlos vergleichen.

Ähnlich der STER zeigte auch die absolute Latenz der induzierten Aktivität, dass die niederen Frequenzen (< 50 Hz) in allen abgeleiteten Arealen früher auftraten als die Oszillationen mit höherer Frequenz. Die Analyse des SRV und des ODM zeigte, dass der beobachtete Gradient kein Artefakt einer systematischen Änderung dieser beiden Parameter sein konnte.

Im Gegensatz zur STER fand sich kein fließender Latenzgradient der induzierten Oszillationen zwischen dem unteren und dem oberen Frequenzbereich. Vielmehr teilte die absolute Latenz den analysierten Frequenzbereich in einen oberen und einen unteren Bereich.

Zudem fiel der Unterschied zwischen der kürzesten und der längsten Latenz sehr viel geringer aus (max. 15 ms in V1) als bei der STER (max. 65 ms in V1). Dieser Latenzunterschied zwischen dem oberen und dem unteren Frequenzbereich deutet auf eine funktionelle Teilung hin. Solch eine funktionelle Trennung der Gammaantwort in einen oberen und einen unteren Gammabereich wurde bei Ableitungen über dem Motorkortex gefunden (Brovelli et al. 2005). Die Autoren dieser Studie vermuten, dass die hochfrequente Gammaantwort Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse reflektiert und gegenüber der niederfrequenten Gammaantwort Aufmerksamkeit gegenüber Absicht (Attention vs. Intention) kontrastiert. In einer anderen Studie wurden bei einer auditorischen Kurzzeitgedächtnisaufgabe hochfrequente Gammaoszillationen (90 – 250 Hz) gefunden, welche auftraten, wenn ein Teststimulus mit dem gesuchten Stimulus übereinstimmte (Lenz et al. 2007). Die Autoren schlossen daraus, dass diese hochfrequenten Oszillationen einen Teil des Mechanismus darstellen, welcher Top-Down Modulationen vermittelt, die zur Identifikation des Zielstimulus nötig sind. Wyart and Tallon-Baudry (Wyart and Tallon-Baudry 2008) fanden, dass unterschiedliche Frequenzen im Gammabereich visuelles Bewusstsein (visual awareness) und räumliche Aufmerksamkeit voneinander dissoziieren. Die sog. Mittelfrequenz (mid-frequency) Gammaantwort wurde zwar bei bewusster Wahrnehmung eines visuellen Stimulus erhöht, jedoch nicht durch räumlich-selektive Aufmerksamkeit. Für die hochfrequente Gammaaktivität galt das Gegenteil.

Im Kontext der hier diskutierten Arbeiten lassen die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Resultate vermuten, dass die unterschiedlichen Komponenten des Gammabandes verschiedene physiologische Prozesse repräsentieren oder unterstützen (Buschman and Miller 2007; Vidal et al. 2006).

Die absoluten Latenzen der visuell induzierten Oszillationen zeigten keinen klaren Gradienten zwischen den einzelnen Arealen. Zwar waren die Latenzen in BA7a und DP ein wenig kürzer als in den anderen Arealen, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Insgesamt lag eher eine gleichzeitige Aktivierung aller Areale vor. Die Analyse des relativen Aktivierungsranges deckte einen deutlichen Gradienten von den visuellen Arealen (V1, V2, V4 und DP) hin zu den frontalen Arealen (BA1, BA6, BA4) und dann nach BA7a und BA5 auf. Wie schon weiter oben erwähnt, ist der relative Aktivierungsrang sehr viel unempfindlicher gegenüber Ausreißern und Schwankungen der Latenz zwischen den einzelnen Ableittagen, als das metrische Mittel der absoluten Latenz. Dies erklärt wahrscheinlich die vorliegende Diskrepanz zwischen der Analyse der Ränge und der absoluten Latenz. Interessanterweise sind die Rangunterschiede zwischen den einzelnen

Arealgruppen sehr viel kleiner als es bei der STER der Fall gewesen ist. Der maximale Rangunterschied lag bei den induzierten Oszillationen bei 0,7 (V1 – BA5, 70 – 85 Hz) gegenüber der STER bei 2,1 Rängen (V1 – BA4, 50 – 65 Hz). Dieser sehr viel kleinere Unterschied lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass zwar in den meisten Fällen eine Aktivierung von V1 vor BA5 stattfand, in vielen Fällen aber auch BA5 vor V1 aktiviert war. Eine Erklärung dieses Ergebnisses liefert möglicherweise der kleine absolute Latenzunterschied zwischen der Aktivierung in den Arealen. Wenn nämlich die Aktivierung nahezu gleichzeitig erfolgte, reichten schon kleine Schwankungen im Hintergrundrauschen aus, um frühzeitige Oszillationen mal in dem einen und mal in dem anderen Areal zu detektieren. Somit findet sich zwar ein Aktivierungsgradient von okzipitalen zu frontalen und parietalen Arealen, jedoch ist der Unterschied sehr klein. Aufgrund des nicht existierenden absoluten Latenzgradienten kann man davon ausgehen, dass der Latenzunterschied zwischen dem zuerst (V1) und dem zuletzt (BA5) aktivierten Areal sehr klein war, wahrscheinlich kleiner als 20 – 30 ms. Da die Zeit, mit der Aktionspotentiale von Areal zu Areal propagieren, rund 10 ms beträgt (Nowak and Bullier 1998), kann nicht davon ausgegangen werden, dass hier eine sequentielle Weitergabe von Information vorliegt. Dieser Befund spricht zunächst einmal gegen die Hypothese, dass Aufmerksamkeitsbedingte FB Signale, von ihren Ursprungsarealen aus, rückwärts durch die kortikale Hierarchie weitergegeben werden (Mehta et al. 2000a). Vielmehr sprechen diese Ergebnisse dafür, dass FB Signale von einer gemeinsamen Quelle aus alle beteiligten Areale nahezu gleichzeitig erreichen. Ein passender Kandidat für ein gemeinsames Quellareal, welches bei der Aufmerksamkeitssteuerung beteiligt ist, wäre der *Nucleus basalis Meynert* (NBM) im basalen Vorderhirn. Der NBM weist weit reichende cholinerge Projektionen in den gesamten Kortex auf (Wenk 1997). Diese Projektionen bestehen aus aufgaben- und kontextspezifischen Modulen und zielen auf ausgewählte kortikale Areale (Fournier et al. 2004; Zaborszky 2002). Die Rolle des NBM und des Acetylcholins bei der Aufmerksamkeitssteuerung lässt sich aus den Läsionsstudien im NBM und den, mit der Alzheimer Krankheit in Verbindung stehenden, Aufmerksamkeitsdefiziten deuten, denn diese Defizite sind zum Teil auf eine Dysfunktion des cholinergen Systems zurück zu führen (Nobili and Sannita 1997). Eine andere Studie konnte zeigen, dass durch die Gabe von Physostigmin, einem cholinergen Agonisten, die Leistung von menschlichen Probanden bei einer Aufmerksamkeitsaufgabe gesteigert und durch Gabe von Scopolamin, einem muskarinischem Antagonisten, verringert wird (Furey et al. 2008). Zudem reduziert iontophoretische Applikation von Skopolamin die aufmerksamkeitsbedingte Feuerratensteigerung in V1 (Herrero et al. 2008). Außerdem ist die kortikale

Acetylcholinausschüttung aus dem NBM räumlich und zeitlich präzise genug, um für schnelle Änderungen des Aufmerksamkeitsfokus verantwortlich sein zu können (Gritton et al. 2009; Parikh et al. 2007; Parikh and Sarter 2008) Diese Befunde deuten auf eine wichtige Rolle der cholinergen kortikalen Projektionen des NBM hin. Somit stellt der NBM einen guten Kandidaten dar, der, im Zusammenspiel mit kortiko-kortikalen Rückprojektionen, induzierte Oszillationen hervorrufen bzw. den Verhaltensanforderungen (Aufmerksamkeitssituation) entsprechend modulieren kann (Deco and Thiele 2009; Nelson et al. 2005).

Sowohl in einer theoretischen Arbeit (Olshausen et al. 1993) als auch in einer Grundsatzarbeit (Shipp 2004) wurde vorgeschlagen, dass das *Pulvinar* den Informationsfluss von V1 in die höheren kortikalen Areale steuern könnte. Als ein subkortikaler Nucleus, der über sehr viele Verknüpfungen mit anderen Arealen verfügt (Robinson and Petersen 1992) und Eingang aus dem *superioren colliculus* erhält, von dem bekannt ist, dass er an Aufmerksamkeitssteuerung beteiligt ist (Gattass and Desimone 1996; Posner and Petersen 1990), ist das *Pulvinar* ein guter Kandidat für die hier vorgeschlagene Funktion als Initiator des Aufmerksamkeitsnetzwerkes. Diese Ansicht wird durch einige andere Studien unterstützt, die die Rolle des *Pulvinar* in der Steuerung visueller Aufmerksamkeit und dem Herausfiltern nicht benötigter Information diskutieren (Desimone et al. 1990; Petersen et al. 1987; Rafal and Posner 1987; Robinson and Petersen 1992).

Somit ist es möglich, dass induzierte Oszillationen die Interaktion eines zentralen, an der Aufmerksamkeitssteuerung beteiligten Areals repräsentieren. In diesem Fall wäre es gut möglich, dass die niederfrequenten Oszillationen die, von der CTC-Hypothese (Fries 2005) vermutete, Zeitstruktur vorgeben, in der die Empfänger Areale Kommunikationsfenster aufweisen. Die hochfrequenten Oszillationen hingegen könnten dann die durch Interarealkommunikation angestoßenen lokalen Prozesse widerspiegeln.

Eine weitere Möglichkeit, das fast gleichzeitige Auftreten induzierter Oszillationen zu erklären, wird in einer Arbeit diskutiert, die den Zeitverlauf der Spikeratenmodulation in V1 und FEF während einer Linienverfolgungsaufgabe (Khayat et al. 2009) untersucht hat. Die Autoren fanden, dass die Modulation der Spikerate, die anzeigt, welche der beiden Linien die Ziellinie ist, in V1 und FEF nahezu zeitgleich auftraten. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass Antwortmodulationen in visuellen, parietalen und frontalen Kortizes während aufmerksamsfordernder Aufgaben den kontinuierlichen interarealen Austausch von Information reflektieren. Diese Interaktion zwischen den Kortizes könnte durch das dichte Netzwerk an FF und FB Verbindungen durchaus möglich sein (Van Essen et al. 1991). Diese reziproken Verbindungen zwischen den Kortizes könnten dafür verantwortlich sein,

dass sich das System wie ein sog. "Attractor network" verhält, in dem die verschiedenen Netzwerkknoten Information über das Aufgabenziel und den visuellen Stimulus tragen (Hamker 2005; Usher and Niebur 1996). In einem solchen Netzwerk, würde die Auswahl des verhaltensrelevanten Stimulus in den verschiedenen Stufen des Netzwerks nahezu zeitgleich registriert werden können, wenn das System den "Attractor state" erreicht.

Jedoch gibt es drei Studien, die zeigen konnten, dass die Modulation neuronaler Aktivität durch Aufmerksamkeit einem FB-Latenzgradienten folgt.

Mehta et al. (Mehta et al. 2000a) haben in ihrer Studie modalitätsspezifische Aufmerksamkeit (visuell gegenüber auditorisch) untersucht. Die Modulation der sog. "Current Source Density (CSD)" durch modalitätsspezifische Aufmerksamkeit trat stärker und früher in V4 und IT gegenüber V2 und in V2 wiederum früher und stärker als in V1 und dem LGN auf. In einer kombinierten ERP und fMRI Studie haben Martinez et al. (Martinez et al. 2001) gezeigt, dass sich im über V4 und V3 abgeleiteten ERP als erstes aufmerksamkeitsbedingte Modulationen zeigten und erst anschließend in V1. Schließlich wurde von Buffalo et al. (Buffalo et al. 2010) ein rückwärtsgerichteter Gradient der Feuerratenmodulation von V4 nach V2 und V1 gezeigt. Es stellt sich nun die Frage, wie diese drei Studien mit den hier beschriebenen Ergebnissen in Verbindung zu setzen sind. Zunächst fällt bei der Studie von Buffalo et al. auf, dass die Aufmerksamkeitsmodulation der Feuerrate der Neuronen in V1 ab 860 ms in V2 ab 440 ms und in V4 ab 170 ms signifikant wurde. Diese extrem langen Latenzen machen es unwahrscheinlich, dass V1 oder V2 an dem Auswahlprozess des verhaltensrelevanten Stimulus beteiligt waren. Da die Aufgabe sehr einfach war, kann man davon ausgehen, dass die Auswahl des verhaltensrelevanten Stimulus viel schneller erfolgte. Zudem war der zeitliche Abstand, mit der eine Modulation der Feuerrate zwischen den Arealen auftrat extrem lang. Wenn von einer mittleren Verarbeitungsdauer von 10 ms (Nowak and Bullier 1998) ausgegangen wird, wären die beobachteten Latenzen, selbst unter der Annahme der Verarbeitung eines sehr komplexen Stimulus, welche viel Zeit in Anspruch nehmen würde, um einen Faktor von ungefähr 40 länger. Dies erscheint unter den gegebenen Umständen aber viel zu lang um noch von einer Ausbreitung ("Progression") eines Aufmerksamkeitseffektes sprechen zu können. Es ist sehr fraglich, ob der von Buffalo et al. (Buffalo et al. 2010) beobachtete Effekt in der hier vorliegenden Studie zu tragen kam, da die absoluten Latenzen sehr viel kürzer waren. In der Studie von Martinez et al. (Martinez et al. 2001) hingegen wurde die Amplitudenmodulation des ERPs durch Aufmerksamkeit untersucht. Die Autoren vermuten, dass die späte Aufmerksamkeitsmodulation durch wiedereintretende FB Signale entsteht. Dies wäre

besonders von Bedeutung, wenn mehrere Stimuli innerhalb des RF eines Neurons in V4 liegen, da nur V1, aufgrund der kleineren RFs, in der Lage ist, diese Stimuli differenziell auszuwählen. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch die Latenzen nach dem ersten Auftreten der Oszillationen bestimmt und nicht deren Modulation durch Aufmerksamkeit. Somit könnte sich der Einfluss der Aufmerksamkeit auf die induzierten Oszillationen rückwärts durch die kortikale Hierarchie bewegen. In der Arbeit von Mehta et al. (Mehta et al. 2000a) wurde ein rückwärtsgerichteter Latenzgradient in der Modulation der CSD gefunden. Da dieses Phänomen im Zusammenhang mit modalitätsspezifischer Aufmerksamkeit beobachtet wurde, wäre es möglich, dass diese späte V1 Modulation auf diese besondere Form der Aufmerksamkeit zurück zu führen ist. Möglicherweise kommt es schon vorher in parietalen Arealen zu einer multisensorischen Integration und Bewertung, welche dann rückwärts durch die kortikale Hierarchie gelangt. Eine weitere Erklärung für den Unterschied der Ergebnisse liegt in der Art der Analyse. In der CSD Analyse bestimmen hauptsächlich niederfrequente Transienten das Ergebnis der Analyse. Genau diese niederfrequenten Komponenten wurden jedoch in der vorliegenden Analyse außer Acht gelassen, da vor allem die oszillatorischen Antworten von Interesse waren. Demnach könnte es sein, dass die Oszillationen einen anderen Ursprung und Funktion haben, als die beobachteten CSD Komponenten und es demnach möglich ist, dass diese einen anderen Zeitverlauf aufweisen.

5. Resümee

In der vorliegenden Arbeit wurden neuronale Antworten aus multiplen kortikalen Arealen untersucht. Während der Ableitungen waren die Affen mit der Lösung einer schwierigen visuo-motor-integrations Aufgabe beschäftigt. Das abgeleitete und auf verschiedene Arten analysierte Signal war das sog. transkortikale Feldpotential. Im besonderen Fokus der Analyse standen die oszillatorischen Komponenten dieses Signals und deren räumlich/zeitlichen Aktivitätsmuster. Die analysierten oszillatorischen Antworten wurden in drei unterschiedliche Signalkomponenten unterteilt; das klassische Event related Potential (ERP), die Single Trial Evoked Response (STER) und induzierte Aktivität.

Die Latenzanalyse der niederfrequenten Oszillationen im ERP hat einen Latenzgradienten von parietalen Arealen hin zu frontalen und okzipitalen Arealen gezeigt. Dasjenige Areal, welches als erstes evozierte Antworten im Frequenzbereich bis 50 Hz zeigte, war BA5.

Basierend auf dem anatomischen Verbindungsmuster von BA5 sowie den Verhaltensanforderungen der Aufgabe, lassen sich multisensorische Prozesse als Ursache für die frühe oszillatorische Aktivität vermuten, die ihren Ursprung möglicherweise in den multisensorischen thalamischen Eingängen nach BA5 hat. Die Ergebnisse der multisensorischen Integration könnten dann von Areal zu Areal an die frühen visuellen Areale weitergegeben werden, um dort eintreffende visuelle Information in den richtigen Kontext zu setzen, was wiederum den FB-Latenzgradienten erklären würde.

Die hoch frequenten (60 – 105 Hz) evozierten Gammaoszillationen im ERP zeigten einen FF-Latenzgradienten, waren aber nicht durch Stimulusparameter moduliert. Basierend auf dem Match-and-Utilization-Modell könnte man schlussfolgern, dass sie durch den Vergleich zwischen Gedächtnisinhalten und eintreffender sensorischer Information entstehen. Da dieser Abgleich in strukturell aufeinander folgenden Arealen voranschreitend stattfindet, erklärt sich somit der FF Latenzgradient. Da die Stärke der Oszillationen in diesem Fall durch den Grad der Übereinstimmung und nicht durch die Stimulusparameter bestimmt wurde, konnte keine Amplitudenmodulation der Oszillationen durch verschiedene Stimulusparameter festgestellt werden.

Im Vergleich mit der ERP Analyse, hat die, in dieser Arbeit entwickelte Analyse der STER, ein besseres SRV. Zudem lässt die STER eine Analyse auf dem Einzeldurchgangsniveau zu, was zu einer stärkeren statistischen Aussagekraft führt. Ein

weiterer Vorteil der Analyse der STER gegenüber der Analyse des ERPs ist, dass sie es ermöglicht, einen direkten Vergleich zwischen induzierter und evozierter Aktivität auf dem Einzeldurchgang durchzuführen.

Die Analyse der Aufmerksamkeitsmodulation der Inzidenz der STER lässt zusammenfassend den Schluss zu, dass nahezu das gesamte Frequenzspektrum evozierter Oszillationen durch räumlich-selektive Aufmerksamkeit beeinflusst wird. Im mittleren bis oberen Gammabereich führt räumlich-selektive Aufmerksamkeit hauptsächlich zu einem Anstieg der Auftretenswahrscheinlichkeit. Im Beta2 und unteren Gammabereich hingegen ist die Inzidenz durch Allokation von Aufmerksamkeit reduziert. Diesem generellen Trend steht das visuelle Areal V4 entgegen, in dem sich nahezu im gesamten Frequenzbereich von 20 – 105 Hz eine Reduktion der Inzidenz finden lässt. Dies lässt den Schluss zu, dass in V4 die nicht präzise phasengekoppelten FB Einflüsse stärker sind als die präzise phasengekoppelten FF Einflüsse. Dies führt dann im Massensignal des TFP zu einer Auslöschung der evozierten Anteile. Der Unterschied in der Modulation der evozierten Oszillationen durch Aufmerksamkeit zwischen V1 und V4 lässt sich durch die unterschiedlich große Abdeckung der rezeptiven Felder durch den Stimulus zwischen diesen Arealen erklären. Anders als in V4, wurden die RF der abgeleiteten Neuronen in V1 vollständig durch den Stimulus abgedeckt, da die RF in V1 kleiner sind als in V4. Somit wurde die Aktivität der Neuronen in V1 vollständig durch den Stimulus determiniert. In V4 erhielten die Neuronen einen Großteil ihres Eingangs von Neuronen deren Aktivität nicht durch den Stimulus bestimmt wurde. Demnach könnte der FB Einfluss auf die V4 Neuronen, relativ zum stimulusgetriebenen Einfluss, stärker gewesen sein und die präzise Phasenkopplung der Aktivität an den Stimulus verringern oder sogar völlig aufheben.

Der hier beobachtete FF Latenzgradient der STER über alle Areale hinweg wurde dahingehend interpretiert, dass Stimulusinformation von Areal zu Areal transmittiert wird, wobei die langsameren Oszillationen für den aktuellen Transfer der Information zwischen den Arealen verantwortlich sind und die schnelleren die, von den langsamen Oszillationen angestoßenen, lokalen Prozesse repräsentieren. Die späte signifikante STER Aktivität in BA5 wurde hier als Eingang aus LIC und LIO, thalamische Nuklei die späte visuelle, multisensorische und visuo-motorische Aktivität aufweisen, interpretiert.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass induzierte Aktivität und die STER voneinander unabhängig auftreten können, was wiederum belegt, dass es sich tatsächlich um zwei unterschiedliche Signalkomponenten handelt, die getrennt voneinander analysiert werden können.

Induzierte Gammaoszillationen wurden in allen abgeleiteten Arealen durch räumlich-selektive Aufmerksamkeit verstärkt. Dieser Befund untermauert die gängige Hypothese, dass induzierte Oszillationen an der aufmerksamkeitsmodulierten Interareal-Kommunikation beteiligt sind. Das Auftreten dieses Phänomens in allen abgeleiteten Arealen zeigt, dass es wichtig ist, von mehreren kortikalen Arealen gleichzeitig abzuleiten, um die Ergebnisse in Bezug setzen und dementsprechend richtig interpretieren zu können.

Die Analyse der Auftretenslatenz induzierter Oszillationen hat in allen Arealen einen Latenzunterschied zwischen dem unteren (<50 Hz) und dem oberen (>50 Hz) Gammabereich ergeben. Dies deutet auf eine funktionelle Teilung hin. Mit der Literatur im Einklang steht die Interpretation, dass die langsameren Oszillationen eher an der interarealen Kommunikation beteiligt sind und die höher frequenten Oszillationen die lokale Prozessierung repräsentieren.

Die Tatsache, dass induzierte Gammaoszillationen in allen abgeleiteten Arealen nahezu gleichzeitig auftraten, lässt die Vermutung zu, dass sie ein gemeinsames Ursprungsareal haben. In dieser Arbeit wurden der *nucleus basalis Meynert* und/oder das *Pulvinar* vorgeschlagen, da beide vermutlich eine wichtige Rolle in der Aufmerksamkeitssteuerung spielen. Eine weitere Möglichkeit, die diskutiert wurde, bezieht sich auf die Idee, dass sich die beteiligten kortikalen Areale wie ein "Attractor network" verhalten. Dabei tauschen die Areale solange reziprok Information aus, bis das Netzwerk den sog. "Attractor state" erreicht. Dieser Zeitpunkt wird durch das verstärkte Auftreten von oszillatorischer Aktivität in allen beteiligten Arealen markiert.

Insgesamt haben die Ergebnisse dieser Arbeit gezeigt, dass die Richtung des Informationsflusses im Kortex während eines kognitiven Prozesses durchaus komplexer sein kann, als die Klassifizierung der Prozesse in Top-Down bzw. Bottom-Up vermuten lässt. Aus diesem Grund ist es für das Verständnis kortikaler Prozessierung unerlässlich, von vielen Arealen gleichzeitig abzuleiten. Zudem lassen die unterschiedlichen zeitlichen Muster des oberen und unteren Gammabandes vermuten, dass hier eine funktionelle Trennung vorliegt. Dabei deuten die hier gezeigten Latenzunterschiede an, dass das obere Gammaband eher die intraarealen Prozesse widerspiegelt, wohingegen das untere Gammaband mehr die interareale Kommunikation repräsentiert. Zukünftige Studien werden durch geschickte Manipulation kortikaler Aktivität innerhalb eines Areals und deren Effekt auf andere Areale zeigen müssen, ob diese Interpretation richtig ist. Diese Arbeit hat gezeigt, dass induzierte Oszillationen in nahezu allen an einer bestimmten Aufgabe beteiligten Arealen gleichzeitig auftreten. Dieser Befund stellt das Konzept des umgekehrten Informationsflusses durch die kortikale

Hierarchie in Frage. Vielmehr deutet sich an, dass es zentrale Areale geben muss, die mit vielen Kortexarealen in Verbindung stehen und dort nahezu gleichzeitig eintreffende Stimulusinformation in einen bestimmten Kontext setzen können.

Die neu entwickelte Methode zur Berechnung der STER ermöglicht es, in Zukunft mehr über das Verhältnis induzierter und evozierter Oszillationen zu erfahren. Dabei hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass diese beiden Signaltypen von einander unabhängig sind und einzeln analysiert werden können.

6. Literatur

- Adams MM, Hof PR, Gattass R, Webster MJ, and Ungerleider LG. 2000. Visual cortical projections and chemoarchitecture of macaque monkey pulvinar. *J Comp Neurol* 419(3):377-393.
- Alonso-Prieto E, Palmero-Soler E, Zanow F, Haueisen J, and Matrtinez A. 2008. Brain oscillations evoked during spatial selective attention and their neural correlates: an EEG study. 10th International Conference on Cognitive Neuroscience. Bodrum, Turkey.
- Andersen RA, Asanuma C, Essick G, and Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *The Journal of Comparative Neurology* 296(1):65-113.
- Avanzini G, Broggi G, Franceschetti S, and Spreafico R. 1980. Multisensory convergence and interaction in the pulvinar-lateralis posterior complex of the cat's thalamus. *Neurosci Lett* 19(1):27-32.
- Avendano C, Rausell E, and Reinoso-Suarez F. 1985. Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *J Neurosci* 5(6):1446-1470.
- Baizer JS, Lock TM, and Youakim M. 1997. Projections from the claustrum to the prelunate gyrus in the monkey. *Exp Brain Res* 113(3):564-568.
- Baldeweg T, Spence S, Hirsch SR, and Gruzelier J. 1998. gamma-band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations. *Lancet* 352(9128):620-621.
- Barone P, Batardiere A, Knoblauch K, and Kennedy H. 2000. Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to visual areas V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *J Neurosci* 20(9):3263-3281.
- Baskerville KA, Chang HT, and Herron P. 1993. Topography of cholinergic afferents from the nucleus basalis of Meynert to representational areas of sensorimotor cortices in the rat. *J Comp Neurol* 335(4):552-562.
- Bedard C, Kroger H, and Destexhe A. 2006. Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 73(5 Pt 1):051911.
- Berger H. 1929. Ueber das Electroencephalogramm des Menschen. *Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87:527 - 570.
- Boussaoud D, Ungerleider LG, and Desimone R. 1990. Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J Comp Neurol* 296(3):462-495.
- Brodman K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund ihres Zellenbaues: Barth :Leipzig.
- Brovelli A, Lachaux JP, Kahane P, and Boussaoud D. 2005. High gamma frequency oscillatory activity dissociates attention from intention in the human premotor cortex. *Neuroimage* 28(1):154-164.
- Buffalo EA, Fries P, Landman R, Liang H, and Desimone R. 2010. A backward progression of attentional effects in the ventral stream. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(1):361-365.
- Bullier J. 2001. Integrated model of visual processing. *Brain Research Reviews* 36(2-3):96-107.
- Bullier J, and Nowak LG. 1995. Parallel versus serial processing: new vistas on the distributed organization of the visual system. *Curr Opin Neurobiol* 5(4):497-503.

- Busch NA, Debener S, Kranczioch C, Engel AK, and Herrmann CS. 2004. Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. *ClinNeurophysiol* 115(8):1810-1820.
- Buschman TJ, and Miller EK. 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315(5820):1860-1862.
- Chalk M, Herrero JL, Gieselmann MA, Delicato LS, Gotthardt S, and Thiele A. 2010. Attention and stimulus features modulate gamma frequency oscillations and spike field coherence in V1 Neuron.
- Cohen DA, Prud'homme MJ, and Kalaska JF. 1994. Tactile activity in primate primary somatosensory cortex during active arm movements: correlation with receptive field properties. *J Neurophysiol* 71(1):161-172.
- Cooley JW, and Tukey JW. 1965. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *MathComput* 19:297 - 301.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, and Petersen SE. 1993. A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13(3):1202-1226.
- Crammond DJ, and Kalaska JF. 1996. Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp Brain Res* 108(1):45-61.
- Crutcher MD, and Alexander GE. 1990. Movement-related neuronal activity selectively coding either direction or muscle pattern in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 64(1):151-163.
- De Renzi E. 1982. *Disorders of Space Exploration and Cognition*. New York: Wiley.
- Deco G, and Thiele A. 2009. Attention: oscillations and neuropharmacology. *Eur J Neurosci* 30(3):347-354.
- Denys K, Vanduffel W, Fize D, Nelissen K, Peuskens H, Van Essen D, and Orban GA. 2004. The processing of visual shape in the cerebral cortex of human and nonhuman primates: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 24(10):2551-2565.
- Desimone R, and Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual review of neuroscience* 18:193-222.
- Desimone R, and Schein SJ. 1987. Visual properties of neurons in area V4 of the macaque: sensitivity to stimulus form. *J Neurophysiol* 57(3):835-868.
- Desimone R, Schein SJ, Moran J, and Ungerleider LG. 1985. Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex. *Vision Res* 25(3):441-452.
- Desimone R, Wessinger M, Thomas L, and Schneider W. 1990. Attentional control of visual perception: cortical and subcortical mechanisms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 55:963-971.
- Doty RW. 1983. Nongeniculate afferents to striate cortex in macaques. *J Comp Neurol* 218(2):159-173.
- Dum RP, and Strick PL. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11(3):667-689.
- Ebisch B. 2007. *Studien zur Funktionalität kortikaler Rückprojektionen*. Darmstadt: Technische Universität Darmstadt.
- Eckhorn R. 1994. Oscillatory and non-oscillatory synchronizations in the visual cortex and their possible roles in associations of visual features. *Prog Brain Res* 102:405-426.
- Engel AK, Kreiter AK, Konig P, and Singer W. 1991. Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(14):6048-6052.
- Everitt BJ, and Robbins TW. 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 48:649-684.

- Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, and Paulsen O. 1998. Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* 394(6689):186-189.
- Fitzpatrick D, Lund JS, Schmechel DE, and Towles AC. 1987. Distribution of GABAergic neurons and axon terminals in the macaque striate cortex. *J Comp Neurol* 264(1):73-91.
- Fitzpatrick D, Usrey WM, Schofield BR, and Einstein G. 1994. The sublaminar organization of corticogeniculate neurons in layer 6 of macaque striate cortex. *Vis Neurosci* 11(2):307-315.
- Fourier JBJ. 1822. *Théorie analytique de la chaleur*. Paris.
- Fournier GN, Semba K, and Rasmusson DD. 2004. Modality- and region-specific acetylcholine release in the rat neocortex. *Neuroscience* 126(2):257-262.
- Freund HJ. 1996. Functional organization of the human supplementary motor area and dorsolateral premotor cortex. *Adv Neurol* 70:263-269.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9(10):474-480.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, and Desimone R. 2001. Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention. *Science* 291(5508):1560-1563.
- Fries P, Womelsdorf T, Oostenveld R, and Desimone R. 2008. The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4. *J Neurosci* 28(18):4823-4835.
- Fries W. 1990. Pontine projection from striate and prestriate visual cortex in the macaque monkey: an anterograde study. *Vis Neurosci* 4(3):205-216.
- Fries W, and Distel H. 1983. Large layer VI neurons of monkey striate cortex (Meynert cells) project to the superior colliculus. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 219(1214):53-59.
- Fujisawa S, Amarasingham A, Harrison MT, and Buzsaki G. 2008. Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 11(7):823-833.
- Furey ML, Pietrini P, Haxby JV, and Drevets WC. 2008. Selective effects of cholinergic modulation on task performance during selective attention. *Neuropsychopharmacology* 33(4):913-923.
- Galambos R. 1992. A comparison of certain gamma band (40-Hz) brain rhythms in cat and man. In: Basar E, and Bullock TH, editors. *Induced Rhythms in the Brain*. Boston: Birkhaeuser. p 201 -216.
- Gattass R, and Desimone R. 1996. Responses of cells in the superior colliculus during performance of a spatial attention task in the macaque. *Rev Bras Biol* 56 Su 1 Pt 2:257-279.
- Gerrig R, and Zimbardo PG. 2007. *Psychology and Life*: Allyn & Bacon.
- Gieselmann MA, and Thiele A. 2008. Comparison of spatial integration and surround suppression characteristics in spiking activity and the local field potential in macaque V1. *Eur J Neurosci* 28(3):447-459.
- Girard P, and Bullier J. 1989. Visual Activity in Area-V2 during Reversible Inactivation of Area-17 in the Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology* 62(6):1287-1302.
- Girard P, Salin PA, and Bullier J. 1991. Visual Activity in Areas V3a and V3 during Reversible Inactivation of Area V1 in the Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology* 66(5):1493-1503.
- Girard P, Salin PA, and Bullier J. 1992. Response Selectivity of Neurons in Area-Mt of the Macaque Monkey during Reversible Inactivation of Area-V1. *Journal of Neurophysiology* 67(6):1437-1446.
- Goard M, and Dan Y. 2009. Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nat Neurosci* 12(11):1444-1449.

- Graham J. 1982. Some topographical connections of the striate cortex with subcortical structures in *Macaca fascicularis*. *Exp Brain Res* 47(1):1-14.
- Gray CM, and Singer W. 1989. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(5):1698-1702.
- Greenberg DS, Houweling AR, and Kerr JN. 2008. Population imaging of ongoing neuronal activity in the visual cortex of awake rats. *Nat Neurosci* 11(7):749-751.
- Gregoriou GG, Gotts SJ, Zhou H, and Desimone R. 2009. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science* 324(5931):1207-1210.
- Gritton H, Lee TM, Opp M, and Sarter M. 2009. Cortical cholinergic neurotransmission during REM sleep: combined electrochemical recordings of cholinergic transients and field potentials challenge an old dogma. *SFN*. Chicago.
- Gruber T, Muller MM, Keil A, and Elbert T. 1999. Selective visual-spatial attention alters induced gamma band responses in the human EEG. *ClinNeurophysiol* 110(12):2074-2085.
- Grunewald A, and Skoumbourdis EK. 2004. The Integration of Multiple Stimulus Features by V1 Neurons. *J Neurosci* 24(41):9185-9194.
- Gutierrez C, and Cusick CG. 1997. Area V1 in macaque monkeys projects to multiple histochemically defined subdivisions of the inferior pulvinar complex. *Brain Res* 765(2):349-356.
- Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, and Gruzelier J. 2000. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(13):7645-7650.
- Hamker FH. 2005. The reentry hypothesis: the putative interaction of the frontal eye field, ventrolateral prefrontal cortex, and areas V4, IT for attention and eye movement. *Cereb Cortex* 15(4):431-447.
- Heider B, Jando G, and Siegel RM. 2005. Functional architecture of retinotopy in visual association cortex of behaving monkey. *Cereb Cortex* 15(4):460-478.
- Herrero JL, Roberts MJ, Delicato LS, Gieselmann MA, Dayan P, and Thiele A. 2008. Acetylcholine contributes through muscarinic receptors to attentional modulation in V1. *Nature* 454(7208):1110-1114.
- Herrmann CS, and Bosch V. 2001. Gestalt perception modulates early visual processing. *Neuroreport* 12(5):901-904.
- Herrmann CS, Mecklinger A, and Pfeifer E. 1999. Gamma responses and ERPs in a visual classification task. *ClinNeurophysiol* 110(4):636-642.
- Herrmann CS, Munk MH, and Engel AK. 2004. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 8(8):347-355.
- Hilgetag CC, O'Neill MA, and Young MP. 1996. Indeterminate organization of the visual system. *Science* 271(5250):776-777.
- Hupe JM, James AC, Girard P, Lomber SG, Payne BR, and Bullier J. 2001. Feedback connections act on the early part of the responses in monkey visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 85(1):134-145.
- Hyvarinen J. 1982. Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev* 62(3):1060-1129.
- Ikeda A, Luders HO, Burgess RC, and Shibasaki H. 1992. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. Role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain* 115 (Pt 4):1017-1043.
- James S, Beau C, Klaus W, Marcel S, Robert M, Klaus HO, Konrad K, and Mriganka S. 2007. Dynamics of orientation tuning in cat V1 neurons depend on location within layers and orientation maps. *Frontiers Research Foundation* p.

- Jaspers HH, and Andrews HL. 1938. Electroencephalography. III. Normal differentiation of occipital and precentral regions in man. *ArchNeurologPsychiat* 39:96 - 115.
- Joliot M, Ribary U, and Llinas R. 1994. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *ProcNatlAcadSciUSA* 91(24):11748-11751.
- Juergens E, Guettler A, and Eckhorn R. 1999. Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical- and EEG-potentials, but not in human EEG. *Exp Brain Res* 129(2):247-259.
- Jurgens U. 1984. The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Res* 300(1):63-81.
- Kaas JH. 1993. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann Anat* 175(6):509-518.
- Kalaska JF, and Crammond DJ. 1995. Deciding not to GO: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cereb Cortex* 5(5):410-428.
- Kandel ER, Schwartz HJ, and Jessell TM. 2000. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Karakas S, and Basar E. 1998. Early gamma response is sensory in origin: a conclusion based on cross-comparison of results from multiple experimental paradigms. *International Journal of Psychophysiology* 31(1):13-31.
- Kennedy H, and Bullier J. 1985. A double-labeling investigation of the afferent connectivity to cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Neurosci* 5(10):2815-2830.
- Khayat PS, Pooresmaeili A, and Roelfsema PR. 2009. Time Course of Attentional Modulation in the Frontal Eye Field During Curve Tracing. *J Neurophysiol* 101(4):1813-1822.
- Kiper DC, Fenstemaker SB, and Gegenfurtner KR. 1997. Chromatic properties of neurons in macaque area V2. *Vis Neurosci* 14(6):1061-1072.
- Knierim JJ, and Van Essen DC. 1992. Visual cortex: cartography, connectivity, and concurrent processing. *Curr Opin Neurobiol* 2(2):150-155.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, and Traub RD. 2000. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(4):1867-1872.
- Kristeva-Feige R, Feige B, Makeig S, Ross B, and Elbert T. 1993. Oscillatory brain activity during a motor task. *Neuroreport* 4(12):1291-1294.
- Kurosawa M, Sato A, and Sato Y. 1989. Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases acetylcholine release in the cerebral cortex in rats. *Neurosci Lett* 98(1):45-50.
- Lachica EA, and Casagrande VA. 1992. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology. *J Comp Neurol* 319(1):141-158.
- Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, and Caminiti R. 1995. Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cereb Cortex* 5(5):391-409.
- Lam K, Kakigi R, Kaneoke Y, Naka D, Maeda K, and Suzuki H. 1999. Effects of visual and auditory stimulation on somatosensory evoked magnetic fields. *Clinical Neurophysiology* 110(2):295-304.
- LaMotte RH, and Mountcastle VB. 1979. Disorders in somesthesia following lesions of parietal lobe. *J Neurophysiol* 42(2):400-419.
- Lenz D, Schadow J, Thaerig S, Busch NA, and Herrmann CS. 2007. What's that sound? Matches with auditory long-term memory induce gamma activity in human EEG. *Int J Psychophysiol* 64(1):31-38.

- Levitt JB, Kiper DC, and Movshon JA. 1994. Receptive fields and functional architecture of macaque V2. *J Neurophysiol* 71(6):2517-2542.
- Lewis JW, and Van Essen DC. 2000. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428(1):112-137.
- Li CY, Tanaka M, and Creutzfeldt OD. 1989. Attention and eye movement related activation of neurons in the dorsal prelunate gyrus (area DP). *Brain Res* 496(1-2):307-313.
- Lin LD, and Sessle BJ. 1994. Functional properties of single neurons in the primate face primary somatosensory cortex. III. Modulation of responses to peripheral stimuli during trained orofacial motor behaviors. *J Neurophysiol* 71(6):2401-2413.
- Livingstone MS, and Hubel DH. 1982. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79(19):6098-6101.
- Livingstone MS, and Hubel DH. 1987. Connections between layer 4B of area 17 and the thick cytochrome oxidase stripes of area 18 in the squirrel monkey. *J Neurosci* 7(11):3371-3377.
- Llinas R, and Ribary U. 1993. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(5):2078-2081.
- Luck SJ, Chelazzi L, Hillyard SA, and Desimone R. 1997. Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol* 77(1):24-42.
- Makeig S. 2002. Response: event-related brain dynamics -- unifying brain electrophysiology. *Trends Neurosci* 25(8):390.
- Makeig S, Debener S, Onton J, and Delorme A. 2004. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci* 8(5):204-210.
- Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, and Sejnowski TJ. 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295(5555):690-694.
- Mangun G, Hillyard S, and Luck S. 1993. Electrocortical substrates of visual selective attention. In: Gazzaniga, MS, editor. *The cognitive neurosciences*. Cambridge, London: MIT Press, A Bradford Book.
- Markowitsch HJ, Irle E, and Emmans D. 1987. Cortical and subcortical afferent connections of the squirrel monkey's (lateral) premotor cortex: evidence for visual cortical afferents. *Int J Neurosci* 37(3-4):127-148.
- Martinez A, DiRusso F, Anllo-Vento L, Sereno MI, Buxton RB, and Hillyard SA. 2001. Putting spatial attention on the map: timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas. *Vision Res* 41(10-11):1437-1457.
- Maunsell JH, and van Essen DC. 1983. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 3(12):2563-2586.
- May P, Tiitinen H, Sinkkonen J, and Naatanen R. 1994. Long-term stimulation attenuates the transient 40-Hz response. *Neuroreport* 5(15):1918-1920.
- McGaughy J, Dalley JW, Morrison CH, Everitt BJ, and Robbins TW. 2002. Selective behavioral and neurochemical effects of cholinergic lesions produced by intrabasal ganglia infusions of 192 IgG-saporin on attentional performance in a five-choice serial reaction time task. *J Neurosci* 22(5):1905-1913.
- Mehta AD, Ulbert I, and Schroeder CE. 2000a. Intermodal selective attention in monkeys. I: distribution and timing of effects across visual areas. *Cereb Cortex* 10(4):343-358.
- Mehta AD, Ulbert I, and Schroeder CE. 2000b. Intermodal selective attention in monkeys. II: physiological mechanisms of modulation. *Cereb Cortex* 10(4):359-370.
- Merchant H, Battaglia-Mayer A, and Georgopoulos AP. 2001. Effects of optic flow in motor cortex and area 7a. *J Neurophysiol* 86(4):1937-1954.

- Merchant H, Battaglia-Mayer A, and Georgopoulos AP. 2004. Neural responses in motor cortex and area 7a to real and apparent motion. *Exp Brain Res* 154(3):291-307.
- Mikula S, Trotts I, Stone J, and Jones EG. 2007. Brainmaps.org.
- Mishkin M, and Ungerleider LG. 1982. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res* 6(1):57-77.
- Monosov IE, Trageser JC, and Thompson KG. 2008. Measurements of simultaneously recorded spiking activity and local field potentials suggest that spatial selection emerges in the frontal eye field. *Neuron* 57(4):614-625.
- Moran J, and Desimone R. 1985. Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229(4715):782-784.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, and Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38(4):871-908.
- Muller MM, Gruber T, and Keil A. 2000. Modulation of induced gamma band activity in the human EEG by attention and visual information processing. *IntJPsychophysiol* 38(3):283-299.
- Muller MM, Keil A, Kissler J, and Gruber T. 2001. Suppression of the auditory middle-latency response and evoked gamma-band response in a paired-click paradigm. *Exp Brain Res* 136(4):474-479.
- Murthy VN, and Fetz EE. 1992. Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *ProcNatlAcadSciUSA* 89(12):5670-5674.
- Mushiake H, Inase M, and Tanji J. 1991. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 66(3):705-718.
- Nakamura H, Gattass R, Desimone R, and Ungerleider LG. 1993. The modular organization of projections from areas V1 and V2 to areas V4 and TEO in macaques. *J Neurosci* 13(9):3681-3691.
- Neal JW, Pearson RC, and Powell TP. 1987. The cortico-cortical connections of area 7b, PF, in the parietal lobe of the monkey. *Brain Res* 419(1-2):341-346.
- Nelson CL, Sarter M, and Bruno JP. 2005. Prefrontal cortical modulation of acetylcholine release in posterior parietal cortex. *Neuroscience* 132(2):347-359.
- Nobili L, and Sannita WG. 1997. Cholinergic modulation, visual function and Alzheimer's dementia. *Vision Res* 37(24):3559-3571.
- Nowak LG, and Bullier J. 1998. The Timing of Information Transfer in the Visual System. In: Jones EG, and Peters A, editors. *Cerebral Cortex: Volume 12: Extrastriate Cortex*.
- Nunez PL. 1981. A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: ii--experimental support of theory. *IEEE Trans Biomed Eng* 28(3):281-288.
- Nunez PL, and Cutillo BA. 1995. *Neocortical Dynamics and Human ECG Rhythms*. Oxford: Oxford University Press.
- Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE, and Vaegan. 2004. Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol* 108(2):115-123.
- Ogren M, and Hendrickson A. 1976. Pathways between striate cortex and subcortical regions in *Macaca mulatta* and *Saimiri sciureus*: evidence for a reciprocal pulvinar connection. *Exp Neurol* 53(3):780-800.
- Olshausen BA, Anderson CH, and Van Essen DC. 1993. A neurobiological model of visual attention and invariant pattern recognition based on dynamic routing of information. *J Neurosci* 13(11):4700-4719.
- Padberg J, and Krubitzer L. 2006. Thalamocortical connections of anterior and posterior parietal cortical areas in New World titi monkeys. *J Comp Neurol* 497(3):416-435.
- Pantev C, Makeig S, Hoke M, Galambos R, Hampson S, and Gallen C. 1991. Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(20):8996-9000.

- Parikh V, Kozak R, Martinez V, and Sarter M. 2007. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron* 56(1):141-154.
- Parikh V, and Sarter M. 2008. Cholinergic mediation of attention: contributions of phasic and tonic increases in prefrontal cholinergic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1129:225-235.
- Pasupathy A, and Connor CE. 2001. Shape Representation in Area V4: Position-Specific Tuning for Boundary Conformation. *J Neurophysiol* 86(5):2505-2519.
- Pearson RCA, and Powell TPS. 1978. The Cortico-Cortical Connections to Area 5 of the Parietal Lobe from the Primary Somatic Sensory Cortex of the Monkey. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 200(1138):103-108.
- Penny WD, Kiebel SJ, Kilner JM, and Rugg MD. 2002. Event-related brain dynamics. *Trends Neurosci* 25(8):387-389.
- Perenin MT, and Vighetto A. 1988. Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain* 111 (Pt 3):643-674.
- Perkel DJ, Bullier J, and Kennedy H. 1986. Topography of the afferent connectivity of area 17 in the macaque monkey: a double-labelling study. *J Comp Neurol* 253(3):374-402.
- Pestilli F, and Carrasco M. 2005. Attention enhances contrast sensitivity at cued and impairs it at uncued locations. *Vision Res* 45(14):1867-1875.
- Petersen SE, Robinson DL, and Morris JD. 1987. Contributions of the pulvinar to visual spatial attention. *Neuropsychologia* 25(1A):97-105.
- Picard N, and Strick PL. 2001. Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology* 11(6):663-672.
- Posner MI, and Petersen SE. 1990. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience* 13:25-42.
- Pulvermuller F, Eulitz C, Pantev C, Mohr B, Feige B, Lutzenberger W, Elbert T, and Birbaumer N. 1996. High-frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 98(1):76-85.
- Qiu FT, and von der Heydt R. 2005. Figure and ground in the visual cortex: v2 combines stereoscopic cues with gestalt rules. *Neuron* 47(1):155-166.
- Rafal RD, and Posner MI. 1987. Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(20):7349-7353.
- Raiguel SE, Xiao DK, Marcar VL, and Orban GA. 1999. Response latency of macaque area MT/V5 neurons and its relationship to stimulus parameters. *J Neurophysiol* 82(4):1944-1956.
- Rezak M, and Benevento LA. 1979. A comparison of the organization of the projections of the dorsal lateral geniculate nucleus, the inferior pulvinar and adjacent lateral pulvinar to primary visual cortex (area 17) in the macaque monkey. *Brain Res* 167(1):19-40.
- Ribary U, Ioannides AA, Singh KD, Hasson R, Bolton JP, Lado F, Mogilner A, and Llinas R. 1991. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(24):11037-11041.
- Rizzolatti G, Scandolara C, Matelli M, and Gentilucci M. 1981. Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behav Brain Res* 2(2):147-163.
- Robbins TW. 1997. Arousal systems and attentional processes. *Biol Psychol* 45(1-3):57-71.
- Robinson DL, and Petersen SE. 1992. The pulvinar and visual salience. *Trends Neurosci* 15(4):127-132.
- Rockland KS, Saleem KS, and Tanaka K. 1994. Divergent feedback connections from areas V4 and TEO in the macaque. *Vis Neurosci* 11(3):579-600.
- Rockland KS, and Van Hoesen GW. 1994. Direct temporal-occipital feedback connections to striate cortex (V1) in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 4(3):300-313.

- Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, and Varela FJ. 1999. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397(6718):430-433.
- Roelfsema PR, Lamme VA, and Spekreijse H. 1998. Object-based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. *Nature* 395(6700):376-381.
- Sambo CF, and Forster B. 2009. An ERP Investigation on Visuotactile Interactions in Peripersonal and Extrapersonal Space: Evidence for the Spatial Rule. *Journal of Cognitive Neuroscience* 21(8):1550-1559.
- Sarter M, and Bruno JP. 1997. Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev* 23(1-2):28-46.
- Sarter M, Nelson CL, and Bruno JP. 2005. Cortical cholinergic transmission and cortical information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31(1):117-138.
- Sarter M, Parikh V, and Howe WM. 2009. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat Rev Neurosci* 10(5):383-390.
- Sato T, Murthy A, Thompson KG, and Schall JD. 2001. Search efficiency but not response interference affects visual selection in frontal eye field. *Neuron* 30(2):583-591.
- Sceniak MP, Hawken MJ, and Shapley R. 2002. Contrast-Dependent Changes in Spatial Frequency Tuning of Macaque V1 Neurons: Effects of a Changing Receptive Field Size. *J Neurophysiol* 88(3):1363-1373.
- Scheller B, Gotthardt S, Maas C, and Munk MHJ. 2007. Sensitivity of evoked and induced gamma oscillations to crossmodal interactions in cat visual and auditory cortex. *SFN San Diego*.
- Senkowski D, Molholm S, Gomez-Ramirez M, and Foxe JJ. 2006. Oscillatory beta activity predicts response speed during a multisensory audiovisual reaction time task: a high-density electrical mapping study. *Cereb Cortex* 16(11):1556-1565.
- Senkowski D, Rottger S, Grimm S, Foxe JJ, and Herrmann CS. 2005. Kanizsa subjective figures capture visual spatial attention: evidence from electrophysiological and behavioral data. *Neuropsychologia* 43(6):872-886.
- Seriès P, Lorenceau J, and Frégnac Y. 2003. The "silent" surround of V1 receptive fields: theory and experiments. *Journal of Physiology-Paris* 97(4-6):453-474.
- Shah AS, Bressler SL, Knuth KH, Ding M, Mehta AD, Ulbert I, and Schroeder CE. 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb Cortex* 14(5):476-483.
- Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends Cogn Sci* 8(5):223-230.
- Siegel M, Donner TH, Oostenveld R, Fries P, and Engel AK. 2008. Neuronal Synchronization along the Dorsal Visual Pathway Reflects the Focus of Spatial Attention. *Neuron* 60(4):709-719.
- Singer W, and Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual review of neuroscience* 18:555-586.
- Smith AT, Singh KD, Williams AL, and Greenlee MW. 2001. Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex. *Cereb Cortex* 11(12):1182-1190.
- Snyder LH, Grieve KL, Brotchie P, and Andersen RA. 1998. Separate body- and world-referenced representations of visual space in parietal cortex. *Nature* 394(6696):887-891.
- Sokolov A, Lutzenberger W, Pavlova M, Preissl H, Braun C, and Birbaumer N. 1999. Gamma-band MEG activity to coherent motion depends on task-driven attention. *Neuroreport* 10(10):1997-2000.
- Spitzer H, Desimone R, and Moran J. 1988. Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. *Science* 240(4850):338-340.

- Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Hsiao SS, Johnson KO, and Niebur E. 2000. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404(6774):187-190.
- Sur M, Nelson RJ, and Kaas JH. 1982. Representations of the body surface in cortical areas 3b and 1 of squirrel monkeys: comparisons with other primates. *J Comp Neurol* 211(2):177-192.
- Suzuki W, Saleem KS, and Tanaka K. 2000. Divergent backward projections from the anterior part of the inferotemporal cortex (area TE) in the macaque. *J Comp Neurol* 422(2):206-228.
- Tallon-Baudry C, and Bertrand O. 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences* 3(4):151-162.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, and Pernier J. 1997a. Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *J Neurosci* 17(2):722-734.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, and Pernier J. 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16(13):4240-4249.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Henaff MA, Isnard J, and Fischer C. 2005. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex* 15(5):654-662.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, and Pernier J. 1998. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 18(11):4244-4254.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Wienbruch C, Ross B, and Pantev C. 1997b. Combined EEG and MEG recordings of visual 40 Hz responses to illusory triangles in human. *Neuroreport* 8(5):1103-1107.
- Tallon C, Bertrand O, Bouchet P, and Pernier J. 1995. Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *Eur J Neurosci* 7(6):1285-1291.
- Tanaka M, Lindsley E, Lausmann S, and Creutzfeldt OD. 1990. Afferent connections of the prelunate visual association cortex (areas V4 and DP). *Anat Embryol (Berl)* 181(1):19-30.
- Thiele A. 2009. Optimizing brain processing. *Nat Neurosci* 12(11):1359-1360.
- Thompson KG, Bichot NP, and Schall JD. 1997. Dissociation of visual discrimination from saccade programming in macaque frontal eye field. *J Neurophysiol* 77(2):1046-1050.
- Thompson KG, Hanes DP, Bichot NP, and Schall JD. 1996. Perceptual and motor processing stages identified in the activity of macaque frontal eye field neurons during visual search. *J Neurophysiol* 76(6):4040-4055.
- Thompson KG, and Schall JD. 2000. Antecedents and correlates of visual detection and awareness in macaque prefrontal cortex. *Vision Res* 40(10-12):1523-1538.
- Tiesinga P, and Sejnowski TJ. 2009. Cortical Enlightenment: Are Attentional Gamma Oscillations Driven by ING or PING? *Neuron* 63(6):727-732.
- Tiesinga PH, and Jose JV. 2000. Robust gamma oscillations in networks of inhibitory hippocampal interneurons. *Network* 11(1):1-23.
- Tiitinen H, Sinkkonen J, May P, and Naatanen R. 1994. The auditory transient 40-Hz response is insensitive to changes in stimulus features. *Neuroreport* 6(1):190-192.
- Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, and Naatanen R. 1993. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364(6432):59-60.
- Tootell RB, and Hadjikhani N. 2001. Where is 'dorsal V4' in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence. *Cereb Cortex* 11(4):298-311.

- Tootell RB, Silverman MS, De Valois RL, and Jacobs GH. 1983. Functional organization of the second cortical visual area in primates. *Science* 220(4598):737-739.
- Tzelepi A, Bezerianos T, and Bodis-Wollner I. 2000. Functional properties of sub-bands of oscillatory brain waves to pattern visual stimulation in man. *Clin Neurophysiol* 111(2):259-269.
- Ungerleider LG, and Desimone R. 1986a. Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J Comp Neurol* 248(2):190-222.
- Ungerleider LG, and Desimone R. 1986b. Projections to the superior temporal sulcus from the central and peripheral field representations of V1 and V2. *J Comp Neurol* 248(2):147-163.
- Ungerleider LG, Galkin TW, Desimone R, and Gattass R. 2008. Cortical connections of area V4 in the macaque. *Cereb Cortex* 18(3):477-499.
- Usher M, and Niebur E. 1996. Modeling the temporal dynamics of IT neurons in visual search: A mechanism for top-down selective attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8(4):311-327.
- Van Essen DC, Felleman DJ, Deyoe EA, and Knierim JJ. 1991. Probing the Primate Visual-Cortex - Pathways and Perspectives. *From Pigments to Perception* 203:227-237 485.
- Van Vreeswijk C, Abbott LF, and Ermentrout GB. 1994. When inhibition not excitation synchronizes neural firing. *J Comput Neurosci* 1(4):313-321.
- Vidal JR, Chaumon M, O'Regan JK, and Tallon-Baudry C. 2006. Visual grouping and the focusing of attention induce gamma-band oscillations at different frequencies in human magnetoencephalogram signals. *J Cogn Neurosci* 18(11):1850-1862.
- Vogt C, and Vogt O. 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* (25 (1919)):279-462.
- von Stein A, and Sarnthein J. 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *IntJPsychophysiol* 38(3):301-313.
- Walter WG. 1936. The location of cerebral tumors by electroencephalography. *Lancet* 2:305 - 308.
- Walter WG. 1953. *The living Brain*. New York: Norton.
- Wang XJ, and Buzsaki G. 1996. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16(20):6402-6413.
- Wannier TMJ, Maier MA, and Hepp-Reymond M-C. 1989. Responses of motor cortex neurons to visual stimulation in the alert monkey. *Neuroscience Letters* 98(1):63-68.
- Ward A, Peden JK, and Sugar O. 1946. Cortico-Cortical Connections in the Monkey with special reference to Area 6. *J Neurophysiol* (9):421-469
- Wenk GL. 1997. The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress. *Neurobiol Learn Mem* 67(2):85-95.
- Whittington MA, Traub RD, and Jefferys JG. 1995. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373(6515):612-615.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, and Buhl EH. 2000. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 38(3):315-336.
- Wilson JS, and Goldberg SJ. 1980. Inputs of the pulvinar and lateral posterior nucleus into the abducens nucleus of the cat. *Exp Neurol* 68(1):72-86.
- Wyart V, and Tallon-Baudry C. 2008. Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *J Neurosci* 28(10):2667-2679.
- Xu W-F, Shen Z-M, and Li C-Y. 2005. Spatial Phase Sensitivity of V1 Neurons in Alert Monkey. *Cereb Cortex* 15(11):1697-1702.

- Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, and Lissner J. 1995. Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 195(1):23-29.
- Zaborszky L. 2002. The modular organization of brain systems. Basal forebrain: the last frontier. *Prog Brain Res* 136:359-372.
- Zeki S. 2003. Improbable areas in the visual brain. *Trends Neurosci* 26(1):23-26.
- Zhou YD, and Fuster JM. 2000. Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(17):9777-9782.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei all jenen Menschen bedanken, die einen Teil des Weges der schließlich zu dieser Arbeit führte mit mir gemeinsam gegangen sind und ohne deren Hilfe und Unterstützung ich diese Arbeit hätte niemals anfertigen können.

Besonders möchte ich mich für die Betreuung und viele lehrreiche Stunden bei Dr. Matthias Munk bedanken. Er hat mir in meiner Zeit am Max-Planck-Institut immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und mir genügend Freiräume gelassen, um meine eigenen Ideen entwickeln zu können. Bei Professor Dr. Wolf Singer möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken meine Doktorarbeit in seiner Abteilung anfertigen zu können und meine ersten internationalen Erfahrungen zu sammeln. Professor Dr. Ralf Galuske möchte ich für die Unterstützung danken die ich von ihm während meiner Zeit am MPI und danach erhalten habe. Bedanken möchte ich mich auch besonders bei Dr. Boris Ebisch, der mir, wenn es mal wieder gehakt hat, immer wieder auf die Sprünge geholfen hat. Das galt für den wissenschaftlichen wie den privaten Bereich. Zudem möchte ich ihm für das Korrekturlesen dieser Arbeit danken. Ebenso möchte ich mich bei Thomas Wunderle bedanken, mit dem es sich herrlich über Fouriertransformationen diskutieren ließ. Außerdem war er ein wichtiger Teil des sozialen Lebens im Schwanheimer-MPI-Wohnviertel. Bei Evi Scheibinger möchte ich mich für einige histologische Arbeiten und viele Elektroden bedanken. Und dafür, dass sie häufig ein offenes Ohr für meine Sorgen hatte. Hanka Klon-Lipok möchte ich ganz herzlich für die vielen Stunden Affentraining und OP-Assistenz danken. Frau Dr. Christiane Kiefert und den Mitarbeitern des Tierhauses möchte ich mich für die gute Betreuung unserer Versuchstiere danken. Den Mitarbeitern der mechanischen Werkstatt möchte ich für die vielen "Sonderbestellungen" danken die immer zuverlässig bearbeitet wurden. Der EDV Abteilung möchte ich für das Vertrauen danken, dass sie in mich gesetzt haben und mir einen "Superuser-Account" zugestanden haben.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Ursula danken, die in der ganzen Zeit der Doktorarbeit zu mir gestanden und mich immer wieder unterstützt hat. Ich möchte Ihr dafür danken, dass Sie Verständnis dafür hatte, wenn wir uns mal wieder ein Wochenende nicht sehen konnten, da noch eine Analyse fertig zu programmieren war.

Meinen Eltern aber danke ich ganz besonders, da Sie mir das Studium ermöglichten und mich bei diesem Werdegang immer unterstützt und mich in dem bekräftigt haben, was ich getan habe.

Lebenslauf

Name: Sascha Gotthardt
Geburtsort: Köln
Geburtsdatum: 22.04.1977

Schulausbildung:

08/1983 - 06/1987 Katholische Grundschule Köln-Bocklemünd-Mengenich
08/1987 - 04/1997 Gymnasium Köln-Pesch

Zivildienst:

07/1997 - 04/1998 Verwaltungsassistent beim Arbeiter-Samariter-Bund-Nordrhein-Westfalen

Universitäre/berufliche Laufbahn:

10/1998 - 09/2000 Biologiestudium (Diplom) an der Philipps-University, Marburg
10/2000 - 10/2002 Advanced study period of Biology (Diploma) at the Philipps-University, Marburg
11/2002 - 08/2003 Diplomarbeit mit dem Titel:
„Charakterisierung von visuellen Interneuronen im Bereich des Zentralkomplexes der Wüstenheuschrecke Schistocerca gregaria“
08/2003 Abschluss Diplom-Biologe
10/2003/ - 05/2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Hirnforschung
06/2004/ - 07/2008 Promotionsarbeit:
"Neurophysiologische Studien zu raum-zeitlichen Mustern induzierter und evozierter Oszillationen"
am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt
07/2008 - 11/2008 Doktorand am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen, Abteilung Physiologie kognitiver Prozesse
03/2009 - Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Eidesstattliche Erklärung

Hierdurch erkläre ich an Eides Statt, dass ich bisher noch keinen Promotionsversuch unternommen habe.

Datum:

.....

(Sascha Gotthardt)